

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2018/782 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**της 29ης Μαΐου 2018****για τον καθορισμό των μεθοδολογικών αρχών της εκτίμησης του κινδύνου και των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου που αναφέρονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009****(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)**

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 13 παράγραφος 2 στοιχείο α),

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 470/2009 προβλέπει ότι, εκτός των περιπτώσεων στις οποίες εφαρμόζεται η διαδικασία του Codex Alimentarius, για κάθε φαρμακολογικά δραστική ουσία προοριζόμενη για χρήση στην Ένωση σε κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία χορηγούνται σε ζώα παραγωγής τροφίμων απαιτείται γνωμοδότηση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων («Οργανισμός») σχετικά με τα ανώτατα όρια καταλοίπων («ΑΟΚ») των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ή προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικά φάρμακα. Η γνωμοδότηση του Οργανισμού θα πρέπει να συνίσταται σε επιστημονική εκτίμηση του κινδύνου και σε συστάσεις για τη διαχείριση του κινδύνου.
- (2) Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 470/2009 εξουσιοδοτεί την Επιτροπή να θεσπίζει μέτρα για τον καθορισμό των μεθοδολογικών αρχών της εκτίμησης του κινδύνου και των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου όσον αφορά τον καθορισμό των ΑΟΚ των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών.
- (3) Για να εξασφαλιστεί ασφάλεια δικαίου, σαφήνεια και προβλεψιμότητα όσον αφορά τη διαδικασία καθορισμού των ΑΟΚ, είναι σκόπιμο να προβλεφθούν στον παρόντα κανονισμό τα κριτήρια βάσει των οποίων ο Οργανισμός αξιολογεί τις αιτήσεις.
- (4) Οι μεθοδολογικές αρχές της εκτίμησης του κινδύνου και των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου θα πρέπει να αποσκοπούν στην εξασφάλιση υψηλού επιπέδου προστασίας της υγείας του ανθρώπου και, παράλληλα, να διασφαλίζουν ότι η υγεία του ανθρώπου, η υγεία των ζώων και η καλή διαβίωση των ζώων δεν επηρεάζονται αρνητικά από την έλλειψη διαθεσιμότητας κατάλληλων κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (5) Λαμβανομένων υπόψη των απαιτήσεων που ορίζονται στο άρθρο 6 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009, θα πρέπει να θεσπιστούν στον παρόντα κανονισμό οι λεπτομερείς κανόνες για τις μεθοδολογικές αρχές που θα διέπουν το τμήμα της γνωμοδότησης του Οργανισμού που αφορά την επιστημονική εκτίμηση του κινδύνου.
- (6) Λαμβανομένων υπόψη των απαιτήσεων που ορίζονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009, θα πρέπει να θεσπιστούν στον παρόντα κανονισμό οι λεπτομερείς κανόνες για τις μεθοδολογικές αρχές που θα διέπουν το τμήμα της γνωμοδότησης του Οργανισμού που αφορά τις συστάσεις για τη διαχείριση του κινδύνου. Στις συστάσεις για τη διαχείριση του κινδύνου, ο Οργανισμός υποχρεούται επίσης να λαμβάνει υπόψη τη διαθεσιμότητα εναλλακτικών ουσιών καθώς και άλλους θεμιτούς παράγοντες, όπως οι τεχνολογικές πτυχές της παραγωγής τροφίμων και ζωοτροφών ή η δυνατότητα διενέργειας ελέγχων. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να θεσπιστούν κανόνες σχετικά με την υποχρέωση αυτή.
- (7) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής κτηνιατρικών φαρμάκων,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Αντικείμενο

1. Ο παρών κανονισμός θεσπίζει τις μεθοδολογικές αρχές της επιστημονικής εκτίμησης του κινδύνου και των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου που αναφέρονται στα άρθρα 6 και 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και οι οποίες πρέπει να εφαρμόζονται από τον Οργανισμό κατά την εκπόνηση γνωμοδοτήσεων σχετικά με τα ΑΟΚ των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών που είναι δυνατόν να επιτρέπονται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, σύμφωνα με τον εν λόγω κανονισμό.

⁽¹⁾ ΕΕ L 152 της 16.6.2009, σ. 11.

2. Οι μεθοδολογικές αρχές της επιστημονικής εκτίμησης του κινδύνου παρατίθενται στο παράρτημα I.
3. Οι μεθοδολογικές αρχές των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου παρατίθενται στο παράρτημα II.

Άρθρο 2

Ορισμοί

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, επιπροσθέτως προς τους ορισμούς του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- «μείζονες μεταβολίτες»: μεταβολίτες που περιλαμβάνουν ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ή ≥ 10 % των ολικών καταλοίπων σε δείγμα που έχει συλλεγεί από τα στοχευόμενα ζωικά είδη στη μελέτη μεταβολισμού·
- «κατάλοιπο-δείκτης»: κατάλοιπο ή συγκέντρωση του οποίου εμφανίζει γνωστή σχέση με τη συγκέντρωση των ολικών καταλοίπων σε βρώσιμο ιστό·
- «καλλιέργειες εκκίνησης γαλακτοκομικών»: παρασκευασμένες καλλιέργειες μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή διαφόρων γαλακτοκομικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων του βουτύρου, του τυριού, του γιαουρτιού και του ξινόγαλου.

Άρθρο 3

Έναρξη ισχύος

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 29 Μαΐου 2018.

Για την Επιτροπή
Ο Πρόεδρος
Jean-Claude JUNCKER

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Μεθοδολογικές αρχές της επιστημονικής εκτίμησης κινδύνου που αναφέρεται στο άρθρο 6 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009

- I. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ
- I.1. Οι δοκιμές ασφαλείας και καταλοίπων για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ) διεξάγονται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) που θεσπίζονται στην οδηγία 2004/10/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽¹⁾.
- Εάν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που δεν έχουν προκύψει από την εφαρμογή των προϋποθέσεων περί ΟΕΠ, εξετάζεται ο δυνητικός αντίκτυπός τους.
- I.2. Η χρήση πειραματόζωων σε δοκιμές ασφαλείας και καταλοίπων γίνεται σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽²⁾.
- I.3. Η τεκμηρίωση που υποβάλλεται σε σχέση με τις δοκιμές ασφαλείας και καταλοίπων αναφέρει το εργαστήριο στο οποίο πραγματοποιήθηκαν οι σχετικές εργασίες και φέρει υπογραφή και ημερομηνία. Περιλήψεις μελετών που δεν συνοδεύονται από τα ανεπεξέργαστα δεδομένα δεν γίνονται δεκτές ως έγκυρη τεκμηρίωση.
- Ο σχεδιασμός, οι μέθοδοι και η διεξαγωγή των μελετών, το ονοματεπώνυμο και τα προσόντα του ερευνητή, ο τόπος και η χρονική περίοδος διεξαγωγής της μελέτης προκύπτουν σαφώς από τις εκθέσεις δοκιμών. Οι πειραματικές τεχνικές περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής αποδεικνύει την εγκυρότητά τους. Όλοι οι κωδικοί και οι συντμήσεις, ανεξάρτητα από το αν είναι διεθνώς αποδεκτοί ή όχι, συνοδεύονται από κλειδί.
- I.4. Κατά περίπτωση, όλα τα παρατηρούμενα αποτελέσματα των μελετών που υποβάλλονται αξιολογούνται με κατάλληλη στατιστική μέθοδο και εξετάζονται επιπλέον συνδυαστικά με τις λοιπές διαθέσιμες μελέτες. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων όλων των μελετών γίνεται σε μορφή που διευκολύνει την επισκόπησή τους.
- I.5. Οι εκθέσεις δοκιμών περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πληροφορίες (κατά περίπτωση):
- τον προσδιορισμό της ταυτότητας της φαρμακολογικά δραστικής χημικής ουσίας που χρησιμοποιήθηκε στη δοκιμή όπως, μεταξύ άλλων, αναλογία ισομερών και εναντιομερή, κατά περίπτωση·
 - την καθαρότητα της υπό δοκιμή ουσίας·
 - τη σύνθεση του χορηγούμενου φαρμάκου και τη μέθοδο προετοιμασίας της δόσης·
 - τη σταθερότητα, συμπεριλαμβανομένης της σταθερότητας του φορέα και της τροφής όταν η χορήγηση γίνεται μέσω αυτών·
 - τον τρόπο χορήγησης των δόσεων [δόση (εκφραζόμενη σε mg/kg σωματικού βάρους), τη συχνότητα χορήγησης των δόσεων, και τη διάρκεια της αγωγής]·
 - για τη χορήγηση της υπό δοκιμή ουσίας μέσω άλλων οδών πλην της τροφής ή του πόσιμου νερού: τα χαρακτηριστικά του φορέα, περιλαμβανομένων των τοξικολογικών χαρακτηριστικών·
 - το είδος, το στέλεχος και την προέλευση των πειραματόζωων που χρησιμοποιήθηκαν, τη χρήση συγκεκριμένων ζώων απαλλαγμένων από παθογόνα, το φύλο των ζώων στα οποία χορηγούνται οι δόσεις, την ηλικία των ζώων κατά την έναρξη της δοσολογίας, το πλήθος των ζώων στα οποία χορηγούνται οι δόσεις·
 - τα επίπεδα των δόσεων, την οδό και τη συχνότητα χορήγησης των δόσεων (με δοσολογία σε mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα), την περίοδο δοκιμής, τις παραμέτρους που ακολουθούνται, τη συχνότητα παρατήρησης· τις συνθήκες ζωοτεχνίας, συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών συνθηκών και της κατανάλωσης νερού και τροφής (ιδίως για φάρμακα που χορηγούνται μέσω του πόσιμου νερού και/ή της τροφής)·
 - τα χρονικά σημεία δειγματοληψίας·
 - την περιγραφή των τοξικών ενδείξεων συμπεριλαμβανομένου του χρόνου εμφάνισης, της σοβαρότητας και της διάρκειας (για δοκιμές ασφαλείας), κατά περίπτωση·

⁽¹⁾ Οδηγία 2004/10/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Φεβρουαρίου 2004, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές των χημικών ουσιών (ΕΕ L 50 της 20.2.2004, σ. 44).

⁽²⁾ Οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 22ας Σεπτεμβρίου 2010, περί προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς (ΕΕ L 276 της 20.10.2010, σ. 33).

- ια) τα αποτελέσματα των κλινικών παρατηρήσεων, της μακροσκοπικής νεκροψίας, της ιστοπαθολογίας και όλων των άλλων παραμέτρων που διερευνώνται (για δοκιμές ασφαλείας), κατά περίπτωση·
- ιβ) κατά περίπτωση, εκτίμηση του επιπέδου μη παρατηρούμενου (ανεπιθύμητου) αποτελέσματος («NO(A)EL») ή του κατώτατου επιπέδου παρατήρησης (ανεπιθύμητου) αποτελέσματος («LO(A)EL») ή του κατώτερου ορίου της δόσης αναφοράς («BMDL») (για δοκιμές ασφαλείας)·
- ιγ) το βάρος των ζώων στα οποία χορηγούνται οι δόσεις·
- ιδ) την παραγωγή γάλακτος και αυγών (κατά περίπτωση)·
- ιε) τη συγκεκριμένη δραστικότητα και ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών (για δοκιμές καταλοίπων)·
- ιστ) τη συλλογή, το μέγεθος και την αποθήκευση του δείγματος·
- ιζ) τις μεθόδους ανάλυσης: πλήρη περιγραφή της διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας των δειγμάτων ανάλυσης, των οργάνων ανάλυσης και των δεδομένων που προκύπτουν από πρότυπα, των ιστών-μαρτύρων, των ιστών στους οποίους έχουν χορηγηθεί πρόσθετα κατάλοιπα και των ιστών με πραγματικά κατάλοιπα· παρέχονται δεδομένα επικύρωσης της μεθόδου ανάλυσης όπως, μεταξύ άλλων, όριο ανίχνευσης, όριο ποσοτικού προσδιορισμού, γραμμικότητα εντός του συναφούς εύρους συγκεντρώσεων και γύρω από αυτό, σταθερότητα, ακρίβεια, ορθότητα και ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες·
- ιη) ανεπεξέργαστα δεδομένα όλων των αποτελεσμάτων των δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της μεθόδου ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των καταλοίπων στους βρώσιμους ιστούς ή στα βρώσιμα προϊόντα, και μέθοδοι υπολογισμού.
- I.6. Οι βιολογικές ουσίες πλην εκείνων που προσδιορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 2 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (1):
- α) υπόκεινται σε συνήθη ΑΟΚ όταν η βιολογική ουσία είναι χημικού τύπου στον βαθμό που μπορεί να παραχθεί μέσω χημικής σύνθεσης και εγείρει συνεπώς παρόμοιες επιφυλάξεις με εκείνες που εγείρουν οι χημικές ουσίες και θεωρείται αναμενόμενο ότι θα αφήνει κατάλοιπα κατά τον ίδιο τρόπο με τις χημικές ουσίες (π.χ., κυτταροκίνες, ορμόνες)·
- β) αξιολογούνται κατά περίπτωση όταν η βιολογική ουσία δεν είναι χημικού τύπου στον βαθμό που είναι πιο πολύπλοκη από τις φαρμακολογικά δραστικές ουσίες που συντίθενται με χημικό τρόπο και μπορεί συνεπώς να περιέχει ποικίλους χημικούς τύπους των οποίων τα κατάλοιπα συνήθως είναι κύτταρα, αμινοξέα, λιπίδια, υδατάνθρακες, νουκλεϊνικά οξέα και προϊόντα της διάσπασής τους·
- I.7. Για τις βιολογικές ουσίες μη χημικού τύπου, απαιτείται η υποβολή έκθεσης που περιγράφει την επιστημονική βάση του αιτήματος σχετικά με το αν απαιτείται ή όχι ολοκληρωμένη αξιολόγηση ΑΟΚ, από κοινού με τις ακόλουθες πληροφορίες:
- α) τη φύση της βιολογικής ουσίας (π.χ., κύτταρο, ιστός, ζωντανός οργανισμός ή οργανισμός που έχει θανατωθεί) και σύγκριση με παρεμφερείς βιολογικές ουσίες στις οποίες είναι γνωστό ότι εκτίθενται τακτικά οι καταναλωτές·
- β) περιγραφή του μηχανισμού δράσης στον οποίον οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα των ουσιών και, εφόσον διατίθενται, πληροφορίες για την αποτελεσματικότητά του·
- γ) τη συμπεριφορά της ουσίας στο ζώο που υποβλήθηκε σε αγωγή (ήτοι, αν είναι βιοδιαθέσιμη, αν αναμένεται να υπάρξουν κατάλοιπα σε τρόφιμα)·
- δ) την ενδεχόμενη δραστικότητα της ουσίας στο ανθρώπινο πεπτικό σύστημα (αν τα κατάλοιπα είναι ανενεργά ή αν έχουν τοπικές επιδράσεις)·
- ε) τη συστημική διαθεσιμότητα καταλοίπων μετά την πρόσληψη καταλοίπων από τους καταναλωτές, μαζί με εκτίμηση της δυσμενέστερης περίπτωσης έκθεσης των καταναλωτών.
- Οι παρεχόμενες προαναφερθείσες πληροφορίες αξιολογούνται με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων («ο Οργανισμός») προκειμένου να προσδιοριστεί κατά πόσον υφίσταται ανάγκη αξιολόγησης των ΑΟΚ. Οι βιολογικές ουσίες για τις οποίες συνάγεται ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση των ΑΟΚ δημοσιεύονται από τον Οργανισμό σε ειδικό σχετικό κατάλογο.

(1) Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 152 της 16.6.2009, σ. 11).

