

REGLAMENTO (UE) 2018/782 DE LA COMISIÓN**de 29 de mayo de 2018****por el que se establecen los principios metodológicos aplicables a la evaluación de los riesgos y a las recomendaciones para la gestión de los riesgos a que se refiere el Reglamento (CE) n.º 470/2009****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el Reglamento (CEE) n.º 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾, y en particular su artículo 13, apartado 2, letra a),

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento (CE) n.º 470/2009 dispone que, salvo en los casos en que se aplica el procedimiento del Codex Alimentarius, cualquier sustancia farmacológicamente activa destinada a utilizarse en la Unión en medicamentos veterinarios que deban ser administrados a animales productores de alimentos ha de ser objeto de un dictamen de la Agencia Europea de Medicamentos («la Agencia») en lo que respecta al límite máximo de residuos («LMR») de tales sustancias. El dictamen de la Agencia debe consistir en una evaluación científica de los riesgos y en recomendaciones para la gestión de los riesgos.
- (2) El Reglamento (CE) n.º 470/2009 faculta a la Comisión para adoptar medidas por las que se establezcan los principios metodológicos aplicables a la evaluación de los riesgos y las recomendaciones para la gestión de los riesgos en relación con la fijación de los LMR de las sustancias farmacológicamente activas.
- (3) Con el fin de aportar seguridad jurídica, claridad y previsibilidad al proceso de fijación de los LMR, conviene establecer en el presente Reglamento los criterios con arreglo a los cuales la Agencia evaluará las solicitudes.
- (4) Los principios metodológicos aplicables a la evaluación de los riesgos y las recomendaciones para la gestión de los riesgos deben tener por objeto garantizar un elevado nivel de protección de la salud humana, evitando al mismo tiempo que la salud humana, la salud y el bienestar de los animales se vean perjudicados por la falta de disponibilidad de medicamentos veterinarios adecuados.
- (5) Teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 6 del Reglamento (CE) n.º 470/2009, procede establecer en el presente Reglamento las normas detalladas relativas a los principios metodológicos aplicables a la evaluación científica de los riesgos, que forma parte del dictamen de la Agencia.
- (6) Teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 470/2009, procede establecer en el presente Reglamento las normas detalladas relativas a los principios metodológicos aplicables a las recomendaciones para la gestión de los riesgos, que forman parte del dictamen de la Agencia. En las recomendaciones para la gestión de los riesgos, la Agencia también está obligada a tener en cuenta la disponibilidad de sustancias alternativas y otros factores legítimos, como los aspectos tecnológicos de la producción de alimentos y de piensos o la viabilidad de los controles. Es conveniente, por lo tanto, establecer normas sobre dicha obligación.
- (7) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

*Artículo 1***Objeto**

1. El presente Reglamento establece los principios metodológicos que la Agencia aplicará a la evaluación científica de los riesgos y a las recomendaciones para la gestión de los riesgos contempladas en los artículos 6 y 7 del Reglamento (CE) n.º 470/2009 al preparar los dictámenes sobre los LMR de sustancias farmacológicamente activas que pueden autorizarse en los alimentos de origen animal en virtud de dicho Reglamento.

⁽¹⁾ DOL 152 de 16.6.2009, p. 11.

2. Los principios metodológicos aplicables a la evaluación científica de los riesgos se establecen en el anexo I.
3. Los principios metodológicos aplicables a las recomendaciones para la gestión de los riesgos se establecen en el anexo II.

Artículo 2

Definiciones

A los efectos del presente Reglamento, además de las definiciones que figuran en el Reglamento (CE) n.º 470/2009, se aplicarán las siguientes:

- «metabolitos principales»: metabolitos en concentración ≥ 100 µg/kg o que representan ≥ 10 % de los residuos totales en una muestra tomada de la especie de destino en el estudio del metabolismo;
- «residuo marcador»: residuo cuya concentración guarda una relación conocida con la concentración de los residuos totales en un tejido comestible;
- «iniciadores de fermentación láctea»: preparación de cultivos de microorganismos que se emplean para fabricar diversos productos lácteos como mantequilla, queso, yogures y lácteos fermentados.

Artículo 3

Entrada en vigor

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 29 de mayo de 2018.

Por la Comisión
El Presidente
Jean-Claude JUNCKER

ANEXO I

Principios metodológicos para la evaluación científica de los riesgos a que se refiere el artículo 6 del Reglamento (CE) n.º 470/2009

I. PRINCIPIOS GENERALES

- I.1. Se realizarán estudios de seguridad y de residuos para fijar límites máximos de residuos («LMR») de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio («BPL») establecidas en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾.

Se abordarán las posibles repercusiones de disponer de datos que no se hayan obtenido mediante BPL.

- I.2. El uso de animales de experimentación en los estudios de seguridad y de residuos cumplirá lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾.

- I.3. La documentación que se presente sobre los estudios de seguridad y de residuos indicará el laboratorio en que se llevaron a cabo e irá fechada y firmada. No se aceptarán como documentación válida los resúmenes de estudios que no vayan acompañados de los datos brutos.

En los informes de los estudios se indicarán claramente el diseño, los métodos y su realización, el nombre y la cualificación del investigador, y el lugar y el tiempo en que se realizaron. Las técnicas experimentales se describirán de tal forma que puedan reproducirse, y el investigador demostrará su validez. Todos los códigos y abreviaturas, con independencia de que sean o no aceptados internacionalmente, irán acompañados de su explicación.

- I.4. Cuando proceda, los resultados de los estudios realizados se evaluarán mediante un método estadístico apropiado y se analizarán junto con los demás estudios de que se disponga. Los resultados de todos los estudios se presentarán en un formato que facilite su examen.

- I.5. Los informes de los estudios contendrán, si procede, la siguiente información:

- a) identificación química de la sustancia farmacológicamente activa, incluida la proporción de isómeros y los enantiómeros, si procede;
- b) pureza de la sustancia objeto del ensayo;
- c) formulación del medicamento administrado y método de preparación de la dosis;
- d) estabilidad, incluida la estabilidad en el vehículo y el alimento, cuando así se administre;
- e) modo de administración de la dosis: dosis (expresada en mg/kg de peso corporal), frecuencia de la administración y duración del tratamiento;
- f) cuando la sustancia objeto del ensayo se administre de otro modo que con el alimento o el agua de beber: características del vehículo, incluidas las toxicológicas;
- g) especie, cepa y procedencia de los animales utilizados en el ensayo, uso de animales libres de patógenos específicos, sexo de los animales tratados, edad al comienzo del tratamiento, número de animales tratados;
- h) dosis administradas, vía y frecuencia de administración (expresada en mg/kg de peso corporal/día), período de ensayo, parámetros controlados y frecuencia de observación; condiciones de cría de los animales incluyendo las ambientales, consumo de agua y alimentos (especialmente cuando las sustancias se administran con el agua de beber o el alimento);
- i) tiempos de muestreo;
- j) descripción de los signos tóxicos, incluyendo el momento de aparición, la intensidad y la duración (en el caso de los estudios de toxicidad), si procede;

⁽¹⁾ Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas (DO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos (DO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

- k) resultados de las observaciones clínicas, autopsia macroscópica, histopatología y demás parámetros investigados (en el caso de los estudios de toxicidad), si procede;
 - l) si procede, cálculo de la dosis máxima sin efectos (adversos) observados [«NO(A)EL»], de la dosis mínima con efectos (adversos) observados [«LO(A)EL»] o del límite inferior de la dosis de referencia («BMDL») (en el caso de los estudios de toxicidad);
 - m) peso de los animales tratados;
 - n) producción de leche y de huevos (si procede);
 - o) actividad específica y pureza radioquímica de las sustancias marcadas (en el caso de los estudios de residuos);
 - p) recogida, tamaño y almacenamiento de las muestras;
 - q) métodos analíticos: descripción completa del procedimiento: preparación de las muestras de análisis, instrumental y datos derivados de los patrones, tejidos de control, tejidos fortificados y tejidos que contengan residuos; datos de validación del método analítico: límite de detección, límite de cuantificación, linealidad en el rango pertinente de concentraciones y a su alrededor, estabilidad, exactitud, precisión y susceptibilidad a las interferencias;
 - r) datos brutos de los resultados de los estudios, incluidos los del método analítico utilizado para determinar los residuos presentes en los tejidos o productos comestibles, y métodos de cálculo.
- I.6. Las sustancias de origen biológico distintas de las mencionadas en el artículo 1, apartado 2, letra a), del Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾:
- a) estarán sujetas a un LMR normal cuando sean análogas a una sustancia química, en cuanto a que puedan obtenerse por síntesis química, planteen preocupaciones similares a las sustancias químicas y pueda esperarse que dejen residuos de la misma manera que estas (por ejemplo, citocinas, hormonas);
 - b) se evaluarán caso por caso cuando no sean análogas a una sustancia química, sino más complejas que las sustancias farmacológicamente activas obtenidas por síntesis química y puedan contener residuos de tipos químicos distintos, como células, aminoácidos, lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos y sus productos de degradación.
- I.7. Las sustancias de origen biológico que no sean análogas a una sustancia química irán acompañadas de un informe en el que se exponga la justificación científica de la necesidad o no de solicitar una evaluación completa del LMR, junto con la siguiente información:
- a) naturaleza de la sustancia (célula, tejido, organismo vivo o muerto) y una comparación con sustancias biológicas similares a aquellas a las que se sabe que los consumidores están expuestos habitualmente;
 - b) descripción del mecanismo de acción de las sustancias con efecto terapéutico y, si se conoce, información sobre su potencia;
 - c) destino de la sustancia en los animales tratados (es biodisponible o cabe esperar que haya residuos en los productos alimentarios);
 - d) toda actividad que la sustancia pueda presentar en el intestino humano (si los residuos son inactivos o si producen efectos locales);
 - e) disponibilidad sistémica de los residuos tras su ingestión por los consumidores, junto con un cálculo de la exposición de estos en el peor de los casos.
- Dicha información se evaluará siguiendo las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos («la Agencia»), con el fin de determinar si es preciso evaluar el LMR. La Agencia publicará una lista de las sustancias de origen biológico sobre las cuales se ha llegado a la conclusión de que no requieren la evaluación del LMR.