- I.8. Ορισμένες πτυχές των δεδομένων που υποβάλλονται προς υποστήριξη αίτησης ΑΟΚ για ουσία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ζωικά είδη ή σσονος σημασίας ή για χρήσεις ή σσονος σημασίας είναι δυνατό να μειωθούν σε σύγκριση με τα απαιτούμενα προς υποβολή στοιχεία για ουσία που δεν εμπίπτει στη συγκεκριμένη κατηγορία. Η αξιολόγηση διενεργείται με βάση τις απαιτήσεις περί υποβολής δεδομένων που προβλέπει ο Οργανισμός στην «Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις απαιτήσεις υποβολής δεδομένων ασφαλείας και καταλοίπων για φαρμακευτικά κτηνιατρικά προϊόντα που προορίζονται για χρήση ή είδος ή σσονος σημασίας (MUMS)/περιορισμένη αγορά»⁽¹⁾.
- I.9. Οι γενικές αρχές καθορισμού ΑΟΚ για βιοκτόνες ουσίες που χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία κατά τα προβλεπόμενα στο άρθρο 10 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 είναι οι ίδιες που ισχύουν για τα κτηνιατρικά φάρμακα.
- II. ΦΑΚΕΛΟΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
- II.1. Για την αξιολόγηση των ΑΟΚ ουσιών οι οποίες δεν έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως σε τροφοπαραγωγικά είδη ζώων απαιτείται η υποβολή ολοκληρωμένης δέσμης δεδομένων ασφαλείας σύμφωνα με όσα αναφέρονται στην παρούσα ενότητα.
- II.2. Σε περίπτωση που υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά βιβλιογραφικά δεδομένα υψηλής ποιότητας που περιγράφουν αναλυτικά όλες οι λεπτομέρειες της μελέτης, ο αιτών μπορεί να βασιστεί σ' αυτά, αντί να παραγγείλει τη σύνταξη ολοκληρωμένης έκθεσης μελέτης.
- II.3. Σε περίπτωση μη υποβολής δεδομένων για τυπικά τελικά σημεία, απαιτείται εμπειριστατωμένη αιτιολόγηση.
- II.4. **Αναλυτική και κριτική περίληψη**
- II.4.1. Απαιτείται η υποβολή αναλυτικής και κριτικής περιλήψης του φακέλου ασφαλείας.
- II.4.2. Η αναλυτική και κριτική περίληψη:
- α) διατυπώνει σαφή θέση για την καταλληλότητα των υποβαλλόμενων δεδομένων, υπό το φως των σύγχρονων επιστημονικών γνώσεων·
 - β) διαθέτει εισαγωγή στην οποία περιγράφεται το πραγματικό ή προτεινόμενο σχήμα χρήσης της υπό εξέταση ουσίας στην κτηνοτροφία και συνοπτική περιγραφή τυχόν άλλων εμπειριών από τη χρήση της·
 - γ) λαμβάνει υπόψη τον βαθμό στον οποίον η συγκεκριμένη ουσία έχει ομοιότητες με άλλες γνωστές ουσίες, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με την αξιολόγηση·
 - δ) καλύπτει όλες τις τυπικές απαιτήσεις δεδομένων, κατά τα προβλεπόμενα στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2017/12 της Επιτροπής⁽²⁾, παρέχει κριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων εμπειρικών μελετών και ερμηνεία των αποτελεσμάτων·
 - ε) παρέχει επιστημονική αιτιολόγηση για την παράλειψη τυχόν μελετών που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα·
 - στ) εξετάζει απαιτήσεις για τη διεξαγωγή πρόσθετων μελετών·
 - ζ) παρέχει περιγραφή και επεξήγηση των κύριων ευρημάτων κάθε μελέτης. Εξετάζονται τα ακόλουθα θέματα: το ζωικό είδος που χρησιμοποιήθηκε, το πλήθος των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν, η/-οι οδός/-οί χορήγησης των δόσεων, η/-οι δοσολογία/-ες, η διάρκεια της αγωγής, η επιτευχθείσα έκθεση, η σχέση δόσης-απόκρισης, η φύση των δυσμενών επιδράσεων (η έναρξη και η διάρκειά τους, η εξάρτησή τους από τις δόσεις, η αναστρεψιμότητά τους και τυχόν διαφορές που σχετίζονται με το είδος ή το φύλο), γνωστές συναφείς σχέσεις δομής-δραστικότητας και η συνάφεια των ευρημάτων για τους καταναλωτές·
 - η) παρέχει αιτιολόγηση για το NO(A)EL ή το LO(A)EL ή το BMDL που προτείνεται για κάθε μελέτη·
 - θ) συνοψίζει και εξετάζει τη σχετική επιστημονική βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων των εκθέσεων αξιολόγησης που έχουν συνταχθεί από άλλους επιστημονικούς φορείς (όπως η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων («EFSA»), ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων («ECHA») και η μεικτή επιτροπή εμπειρογνομόνων του Οργανισμού Επισιτισμού και Γεωργίας («FAO») και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας («ΠΟΥ») για τα πρόσθετα τροφίμων («JECFA»). Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται λεπτομερείς παραπομπές σε δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία, πληρούνται στο μέτρο του δυνατού όλες οι απαιτήσεις που αναφέρονται στο σημείο I.5·

⁽¹⁾ Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)

⁽²⁾ Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2017/12 της Επιτροπής, της 2ης Ιανουαρίου 2017, όσον αφορά τη μορφή και το περιεχόμενο των αιτήσεων και αιτημάτων για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 4 της 7.1.2017, σ. 1).

- ι) περιέχει πληροφορίες για την ποιότητα των παρτίδων των υπό δοκιμή ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες ασφαλείας. Αναφέρεται τυχόν σύνδεση ανάμεσα στα ευρήματα και την ποιότητα των υπό δοκιμή ουσιών και/ή των φαρμάκων. Όπου απαιτείται, υποβάλλεται κριτική αξιολόγηση των προσμίξεων που υπάρχουν στο δραστικό συστατικό και παρέχονται πληροφορίες για τις δυνητικές βιολογικές επιδράσεις τους. Εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, τη χημική μορφή και τα χαρακτηριστικά των προσμίξεων μεταξύ της ουσίας που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες ασφαλείας και της μορφής που θα κυκλοφορήσει στην αγορά·
- ια) εξετάζει τις υποβληθείσες μελέτες ως προς την εφαρμογή ΟΕΠ·
- ιβ) εξετάζει πιθανές αστοχίες στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών και στην τεκμηρίωσή τους, παραπέμποντας σε δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές του Οργανισμού και άλλων φορέων. Επισημαίνονται τυχόν αποκλίσεις από τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, και επιπλέον εξετάζεται και αιτιολογείται επιστημονικά ο αντίκτυπος της απόκλισης·
- ιγ) διατυπώνει παρατηρήσεις σχετικά με τη χρήση πειραματόζων στις μελέτες και σχετικά με το κατά πόσον οι μελέτες διεξάχθηκαν σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ·
- ιδ) παρέχει αιτιολόγηση για την επιλογή κρίσιμου ή κρίσιμων NO(A)EL ή BMDL και για τον τρόπο καθορισμού της αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης («ΑΗΠ»), αιτιολογώντας την επιλογή των συντελεστών αβεβαιότητας. Σε περίπτωση που δεν προτείνεται ΑΗΠ, ή εάν έχει επιλεγεί εναλλακτική τοξικολογική τιμή αναφοράς, παρέχεται σχετική εμπεριστατωμένη αιτιολόγηση.

II.4.3. Τα παραρτήματα της αναλυτικής και κριτικής περίληψης περιλαμβάνουν:

- α) κατάλογο παραπομπών - παρέχεται κατάλογος όλων των παραπομπών σύμφωνα με τα διεθνή αποδεκτά πρότυπα. Οι ίδιες οι παραπομπές περιλαμβάνονται στον φάκελο·
- β) πινακοποιημένες εκδόσεις μελετών - περιλήψεις των εκδόσεων μελετών σε μορφή πίνακα. Στον φάκελο θα πρέπει να περιέχεται ακόμη ολοκληρωμένη σειρά εκδόσεων μελετών.

II.5. Ακριβής ταυτότητα της ουσίας που αφορά η αίτηση

- II.5.1. Τα δεδομένα καταδεικνύουν τον ακριβή προσδιορισμό και χαρακτηρισμό της ταυτότητας της ουσίας, ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι η ουσία που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες ασφαλείας είναι αντιπροσωπευτική της ουσίας που θα χρησιμοποιηθεί στο πεδίο.
- II.5.2. Προσδιορίζεται η ταυτότητα των παρτίδων που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες ασφαλείας και υποβάλλονται οι προσηκουσες προδιαγραφές όπως, μεταξύ άλλων, καθαρότητα (συγκεντρώσεις προσμίξεων), αναλογία ισομερών και εναντιομερή, διαλυτότητα και λοιποί παράγοντες που επηρεάζουν ενδεχομένως τη δραστικότητα της ουσίας.
- II.5.3. Οι πληροφορίες για τις χημικές και φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας δύνανται να συμβάλουν στον καθορισμό και/ή την εξέταση επιφυλάξεων που εγείρονται με βάση γνωστές ιδιότητες ουσιών με παρεμφερείς χημικές και φυσικοχημικές ιδιότητες.

II.6. Φαρμακολογία

II.6.1. Φαρμακοδυναμική

- II.6.1.1. Σκοπός των δεδομένων που προκύπτουν από τις φαρμακοδυναμικές μελέτες είναι να συμβάλουν στην ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό του τρόπου/των μηχανισμών δράσης που βρίσκονται στη βάση τόσο των σκοπούμενων θεραπευτικών αποτελεσμάτων όσο και των δυσμενών επιδράσεων/παρενεργειών. Οι εν λόγω μελέτες σχεδιάζονται κατά περίπτωση λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις πιθανές φαρμακολογικές δράσεις της ουσίας.
- II.6.1.2. Αξιολογούνται συγκεκριμένα οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ουσίας που προκύπτουν ενδεχομένως σε χαμηλότερες δόσεις από εκείνες που απαιτούνται για την παραγωγή τοξικολογικών επιδράσεων, με παράλληλη αξιολόγηση της ανάγκης καθορισμού φαρμακολογικής ΑΗΠ.
- II.6.1.3. Οι μελέτες για τον καθορισμό φαρμακολογικής ΑΗΠ ταυτοποιούν ή χαρακτηρίζουν τον τρόπο δράσης και τη σχέση δόσης-απόκρισης, προσδιορίζουν NOEL ή BMDL όπου είναι δυνατό, και χρησιμοποιούνται ως σημείο αφετηρίας για τον καθορισμό φαρμακολογικής ΑΗΠ. Σε περίπτωση που υπάρχουν διαθέσιμα πρόσφορα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους (π.χ., για ουσίες με ιστορικό χρήσης στην ιατρική), αυτά είναι συνήθως εξαιρετικά χρήσιμα για τον προσδιορισμό φαρμακολογικού NOEL ή BMDL. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές που έχει δημοσιεύσει ο Οργανισμός για τον καθορισμό φαρμακολογικής ΑΗΠ ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) [Προσέγγιση για τον καθορισμό φαρμακολογικής αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης (ΑΗΠ)] (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)

- II.6.1.4. Τα δεδομένα για τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα μιας ουσίας:
- α) επιτρέπουν την ταυτοποίηση/τον χαρακτηρισμό του τρόπου/μηχανισμού δράσης της ουσίας·
 - β) επιτρέπουν τον χαρακτηρισμό της σχέσης δόσης-απόκρισης για σχετικά φαρμακολογικά τελικά σημεία·
 - γ) δίνουν μια εικόνα για τις δυνητικές τοξικές επιδράσεις της ουσίας με βάση τις διαθέσιμες γνώσεις για γνωστές επιδράσεις άλλων ουσιών με παρεμφερείς φαρμακοδυναμικές ιδιότητες·
 - δ) συμβάλλουν στην κατανόηση των μηχανισμών στους οποίους οφείλονται οι δυσμενείς επιδράσεις που παρατηρούνται σε τοξικολογικές μελέτες·
 - ε) παρέχουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, πληροφορίες για τη συνάφεια που έχουν για τους ανθρώπους οι επιπτώσεις που παρατηρούνται στα πειραματόζωα.
- II.6.1.5. Σε περίπτωση μη υποβολής φαρμακοδυναμικών δεδομένων, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία τους και εξετάζεται ο αντίκτυπος της εν λόγω απουσίας.
- II.6.1.6. Σε περίπτωση μη καθορισμού φαρμακολογικής ΑΗΠ, η απουσία της αιτιολογείται επιστημονικά.
- II.6.2. *Φαρμακοκινητική*
- II.6.2.1. Οι φαρμακοκινητικές έρευνες παρέχουν πληροφορίες για την απορρόφηση της ουσίας, την κατανομή και την ανθεκτικότητά της στους ιστούς, καθώς και για τον μεταβολισμό και την απέκκρισή της. Η κύρια οδός χορήγησης στις φαρμακοκινητικές μελέτες είναι η στοματική, καθώς αυτή είναι η οδός μέσω της οποίας εκτίθενται οι καταναλωτές στην ουσία.
- II.6.2.2. Οι μεταβολίτες που παράγονται στο είδος πειραματόζωου συγκρίνονται με εκείνους που παρατηρούνται στο στοχευόμενο ζωικό είδος, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Έγκριση Κτηνιατρικών Φαρμάκων («VICH») – VICH GL47: Μελέτες για την αξιολόγηση του μεταβολισμού και της κινητικής των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τροφοπαραγωγικά ζώα: συγκριτικές μελέτες του μεταβολισμού πειραματόζωων ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που προκύπτουν από τις μελέτες σε πειραματόζωα χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση της συμπεριφοράς της ουσίας που προσλαμβάνουν οι άνθρωποι.
- II.6.2.4. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που προκύπτουν από τα πειραματόζωα χρησιμοποιούνται επίσης για να προσδιοριστεί κατά πόσον οι μεταβολίτες που προσλαμβάνουν οι καταναλωτές από τρόφιμα ζωικής προέλευσης παράγονται επίσης στα πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται για δοκιμές ασφαλείας. Αυτό είναι αναγκαίο προκειμένου να προσδιοριστεί η συνάφεια των τοξικολογικών επιδράσεων και των NO(A)EL ή των BMDL που προκύπτουν στις τοξικολογικές μελέτες. Αν τα πειραματόζωα παράγουν τους ίδιους μεταβολίτες με εκείνους που παράγουν τα τροφοπαραγωγικά ζώα, θεωρείται ότι τα πειραματόζωα έχουν εκτεθεί από μόνα τους στους μεταβολίτες που ενδέχεται να καταναλώσουν οι άνθρωποι. Τούτο εκλαμβάνεται συνήθως ως απόδειξη προσήκουσας αξιολόγησης της ασφάλειας των μεταβολιτών στις τοξικολογικές μελέτες. Αν τα πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται στις μελέτες δεν παράγουν τους μεταβολίτες που παράγει το στοχευόμενο ζωικό είδος, τότε πρέπει ενδεχομένως να διεξαχθούν μελέτες ασφαλείας στις οποίες θα χρησιμοποιηθεί/-ούν ο/οι μείζων/-ονες μεταβολίτης/-ες που παράγει/-ουν το στοχευόμενο ζώο.
- II.6.2.5. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μπορούν να συμβάλουν επίσης στην επεξήγηση μη συνηθισμένων αποτελεσμάτων στα οποία καταλήγουν οι τοξικολογικές μελέτες, όπως προφανή απουσία σχέσης δόσης-απόκρισης όταν το φάρμακο δεν απορροφάται καλώς.
- II.6.3. *Τοξικολογία*
- II.6.3.1. *Γενικές αρχές*
- II.6.3.1.1. Οι μελέτες σε ζώα διεξάγονται με χορήγηση της ουσίας διά της στοματικής οδού καθώς αυτή είναι η οδός έκθεσης του καταναλωτή.
- II.6.3.1.2. Οι μελέτες σε ζώα διεξάγονται σε αναγνωρισμένα στελέχη πειραματόζωων για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα ιστορικά δεδομένα. Για τις δοκιμές στις οποίες υποβάλλεται κάθε ουσία χρησιμοποιείται το ζωικό είδος και γένος που συνιστά το βέλτιστο μοντέλο για τις επιδράσεις της εν λόγω ουσίας στους ανθρώπους.

⁽¹⁾ VICH GL47 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- Π.6.3.1.3. Η προς δοκιμή ουσία είναι η δραστική ουσία. Αν, όμως, τα κατάλοιπα σε τρόφιμα που προέρχονται από ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε αγωγή περιέχουν σημαντικές ποσότητες μεταβολίτη ο οποίος δεν παράγεται στο είδος πειραματόζωου, τότε πρέπει ενδεχομένως να γίνει χωριστή αξιολόγηση της τοξικότητας του συγκεκριμένου μεταβολίτη.
- Π.6.3.1.4. Ακολουθείται η VICH GL33: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: γενική προσέγγιση για τις δοκιμές ⁽¹⁾.
- Π.6.3.2. Τοξικότητα εφάπαξ δόσης, εφόσον υφίσταται
- Π.6.3.2.1. Είναι πιθανό να έχουν εκπονηθεί μελέτες οξείας τοξικότητας για άλλους λόγους πλην της αξιολόγησης της ασφάλειας των καταναλωτών (π.χ., για την αξιολόγηση της ασφάλειας του χρήστη ενός προϊόντος) ή να αναφέρονται σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Στον φάκελο ασφαλείας που υποβάλλεται συμπεριλαμβάνονται τυχόν εκθέσεις για τέτοιες μελέτες.
- Π.6.3.2.2. Εφόσον υφίστανται, υποβάλλονται δεδομένα για την οξεία τοξικότητα τα οποία δύνανται να συμβάλουν στη συνολική εικόνα του τοξικολογικού προφίλ της ουσίας και δύνανται επιπλέον να αναδείξουν επιδράσεις που θα πρέπει να προσεχθούν στο πλαίσιο πιο μακροπρόθεσμων μελετών.
- Π.6.3.3. Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης
- Π.6.3.3.1. Δοκιμή τοξικότητας επαναλαμβανόμενης από του στόματος δόσης (90 ημερών)
- Π.6.3.3.1.1. Υποβάλλονται δεδομένα από τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης από του στόματος δόσης (90 ημερών) τόσο για ένα είδος τρωκτικού όσο και για ένα είδος μη τρωκτικού πειραματόζωου, συνοδευόμενα από αιτιολόγηση της επιλογής των συγκεκριμένων ζωικών ειδών, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν διαθέσιμες γνώσεις για τον μεταβολισμό της ουσίας σε ζώα και ανθρώπους.
- Π.6.3.3.1.2. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες δοκιμής τοξικότητας επαναλαμβανόμενης από του στόματος δόσης:
- α) επιτρέπουν την αξιολόγηση των λειτουργικών και μορφολογικών αλλαγών που οφείλονται στην επαναλαμβανόμενη χορήγηση της ή των υπό δοκιμή ουσιών και του τρόπου με τον οποίον οι εν λόγω αλλαγές σχετίζονται με τη δόση·
- β) επιτρέπουν τον καθορισμό NO(A)EL ή LO(A)EL ή BMDL·
- γ) παρέχουν στοιχεία σχετικά με την επιλογή των δοσολογικών επιπέδων για χρόνιες μελέτες καθώς και σχετικά με την επιλογή του πλέον κατάλληλου ζωικού είδους για χρόνιες μελέτες.
- Π.6.3.3.1.3. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές για τον σχεδιασμό μελετών επαναλαμβανόμενης δόσης (90 ημερών) που προβλέπει η VICH GL31: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (90 ημερών) ⁽²⁾. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- Π.6.3.3.1.4. Η απουσία τοξικολογικών μελετών επαναλαμβανόμενης από του στόματος δόσης (90 ημερών) σε τρωκτικά και/ή μη τρωκτικά αιτιολογείται επίσης επιστημονικά και εξετάζεται ο αντίκτυπος της εν λόγω απουσίας.
- Π.6.3.3.2. Δοκιμή τοξικότητας επαναλαμβανόμενης (χρόνιας) δόσης
- Π.6.3.3.2.1. Δοκιμές χρόνιας τοξικότητας διεξάγονται σε τουλάχιστον ένα ζωικό είδος. Το ζωικό είδος που επιλέγεται είναι το πλέον πρόσφορο βάσει όλων διαθέσιμων επιστημονικών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των μελετών διάρκειας 90 ημερών, με βασικό είδος τον αρουραίο.
- Π.6.3.3.2.2. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες δοκιμής χρόνιας τοξικότητας ουσιών που λαμβάνονται από το στόμα επιτρέπουν:
- α) την αξιολόγηση των λειτουργικών και μορφολογικών αλλαγών που οφείλονται στην επαναλαμβανόμενη χορήγηση της ή των υπό δοκιμή ουσιών και του τρόπου με τον οποίον οι εν λόγω αλλαγές σχετίζονται με τη δόση·
- β) τον καθορισμό NO(A)EL ή LO(A)EL ή BMDL.