⁽¹⁾ Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo de 2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el Reglamento (CEE) n.º 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 152 de 16.6.2009, p. 11).

- I.8. Algunos aspectos de los datos que deben presentarse en apoyo de una solicitud de LMR de una sustancia destinada a usos menores o a especies menores puede reducirse, en comparación con los relativos a una sustancia que no entra en esta categoría. La evaluación se basará en la «Directriz sobre los requisitos de datos de seguridad y de residuos de los medicamentos veterinarios destinados a usos menores, a especies menores (MUMS) o con un mercado limitado» ⁽¹⁾ de la Agencia.
- I.9. Los principios generales establecidos en el artículo 10 del Reglamento (CE) n.º 470/2009 para la fijación de LMR de sustancias biocidas empleadas en la cría de animales serán los mismos que para los medicamentos veterinarios.
- II. EXPEDIENTE DE SEGURIDAD
- II.1. Para la evaluación del LMR de sustancias que no han sido utilizadas previamente en especies destinadas a la producción de alimentos se exigirá un expediente de datos de seguridad completo descrito en la presente sección.
- II.2. Podrán emplearse datos bibliográficos de calidad que expongan todos los detalles del estudio, si se dispone de ellos, en lugar del informe completo del estudio encargado por el solicitante.
- II.3. Si no se presentan datos de los parámetros habituales, se exigirá una justificación detallada.
- II.4. **Resumen exhaustivo y crítico**
- II.4.1. Se exigirá un resumen exhaustivo y crítico del expediente de seguridad.
- II.4.2. El resumen exhaustivo y crítico:
- dejará clara la idoneidad de los datos presentados, a la luz de los conocimientos científicos actuales;
 - describirá en la introducción las características del uso real o propuesto de la sustancia objeto de estudio en la cría de animales y un resumen de cualquier otra experiencia de su utilización;
 - tendrá en cuenta en qué medida la sustancia en cuestión presenta similitudes con otras sustancias conocidas que puedan ser pertinentes para la evaluación;
 - cubrirá todos los requisitos de datos establecidos en el Reglamento de Ejecución (UE) 2017/12 de la Comisión ⁽²⁾, hará una evaluación crítica de los estudios experimentales disponibles y dará una interpretación de los resultados;
 - dará la justificación científica de la omisión de cualquiera de los estudios descritos en la presente sección;
 - valorará la posible necesidad de estudios suplementarios;
 - describirá y explicará las principales conclusiones de cada estudio. Se estudiarán las siguientes cuestiones: las especies y el número de animales utilizados, la(s) vía(s) de administración, las dosis, la duración del tratamiento, la exposición que se haya alcanzado, la relación dosis-respuesta, la naturaleza de los efectos adversos (su comienzo y duración, dependencia de la dosis y reversibilidad, especies relacionadas o diferencias por sexo), la relación estructura-actividad y la pertinencia de los hallazgos para los consumidores;
 - justificará los NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL propuestos para cada estudio;
 - resumirá y analizará la bibliografía científica pertinente, incluyendo informes de evaluaciones realizadas por otros organismos científicos, como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria («EFSA»), Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas («ECHA») o el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios («JECFA»). Si se hace referencia detallada a publicaciones científicas, deberán cumplirse, en la medida de lo posible, todos los requisitos establecidos en el punto I.5;

⁽¹⁾ *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical 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⁾ Reglamento de Ejecución (UE) 2017/12 de la Comisión, de 6 de enero de 2017, relativo a la forma y al contenido de las solicitudes y las peticiones para la fijación de los límites máximos de residuos de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 4 de 7.1.2017, p. 1).

- j) informará sobre la calidad de los lotes de las sustancias de ensayo utilizadas en los estudios de seguridad. Se indicará toda asociación entre los resultados y la calidad de las sustancias de ensayo o los medicamentos. Cuando sea necesario, se presentará una evaluación crítica de las impurezas presentes en la sustancia activa, y se dará información sobre sus posibles efectos biológicos. Deberán discutirse las repercusiones de cualquier posible diferencia de la quiralidad, la forma química y el perfil de impurezas entre la sustancia utilizada en los estudios de seguridad y la forma que se desea comercializar;
- k) valorará si los estudios presentados se ajustan a las BPL;
- l) revisará las posibles deficiencias de diseño y realización de los estudios y su documentación, haciendo referencia a las directrices de la Agencia y otras publicadas. Se indicará cualquier desviación de las directrices vigentes y se debatirá y fundamentará científicamente la incidencia de la desviación;
- m) indicará la utilización de animales de experimentación en los estudios y si estos se llevaron a cabo con arreglo a lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE;
- n) justificará la selección de los NO(A)EL o BMDL críticos y el cálculo de la ingesta diaria admisible («IDA»), razonando la selección de factores de incertidumbre. Se justificará detalladamente la no proposición de una IDA, o la selección de un valor de referencia toxicológico alternativo.

II.4.3. Los anexos del resumen exhaustivo y crítico contendrán:

- a) la lista de todas las referencias, de acuerdo con las normas aceptadas internacionalmente. Las propias referencias irán incluidas en el expediente;
- b) los informes de los estudios, en forma de tablas de resúmenes. Además, el expediente contendrá un conjunto completo de los informes de estudio.

II.5. **Identificación precisa de la sustancia a la que se refiere la solicitud**

- II.5.1. Los datos deberán demostrar que se ha identificado y caracterizado la sustancia para garantizar que la sustancia utilizada en los estudios de seguridad sea el reflejo de la que vaya a utilizarse en clínica.
- II.5.2. Se identificarán los lotes empleados en los estudios de seguridad y se presentarán las especificaciones adecuadas, incluidos la pureza (concentración de las impurezas), la proporción de isómeros y los enantiómeros, la solubilidad y cualquier otro factor que pueda influir en su actividad.
- II.5.3. La información sobre las propiedades químicas y fisicoquímicas de la sustancia puede permitir identificar o abordar problemas partiendo de las propiedades fisicoquímicas y químicas similares ya conocidas de otras sustancias.

II.6. **Farmacología**

II.6.1. *Farmacodinamia*

- II.6.1.1. Los estudios farmacodinámicos perseguirán identificar y caracterizar el modo o los mecanismos de acción que sustentan los efectos terapéuticos, así como los que subyacen a los efectos adversos o secundarios. Estos estudios se diseñarán caso por caso, teniendo en cuenta la información disponible sobre la posible acción farmacológica de la sustancia.
- II.6.1.2. Se prestará una atención especial a los efectos farmacodinámicos de la sustancia que puedan producirse en dosis inferiores a las necesarias para producir efectos tóxicos, atendiendo a la necesidad de calcular una IDA farmacológica.
- II.6.1.3. Los estudios que hayan de servir para establecer una IDA farmacológica identificarán o caracterizarán el modo de acción y la relación dosis-respuesta, y establecerán los NOEL o BMDL, cuando sea posible; se utilizarán como punto de partida para el cálculo de una IDA farmacológica. Cuando se dispone de datos adecuados procedentes de estudios en personas (por ejemplo, en el caso de sustancias empleadas en medicina), suelen ser de gran utilidad para determinar los NOEL o BMDL farmacológicos. Al fijar una IDA farmacológica se seguirán las directrices de la Agencia ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI). [Planteamiento para establecer una ingesta diaria admisible (IDA) farmacológica] (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)