⁽¹⁾ VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

⁽²⁾ VICH GL31 Safety studies for veterinary drug residues in human food: repeat-dose (90) toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.3.2.3. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές για τον σχεδιασμό μελετών επαναλαμβανόμενης (χρόνιας) δόσης που προβλέπει η VICH GL37: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενης (χρόνιας) δόσης ⁽¹⁾. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- II.6.3.3.2.4. Σε περίπτωση μη υποβολής μελέτης τοξικότητας επαναλαμβανόμενης (χρόνιας) δόσης από του στόματος, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία της και εξετάζεται ο αντίκτυπος της εν λόγω απουσίας.
- II.6.3.4. Ανοχή στο στοχευόμενο είδος, εφόσον υφίσταται
- II.6.3.4.1. Δεν απαιτείται η υποβολή δεδομένων περί ανοχής στο στοχευόμενο είδος για την αξιολόγηση της ασφάλειας των καταναλωτών. Εάν, όμως, υπάρχουν διαθέσιμα συναφή δεδομένα ή αναφέρονται σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβάνονται στον φάκελο ασφαλείας που υποβάλλεται.
- II.6.3.4.2. Εφόσον υφίστανται, τα δεδομένα περί ανοχής στο στοχευόμενο είδος δύνανται να συμβάλουν στη συνολική εικόνα του τοξικολογικού προφίλ της ουσίας και δύνανται επιπλέον να αναδείξουν επιδράσεις που θα πρέπει να προσεχθούν στο πλαίσιο τοξικολογικών μελετών.
- II.6.3.5. Τοξικότητα στην αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας στην ανάπτυξη
- II.6.3.5.1. Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή
- II.6.3.5.1.1. Γενικές δοκιμές τοξικότητας στην αναπαραγωγή διεξάγονται σε τουλάχιστον ένα ζωικό είδος, με βασικό είδος τον αρουραίο. Στις συγκεκριμένες δοκιμές η ουσία χορηγείται διά της στοματικής οδού.
- II.6.3.5.1.2. Σκοπός των δοκιμών που αναζητούν επιδράσεις στην αναπαραγωγή είναι η ταυτοποίηση και ο χαρακτηρισμός δυσμενών επιδράσεων της υπό δοκιμή ουσίας στην αναπαραγωγική απόδοση ενήλικων ζώων στα οποία έχει χορηγηθεί η ουσία, καθώς και στη φυσιολογική ανάπτυξη των απογόνων τους.
- II.6.3.5.1.3. Οι δοκιμές εντοπίζουν πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών και θηλυκών, όπως η λειτουργία των γονάδων, ο κύκλος του οίστρου, οι επιδόσεις στο ζευγάρι, η σύλληψη, ο τοκετός, η γαλουχία και ο απογαλακτισμός, καθώς και η αύξηση και ανάπτυξη των γόνων. Οι εν λόγω μελέτες είναι δυνατόν επίσης να παρέχουν πληροφορίες για δυσμενείς επιδράσεις στην ανάπτυξη, όπως τερατογένεσις.
- II.6.3.5.1.4. Αν υπάρχουν ενδείξεις για επιδράσεις στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, είναι πιθανό να απαιτείται η διεξαγωγή ειδικών ερευνών για τις εν λόγω επιδράσεις, π.χ. μέσω της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων άλλων δοκιμών (βλέπε ενότητα II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Τα δεδομένα καθιστούν δυνατό τον καθορισμό NO(A)EL ή LO(A)EL ή BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές για τον σχεδιασμό μελετών δοκιμής τοξικότητας στην αναπαραγωγή που προβλέπει η VICH GL22: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: δοκιμές στην αναπαραγωγή ⁽²⁾. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- II.6.3.5.1.7. Σε περίπτωση μη υποβολής μελέτης τοξικότητας στην αναπαραγωγή, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία της και εξετάζεται ο αντίκτυπος της εν λόγω απουσίας.
- II.6.3.5.2. Μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη
- II.6.3.5.2.1. Σκοπός των μελετών τοξικότητας στην ανάπτυξη είναι η ανίχνευση τυχόν δυσμενών επιδράσεων στην κυοφορούσα μητέρα και στην ανάπτυξη του εμβρύου και του κυήματος που οφείλονται στην έκθεση στη δραστική ουσία, από την εμφύτευση και καθ' όλη την περίοδο της κύησης. Τέτοιες δυσμενείς επιδράσεις μπορεί να είναι, μεταξύ άλλων, αυξημένη τοξικότητα στις κυοφορούσες μητέρες, θάνατος του εμβρύου/κυήματος, διαταραγμένη ανάπτυξη του κυήματος και δομικές ακανονικότητες και ανωμαλίες του κυήματος.
- II.6.3.5.2.2. Αν υπάρξουν σαφείς ενδείξεις τερατογένεσης στον αρουραίο, δεν απαιτείται μελέτη σε δεύτερο είδος, εκτός εάν, κατόπιν εξέτασης όλων των κύριων μελετών, η ΑΗΠ βασίζεται στη μελέτη τερατογένεσης στον αρουραίο. Δοκιμές σε δεύτερο είδος (συνήθως κουνέλι) αναμένονται αν δεν υπάρξουν ενδείξεις τερατογένεσης ή αμφισβητήσιμα αποτελέσματα στον αρουραίο.

⁽¹⁾ VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

⁽²⁾ VICH GL22 Safety studies for veterinary drug residues in human food: reproduction studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- Π.6.3.5.2.3. Κατευθυντήριες γραμμές για την προσέγγιση που πρέπει να ακολουθείται στις δοκιμές τοξικότητας στην ανάπτυξη παρέχει η VICH GL32: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: δοκιμές τοξικότητας στην ανάπτυξη ⁽¹⁾, η οποία προβλέπει κλιμακωτή προσέγγιση, με τις δοκιμές να γίνονται αρχικά σε ένα μόνο είδος (αρουραίο). Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- Π.6.3.5.2.4. Η χορήγηση της ουσίας στις μελέτες γίνεται διά της στοματικής οδού.
- Π.6.3.5.2.5. Τα δεδομένα καθιστούν δυνατό τον καθορισμό NO(A)EL ή LO(A)EL ή BMDL.
- Π.6.3.5.2.6. Σε περίπτωση μη υποβολής μελέτης τοξικότητας στην ανάπτυξη, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία της και εξετάζεται ο αντίκτυπος της εν λόγω απουσίας.
- Π.6.3.6. Γονιδιοτοξικότητα
- Π.6.3.6.1. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η προς δοκιμή ουσία είναι μόνο η μητρική ένωση. Σε κάποιες περιπτώσεις, όμως, ενδέχεται να απαιτείται η διεξαγωγή πρόσθετων δοκιμών σε έναν ή περισσότερους από τους μείζονες μεταβολίτες χωριστά. Αυτό συμβαίνει όταν ένας μείζων μεταβολίτης που παράγεται στο στοχευόμενο είδος δεν παράγεται στο είδος πειραματοζώου.
- Π.6.3.6.2. Η VICH GL23: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: δοκιμές γονιδιοτοξικότητας ⁽²⁾ προσδιορίζει μια τυπική σειρά δοκιμών που συνιστώνται για την αντιμετώπιση του γονιδιοτοξικού δυναμικού μιας ουσίας. Η εν λόγω σειρά περιλαμβάνει δοκιμές που αποσκοπούν στην ανίχνευση μεταλλαξιογόνων, κλαστογόνων και ανευγονικών επιδράσεων. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- Π.6.3.6.3. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γονιδιοτοξικότητας χρησιμοποιούνται για να αξιολογηθεί κατά πόσον μια ουσία είναι πιθανό να προκαλέσει γενετική βλάβη δυνάμενη να μεταδοθεί από το μητρικό κύτταρο στα θυγατρικά κύτταρά του διαμέσου άμεσων ή έμμεσων επιδράσεων στο δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ («DNA»).
- Π.6.3.6.4. Η έκθεση σε ορισμένες γονιδιοτοξικές ουσίες είναι γνωστό ότι συνδέεται με καρκινογένεση. Κατά συνέπεια, σαφώς θετικά ευρήματα στις δοκιμές γονιδιοτοξικότητας εκτιμάται ότι αποτελούν ένδειξη ότι η ουσία μπορεί να είναι καρκινογόνος. Επιπλέον, επειδή οι μεταλλάξεις γεννητικών κυττάρων είναι γνωστό ότι συνδέονται με ασθένειες, σαφώς θετικά ευρήματα στις δοκιμές γονιδιοτοξικότητας εκτιμάται ότι αποτελούν ένδειξη ότι η ουσία μπορεί να προκαλέσει κληρονομικές ασθένειες (τοξικότητα στην αναπαραγωγή).
- Π.6.3.6.5. Η εσκεμμένη χρήση γονιδιοτοξικών ουσιών που αλληλεπιδρούν απευθείας με το DNA δεν είναι αποδεκτή σε φάρμακα για τροφopαραγωγικά ζώα.
- Π.6.3.6.6. Τα αποτελέσματα των δοκιμών γονιδιοτοξικότητας συμβάλλουν στην αξιολόγηση της ανάγκης για δεδομένα καρκινογένεσης. Άλλοι παράγοντες που συνεκτιμώνται προκειμένου να προσδιοριστεί η ανάγκη για δεδομένα καρκινογένεσης είναι η ύπαρξη συναφών προειδοποιητικών ενδείξεων από τη χημική δομή και η εμφάνιση προνεοπλασματικών ευρημάτων σε δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης.
- Π.6.3.6.7. Ουσία που εμφανίζει απευθείας σαφώς θετικά ευρήματα σε δοκιμές γονιδιοτοξικότητας μπορεί να είναι αποδεκτή για χρήση σε τροφopαραγωγικά ζώα μόνο αν καταδεικνύεται ότι τα ευρήματα γονιδιοτοξικότητας δεν αφορούν τον καταναλωτή. Τέτοιου είδους αποδεικτικά στοιχεία μπορεί να είναι τα αποτελέσματα μελετών καρκινογένεσης που καταδεικνύουν την απουσία νεοπλασίας. Απαιτούνται επίσης μηχανιστικά δεδομένα προκειμένου να καταδειχθεί ότι ο μηχανισμός στον οποίον οφείλεται η παρατηρούμενη γονιδιοτοξικότητα δεν αφορά τον καταναλωτή.
- Π.6.3.6.8. Αν δεν υπάρχουν δεδομένα από τα οποία να προκύπτει ότι η παρατηρούμενη γονιδιοτοξικότητα δεν αφορά τον καταναλωτή, τα σαφώς θετικά ευρήματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι δεν είναι δυνατός ο καθορισμός ΑΗΠ και ότι η ουσία δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε τροφopαραγωγικά είδη ζώων.
- Π.6.3.6.9. Τα σαφώς αρνητικά αποτελέσματα από τυπική σειρά δοκιμών γονιδιοτοξικότητας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ουσία δεν είναι γονιδιοτοξική.
- Π.6.3.6.10. Εάν προκύψουν αμφισβητήσιμα αποτελέσματα από τις δοκιμές γονιδιοτοξικότητας, η ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω δοκιμών εξετάζεται υπό το φως της συνολικής βαρύτητας των ενδείξεων των διαθέσιμων δεδομένων.

⁽¹⁾ VICH GL32 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

⁽²⁾ VICH GL23 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.6.11. Γενικά, η γονιδιοτοξικότητα των μειζόνων μεταβολιτών θεωρείται ότι εξετάζεται επαρκώς από μελέτες στις οποίες χρησιμοποιείται η μητρική ουσία. Αν, όμως, ένας μειζών μεταβολίτης παράγεται στο στοχευόμενο είδος αλλά όχι στο είδος πειραματοζώου, είναι πιθανό να μην μπορεί να συναχθεί συμπέρασμα για τη γονιδιοτοξικότητα των καταλοίπων χωρίς την ύπαρξη πρόσθετων δεδομένων τα οποία προκύπτουν από τη χρήση του συγκεκριμένου μεταβολίτη.
- II.6.3.6.12. Δεν απαιτείται καταρχήν ταυτοποίηση των ελάσσονων μεταβολιτών.
- II.6.3.6.13. Ως ελάσσονες μεταβολίτες νοούνται οι μεταβολίτες που απαντώνται σε επίπεδα κάτω των 100 µg/kg ή που αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10 % του συνόλου των καταλοίπων κατά τα περιγραφόμενα στην VICH GL46: Μελέτες για την αξιολόγηση του μεταβολισμού και της κινητικής των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τροφοπαραγωγικά ζώα: μελέτη μεταβολισμού για τον καθορισμό της ποσότητας και την ταυτοποίηση της φύσης των καταλοίπων ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Αν η δομή ενός ελάσσονος μεταβολίτη είναι γνωστή ή μπορεί να υποτεθεί και αν ο μεταβολίτης αλληλεπιδρά ή αναμένεται να αλληλεπιδράσει απευθείας με το DNA, τότε εξετάζεται ο δυνητικός κίνδυνος για τους καταναλωτές. Υποβάλλονται στοιχεία που επιβεβαιώνουν ότι το επίπεδο του ελάσσονος μεταβολίτη είναι επαρκώς χαμηλό ώστε να θεωρείται ουσιαστικά ασφαλής – δηλαδή, το επίπεδο είναι επαρκώς χαμηλό ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου καρκίνου που ενδέχεται να προκύψει από την έκθεση των καταναλωτών στην ουσία είναι μικρότερη από 1 στις 10⁶. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε με τη χρήση ειδικών χημικών δεδομένων είτε, ελλείψει τέτοιων δεδομένων, με τη χρήση του ορίου η υπέρβαση του οποίου εγείρει τοξικολογικές επιφυλάξεις («TTC») που παρέχει μια προσέγγιση για τον ποσοτικό προσδιορισμό του κινδύνου που συνδέεται με δεδομένη έκθεση σε μια ουσία. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές που έχει δημοσιεύσει η EFSA και η ΠΟΥ για την προσέγγιση TTC ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Ομοίως, εάν υπάρχει επιφύλαξη ότι ένας ελάσσονος μεταβολίτης που απαντά σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης μεταβολίζεται περαιτέρω στον καταναλωτή παράγοντας έτσι ουσία που αντιδρά με το DNA, υποβάλλονται στοιχεία που καταδεικνύουν ότι η έκθεση των καταναλωτών κυμαίνεται σε επαρκώς χαμηλά επίπεδα ώστε να θεωρούνται ουσιαστικά ασφαλή.
- II.6.3.6.16. Για οποιαδήποτε από αυτές τις ουσίες (δυνητικά γονιδιοτοξικούς ελάσσονες μεταβολίτες που παράγονται στο στοχευόμενο ζώο ή στους καταναλωτές), το επίπεδο καταλοίπων που απαντά σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης συνεπάγεται έκθεση των καταναλωτών κάτω από το TTC σε όλα τα χρονικά σημεία που έπονται της έναρξης της αγωγής. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα έκθεσης πριν από τον χρόνο αναμονής, και υπό το φως της σοβαρής επίδρασης χωρίς κατώτατο όριο, δεν αρκεί να καταδειχθεί η απομάκρυνση σε επίπεδα που συμφωνούν με το TTC έως τη χρονική στιγμή κατά την οποία τα κατάλοιπα πέφτουν κάτω από τα προτεινόμενα ΑΟΚ.
- II.6.3.6.17. Αν περισσότεροι από ένας ελάσσονες μεταβολίτες αντιδρούν με το DNA, εφόσον δεν υπάρχουν αποδείξεις για το αντίθετο, ισχύει η υπόθεση ότι όλες οι ουσίες που αντιδρούν με το DNA έχουν τον ίδιο τρόπο αντίδρασης. Συνεπώς, το συνολικό επίπεδο ουσιών που αντιδρούν με το DNA (πρόσθεση δόσεων) συγκρίνεται με το TTC.
- II.6.3.6.18. Ουσίες και μεταβολίτες που ενδέχεται να προκαλέσουν καρκίνο μέσω άλλων μηχανισμών πλην της άμεσης αλληλεπίδρασης με το DNA είναι δυνατό να υποτεθεί ότι έχουν μηχανισμούς δράσης που βασίζονται σε κατώτατο όριο. Αν οι ουσίες αυτές πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικά φάρμακα για τροφοπαραγωγικά ζώα, καθορίζονται NO(A)EL ή BMDL για τις συναφείς επιδράσεις με κατάλληλα αιτιολογημένες μελέτες.
- II.6.3.7. Καρκινογένεση
- II.6.3.7.1. Κριτήρια επιλογής ουσιών για δοκιμές καρκινογένεσης
- II.6.3.7.1.1. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές της VICH GL28: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: δοκιμές καρκινογένεσης ⁽³⁾, η οποία παρέχει οδηγίες για τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό της ανάγκης για δοκιμές καρκινογένεσης, καθώς και για τις προς διεξαγωγή δοκιμές καρκινογένεσης. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.

⁽¹⁾ VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

⁽²⁾ Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>)

⁽³⁾ VICH GL28 Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- Π.6.3.7.1.2. Εάν κρίνεται πρόσφορη η διεξαγωγή δοκιμών καρκινογένεσης, η συνήθης απαίτηση είναι διετής μελέτη αρουραίου και 18μηνιαία μελέτη σε ποντικούς, αν και, με την κατάλληλη αιτιολόγηση, μπορούν να γίνουν δεκτά δεδομένα από ένα μόνο είδος τρωκτικού.
- Π.6.3.7.1.3. Γονιδοτοξικά καρκινογόνα δεν γίνονται δεκτά για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα.
- Π.6.3.7.1.4. Ουσία που παρουσιάζει θετικά ευρήματα σε δοκιμές καρκινογένεσης μπορεί να γίνει δεκτή για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα μόνο αν τα δεδομένα καρκινογένεσης καταδεικνύεται ότι δεν αφορούν τον καταναλωτή (π.χ., αν ο τύπος του παρατηρούμενου όγκου είναι γνωστό ότι δεν αφορά τους ανθρώπους) ή αν η καρκινογένεση καταδεικνύεται ότι είναι αποτέλεσμα μηχανισμού δράσης ο οποίος εξαρτάται από κατώτατο όριο. Στην τελευταία περίπτωση, καθορίζεται NO(A)EL ή BMDL για την καρκινογένεση.
- Π.6.3.7.1.5. Σε περίπτωση μη διεξαγωγής δοκιμών καρκινογένεσης, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία των συναφών δεδομένων και εξετάζεται ο αντίκτυπος της απουσίας τους.
- Π.6.4. Άλλες απαιτήσεις
- Π.6.4.1. Γενικές αρχές
- Π.6.4.1.1. Η ανάγκη για δεδομένα ασφαλείας που εξετάζουν άλλες δυναμικές επιδράσεις καθορίζεται κατά περίπτωση. Η VICH GL33 εξετάζει την ανάγκη για πρόσθετες δοκιμές.
- Π.6.4.1.2. Παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξέταση της ανάγκης για τέτοια δεδομένα είναι, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι:
- α) η δομή της ουσίας και η ομοιότητά της με ουσίες που έχουν γνωστές τοξικολογικές επιδράσεις·
 - β) η κλάση της ουσίας και γνωστές τοξικολογικές ιδιότητες άλλων ουσιών της ίδιας κλάσης·
 - γ) ο τρόπος δράσης της ουσίας·
 - δ) τυχόν επιδράσεις που παρατηρούνται σε τυπικές τοξικολογικές μελέτες οι οποίες δικαιολογούν τη διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών (π.χ., ανοσοτοξικότητα, νευροτοξικότητα ή ενδοκρινική δυσλειτουργία)·
 - ε) η ύπαρξη δημοσιευμένης βιβλιογραφίας που επισημαίνει συναφή ευρήματα, συμπεριλαμβανομένης της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με παρατηρούμενες επιδράσεις σε ανθρώπους οι οποίοι έχουν εκτεθεί στην ουσία.
- Π.6.4.2. Ειδικές μελέτες (π.χ. ανοσοτοξικότητα, νευροτοξικότητα)
- Π.6.4.2.1. Ανοσοτοξικότητα
- Π.6.4.2.1.1. Αν παρατηρηθούν συναφείς επιδράσεις σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης ή σε άλλες τοξικολογικές μελέτες (π.χ., μεταβολές στα βάρη και/ή ιστολογικές μεταβολές λεμφοειδών οργάνων και αλλαγές στην κυτταρική κατάσταση λεμφοειδών ιστών, του μυελού των οστών ή των περιφερειακών λευκοκυττάρων), είναι πιθανό να απαιτούνται πρόσθετες λειτουργικές δοκιμές. Ο ερευνητής αιτιολογεί τη φύση τυχόν πρόσθετων δοκιμών, λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρήσεις άλλων τοξικολογικών μελετών.
- Π.6.4.2.1.2. Για ορισμένες κλάσεις ουσιών (όπως αντιβιοτικά της β-λακτάμης) οι οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές αντιδράσεις) σε ευαίσθητα άτομα, υποβάλλονται δεδομένα για τα επίπεδα έκθεσης που συνδέονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας.
- Π.6.4.2.1.3. Υποβάλλονται αναλυτικά στοιχεία όλων των ανοσολογικών μελετών που έχουν διεξαχθεί με την ουσία σε σχέση με κάθε πτυχή της αξιολόγησης (π.χ., δοκιμές ευαισθητοποίησης που διενεργούνται για την ασφάλεια των χρηστών ή μελέτες αποτελεσματικότητας που εκπονούνται για ανοσορρυθμιστικές ουσίες). Υποβάλλονται επίσης τυχόν εκθέσεις για δυσμενείς επιδράσεις σε ανθρώπους.
- Π.6.4.2.1.4. Τα δεδομένα που προκύπτουν από αυτές τις μελέτες λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό της τοξικολογικής ΑΗΠ ή αναλλακτικού ορίου.
- Π.6.4.2.2. Νευροτοξικότητα, νευροτοξικότητα στην ανάπτυξη και όψιμη νευροτοξικότητα
- Π.6.4.2.2.1. Απαιτείται η διεξαγωγή δοκιμών νευροτοξικότητας όταν από τις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης προκύπτουν ενδείξεις που εγείρουν επιφύλαξη.

- Π.6.4.2.2.2. Σε δοκιμές νευροτοξικότητας υποβάλλονται επιπλέον ουσίες για τις οποίες άλλες τοξικολογικές δοκιμές έχουν αποδείξει ότι προκαλούν ιστολογικές, βιοφυσικές ή βιοχημικές μεταβολές στο νευρικό σύστημα, ή ότι προκαλούν νευροσυμπεριφορικές αλλαγές. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες, οι πληροφορίες περί δομής-δραστικότητας και οι καταγεγραμμένες δυσμενείς επιδράσεις σε ανθρώπους μπορούν να δώσουν πρόσθετες ενδείξεις για την ανάγκη διεξαγωγής δοκιμών νευροτοξικότητας.
- Π.6.4.2.2.3. Οι δοκιμές νευροτοξικότητας διεξάγονται με χορήγηση της ουσίας διά της στοματικής οδού και ακολουθούν τις οδηγίες που περιέχονται στην κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής 424 των κατευθυντήριων γραμμών για τις δοκιμές χημικών ουσιών του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης («ΟΟΣΑ») ⁽¹⁾ σχετικά με τη μεθοδολογία που πρέπει να χρησιμοποιείται σε μελέτες νευροτοξικότητας σε τρωκτικά. Η συγκεκριμένη μελέτη μπορεί να διεξαχθεί αυτοτελώς ή μπορεί να ενσωματωθεί σε άλλες μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης.
- Π.6.4.2.2.4. Παρότι η κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής 424 του ΟΟΣΑ δεν εξετάζει συγκεκριμένα τις επιδράσεις στη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE), αυτό το τελικό σημείο περιλαμβάνεται σε όλες τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης για συγκεκριμένες ουσίες που είναι γνωστό ή εικάζεται ότι έχουν τέτοιου είδους δραστηριότητα (π.χ., οργανοφωσφορικές ή καρβαμικές ενώσεις). Οι δοκιμές για αναστολή χολινεστεράσης περιλαμβάνουν τουλάχιστον μετρήσεις στον εγκέφαλο και τα ερυθροκύτταρα.
- Π.6.4.2.2.5. Αν μια ουσία έχει αποδειχθεί ότι έχει παθολογικές ή τοξικολογικές επιδράσεις στο νευρικό σύστημα ενήλικων ζώων, ή ότι προκαλεί άλλους τύπους τοξικότητας που επηρεάζουν ενδεχομένως το νευρικό σύστημα σε κάποιο στάδιο ανάπτυξης, είναι πιθανό να κριθεί αναγκαία η διεξαγωγή δοκιμών νευροτοξικότητας στην ανάπτυξη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ακολουθείται η κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής 426 του ΟΟΣΑ ⁽²⁾ η οποία παρέχει οδηγίες για τη μεθοδολογία που πρέπει να χρησιμοποιείται σε μελέτες νευροτοξικότητας στην ανάπτυξη. Η διευρυμένη σε μία γενεά μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγή (κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής 443 του ΟΟΣΑ ⁽³⁾) προβλέπει επίσης τη διεξαγωγή δοκιμών νευροτοξικότητας στην ανάπτυξη.
- Π.6.4.2.2.6. Οι οργανοφωσφορικές ενώσεις υποβάλλονται σε δοκιμή για όψιμη νευροτοξικότητα σε όρνιθες. Η συγκεκριμένη δοκιμή περιλαμβάνει μέτρηση της εστεράσης του εγκεφαλικού ιστού που προσβάλλεται κατά τη νευροπάθεια («NTE»). Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο η εφάπαξ έκθεση (κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 418 του ΟΟΣΑ ⁽⁴⁾) όσο και η επαναλαμβανόμενη έκθεση (κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 419 του ΟΟΣΑ ⁽⁵⁾). Ενώ οι μελέτες εφάπαξ δόσης που διεξάγονται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 418 του ΟΟΣΑ καθιστούν δυνατή την ταυτοποίηση επίδρασης όψιμης νευροτοξικότητας, οι μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης (κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 419 του ΟΟΣΑ) καθιστούν δυνατό τον καθορισμό NO(A)EL ή BMDL.
- Π.6.4.2.2.7. Οι μελέτες νευροτοξικότητας καθιστούν δυνατό τον καθορισμό NO(A)EL ή LO(A)EL ή BMDL που λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό της τοξικολογικής ΑΗΠ ή εναλλακτικού ορίου.
- Π.6.4.3. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων
- Π.6.4.3.1. Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου
- Π.6.4.3.1.1. Για ουσίες με αντιμικροβιακή δράση, αντιμικροβιακές επιδράσεις στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου ενδέχεται να παρουσιαστούν σε δόσεις μικρότερες από εκείνες που έχει παρατηρηθεί ότι προκαλούν τοξικότητα στις δοκιμές τοξικότητας. Για τέτοιες ουσίες, καθορίζεται μικροβιολογική ΑΗΠ σύμφωνα με την VICH GL36: Μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τρόφιμα που καταναλώνονται από τον άνθρωπο: γενική προσέγγιση για τον καθορισμό μικροβιολογικής ΑΗΠ ⁽⁶⁾.
- Π.6.4.3.1.2. Τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό μικροβιολογικής ΑΗΠ.
- Π.6.4.3.1.3. Οι κίνδυνοι που απορρέουν από κατάλοιπα διακρίνονται ξεκάθαρα από τον δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία που συνδέεται με την πρόσληψη τροφίμων ζωικής προέλευσης τα οποία περιέχουν ανθεκτικά βακτήρια επιλεγμένα υπό την πίεση αντιμικροβιακής θεραπείας.

⁽¹⁾ Κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 424 του ΟΟΣΑ: Μελέτη νευροτοξικότητας σε τρωκτικά (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en)

⁽²⁾ Κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 426 του ΟΟΣΑ: Μελέτη νευροτοξικότητας στην ανάπτυξη (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en)

⁽³⁾ Κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 443 του ΟΟΣΑ: Διευρυμένη σε μία γενεά μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγή (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)

⁽⁴⁾ Κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 418 του ΟΟΣΑ: Όψιμη νευροτοξικότητα οργανοφωσφορικών ενώσεων έπειτα από οξεία έκθεση (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)

⁽⁵⁾ Κατευθυντήρια γραμμή δοκιμής αριθ. 419 του ΟΟΣΑ: Όψιμη νευροτοξικότητα οργανοφωσφορικών ενώσεων: μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης 28 ημερών (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en)

⁽⁶⁾ VICH GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.4.3.1.4. Όπως περιγράφεται στην VICH GL36, σε σχέση με τον καθορισμό μικροβιολογικής ΑΗΠ εξετάζονται τα ακόλουθα δύο τελικά σημεία που εγείρουν επιφυλάξεις:
- α) διαταραχή του φραγμού στον αποικισμό: στο πρώτο τελικό σημείο που εγείρει επιφυλάξεις εξετάζεται κατά πόσον η πρόσληψη καταλοίπων αντιμικροβιολογικά δραστικών ουσιών μέσω της κατανάλωσης τροφίμων ζωικής προέλευσης εγκυμονεί κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία ο οποίος προκύπτει από τη διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας που λειτουργεί ως φραγμός στον αποικισμό·
 - β) αύξηση του πληθυσμού των ανθεκτικών μικροβίων: στο δεύτερο τελικό σημείο που εγείρει επιφυλάξεις εξετάζεται κατά πόσον η πρόσληψη καταλοίπων αντιμικροβιολογικά δραστικών ουσιών εγκυμονεί κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία ο οποίος προκύπτει από την αύξηση του πληθυσμού των ανθεκτικών μικροβίων που οφείλεται είτε σε ενίσχυση της ανθεκτικότητας προηγουμένως ευαίσθητων βακτηρίων είτε σε σχετική αύξηση του ποσοστού λιγότερο ευαίσθητων οργανισμών.
- II.6.4.3.1.5. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- II.6.4.3.1.6. Σε περίπτωση μη διεξαγωγής δοκιμών για επιδράσεις στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία των συναφών δεδομένων και εξετάζεται ο αντίκτυπος της απουσίας τους.
- II.6.4.4. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους
- II.6.4.4.1. Υποβάλλονται τυχόν διαθέσιμα δεδομένα για επιπτώσεις που έχουν παρατηρηθεί στην υγεία του ανθρώπου μετά την έκθεση στην ουσία. Τα εν λόγω δεδομένα μπορεί να σχετίζονται με εκούσια έκθεση ανθρώπων (π.χ., όταν η ουσία χρησιμοποιείται σε ανθρώπους για ιατρικούς σκοπούς) ή με ακούσια έκθεση (π.χ., αναφορές περιπτώσεων επαγγελματικής έκθεσης). Τα δεδομένα αυτά ενδέχεται να εστιάζονται σε επιδημιολογικά, φαρμακολογικά, τοξικολογικά ή κλινικά ευρήματα.
- II.6.4.4.2. Τα δεδομένα που σχετίζονται με την έκθεση ανθρώπων είναι δυνατό να παρέχουν πολύτιμες πρόσθετες πληροφορίες για το συνολικό τοξικολογικό προφίλ της ουσίας, και να παρέχουν επιπλέον πληροφορίες για τη συγκριτική ευαισθησία ανθρώπων και ζώων, ακόμη κι αν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της ΑΗΠ. Ενίοτε, τα δεδομένα αυτά μπορεί να είναι χρήσιμα για την υποστήριξη επιχειρημάτων που σχετίζονται με τη συνάφεια (ή την έλλειψη συνάφειας) ορισμένων ευρημάτων σε πειραματόζωα.
- II.6.5. *Ευρήματα άλλων ενωσιακών ή διεθνών επιστημονικών φορέων*
- II.6.5.1. Υποβάλλονται σχετικές αξιολογήσεις της ασφάλειας της ουσίας που έχουν ενδεχομένως διενεργηθεί από άλλους ενωσιακούς ή διεθνείς επιστημονικούς φορείς όπως, μεταξύ άλλων, η EFSA, ο ECHA, η JECFA και οι κοινές συνεδριάσεις FAO/ΠΟΥ για τα κατάλοιπα των φυτοφαρμάκων («JMPR»), από κοινού με τα εξαχθέντα συμπεράσματα.
- II.6.6. *Καθορισμός αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης (ΑΗΠ) ή εναλλακτικού ορίου*
- II.6.6.1. *Καθορισμός ΑΗΠ*
- Γενικά, η ΑΗΠ προκύπτει από τα φαρμακολογικά, τοξικολογικά ή μικροβιολογικά δεδομένα. Σε περίπτωση, όμως, που υπάρχουν διαθέσιμα πρόσφορα δεδομένα, μπορεί να προκύψει και από δεδομένα για τον άνθρωπο.
- II.6.6.1.1. *Καθορισμός της τοξικολογικής ΑΗΠ*
- II.6.6.1.1.1. Η τοξικολογική ΑΗΠ προκύπτει από τη διαίρεση του επιλεγμένου τοξικολογικού NO(A)EL/BMDL με έναν συντελεστή αβεβαιότητας, ώστε να ληφθούν υπόψη οι πιθανές διαφοροποιήσεις τόσο μεταξύ των διαφόρων ειδών (όπως διαφορετικός βαθμός ευαισθησίας μεταξύ ανθρώπων και πειραματόζωων) όσο και εντός του ίδιου είδους (όπως διαφορετικός βαθμός ευαισθησίας μεταξύ των ανθρώπων). Είναι δυνατή η προσαρμογή του συντελεστή αβεβαιότητας ώστε να λάβει υπόψη και άλλους παράγοντες αβεβαιότητας, ανάλογα με τις ανάγκες (βλέπε ακόλουθως).
- II.6.6.1.1.2. Ο τύπος που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της τοξικολογικής ΑΗΠ είναι ο εξής:
- $$\text{ΑΗΠ (mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα)} = \text{NOAEL ή BMDL (mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα)} \text{ διὰ συντελεστή αβεβαιότητας}$$
- II.6.6.1.1.3. Παρέχεται αιτιολόγηση για την επιλογή του NO(A)EL ή του BMDL και του συντελεστή αβεβαιότητας.
- II.6.6.1.1.4. Η τοξικολογική ΑΗΠ προκύπτει από το χαμηλότερο NO(A)EL ή BMDL που παρατηρείται στο πλέον ευαίσθητο είδος στις τοξικολογικές μελέτες, εκτός εάν υπάρχει άλλη αιτιολογία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατή η παράθεση αιτιολογίας για τη χρήση εναλλακτικού σημείου αφετηρίας (π.χ., αν υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η παρατηρούμενη επίδραση στο LO(A)EL του πλέον ευαίσθητου είδους δεν αφορά τους ανθρώπους).