- II.6.1.4. Los datos sobre los efectos farmacodinámicos de una sustancia deberán:
- permitir identificar o caracterizar el modo o el mecanismo de acción de la sustancia;
 - permitir caracterizar la relación dosis-respuesta para los correspondientes parámetros farmacológicos;
 - dar una idea de los posibles efectos tóxicos de la sustancia, partiendo de los efectos conocidos de otras sustancias con propiedades farmacodinámicas similares;
 - contribuir a comprender los mecanismos que subyacen a los efectos adversos observados en los estudios toxicológicos;
 - informar, en determinados casos, sobre la pertinencia para las personas de los efectos observados en animales de laboratorio.
- II.6.1.5. Si no se aportan datos farmacodinámicos, se fundamentará científicamente su ausencia y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.1.6. Si no se calcula una IDA farmacológica, se fundamentará científicamente su ausencia.
- II.6.2. *Farmacocinética*
- II.6.2.1. Los estudios farmacocinéticos darán información sobre la absorción, distribución y persistencia en los tejidos, el metabolismo y la excreción de la sustancia. En los estudios farmacocinéticos, la principal vía de administración será la oral, que es la de exposición de los consumidores.
- II.6.2.2. Los metabolitos que se formen en las especies animales de laboratorio se compararán con los observados en las especies animales de destino, siguiendo las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de Medicamentos de Uso Veterinario («VICH») – VICH GL47: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Los datos farmacocinéticos obtenidos en estudios con animales de laboratorio se utilizarán para modelizar el destino de la sustancia ingerida por las personas.
- II.6.2.4. Los datos farmacocinéticos obtenidos con animales de laboratorio se utilizarán también para determinar si los animales utilizados en los estudios de toxicidad también producen los metabolitos que los consumidores ingerirán con los alimentos de origen animal. De este modo puede determinarse la pertinencia de los efectos tóxicos y de los NO(A)EL o BMDL obtenidos en los estudios de toxicología. Si los animales de laboratorio producen los mismos metabolitos que los animales destinados a la producción de alimentos, se considerará que aquellos se han visto expuestos a los metabolitos de consumo humano. Esto suele aceptarse como prueba de que en los estudios toxicológicos se ha evaluado adecuadamente la seguridad de los metabolitos. Si los animales de laboratorio no producen los mismos metabolitos que los animales de las especies de destino, puede ser necesario llevar a cabo estudios de seguridad con los metabolitos principales que produce la especie de destino.
- II.6.2.5. Los datos farmacocinéticos también pueden contribuir a explicar resultados inhabituales de los estudios de toxicidad, tales como una aparente falta de relación dosis-respuesta cuando el medicamento no se absorbe bien.
- II.6.3. *Toxicología*
- II.6.3.1. Principios generales
- II.6.3.1.1. En los estudios con animales, la vía de administración será la oral, que es la de exposición de las personas.
- II.6.3.1.2. Los estudios con animales se realizarán en cepas establecidas de animales de laboratorio para las cuales se disponga de datos históricos. Cada sustancia se estudiará en la especie y cepa de animales que constituya el mejor modelo en cuanto a sus efectos en las personas.

⁽¹⁾ VICH GL47. *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies*. (Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de los residuos de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos: estudios comparativos de metabolismo en animales de laboratorio) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.1.3. La sustancia objeto de ensayo será la sustancia activa. Sin embargo, si los residuos en los alimentos procedentes de los animales tratados contienen cantidades importantes de metabolitos que los animales de laboratorio no producen, puede ser necesario evaluar la toxicidad del metabolito por separado.
- II.6.3.1.4. Se seguirá VICH GL33: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Toxicidad por dosis única, si se dispone de ella
- II.6.3.2.1. Los ensayos de toxicidad aguda pueden haberse realizado por razones distintas de la evaluación de la seguridad para los consumidores (por ejemplo, para la evaluación de la seguridad para el usuario) o haber aparecido en bibliografía publicada. Los informes de tales estudios se presentarán como parte del expediente de seguridad.
- II.6.3.2.2. Si se dispone de ellos, se presentarán los datos de toxicidad aguda que puedan contribuir a establecer el perfil toxicológico de la sustancia y a subrayar efectos que estudiar en los estudios a más largo plazo.
- II.6.3.3. Toxicidad por administración continuada
- II.6.3.3.1. *Ensayos de toxicidad oral por administración continuada (90 días)*
- II.6.3.3.1.1. Se presentarán los datos de los ensayos de toxicidad oral por administración continuada (90 días) tanto en roedores como en no roedores, justificando la elección de las especies, teniendo en cuenta lo que se conozca del metabolismo de la sustancia en los animales y en las personas.
- II.6.3.3.1.2. Los datos de ensayos de toxicidad oral por administración continuada:
- permitirán evaluar los cambios funcionales y morfológicos debidos a la administración continuada de la sustancia objeto de estudio y la relación de estos cambios con la dosis;
 - permitirán establecer los NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL;
 - permitirán seleccionar las dosis y las especies más adecuadas para los ensayos de toxicidad crónica.
- II.6.3.3.1.3. Se seguirán las directrices sobre el diseño de los ensayos de toxicidad por administración continuada (90 días) que figuran en VICH GL31: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* ⁽²⁾. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- II.6.3.3.1.4. También se fundamentará científicamente la ausencia de ensayos de toxicidad oral por administración continuada (90 días) en roedores y/o no roedores, y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.3.3.2. *Ensayos de toxicidad por administración continuada (crónica)*
- II.6.3.3.2.1. Los ensayos de toxicidad crónica se llevarán a cabo con al menos una especie. Se elegirá la especie más adecuada sobre la base de los datos científicos disponibles, incluidos los resultados de los ensayos de 90 días; la especie por defecto es la rata.
- II.6.3.3.2.2. Los datos de ensayos de toxicidad oral crónica permitirán:
- evaluar los cambios funcionales y morfológicos debidos a la administración continuada de la sustancia objeto de estudio y la relación de estos cambios con la dosis;
 - establecer los NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL.