- II.6.6.1.1.5. Αν εφαρμόζεται η προσέγγιση βάσει δόσης αναφοράς («BMD»), ως αφετηρία για τον καθορισμό της ΑΗΠ χρησιμοποιείται το BMDL. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η επιλογή του κρίσιμου τελικού σημείου δεν αναμένεται να αλλάξει όταν χρησιμοποιείται η προσέγγιση BMDL αντί της προσέγγισης NO(A)EL, καθώς ισχύουν οι ίδιες βιολογικές εκτιμήσεις.
- II.6.6.1.1.6. Κατά την επιλογή των εξ ορισμού αρχικών τιμών για το μέγεθος της απόκρισης για το οποίο προκύπτει το BMDL [ήτοι, την απόκριση αναφοράς («BMR»)], κατά την επιλογή των συνιστώμενων μοντέλων δόσης-απόκρισης, καθώς και για την υποβολή των αποτελεσμάτων ανάλυσης BMD, ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές που περιέχονται στην επιστημονική γνωμοδότηση της EFSA για τη χρήση της προσέγγισης βάσει δόσης αναφοράς στο πλαίσιο της εκτίμησης κινδύνου ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Σε σχέση με τους παράγοντες αβεβαιότητας, η εξ ορισμού αρχική παραδοχή είναι ότι οι άνθρωποι μπορεί να είναι έως και 10 φορές πιο ευαίσθητοι από τα είδη πειραματόζωων και ότι οι διαφορές στην ευαισθησία μεταξύ των ανθρώπων είναι δεκαπλάσιες. Κατά συνέπεια, και εφόσον υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες μελέτες, εφαρμόζεται συνήθως συντελεστής αβεβαιότητας 100.
- II.6.6.1.1.8. Όταν από τα αποτελέσματα των μελετών σε ζώα προκύπτουν ενδείξεις για τερατογόνες επιδράσεις σε δόσεις που δεν προκαλούν τοξικότητα στη μητέρα, εφαρμόζεται συνολικός συντελεστής αβεβαιότητας έως 1 000 στο NO(A)EL ή το BMDL για τερατογένεση. Για γονιδιοτοξικά καρκινογόνα χωρίς κατώτατο όριο είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί συντελεστής αβεβαιότητας έως 1 000, ανάλογα με τον οικείο μηχανισμό.
- II.6.6.1.1.9. Είναι πιθανό το πλέον ευαίσθητο τελικό σημείο να παρατηρηθεί σε είδος και/ή μελέτη όπου όλες οι ομάδες δόσεων παράγουν σημαντικές επιδράσεις σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η προσέγγιση BMDL για τον καθορισμό της αφετηρίας από την οποία θα προκύψει η ΑΗΠ. Εναλλακτικά, αν η επίδραση που παρατηρείται στην κατώτατη δόση συνιστά επαρκώς ελάχιστο απόκριση, είναι ενδεχομένως πιθανό να καθοριστεί ΑΗΠ βάσει του εν λόγω LO(A)EL. Σε αυτήν την περίπτωση, χρησιμοποιείται πρόσθετος συντελεστής αβεβαιότητας 2 έως 5 προκειμένου να ληφθεί υπόψη ότι το σημείο αναφοράς του LO(A)EL είναι άγνωστη απόσταση πάνω από το «πραγματικό» κατώτατο όριο.
- II.6.6.1.1.10. Η επιλογή των συντελεστών αβεβαιότητας που θα χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της ΑΗΠ δεν εξαρτάται από το εάν λαμβάνεται ως αφετηρία ένα NO(A)EL ή ένα BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Όταν η ΑΗΠ πρόκειται να καθοριστεί με βάση δεδομένα για τον άνθρωπο, δεν υπάρχει συντελεστής αβεβαιότητας προς εφαρμογή για την παρέκταση από τα ζώα στους ανθρώπους. Συνεπώς, όταν για τον καθορισμό της ΑΗΠ χρησιμοποιούνται καλής ποιότητας δεδομένα για τον άνθρωπο, είναι σκόπιμο να εφαρμόζεται συντελεστής αβεβαιότητας 10 μόνο, ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι διαφοροποιήσεις σε επίπεδο ατομικής απόκρισης μεταξύ των ανθρώπων.
- II.6.6.1.1.12. Η βελτίωση της συνήθους προσέγγισης που ακολουθείται για την επιλογή συντελεστών αβεβαιότητας μπορεί να είναι αποδεκτή όταν παρέχεται κατάλληλη αιτιολόγηση. Για παράδειγμα, η χρήση συντελεστών αβεβαιότητας που σχετίζονται με τη (μεταβολική) οδό μπορεί να είναι πρόσφορη για τη βελτίωση του συνήθους συντελεστή αβεβαιότητας που χρησιμοποιείται για τη μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων ατόμων (εντός του ίδιου είδους).
- II.6.6.1.1.13. Η περαιτέρω βελτίωση των δεκαπλάσιων συντελεστών αβεβαιότητας εντός του ίδιου είδους και μεταξύ των διαφόρων ειδών μπορεί να είναι δυνατή κατά περίπτωση, όταν τα τοξικοκινητικά και τοξικοδυναμικά δεδομένα υποστηρίζουν τέτοιους συντελεστές προσαρμογής.
- II.6.6.1.1.14. Για τον πολλαπλασιασμό των συντελεστών αβεβαιότητας ενδέχεται να είναι πρόσφορη η χρήση πιθανολογικών προσεγγίσεων.
- II.6.6.1.1.15. Παρέχεται ολοκληρωμένη αιτιολόγηση για τη χρήση των συγκεκριμένων καθώς και άλλων προσεγγίσεων για τη βελτίωση των τυπικών συντελεστών αβεβαιότητας.
- II.6.6.1.1.16. Έχοντας υπόψη τα προαναφερθέντα προς αξιολόγηση ζητήματα, ο χρησιμοποιούμενος συντελεστής αβεβαιότητας λαμβάνει συνήθως τιμή από 10 ως 1 000. Είναι δυνατόν να λάβει και άλλες τιμές με κατάλληλη αιτιολόγηση.
- II.6.6.1.2. *Καθορισμός της φαρμακολογικής ΑΗΠ*
- II.6.6.1.2.1. Δεν καθορίζονται φαρμακολογικές ΑΗΠ για όλες τις φαρμακολογικά δραστικές ουσίες καθώς τα σχετικά φαρμακολογικά τελικά σημεία ενδέχεται να συμπεριλαμβάνονται στις τοξικολογικές μελέτες. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι πιθανό να μην χρειάζονται χωριστές τοξικολογικές και φαρμακολογικές ΑΗΠ.

⁽¹⁾ Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>)

- II.6.6.1.2.2. Ακολουθούνται οι οδηγίες σχετικά με την αναγκαιότητα φαρμακολογικής ΑΗΠ που προβλέπονται στην κατευθυντήρια γραμμή της Επιτροπής Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση («CVMP») σχετικά με την προσέγγιση που πρέπει να ακολουθείται για τον καθορισμό φαρμακολογικής ΑΗΠ ⁽¹⁾. Σε περίπτωση μη καθορισμού φαρμακολογικής ΑΗΠ, παρέχεται αιτιολόγηση για την απουσία της.
- II.6.6.1.2.3. Όπου απαιτείται φαρμακολογική ΑΗΠ, η προσέγγιση για τον καθορισμό της είναι ανάλογη με την προσέγγιση που περιγράφεται στην ενότητα II.6.6.1.1 ανωτέρω σχετικά με τον καθορισμό της τοξικολογικής ΑΗΠ. Η μόνη διαφορά είναι ότι το σημείο αφετηρίας που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της φαρμακολογικής ΑΗΠ είναι το χαμηλότερο NOEL ή BMDL που παρατηρείται στο πλέον ευαίσθητο είδος στις φαρμακολογικές μελέτες.
- II.6.6.1.3. *Καθορισμός μικροβιολογικής ΑΗΠ*
- II.6.6.1.3.1. Όπως περιγράφεται στην ενότητα II.6.4.3, οι μικροβιολογικές ΑΗΠ καθορίζονται για ουσίες με αντιμικροβιακή δράση. Ακολουθούνται οι μεθοδολογίες για τον καθορισμό μικροβιολογικής ΑΗΠ που παρατίθενται αναλυτικά στην VICH GL 36.
- II.6.6.1.4. *Η συνολική ΑΗΠ*
- Καθορίζονται χωριστές φαρμακολογικές, τοξικολογικές και μικροβιολογικές ΑΗΠ, κατά περίπτωση, και η συνολική ΑΗΠ (ήτοι, η ΑΗΠ που χρησιμοποιείται στην εκτίμηση κινδύνου και στον καθορισμό ΑΟΚ) είναι συνήθως η χαμηλότερη μεταξύ των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και μικροβιολογικών ΑΗΠ.
- II.6.6.1.5. *Ουσίες με επιδράσεις χωρίς κατώτατο όριο*
- Για ουσίες που ενδέχεται να έχουν επιδράσεις χωρίς κατώτατο όριο, όπως τα γονιδοτοξικά καρκινογόνα, δεν είναι δυνατός ο καθορισμός NO(A)EL ή BMDL λόγω της αβεβαιότητας που υπάρχει κατά τον καθορισμό κατώτατου ορίου για τις συγκεκριμένες επιδράσεις. Δεν είναι δυνατός ο καθορισμός ΑΗΠ για αυτές τις ουσίες.
- II.6.6.2. *Εναλλακτικά όρια αντί της ΑΗΠ*
- Για ορισμένες ουσίες, ενδέχεται να μην μπορεί ή να μην έχει νόημα να καθοριστεί ΑΗΠ. Σε τέτοιες περιπτώσεις, είναι δυνατή η χρήση εναλλακτικών ορίων αντί της ΑΗΠ.
- II.6.6.2.1. *Ουσίες για τις οποίες έχουν καθοριστεί συνιστώμενα επίπεδα πρόσληψης διά της τροφής*
- II.6.6.2.1.1. Τα περισσότερα ανόργανα συστατικά και ιχνοστοιχεία υπάρχουν με φυσικό τρόπο στα διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος σε ένα βασικό επίπεδο ως αποτέλεσμα της πρόσληψής τους μέσω της τροφής και άλλων περιβαλλοντικών πηγών, καθώς και συγκεκριμένων ομοιοστατικών διεργασιών ή διεργασιών συσσώρευσης. Είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ σημαντικών ιχνοστοιχείων για τα οποία υπάρχει τόσο ελάχιστη απαίτηση ημερήσιας πρόσληψης διά της τροφής όσο και ανώτερο αποδεκτό επίπεδο πρόσληψης και μη σημαντικών στοιχείων τα οποία θεωρούνται ανεπιθύμητα ή ακόμη και τοξικά για τον άνθρωπο.
- II.6.6.2.1.2. Η προσέγγιση ΑΗΠ δεν είναι πρόσφορη για χρήση στο πλαίσιο της αξιολόγησης των σημαντικών στοιχείων καθώς ενδέχεται να υπάρχουν επιδράσεις σε πολύ χαμηλά επίπεδα έκθεσης, γεγονός που υποδηλώνει ανεπαρκή εφοδιασμό. Για τα περισσότερα ανόργανα συστατικά και ιχνοστοιχεία έχουν καθοριστεί συνιστώμενα επίπεδα πρόσληψης διά της τροφής από σχετικούς επιστημονικούς φορείς (π.χ., ΕΕ/EFSA, ΠΟΥ). Οι εκτιμώμενες τιμές ημερήσιας έκθεσης σε σημαντικά στοιχεία μέσω της τροφής μπορούν να συγκριθούν με πρόσφορες τιμές αναφοράς, όπως η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη («ΣΗΠ»), διατροφικές τιμές αναφοράς («ΔΤΑ», παλαιότερα: συνιστώμενες ημερήσιες τροφικές δόσεις («ΣΗΔ»)), ανεκτές ημερήσιες προσλήψεις («ΑΗΠ») ή ανεκτές εβδομαδιαίες προσλήψεις («ΤWΙ») και προσωρινές ανεκτές εβδομαδιαίες προσλήψεις («PTWI»). Οι τιμές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εκτίμηση κινδύνου κατά τρόπο ανάλογο με την ΑΗΠ. Η συνδυασμένη έκθεση που προκύπτει από κατάλοιπα τα οποία σχετίζονται με την αγωγή και από έκθεση μέσω της τροφής ή φυσικών πηγών δεν υπερβαίνει τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς.
- II.6.6.2.1.3. Η εν λόγω προσέγγιση είναι ενδεχομένως κατάλληλη για ανόργανες ουσίες, στοιχεία, βιταμίνες και άλλα φυσικά συστατικά τροφίμων για τα οποία έχουν καθοριστεί συνιστώμενα επίπεδα πρόσληψης διά της τροφής.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (Προσέγγιση για τον καθορισμό φαρμακολογικής αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης (ΑΗΠ)) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)

- II.6.6.2.2. Ουσίες στις οποίες εκτίθενται οι καταναλωτές μέσω της τροφής ή άλλων πηγών και για τις οποίες δεν έχουν καθοριστεί συνιστώμενα επίπεδα πρόσληψης
- II.6.6.2.2.1. Όταν η έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα της δραστικής ουσίας που υπάρχουν σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης είναι αμελητέα ή πολύ χαμηλή σε σύγκριση με το επίπεδο έκθεσης που καταγράφεται ήδη ως αποτέλεσμα της παρουσίας του συγκεκριμένου υλικού στο περιβάλλον ή που υπάρχει ήδη σε βασικά προϊόντα (ιδίως δε τρόφιμα), τότε μπορεί ενδεχομένως να υποστηριχθεί ότι ο αντίκτυπος (ως προς την έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα) της προτεινόμενης χρήσης σε κτηνιατρικά φάρμακα είναι αμελητέος και ότι δεν είναι αναγκαίος ο καθορισμός ΑΗΠ. Υποβάλλεται εκτίμηση της δυσμενέστερης περίπτωσης για τα επίπεδα καταλοίπων που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της προτεινόμενης χρήσης της ουσίας, παράλληλα με εκτίμηση της προκύπτουσας έκθεσης των καταναλωτών, και γίνεται σύγκριση με το γνωστό επίπεδο έκθεσης μέσω άλλων πηγών. Η εν λόγω προσέγγιση ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα πρόσφορη για φάρμακα φυτικής προέλευσης και φυτικά εκχυλίσματα, καθώς και για φυσικά οργανικά οξέα (π.χ., οξαλικό οξύ).
- II.6.6.2.2.2. Η χημική σύνθεση των προϊόντων φυτικής/βοτανικής προέλευσης (περιλαμβανομένων των εκχυλισμάτων) είναι κατά κανόνα πολύπλοκη και ενδέχεται να διαφέρει σημαντικά από τη σύνθεση των καταλοίπων που παραμένουν σε τρόφιμα προερχόμενα από ζώα που υποβλήθηκαν σε αγωγή. Λόγω της πολυπλοκότητας του μητρικού υλικού, δεν είναι ενδεχομένως πρακτική ή και δυνατή η ταυτοποίηση των προκυπτόντων καταλοίπων. Για τέτοιες ουσίες, ενδέχεται να είναι πρόσφορη η εφαρμογή εναλλακτικής προσέγγισης αντί της συνήθους προσέγγισης που βασίζεται στην ΑΗΠ.
- II.6.6.2.2.3. Όταν χρησιμοποιείται αυτή η προσέγγιση, είναι σημαντικό να αποκλείεται κάθε πιθανότητα πρόκλησης επιδράσεων χωρίς κατώτατο όριο, όπως γονιδιατοξικότητα.
- II.6.6.2.3. *Ενδογενείς φαρμακολογικά δραστικές ουσίες*
- II.6.6.2.3.1. Αν η φαρμακολογικά δραστική ουσία είναι ίδια με ενδογενώς παραγόμενο μόριο, μπορεί ενδεχομένως να καταδειχθεί ότι το επίπεδο έκθεσης των καταναλωτών που προκύπτει ως αποτέλεσμα της ύπαρξης καταλοίπων σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης είναι ασήμαντο σε σύγκριση με το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου στην ενδογενή ουσία.
- II.6.6.2.3.2. Η έκθεση του ανθρώπου σε τέτοιες ουσίες ενδέχεται πιθανώς να έχει ταυτόχρονα εξωγενή (κατάλοιπα που σχετίζονται με την αγωγή συν φυσικά επίπεδα σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης) και ενδογενή προέλευση (φυσιολογικά επίπεδα στον ανθρώπινο οργανισμό). Η εκτίμηση κινδύνου των καταλοίπων περιπλέκεται από τη δυσκολία αξιολόγησης της πιθανής απόκρισης στην πρόσληψη χαμηλών εξωγενών επιπέδων όταν οι άνθρωποι εκτίθενται επί μονίμου βάσεως σε σχετικά υψηλά και κυμαινόμενα επίπεδα ενδογενώς παραγόμενης ουσίας και σε κυμαινόμενα επίπεδα πρόσληψης διά της τροφής. Επιπλέον, για πολλές δραστικές ουσίες (όπως ορμόνες, κορτικοστεροειδή), η εξωγενής έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε ρύθμιση της ενδογενούς παραγωγής η οποία, με τη σειρά της, μπορεί να επιφέρει μεταβολή στα επίπεδα ενδογενών ορμονών και στη συνολική απόκριση. Αυτό περιπλέκει την ερμηνεία συμβατικών τοξικολογικών μελετών και τον καθορισμό ΑΗΠ. Επιπροσθέτως, ενδέχεται να είναι δύσκολη η παρέκταση στους ανθρώπους των ευρημάτων σε πειραματόζωα λόγω των πολύπλοκων συγκεκριμένων διαφορών που παρουσιάζουν οι βιοχημικοί/φαρμακοδυναμικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί.
- II.6.6.2.3.3. Ο βέλτιστος τρόπος αξιολόγησης της έκθεσης των καταναλωτών σε κατάλοιπα έγκειται στη σύγκριση της σχετικής με την αγωγή πλεονάζουσας πρόσληψης καταλοίπων διά της τροφής με την πρόσληψη της ουσίας από ζώα που δεν έχουν υποβληθεί σε αγωγή (με επίπεδα φυσικής έκθεσης στο παρελθόν). Το αποτέλεσμα της εν λόγω σύγκρισης μπορεί ακολούθως να συγκριθεί με την ενδογενή ημερήσια παραγωγή της ουσίας από τον ανθρώπινο οργανισμό. Εξετάζονται πιθανές διαφορές ανάλογα με το είδος (αναλογίες).
- II.6.6.2.3.4. Η συγκεκριμένη προσέγγιση είναι ενδεχομένως κατάλληλη για ορμόνες και άλλες ενδογενώς παραγόμενες ουσίες.
- II.6.6.2.4. *Ουσίες που παρουσιάζουν έλλειψη βιοδιαθεσιμότητας*
- II.6.6.2.4.1. Για ουσίες που δεν απορροφώνται μετά την κατάποσή τους, η συστηματική έκθεση είναι αμελητέα (ή και ανύπαρκτη). Για τέτοιες ουσίες, δεν είναι δυνατός ο καθορισμός συμβατικού NO(A)EL ή BMDL και ΑΗΠ για την κατάποση. Η εκτίμηση κινδύνου για αυτούς τους τύπους ουσιών βασίζεται κατά κανόνα στην απόδειξη της απουσίας βιοδιαθεσιμότητας διά της στοματικής οδού σε πρόσφορα μοντέλα ή, κατά περίπτωση, μέσω απόδειξης της αποδόμησης και/ή της αδρανοποίησης υπό γαστρικές συνθήκες (καταδεικνύεται πιθανώς σε μοντέλα in-vitro). Επιπλέον, για τέτοιες ουσίες, εξετάζονται πιθανές τοπικές επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένων των μικροβιολογικών επιδράσεων επί του φραγμού στον εποικισμό).

III. ΦΑΚΕΛΟΣ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ

III.1. Γενικά, απαιτείται ολοκληρωμένη δέσμη δεδομένων για τα κατάλοιπα. Σε περίπτωση μη παροχής δεδομένων για τα τυπικά τελικά σημεία, παρατίθεται σχετική εμπεριστατωμένη αιτιολόγηση.

III.2. **Αναλυτική και κριτική περίληψη**

III.2.1. Απαιτείται αναλυτική και κριτική περίληψη του φακέλου καταλοίπων για όλες τις αιτήσεις.

III.2.2. Η αναλυτική και κριτική περίληψη:

- α) διατυπώνει σαφή θέση για την καταλληλότητα των υποβαλλόμενων δεδομένων, υπό το φως των σύγχρονων επιστημονικών γνώσεων·
 - β) διαθέτει εισαγωγή στην οποία περιγράφεται το πραγματικό ή προτεινόμενο σχήμα χρήσης της υπό εξέταση ουσίας στην κτηνοτροφία και συνοπτική περιγραφή τυχόν άλλων εμπειριών από τη χρήση της·
 - γ) λαμβάνει υπόψη τον βαθμό στον οποίον η συγκεκριμένη ουσία έχει ομοιότητες με άλλες γνωστές ουσίες, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με την αξιολόγηση·
 - δ) καλύπτει όλες τις τυπικές απαιτήσεις δεδομένων, κατά τα προβλεπόμενα στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2017/12 παρέχει κριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων εμπειρικών μελετών και ερμηνεία των αποτελεσμάτων·
 - ε) παρέχει επιστημονική αιτιολόγηση για την παράλειψη τυχόν τυπικών μελετών·
 - στ) παρέχει περιγραφή και επεξήγηση των κύριων ευρημάτων κάθε μελέτης. Εξετάζονται τα ακόλουθα θέματα: το ζωικό είδος που χρησιμοποιήθηκε (είδος, στέλεχος, φύλο, ηλικία, βάρος κ.λπ.), οι συνθήκες δοκιμής (ζωοτεχνία, διατροφή κ.λπ.), τα χρονικά σημεία και το πλήθος των ζώων ανά χρονικό σημείο, η παραγωγή γάλακτος και αυγών κατά περίπτωση, η δειγματοληψία (μέγεθος, συλλογή και αποθήκευση δείγματος), και οι μέθοδοι ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν·
 - ζ) συνοψίζει και εξετάζει τη σχετική επιστημονική βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων των εκθέσεων αξιολόγησης που έχουν συνταχθεί από άλλους επιστημονικούς φορείς (όπως η EFSA ή η JECFA)· Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται λεπτομερείς παραπομπές σε δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία, πληρούνται στο μέτρο του δυνατού όλες οι απαιτήσεις που αναφέρονται στις «Γενικές αρχές» σημείο 5 (I.5)·
 - η) περιέχει πληροφορίες για την ποιότητα των παρτίδων των υπό δοκιμή ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες ασφαλείας. Αναφέρεται τυχόν σύνδεση ανάμεσα στα ευρήματα και την ποιότητα των υπό δοκιμή ουσιών και/ή των φαρμάκων. Όπου απαιτείται, υποβάλλεται κριτική αξιολόγηση των προσμίξεων που υπάρχουν στο δραστικό συστατικό και παρέχονται πληροφορίες για τη δυναμική επίδρασή τους στη φαρμακοκινητική, τον μεταβολισμό, την κινητική των καταλοίπων και τις μεθόδους ανάλυσης για τον προσδιορισμό των καταλοίπων. Εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, τη χημική μορφή και τα χαρακτηριστικά των προσμίξεων μεταξύ της ουσίας που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες καταλοίπων και της μορφής που θα κυκλοφορήσει στην αγορά·
 - θ) εξετάζει τις υποβληθείσες μελέτες ως προς την εφαρμογή ΟΕΠ·
 - ι) εξετάζει πιθανές αστοχίες στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών και στην τεκμηρίωσή τους, παραπέμποντας σε δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές του Οργανισμού και άλλων φορέων. Επισημαίνονται τυχόν αποκλίσεις από τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, και επιπλέον εξετάζεται και αιτιολογείται επιστημονικά ο αντίκτυπος της απόκλισης·
 - ια) διατυπώνει παρατηρήσεις σχετικά με τη χρήση πειραματόζωων στις μελέτες και σχετικά με το κατά πόσον οι μελέτες διεξάχθηκαν σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ·
 - ιβ) παρέχει αιτιολόγηση για την παράλειψη συγκεκριμένων μελετών και εξετάζει τις απαιτήσεις για πρόσθετες μελέτες·
 - ιγ) περιλαμβάνει μια ενότητα με εκτιμήσεις για τη διαχείριση κινδύνου, στην οποία εξετάζονται τα ζητήματα που περιγράφονται στο παράρτημα II ακολούθως, και επεξηγείται ο τρόπος καθορισμού των προτεινόμενων ΑΟΚ.
- III.2.3. Τα παραρτήματα της αναλυτικής και κριτικής περιλήψης περιλαμβάνουν:
- α) κατάλογο παραπομπών - παρέχεται κατάλογος όλων των παραπομπών σύμφωνα με τα διεθνή αποδεκτά πρότυπα. Οι ίδιες οι παραπομπές περιλαμβάνονται στον φάκελο·
 - β) πινακοποιημένες εκθέσεις μελετών - υποβάλλονται περιλήψεις των εκθέσεων μελετών που περιέχονται στην αναλυτική και κριτική περίληψη. Στον φάκελο θα πρέπει να περιέχεται ακόμη ολοκληρωμένη σειρά εκθέσεων μελετών.

III.3. **Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων στο στοχευόμενο είδος**

- III.3.1. Απαιτείται η υποβολή δεδομένων για τον μεταβολισμό και τα κατάλοιπα ούτως ώστε να μπορεί να γίνει ο χαρακτηρισμός των καταλοίπων που υπάρχουν σε συναφή τρόφιμα, να καταδειχθεί η χρονική εξέλιξη της απομάκρυνσής τους έως ότου αγγίξουν ένα ασφαλές επίπεδο (συνήθως βάσει της ΑΗΠ) και να καταστεί συνεπώς δυνατός ο καθορισμός ΑΟΚ.
- III.3.2. Τα δεδομένα υποβάλλονται με τη μορφή μελέτης απομάκρυνσης του συνόλου των καταλοίπων η οποία παρέχει ποσοτικά δεδομένα για το μητρικό φάρμακο και τους μείζονες μεταβολίτες του σε συναφή τρόφιμα, και τη μεταβολή των επιπέδων τους στο πέρασμα του χρόνου. Οι μελέτες για το σύνολο των καταλοίπων χρησιμοποιούν συνήθως ραδιοσημασμένο φάρμακο. Είναι δυνατή, πάντως, και η υποβολή δεδομένων από μελέτες χωρίς ραδιοσημάνση κατά περίπτωση (π.χ., αν η ουσία είναι γνωστό ότι δεν έχει μεταβολιστεί). Συχνά υποβάλλεται επίσης χωριστή μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπου-δείκτη, στην οποία χρησιμοποιείται μη ραδιοσημασμένο φάρμακο και παρακολουθείται η απομάκρυνση του καταλοίπου-δείκτη σε συναφή τρόφιμα στο πέρασμα του χρόνου. Η υποβολή δεδομένων για το σύνολο των καταλοίπων και το κατάλοιπο-δείκτη μπορεί να γίνει μέσω μίας μόνο μελέτης με ραδιοσημάνση η οποία χρησιμοποιεί επιπλέον κατάλληλα επικυρωμένη μέθοδο χωρίς ραδιοσημάνση για την παρακολούθηση της απομάκρυνσης του καταλοίπου-δείκτη.
- III.3.3. Η συγκέντρωση της ουσίας που εγείρει επιφυλάξεις στο υλικό δοκιμής πρέπει να είναι αντιπροσωπευτική. Χορηγείται δε διά της σκοπούμενης οδού χορήγησης του προτεινόμενου προϊόντος, στην υψηλότερη σκοπούμενη δόση και για τη μέγιστη σκοπούμενη διάρκεια αγωγής ή για το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη σταθεροποίηση των βρώσιμων ιστών. Οι μελέτες διεξάγονται σε ζώα αντιπροσωπευτικά των προτεινόμενων στοχευόμενων πληθυσμών.
- III.3.4. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές της VICH GL46: *Μελέτες για την αξιολόγηση του μεταβολισμού και της κινητικής των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τροφοπαραγωγικά ζώα: μελέτη μεταβολισμού για τον καθορισμό της ποσότητας και την ταυτοποίηση της φύσης των καταλοίπων* ⁽¹⁾ για την παρακολούθηση (τον ποσοτικό προσδιορισμό) της απομάκρυνσης του συνόλου των καταλοίπων και των βασικών μεταβολιτών στο πέρασμα του χρόνου. Για τη διεξαγωγή των εν λόγω μελετών χρησιμοποιείται συνήθως ραδιοσημασμένο φάρμακο.
- III.3.5. Ακολουθούνται οι κατευθυντήριες γραμμές της VICH GL49: *Μελέτες για την αξιολόγηση του μεταβολισμού και της κινητικής των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τροφοπαραγωγικά ζώα: επικύρωση μεθόδων ανάλυσης που χρησιμοποιούνται σε μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων* ⁽²⁾ για να καταδειχθούν τα πρότυπα της αναλυτικής μεθόδου και να επιτευχθούν δεδομένα αποδεκτής ποιότητας για την απομάκρυνση του καταλοίπου-δείκτη.
- III.3.6. Ακολουθούνται οι ειδικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις προς διεξαγωγή μελέτες καταλοίπων για ουσίες που προορίζονται για χρήση σε μελιτοφώρες μέλισσες της VICH GL56: *Μελέτες για την αξιολόγηση του μεταβολισμού και της κινητικής των καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων σε τροφοπαραγωγικά είδη: συστάσεις για τον σχεδιασμό μελετών καταλοίπων στο μέλι με σκοπό τον καθορισμό ΑΟΚ και χρόνων αναμονής* ⁽³⁾.
- III.3.7. Η μελέτη για το σύνολο των καταλοίπων (η οποία διεξάγεται συνήθως με ραδιοσημασμένο φάρμακο) παρέχει πληροφορίες για:
- α) την απομάκρυνση των καταλοίπων στο πέρασμα του χρόνου από συναφή τρόφιμα που προέρχονται από ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε αγωγή·
 - β) την ταυτότητα των βασικών συστατικών του συνόλου των καταλοίπων στα συναφή τρόφιμα·
 - γ) τις ποσοτικές σχέσεις ανάμεσα στα κύρια συστατικά των καταλοίπων και το σύνολο των καταλοίπων.
- Τα εν λόγω δεδομένα χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του καταλοίπου-δείκτη και της αναλογίας του δείκτη επί του συνόλου των καταλοίπων για κάθε συναφές τρόφιμο.