⁽¹⁾ VICH GL33 *Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing*. [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: planteamiento general de los ensayos]. (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*. [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: toxicidad oral por administración continuada (90 días)]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.3.2.3. Se seguirán las directrices sobre el diseño de los ensayos de toxicidad (crónica) por administración continuada que figuran en *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* ⁽¹⁾. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- II.6.3.3.2.4. Se fundamentará científicamente la no presentación del ensayo de toxicidad oral (crónica) por administración continuada, y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.3.4. Tolerancia en las especies de destino, si se dispone de ella.
- II.6.3.4.1. Para evaluar la seguridad de los consumidores no se necesitarán datos de tolerancia en las especies de destino. No obstante, si se han obtenido tales datos o figuran en publicaciones, se presentarán como parte del expediente de seguridad.
- II.6.3.4.2. Si se dispone de ellos, los datos de tolerancia en las especies de destino pueden contribuir a establecer el perfil toxicológico de la sustancia y a subrayar efectos que estudiar en los ensayos de toxicidad.
- II.6.3.5. Toxicidad para la reproducción, incluida la toxicidad para el desarrollo.
- II.6.3.5.1. *Estudio de los efectos en la reproducción*
- II.6.3.5.1.1. Se llevarán a cabo ensayos generales de toxicidad para la reproducción en al menos una especie, que es, por defecto, la rata. Se utilizará la vía oral de administración.
- II.6.3.5.1.2. Estos estudios perseguirán identificar y caracterizar los efectos adversos de la sustancia objeto de estudio en la reproducción de los adultos expuestos y en el desarrollo normal de su descendencia.
- II.6.3.5.1.3. Se determinarán los efectos en la integridad y funcionamiento del aparato reproductor del macho y la hembra, en particular la función gonadal, el ciclo estral, el comportamiento relativo al apareamiento, la concepción, la gestación, el parto, la lactancia y el destete, así como el desarrollo y crecimiento de la progenie. Estos estudios pueden también dar información sobre efectos adversos en el desarrollo como la teratogenia.
- II.6.3.5.1.4. Si hay indicios de efectos sobre el desarrollo del sistema nervioso central, puede ser necesario investigar tales efectos específicamente, por ejemplo evaluando los resultados de otras pruebas (véase la sección II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Los datos permitirán establecer los NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Se seguirán las directrices sobre el diseño de los estudios con ensayos de toxicidad para la reproducción que figuran en *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* ⁽²⁾. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- II.6.3.5.1.7. Se fundamentará científicamente la no presentación de un estudio de toxicidad para la reproducción, y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.3.5.2. *Estudio de la toxicidad para el desarrollo*
- II.6.3.5.2.1. El objetivo de los estudios de la toxicidad para el desarrollo será detectar cualquier efecto adverso que tenga la exposición en la hembra grávida y en el desarrollo embrionario y fetal, desde la implantación hasta el final de la gestación. Tales efectos pueden ser un aumento de la toxicidad en las hembras grávidas, la muerte del embrión o el feto, un crecimiento fetal alterado y malformaciones o anomalías estructurales del feto.
- II.6.3.5.2.2. Si la rata presenta indicios claros de teratogenia, no será necesario un estudio con una segunda especie, salvo que una revisión de todos los estudios principales indique que la IDA se basaría en el estudio de la teratogenia en la rata. Se procede al estudio con una segunda especie (en general, conejo) si en la rata no se observó teratogenia o si los resultados fueron dudosos.