⁽¹⁾ VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

⁽²⁾ VICH GL49 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

⁽³⁾ VICH GL56 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- III.3.8. Προσδιορίζεται η ταυτότητα κατάλληλου καταλοίπου-δείκτη. Το κατάλοιπο-δείκτης μπορεί να είναι το μητρικό φάρμακο, οποιοσδήποτε από τους μεταβολίτες του ή συνδυασμός οποιωνδήποτε εξ αυτών. Το κατάλοιπο-δείκτης έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:
- α) υπάρχει γνωστή σχέση μεταξύ αυτού και της συνολικής συγκέντρωσης καταλοίπων στον στοχευόμενο βρώσιμο ιστό/τρόφιμο·
 - β) είναι κατάλληλο προς χρήση σε δοκιμές για την παρουσία καταλοίπων στο στοχευόμενο χρονικό σημείο·
 - γ) υπάρχει πρακτικά εφαρμόσιμη μέθοδος ανάλυσης για τη μέτρησή του στο επίπεδο του ΑΟΚ.
- III.3.9. Η αναλογία του δείκτη επί του συνόλου των καταλοίπων περιγράφει τη σχέση ανάμεσα στο κατάλοιπο-δείκτη και το σύνολο των καταλοίπων σε κάθε συναφές τρόφιμο. Η εν λόγω αναλογία ενδέχεται να διαφέρει μεταξύ των διαφόρων τροφίμων και, καθώς ενδέχεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις στο πέρασμα του χρόνου, προσδιορίζεται μέχρι τη χρονική στιγμή που αντιστοιχεί στη στιγμή κατά την οποία τα κατάλοιπα που εγείρουν επιφυλάξεις αναμένεται να είναι χαμηλότερα της ΑΗΠ. Η αναλογία του δείκτη επί του συνόλου των καταλοίπων χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της πρόσληψης με στόχο να υπολογιστεί η δυνητική έκθεση των καταναλωτών στο σύνολο των καταλοίπων από δεδομένα που σχετίζονται με το κατάλοιπο-δείκτη.
- III.3.10. Παρακολουθώντας την απομάκρυνση του συνόλου των καταλοίπων στους βρώσιμους ιστούς/στα τρόφιμα, προσδιορίζεται το χρονικό σημείο κατά το οποίο η απομάκρυνση του συνόλου των καταλοίπων αγγίζει επίπεδο χαμηλότερο της ΑΗΠ (ή του διαθέσιμου προς χρήση κλάσματος της ΑΗΠ). Σε κάθε ιστό/τρόφιμο, η συγκέντρωση του επιλεγμένου καταλοίπου-δείκτη στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο λαμβάνεται ως σημείο αφετηρίας για τον καθορισμό του ΑΟΚ.
- III.3.11. Οι πληροφορίες που προκύπτουν από τη μελέτη μεταβολισμού επιτρέπουν επίσης τη σύγκριση των μεταβολιτών που παράγονται στο στοχευόμενο ζωικό είδος με τους μεταβολίτες που παράγονται στο είδος πειραματόζωου ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι τα κύρια κατάλοιπα στα οποία αναμένεται να εκτεθούν οι καταναλωτές (ήτοι, οι μείζονες μεταβολίτες που παράγονται στο στοχευόμενο είδος) έχουν υποβληθεί σε προσηκουσες δοκιμές στο πλαίσιο των μελετών τοξικότητας πειραματόζωων.
- III.3.12. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- III.4. **Δεδομένα παρακολούθησης και έκθεσης, κατά περίπτωση**
- III.4.1. Δεν απαιτείται η υποβολή δεδομένων παρακολούθησης της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας ή έκθεσης σε αυτήν. Εάν, όμως, υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά δεδομένα, μπορούν να δώσουν πολύτιμες πρόσθετες πληροφορίες σε ορισμένες περιπτώσεις, π.χ. για ουσίες που ήδη υπάρχουν στο περιβάλλον (είτε με φυσικό τρόπο είτε ως αποτέλεσμα της χρήσης τους στην κτηνιατρική ή σε άλλον κλάδο). Τα δεδομένα αυτά μπορεί να φανούν χρήσιμα για τον καθορισμό των επιπέδων στα οποία έχουν πιθανώς εκτεθεί ήδη οι καταναλωτές στο παρελθόν. Απαιτείται η υποβολή των εν λόγω δεδομένων, εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα είτε ως δημοσιευμένα αποτελέσματα από επίσημους φορείς παρακολούθησης καταλοίπων είτε ως αποτέλεσμα ακαδημαϊκής ή άλλης έρευνας.
- III.5. **Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων**
- III.5.1. Υποβάλλεται έκθεση επικύρωσης της μεθόδου ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό του καταλοίπου-δείκτη στη μελέτη καταλοίπων. Η επικύρωση καταδεικνύει ότι η μέθοδος ανάλυσης συμμορφώνεται με τα κριτήρια που ισχύουν για τα συναφή χαρακτηριστικά της απόδοσης. Ακολουθούνται οι ειδικές κατευθυντήριες γραμμές για την επικύρωση μεθόδων ανάλυσης που προβλέπει η VICH GL49.
- III.5.2. Υποβάλλονται μέθοδοι ανάλυσης τουλάχιστον για τα τρόφιμα και τα ζωικά είδη για τα οποία απαιτούνται ΑΟΚ.
- III.5.3. Επιβεβαιώνεται η διαθεσιμότητα προτύπων και παρέχονται στοιχεία επικοινωνίας ώστε να είναι δυνατή, εφόσον χρειαστεί, η ανταλλαγή πληροφοριών, μεταξύ εκπροσώπων του προσωπικού των ενωσιακών και εθνικών εργαστηρίων αναφοράς και της εταιρείας.
- III.5.4. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από τις ανωτέρω απαιτήσεις και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- III.5.5. Αξιολογείται η συμμόρφωση της μεθόδου ανάλυσης με την VICH GL49 και με τα πρόσθετα σημεία που τίθενται ανωτέρω. Επιπλέον, ο Οργανισμός ζητά τη γνώμη του εργαστηρίου αναφοράς της ΕΕ για τον έλεγχο των καταλοίπων σχετικά με την καταλληλότητα των διαθέσιμων μεθόδων και των δεδομένων επικύρωσης για τον συγκεκριμένο τύπο της ουσίας.

- III.5.6. Κατόπιν σχετικής γνωμοδότησης του Οργανισμού, τα δεδομένα επικύρωσης μπορούν να διατεθούν σε άλλα ενωσιακά και εθνικά εργαστήρια αναφοράς προκειμένου να διευκολυνθεί η ανάπτυξη κατάλληλων μεθόδων από τις εν λόγω αρχές.
- III.6. **Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων**
- III.6.1. Η αξιολόγηση των καταλοίπων περιλαμβάνει εκτίμηση των δυνητικών επιδράσεων μικροβιολογικά δραστικών καταλοίπων σε μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, συγκεκριμένα δε όσον αφορά την παραγωγή γαλακτοκομικών προϊόντων.
- III.6.2. Τα δεδομένα χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό συγκέντρωσης καταλοίπων η οποία δεν έχει επίδραση στις καλλιέργειες εκκίνησης. Λαμβάνεται δε υπόψη κατά τον καθορισμό ΑΟΚ ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι τα επίπεδα των καταλοίπων που υπάρχουν σε συναφή προϊόντα διατροφής (όπως γάλα) δεν έχουν αντίκτυπο στις καλλιέργειες εκκίνησης γαλακτοκομικών.
- III.6.3. Οι μελέτες που θα διεξαχθούν ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές του Οργανισμού για την εκτίμηση της επίδρασης αντιμικροβιακών ουσιών στις καλλιέργειες εκκίνησης γαλακτοκομικών ⁽¹⁾.
- III.6.4. Παρέχεται αιτιολόγηση για τυχόν παρεκκλίσεις από τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές και εξετάζεται ο αντίκτυπός τους.
- III.6.5. Σε περίπτωση μη διεξαγωγής δοκιμών για μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, αιτιολογείται επιστημονικά η απουσία των συναφών δεδομένων και εξετάζεται ο αντίκτυπος της απουσίας τους.
- III.7. **Ευρήματα άλλων ενωσιακών ή διεθνών επιστημονικών φορέων**
- III.7.1. Υποβάλλονται σχετικές αξιολογήσεις καταλοίπων της ουσίας που έχουν ενδεχομένως διενεργηθεί από άλλους ενωσιακούς ή διεθνείς επιστημονικούς φορείς, συμπεριλαμβανομένων των EFSA, ECHA, JECFA και JMPR, από κοινού με τα εξαχθέντα συμπεράσματα.

⁽¹⁾ Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on dairy starter cultures (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Μεθοδολογικές αρχές των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου που αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009

I. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΟΚ

I.1. Καθορισμός αριθμητικών ΑΟΚ

I.1.1. Όπου κρίνεται πρόσφορος, σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, ο καθορισμός αριθμητικών τιμών ΑΟΚ, συνιστώνται τακτικά ΑΟΚ για τους κάτωθι βρώσιμους ιστούς:

α) για θηλαστικά πλην των χοιροειδών: μυς, λιπώδη ιστό, ήπαρ και νεφρούς·

β) για χοιροειδή και πουλερικά: μυς, λιπώδη ιστό και δέρμα σε φυσικές αναλογίες, ήπαρ και νεφρούς·

γ) για ψάρια με πτερύγια: μυς και δέρμα σε φυσικές αναλογίες·

δ) αν η ουσία προτείνεται για χρήση σε ζωικό είδος που παράγει γάλα, αυγά ή μέλι, τότε συνιστώνται ΑΟΚ για γάλα, αυγά και/ή μέλι, αντίστοιχα, όπου αυτό είναι δυνατό. Όσον αφορά τους ιστούς, οι συστάσεις για ΑΟΚ στο γάλα, τα αυγά και το μέλι βασίζονται σε δεδομένα που καταδεικνύουν το προφίλ απομάκρυνσης καταλοίπων στα συγκεκριμένα προϊόντα διατροφής. Αν δεν υπάρχουν διαθέσιμα τέτοια δεδομένα, ενδέχεται να κριθεί αναγκαίο να δεσμευτεί αχρησιμοποίητο τμήμα της ΑΗΠ για τον μελλοντικό καθορισμό ΑΟΚ για τα συγκεκριμένα προϊόντα διατροφής (ενότητα ΙΙ.5).

I.1.2. Κατά τον προσδιορισμό των ΑΟΚ, αξιολογούνται οι ακόλουθες παράμετροι:

α) η ΑΗΠ (ή εναλλακτικό όριο, κατά περίπτωση): συνιστώνται ΑΟΚ σε επίπεδα τα οποία διασφαλίζουν ότι η έκθεση του καταναλωτή σε κατάλοιπα που εγείρουν επιφυλάξεις είναι διαρκώς χαμηλότερη από την ΑΗΠ·

β) το προτεινόμενο κατάλοιπο-δείκτης·

γ) η αναλογία του καταλοίπου-δείκτη επί του συνόλου των καταλοίπων·

δ) η κατανομή των καταλοίπων στους βρώσιμους ιστούς: τα επιμέρους ΑΟΚ που προτείνονται για τους διάφορους βρώσιμους ιστούς αντικατοπτρίζουν την κατανομή των καταλοίπων στους εν λόγω ιστούς. Στις περιπτώσεις στις οποίες τα κατάλοιπα που υπάρχουν σε έναν ιστό μειώνονται με ταχύ ρυθμό κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού (η μικρότερη μετρούμενη περιεκτικότητα μιας προσδιοριζόμενης ουσίας πάνω από την οποία είναι δυνατός ο καθορισμός της προσδιοριζόμενης ουσίας με συγκεκριμένο βαθμό ακρίβειας και ορθότητας) της μεθόδου ανάλυσης, δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός ΑΟΚ που αντικατοπτρίζουν την κατανομή των καταλοίπων σε όλους τους ιστούς. Όταν συμβαίνει αυτό, τα ΑΟΚ καθορίζονται στο διπλάσιο του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού ώστε να παρέχεται ένα ΑΟΚ προς χρήση στην επιτήρηση των καταλοίπων. Όπου είναι δυνατό, για τον σκοπό της παρακολούθησης των καταλοίπων επιλέγεται ιστός στον οποίον το ΑΟΚ έχει καθοριστεί λαμβάνοντας υπόψη την κατανομή των καταλοίπων σε όλους τους ιστούς·

ε) η συνολική έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα: καταδεικνύεται ότι είναι χαμηλότερη από την ΑΗΠ με βάση τα επίπεδα καταλοίπων που παρατηρούνται στις μελέτες απομάκρυνσης, και με τη χρήση του τυπικού καλαθιού τροφίμων (βλέπε ακολούθως).

I.1.3. Η παραγωγή ΑΟΚ βασίζεται στην υπόθεση ότι ο καταναλωτής χρησιμοποιεί για την καθημερινή διατροφή του ένα τυπικό καλάθι προϊόντων ζωικής προέλευσης. Η ασφάλεια των καταναλωτών προστατεύεται διατηρώντας τη συνολική ποσότητα καταλοίπων στο καλάθι τροφίμων κάτω από την ΑΗΠ.

Το τυπικό καλάθι τροφίμων αποτελείται από τις ποσότητες προϊόντων διατροφής που παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα:

Θηλαστικά		Πουλερικά		Ψάρια		Μέλισσες	
Μύες	0,300 kg	Μύες	0,300 kg	Μύες και δέρμα σε φυσικές αναλογίες	0,300 kg	Μέλι	0,020 kg
Λιπώδης ιστός	0,050 kg (!)	Λιπώδης ιστός και δέρμα σε φυσικές αναλογίες	0,090 kg				

Θηλαστικά		Πουλερικά		Ψάρια		Μέλισσες	
Ήπαρ	0,100 kg	Ήπαρ	0,100 kg				
Νεφροί	0,050 kg	Νεφροί	0,010 kg				
Γάλα	1,500 kg	Αυγά	0,100 kg				

(¹) Λιπώδης ιστός και δέρμα σε φυσικές αναλογίες για χοίρους

- I.1.4. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα για την απομάκρυνση των καταλοίπων, η συνολική επιβάρυνση καταλοίπων στο τυπικό καλάθι τροφίμων υπολογίζεται βάσει των παρατηρούμενων επιπέδων καταλοίπων σε κάθε χρονικό σημείο της καμπύλης απομάκρυνσης καταλοίπων, ούτως ώστε να προσδιοριστεί το χρονικό σημείο κατά το οποίο η συνολική επιβάρυνση καταλοίπων μειώνεται κάτω από την ΑΗΠ. Αν είναι διαθέσιμη ολόκληρη η ΑΗΠ, τότε αυτά τα επίπεδα καταλοίπων, στρογγυλοποιημένα κατά περίπτωση (συνήθως στα πλησιέστερα 50 µg/kg για τους ιστούς), θεωρούνται ως δυνητικά ΑΟΚ. Υπόψη λαμβάνονται επίσης οι παράγοντες που απαριθμούνται στην ενότητα II σημεία 1 έως 7 και, κατά περίπτωση, (π.χ., αν είναι διαθέσιμο μικρότερο μέρος της ΑΗΠ και όχι ολόκληρη) χρησιμοποιείται ένα μεταγενέστερο χρονικό σημείο στην καμπύλη απομάκρυνσης καταλοίπων ως το σημείο από το οποίο θα καθοριστούν τα ΑΟΚ.
- I.1.5. Αφού καθοριστούν τα επίπεδα ΑΟΚ, η θεωρητική μέγιστη ημερήσια πρόσληψη («ΘΜΗΠ») καταλοίπων υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το τυπικό καλάθι τροφίμων και υποθέτοντας ότι σε όλα τα προϊόντα διατροφής υπάρχουν κατάλοιπα στο επίπεδο των προτεινόμενων ΑΟΚ. Η ΘΜΗΠ υπολογίζεται προσθέτοντας την έκθεση σε κατάλοιπα από όλους τους ιστούς βάσει του ακόλουθου τύπου:

Ποσότητα ανά βρώσιμο ιστό ή προϊόν = (προτεινόμενο ΑΟΚ για τον ιστό ή το προϊόν X (επί) ημερήσια κατανάλωση του ιστού ή του προϊόντος)/(διά) αναλογία του δείκτη επί των συνολικών καταλοίπων στον ιστό ή το προϊόν.

I.2. Ταξινόμηση στην κατηγορία «Δεν απαιτείται ΑΟΚ»

- I.2.1. Είναι δυνατόν να προταθεί σύσταση για ταξινόμηση στην κατηγορία «Δεν απαιτείται ΑΟΚ» στις περιπτώσεις στις οποίες είναι σαφές ότι δεν είναι αναγκαίο να προσδιοριστούν αριθμητικά ΑΟΚ για την προστασία των καταναλωτών. Για να προταθεί σύσταση για ταξινόμηση στην κατηγορία «Δεν απαιτείται ΑΟΚ», η έκθεση των καταναλωτών σε κατάλοιπα πρέπει να παραμένει πάντοτε σε ασφαλή επίπεδα (κάτω από την ΑΗΠ ή εναλλακτικό όριο).
- I.2.2. Για να θεωρηθούν υποψήφιος για ταξινόμηση στην κατηγορία «Δεν απαιτείται ΑΟΚ», οι ουσίες πρέπει να πληρούν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια. Επισημαίνεται, πάντως, ότι η εκπλήρωση ενός ή περισσότερων εξ αυτών των κριτηρίων δεν θεωρείται ότι συνεπάγεται αυτόματα τη διατύπωση σύστασης για ταξινόμηση στην κατηγορία «Δεν απαιτείται ΑΟΚ». Προτού συναχθεί οριστικό συμπέρασμα, αξιολογούνται πλήρως οι ακόλουθες ιδιαιτερότητες κάθε επιμέρους ουσίας:
- ουσίες ενδογενούς προέλευσης, ιδίως εάν η έκθεση σε κατάλοιπα έχει μικρό μόνο αντίκτυπο στη συνολική έκθεση στην ουσία·
 - ουσίες που είναι απαραίτητα θρεπτικά στοιχεία ή συνήθη συστατικά της διατροφής ανθρώπων και ζώων·
 - ουσίες για τις οποίες δεν έχει ταυτοποιηθεί φαρμακολογική δραστηριότητα η οποία να θεωρείται συναφής από βιολογικής άποψης·
 - ουσίες για τις οποίες έχει καταδειχθεί ότι είναι χαμηλής τοξικότητας μετά την έκθεση διά της στοματικής οδού·
 - ουσίες που δεν απορροφούνται ή που απορροφούνται σε μικρό μόνο βαθμό από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή από τα σημεία τοπικής εφαρμογής (π.χ., δέρμα ή μάτια)·
 - ουσίες που αποβάλλονται ή απεκκρίνονται γρήγορα και σε υψηλό ποσοστό·
 - ουσίες για τις οποίες έχει καταδειχθεί ότι δεν συνεπάγονται ανιχνεύσιμα κατάλοιπα σε τρόφιμα προερχόμενα από ζώα που υποβλήθηκαν σε αγωγή.
- I.2.3. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η σύσταση για ταξινόμηση στην κατηγορία «Δεν απαιτείται ΑΟΚ» μπορεί να συνοδεύεται από περιορισμό ως προς τον τρόπο χρήσης της ουσίας (π.χ., μπορεί να συστηθεί περιορισμός «για δερματική χρήση μόνο» όταν είναι μεν σαφές ότι δεν αναμένεται να προκύψουν κατάλοιπα που εγείρουν επιφυλάξεις μετά τη δερματική χρήση, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα εμφάνισης επιβλαβών καταλοίπων μετά τη χορήγηση της ουσίας μέσω διαφορετικής οδού).

II. ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΛΟΙΠΟΙ ΘΕΜΙΤΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

II.1. Διαθεσιμότητα εναλλακτικών φαρμάκων

Η αναγκαιότητα της ουσίας προκειμένου να αποφευχθεί περιττή ταλαιπωρία των ζώων ή να εξασφαλιστεί η ασφάλεια των ατόμων που τα φροντίζουν είναι ενδεχομένως παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν δεν υπάρχουν εναλλακτικές πρακτικές λύσεις ως προς την εφαρμοζόμενη αγωγή. Αυτά τα προς αξιολόγηση ζητήματα δικαιολογούν ενδεχομένως την αποδοχή μη ολοκληρωμένης δόσης δεδομένων σε συμφωνία με τις συστάσεις του Οργανισμού στην «Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις απαιτήσεις υποβολής δεδομένων ασφαλείας και καταλοίπων για φαρμακευτικά κτηνιατρικά προϊόντα που προορίζονται για χρήσεις ή ζωικά είδη ή σσονος σημασίας (MUMS)/περιορισμένη αγορά»⁽¹⁾. Οι παράγοντες αυτοί είναι δυνατό να ληφθούν υπόψη και σε σχέση με την ανάγκη προσδιορισμού ΑΟΚ σε επίπεδα που θα επιτρέπουν την ανάπτυξη ενός προϊόντος με πρακτικά εφαρμόσιμο χρόνο αναμονής, κατά τα οριζόμενα στην οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽²⁾.

II.2. Τεχνολογικές πτυχές της παραγωγής τροφίμων και ζωοτροφών

II.2.1. Κατά περίπτωση, αξιολογείται το ενδεχόμενο τα μικροβιολογικά δραστικά κατάλοιπα να έχουν αντίκτυπο σε μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, συγκεκριμένα δε όσον αφορά την παραγωγή γαλακτοκομικών προϊόντων.

II.2.2. Οι πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που λαμβάνονται υπόψη για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου θέματος παρατίθενται αναλυτικά στην ενότητα III.6. του παραρτήματος III.

II.2.3. Τα συνιστώμενα ΑΟΚ καθορίζονται σε επίπεδα τα οποία διασφαλίζουν ότι δεν επηρεάζεται δυσμενώς η επεξεργασία τροφίμων (π.χ., καλλιέργειες εκκίνησης γαλακτοκομικών).

II.3. Σκοπιμότητα διενέργειας ελέγχων

II.3.1. Για ορισμένες ουσίες, για τις οποίες δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμος ο καθορισμός αριθμητικών ΑΟΚ (π.χ., ουσίες που μπορεί να υπάρχουν με φυσικό τρόπο στα προϊόντα ζωικής προέλευσης), η σκοπιμότητα διενέργειας ελέγχου των καταλοίπων εξετάζεται κατά περίπτωση. Η λήψη απόφασης για τη διεξαγωγή του εν λόγω ελέγχου βασίζεται την αξιολόγηση του δυνητικού κινδύνου που ελλοχεύει για τους καταναλωτές.

II.3.2. Όταν ο χρόνος απομάκρυνσης των καταλοίπων έως ότου αγγίξουν το συνιστώμενο ΑΟΚ ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε έναν τύπο ιστού (ή σε περισσότερους) από ό,τι σε άλλους, συνιστάται να επιλέγονται για την παρακολούθηση των καταλοίπων, εφόσον είναι διαθέσιμο ολόκληρο το σφάγιο, οι ιστοί στους οποίους η απομάκρυνση των καταλοίπων μέχρι το επίπεδο του ΑΟΚ γίνεται με τον πλέον βραδύ ρυθμό, καθώς η συμμόρφωση με το ΑΟΚ στον συγκεκριμένο ιστό θα υποδείξει τη συμμόρφωση με τα ΑΟΚ σε άλλους ιστούς. Αυτό αφορά ιδίως τις περιπτώσεις στις οποίες παρατηρείται ότι τα κατάλοιπα κυμαίνονται σε χαμηλά επίπεδα σε έναν ή περισσότερους ιστούς σε όλα τα χρονικά σημεία και συνεπώς οι συνιστώμενες τιμές ΑΟΚ γι' αυτόν/-ούς τον/τους ιστό/-ούς βασίζονται στο όριο ποσοτικού προσδιορισμού της μεθόδου ανάλυσης.

II.4. Όροι χρήσης και εφαρμογής των ουσιών στα κτηνιατρικά φάρμακα, ορθές πρακτικές κατά τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων και βιοκτόνων, ενδεχόμενο κακής ή παράνομης χρήσης και λοιποί συναφείς παράγοντες

II.4.1. Για ουσίες που προτείνονται προς χρήση σε ζωικά είδη τα οποία παράγουν γάλα ή αυγά, αξιολογείται το ενδεχόμενο να καθοριστούν συνιστώμενα ΑΟΚ για τα συγκεκριμένα προϊόντα διατροφής. Όταν δεν είναι δυνατό, για λόγους ασφαλείας, να καθοριστούν συνιστώμενα ΑΟΚ για το γάλα ή τα αυγά, αναφέρεται ότι η συγκεκριμένη ουσία χρησιμοποιείται μόνο σε ζώα που δεν παράγουν γάλα ή αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

II.4.2. Κατά περίπτωση, αξιολογείται το ενδεχόμενο να διατυπωθεί σύσταση για περιορισμό στη χρήση της ουσίας. Για παράδειγμα, αν τα δεδομένα καταλοίπων που έχουν υποβληθεί αφορούν μόνο εφαρμογή της ουσίας στο δέρμα και γείρονται επιφυλάξεις ότι τα επίπεδα καταλοίπων σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης ενδέχεται να είναι σημαντικά υψηλότερα αν η ουσία χορηγηθεί μέσω άλλης οδού, τότε αξιολογείται το ενδεχόμενο διατύπωσης σύστασης για δερματική χρήση της ουσίας μόνο.

II.4.3. Αν ο καθορισμός ΑΟΚ ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα κακής ή παράνομης χρήσης της ουσίας (π.χ., να χρησιμοποιηθεί ως αυξητικός παράγοντας), αυτό θα πρέπει να αναφέρεται σαφώς. Ομοίως, αν ο καθορισμός ΑΟΚ ενδέχεται να συμβάλει στην αύξηση των ορθών πρακτικών και στον περιορισμό της κακής ή παράνομης χρήσης, το ενδεχόμενο αυτό θα πρέπει να αναφέρεται.

⁽¹⁾ Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)

⁽²⁾ Οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1).

II.4.4. Είναι δυνατή η κατά περίπτωση αξιολόγηση και άλλων παραγόντων όταν υπάρχουν στοιχεία βάσει των οποίων εγείρεται συγκεκριμένη επιφύλαξη σχετικά με τη χρήση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας. Κατά γενική αρχή, οι αξιολογήσεις ΑΟΚ δεν λαμβάνουν υπόψη τις επιδράσεις της επεξεργασίας τροφίμων (συγκεκριμένα του μαγειρέματος) στα κατάλοιπα. Αν, όμως, υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τα οποία προκύπτει ότι η επεξεργασία τροφίμων αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα των καταλοίπων που εγείρουν επιφυλάξεις, τότε αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπος στην υγεία των καταναλωτών.

II.5. Ανάγκη ύπαρξης αχρησιμοποίητου τμήματος της ΑΗΠ

II.5.1. Καθώς είναι αδύνατο να προβλεφθεί με βεβαιότητα η μελλοντική χρήση μιας ουσίας σε άλλα είδη και με γνώμονα την αύξηση της διαθεσιμότητας κτηνιατρικών φαρμάκων, θεωρείται ως γενική αρχή ότι διατηρείται αχρησιμοποίητο ένα προσήκον τμήμα της ΑΗΠ, εκτός αν προταθούν ΑΟΚ για όλα τα προϊόντα διατροφής που περιλαμβάνονται στο τυποποιημένο καλάθι τροφίμων.

II.5.2. ΑΟΚ εφαρμόζονται συνήθως στους ιστούς. Λαμβάνεται, πάντως, υπόψη το ενδεχόμενο μελλοντικής χρησιμοποίησής τους στο γάλα, τα αυγά και το μέλι. Γενικά, δεσμεύεται ένα τμήμα της ΑΗΠ για μελλοντικές χρήσεις και τα ΑΟΚ που κάνουν χρήση ολόκληρης της ΑΗΠ γίνονται δεκτά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

II.5.3. Κατά την αξιολόγηση της ανάγκης δέσμευσης αχρησιμοποίητου τμήματος της ΑΗΠ, λαμβάνονται υπόψη διάφοροι παράγοντες που αφορούν συγκεκριμένα την ουσία όπως, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι:

- α) πληροφορίες σχετικά με την ενδεχόμενη χρησιμότητα της ουσίας σε άλλα είδη (π.χ., αναφορά επιπέδου στο αρχικό είδος, μηχανισμός δράσης, γνωστή τοξικότητα της ουσίας σε διαφορετικά είδη)
- β) φυσικοχημικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα που ενδέχεται να δείχνουν την πιθανή κατανομή της ουσίας στο γάλα, τα αυγά ή το μέλι.
- γ) κατά πόσον η σκοπούμενη χρήση της ουσίας απαιτεί ΑΟΚ που χρησιμοποιούν σχεδόν όλη την ΑΗΠ και αν υπάρχουν συγκεκριμένα ζητήματα προς αξιολόγηση (όπως επιφυλάξεις ως προς τη διαθεσιμότητα) τα οποία δικαιολογούν πιθανώς τον καθορισμό συνιστώμενων ΑΟΚ που περιορίζουν το ενδεχόμενο μελλοντικής ανάπτυξης της ουσίας.
- δ) λήψη υπόψη των χρήσεων που ήδη έχει η ουσία σε άλλους κλάδους πλην της κτηνιατρικής, καθώς και της έκθεσης των καταναλωτών που προκύπτει ενδεχομένως από τις εν λόγω χρήσεις (αναφέρεται στην ενότητα II.6).

II.6. Έκθεση μέσω άλλων πηγών (συνδυασμένη έκθεση σε ουσίες διπλής χρήσης)

II.6.1. Προκειμένου να διασφαλιστεί η λήψη υπόψη όλων των πηγών έκθεσης των καταναλωτών στην ουσία, εξετάζονται όλες οι γνωστές χρήσεις της ουσίας και αξιολογείται η έκθεση των καταναλωτών που προκύπτει από τις εν λόγω χρήσεις. Προτείνονται ΑΟΚ σε επίπεδα τα οποία διασφαλίζουν ότι η συνολική ποσότητα καταλοίπων που ενδέχεται να προσληφθούν από όλες τις πηγές δεν υπερβαίνει την ΑΗΠ.

II.6.2. Για ουσίες που χρησιμοποιούνται και ως φυτοπροστατευτικά προϊόντα, προτείνεται ως γενική κατευθυντήρια γραμμή όσον αφορά το τμήμα της ΑΗΠ που δύναται να δεσμευτεί για κτηνιατρική χρήση ένα ποσοστό της τάξης του 45 % της ΑΗΠ.

II.6.3. Όταν η ισχύουσα άδεια χρήσης των φυτοφαρμάκων το επιτρέπει και όταν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για την πρόσληψη μέσω της φυτοπροστατευτικής χρήσης, είναι δυνατό να διατεθεί μεγαλύτερο τμήμα στην κτηνιατρική χρήση χωρίς υπέρβαση της ΑΗΠ. Για τον προσδιορισμό του διαθέσιμου ποσοστού της ΑΗΠ, λαμβάνεται υπόψη το εγκεκριμένο ΑΟΚ για το φυτοπροστατευτικό προϊόν.

II.6.4. Καθώς η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό ΑΟΚ για βρώσιμους ιστούς για φυτοπροστατευτικά προϊόντα διαφέρει από τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για κτηνιατρική χρήση, λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα σε περίπτωση συνδυασμού του εκτιμώμενου κινδύνου έκθεσης από τις διάφορες μεθοδολογίες.

II.6.5. Για ουσίες διπλής χρήσης που χρησιμοποιούνται ως βιοκτόνα στην κτηνοτροφία, ακολουθείται η κατευθυντήρια γραμμή της CVMP για τον χαρακτηρισμό κινδύνου και την εκτίμηση ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ) για βιοκτόνα ⁽¹⁾.

II.6.6. Όσον αφορά τα πρόσθετα που χρησιμοποιούνται στις ζωτροφές, ζητείται η γνώμη του μητρώου των πρόσθετων υλών ζωτροφών της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με το εάν αν η ουσία επιτρέπεται ή όχι να χρησιμοποιηθεί σε ζωτροφές. Κατά την αξιολόγηση τέτοιων ουσιών, ζητείται επίσης η γνώμη της EFSA.

⁽¹⁾ Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)

II.7. Κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης

- II.7.1. Τα ΑΟΚ για μυς καθορίζονται σε ένα επίπεδο για την παρακολούθηση των καταλοίπων σε σημεία μυών στα οποία δεν έχει γίνει έγχυση, καθώς οι καταναλωτές διατρέφονται τακτικά με σημεία μυών στα οποία δεν έχει γίνει η έγχυση και σπανίως με σημεία μυών στα οποία έχει γίνει έγχυση.
- II.7.2. Όσον αφορά τις ενέσιμες ουσίες για τις οποίες απαιτούνται μεγάλοι (απαγορευτικοί) χρόνοι αναμονής για την απομάκρυνση των καταλοίπων από το σημείο έγχυσης σε σύγκριση με τα ΑΟΚ για μυς, ο Οργανισμός καθορίζει επιπλέον τιμή αναφοράς καταλοίπου στο σημείο έγχυσης («ISRRV»). Η εν λόγω τιμή καθορίζεται σε επίπεδο το οποίο διασφαλίζει ότι, στον πιθανό χρόνο αναμονής, ένα τυπικό καλάθι τροφίμων που περιλαμβάνει 300g μυός με σημείο έγχυσης περιέχει κατάλοιπα σε επίπεδο χαμηλότερο της ΑΗΠ.
- II.7.3. Η ISRRV δεν δημοσιεύεται στο παράρτημα του κανονισμού 37/2010. Είναι διαθέσιμη μόνο στη δημόσια έκδοση αξιολόγησης ΑΟΚ της Ευρωπαϊκής Ένωσης («EPMAR») και χρησιμοποιείται κατά τον καθορισμό χρόνου αναμονής για το κτηνιατρικό φάρμακο.

III. ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΠΑΡΕΚΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΟΚ

- III.1. Η παρέκταση των ΑΟΚ λαμβάνεται υπόψη σύμφωνα με τις απαιτήσεις του κανονισμού (ΕΕ) 2017/880 της Επιτροπής⁽¹⁾.
- III.2. Στον φάκελο που υποβάλλεται συμπεριλαμβάνονται, εφόσον υπάρχουν διαθέσιμα, δεδομένα που μπορεί να φανούν χρήσιμα στο πλαίσιο των εκτιμήσεων περί παρέκτασης.

⁽¹⁾ Κανονισμός (ΕΕ) 2017/880 της Επιτροπής, της 23ης Μαΐου 2017, για τη θέσπιση κανόνων σχετικά με τη χρήση ανώτατου ορίου καταλοίπων που έχει καθοριστεί για μια φαρμακολογικά δραστική ουσία σε ένα συγκεκριμένο τρόφιμο, για άλλο τρόφιμο που παράγεται από το ίδιο είδος, και ανώτατου ορίου καταλοίπων που έχει καθοριστεί για μια φαρμακολογικά δραστική ουσία σε ένα ή περισσότερα είδη, για άλλα είδη, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου (ΕΕ L 135 της 24.5.2017, σ. 1).