⁽¹⁾ *VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing*. [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: ensayos de toxicidad (crónica) por administración continuada] (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* [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: estudios de toxicidad para la reproducción]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.5.2.3. Se seguirán las directrices sobre el diseño de los estudios de toxicidad para el desarrollo que figuran en *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* ⁽¹⁾, que contemplan un enfoque escalonado, comenzando con una única especie (la rata). Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- II.6.3.5.2.4. En los estudios se utilizará la vía oral de administración.
- II.6.3.5.2.5. Los datos permitirán establecer los NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL;
- II.6.3.5.2.6. Se fundamentará científicamente la no presentación de un estudio de toxicidad para el desarrollo, y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.3.6. Genotoxicidad
- II.6.3.6.1. En la mayoría de los casos, únicamente será objeto de ensayo la sustancia original. No obstante, en algunos casos puede ser necesario someter también a ensayo por separado uno o más de los metabolitos principales, por ejemplo cuando la especie animal de laboratorio no produce un metabolito principal que sí produce la especie de destino.
- II.6.3.6.2. Se seguirá *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* ⁽²⁾, que presenta una batería estándar de pruebas recomendadas para estudiar el potencial genotóxico de una sustancia. La batería estándar de pruebas incluye ensayos dirigidos a detectar efectos mutágenos, clastógenos y aneugénicos. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- II.6.3.6.3. Los resultados de los ensayos de genotoxicidad se utilizarán para evaluar si es probable que una sustancia cause alteraciones genéticas que puedan transmitirse de una célula a sus descendientes mediante efectos directos o indirectos en el ácido desoxirribonucleico («ADN»).
- II.6.3.6.4. Es sabido que la exposición a determinadas sustancias genotóxicas se asocia con carcinogénesis; por eso se considerará que unos claros indicios de genotoxicidad en los ensayos apuntan a que la sustancia puede ser carcinógena. También se sabe que las mutaciones de las células germinales provocan enfermedades, por lo cual se considerará que unos claros indicios de genotoxicidad en los ensayos apuntan a que la sustancia puede causar enfermedades hereditarias (toxicidad para la reproducción).
- II.6.3.6.5. El uso deliberado de sustancias genotóxicas que interactúan directamente con el ADN no se aceptará en los medicamentos para animales destinados a la producción de alimentos.
- II.6.3.6.6. Los resultados de los ensayos de genotoxicidad contribuirán a evaluar si se necesitan datos de carcinogenicidad. Para determinar si se necesitan datos de carcinogenicidad también se tendrán en cuenta posibles alertas estructurales y resultados preneoplásicos que aparezcan en ensayos de toxicidad por administración continuada.
- II.6.3.6.7. En animales destinados a la producción de alimentos solo se aceptará el uso de sustancias que den resultados claramente positivos en los ensayos de genotoxicidad si se demuestra que tales resultados no son pertinentes para el consumidor, por ejemplo demostrando con estudios de carcinogenicidad la ausencia de neoplasia. También se necesitarán datos mecanicistas para demostrar que los mecanismos subyacentes a la genotoxicidad observada no son pertinentes para el consumidor.
- II.6.3.6.8. En ausencia de datos que demuestren que la genotoxicidad observada no es pertinente para el consumidor, de los resultados claramente positivos se inferirá que no puede establecerse una IDA y que la sustancia no es adecuada para su uso en especies destinadas a la producción de alimentos.
- II.6.3.6.9. Los resultados claramente negativos en una batería estándar de ensayos de genotoxicidad permitirán concluir que la sustancia no es genotóxica.
- II.6.3.6.10. Si los ensayos de genotoxicidad arrojan resultados dudosos, se sopesará la necesidad de ensayos adicionales teniendo en cuenta toda la información disponible.

⁽¹⁾ *VICH GL32 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing*. [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: estudios de toxicidad para el desarrollo]. (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* [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: ensayos de genotoxicidad]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.6.11. En general, la genotoxicidad de los metabolitos principales se considerará adecuadamente abordada con los estudios de la sustancia original. No obstante, cuando la especie animal de laboratorio no produce un metabolito principal que sí produce la especie de destino, tal vez no sea posible llegar a una conclusión sobre la genotoxicidad de los residuos sin obtener datos adicionales con el metabolito en cuestión.
- II.6.3.6.12. En principio, no será necesario identificar los metabolitos secundarios.
- II.6.3.6.13. Se consideran secundarios los metabolitos presentes en concentraciones inferiores a 100 µg/kg o que representan menos del 10 % del total de residuos, tal como se describe en *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* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Si se conoce o puede calcularse la estructura de un metabolito secundario y si este interactúa directamente con el ADN, o cabe que lo haga, se estudiará el riesgo que presenta para los consumidores. Habrá que demostrar que su concentración es tan baja que puede considerarse prácticamente segura, es decir, la concentración debe ser lo suficientemente baja como para garantizar que el riesgo de cáncer resultante de la exposición del consumidor a la sustancia sería menor a 1 por millón. Esto se hará recurriendo a datos químicos específicos o, a falta de ellos, aplicando el concepto de umbral de preocupación toxicológica («TTC»), herramienta para cuantificar el riesgo derivado de una determinada exposición a una sustancia. Para ello se seguirán las directrices de la EFSA y de la OMS sobre el TTC ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Análogamente, si se considera que un metabolito secundario presente en alimentos de origen animal puede seguir metabolizándose en el organismo humano y producir una sustancia que reaccione con el ADN, habrá que demostrar que la exposición de los consumidores se produce en concentraciones tan pequeñas que pueden considerarse prácticamente seguras.
- II.6.3.6.16. La concentración de residuos de cualquiera de estas sustancias (metabolitos secundarios potencialmente genotóxicos que se producen en la especie de destino o en el consumidor) en los alimentos de origen animal deberá dar lugar en todo momento, desde el inicio del tratamiento, a una exposición de los consumidores inferior al TTC. Dado que no puede excluirse la posibilidad de una exposición antes de que finalice el tiempo de espera, y dado que se trata de un efecto grave sin valor umbral, no bastará con demostrar la eliminación de residuos hasta niveles que cumplan con el TTC en el momento en que los residuos quedan por debajo de los LMR propuestos.
- II.6.3.6.17. Si más de un metabolito secundario reacciona con el ADN, mientras no se demuestre lo contrario, se considerará que todas las sustancias reaccionan con el ADN mediante el mismo modo de acción. En consecuencia, se comparará con el TTC la concentración total de las sustancias que reaccionan con el ADN (adición de dosis).
- II.6.3.6.18. Cabe considerar que las sustancias y metabolitos que pueden provocar cáncer por mecanismos distintos de la interacción directa con el ADN tienen mecanismos de acción basados en umbrales. Si se van a usar tales sustancias en medicamentos veterinarios para animales destinados a la producción de alimentos, se establecerán los NO(A)EL o BMDL para los correspondientes efectos en estudios adecuadamente fundamentados.
- II.6.3.7. Carcinogenicidad
- II.6.3.7.1. *Criterios de selección de sustancias para el estudio de la carcinogenicidad*
- II.6.3.7.1.1. Se seguirá *VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* ⁽³⁾, que presenta directrices sobre los factores que deben tenerse en cuenta al determinar si se necesitan estudios de carcinogenicidad, y qué estudios realizar. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.

⁽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.* [Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de los residuos de medicamentos veterinarios en animales destinados a la producción de alimentos: estudio del metabolismo para determinar la cantidad e identificar la naturaleza de los residuos]. (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.* [Revisión del enfoque del umbral de preocupación toxicológica (TTC) y establecimiento de un nuevo árbol de decisiones sobre el TTC]. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>)

⁽³⁾ *VICH GL28 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing.* [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: estudio de la carcinogenicidad]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.3.7.1.2. Si se considera apropiado realizar ensayos de carcinogénesis, el estándar será un estudio de dos años en ratas y un estudio de 18 meses en ratones, aunque podrán aceptarse, si se justifica debidamente, datos procedentes de una única especie de roedores.
- II.6.3.7.1.3. No se aceptará la utilización de carcinógenos genotóxicos en los medicamentos para los animales destinados a la producción de alimentos.
- II.6.3.7.1.4. En animales destinados a la producción de alimentos solo se aceptará el uso de sustancias que den resultados claramente positivos en los ensayos de carcinogenicidad si se demuestra que tales resultados no son pertinentes para el consumidor (por ejemplo, si se sabe que el tipo de tumor observado no se da en las personas) o si se demuestra que la carcinogenicidad se debe a un mecanismo de acción basado en umbrales. En este último caso, se establecerán los NO(A)EL o BMDL de carcinogenicidad.
- II.6.3.7.1.5. Si no se hacen ensayos de carcinogénesis, se fundamentará científicamente la falta de tales datos y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.4. *Otros requisitos*
- II.6.4.1. Principios generales
- II.6.4.1.1. Se determinará caso por caso la necesidad de datos de seguridad relativos a otros posibles efectos. VICH GL33 aborda la necesidad de estudios adicionales.
- II.6.4.1.2. Los factores que deben tenerse en cuenta al sopesar si se necesitan tales datos son:
- la estructura de la sustancia y su similitud con sustancias de efectos tóxicos conocidos;
 - la clase de la sustancia y las propiedades tóxicas conocidas de otras sustancias de su clase;
 - el modo de acción de la sustancia;
 - los efectos observados en los ensayos de toxicidad habituales que requieran otros ensayos (por ejemplo, de inmunotoxicidad, neurotoxicidad o disfunciones endocrinas);
 - la existencia de publicaciones con conclusiones aplicables, en particular relativas a los efectos observados en las personas expuestas a la sustancia.
- II.6.4.2. Estudios especiales (por ejemplo, inmunotoxicidad o neurotoxicidad)
- II.6.4.2.1 *Inmunotoxicidad*
- II.6.4.2.1.1. Si en los estudios de toxicidad por administración continuada o en otros estudios de toxicidad se observan efectos importantes (tales como cambios ponderales o histológicos de los órganos linfáticos y cambios en la composición celular del tejido linfático, la médula ósea o los leucocitos periféricos), pueden ser necesarias otras pruebas funcionales. El investigador justificará la naturaleza de cualquier prueba adicional, teniendo en cuenta las observaciones procedentes de otros estudios de toxicidad.
- II.6.4.2.1.2. Para algunas clases de sustancias, como los antibióticos betalactámicos, de las que se sabe que inducen reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) en personas sensibles, se dará información sobre los niveles de exposición en los que se han producido las respuestas de hipersensibilidad.
- II.6.4.2.1.3. Se detallarán los estudios inmunológicos realizados con la sustancia como parte de cualquier otro aspecto de la evaluación (por ejemplo, pruebas de sensibilización para la seguridad de los usuarios o estudios de eficacia de inmunomoduladores). También se comunicará cualquier informe de efectos adversos en personas.
- II.6.4.2.1.4. Los datos que se obtengan en estos estudios se tendrán en cuenta al determinar una IDA toxicológica o un límite alternativo.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxicidad, neurotoxicidad para el desarrollo y neurotoxicidad retardada*
- II.6.4.2.2.1. Se realizarán pruebas de neurotoxicidad cuando los estudios de toxicidad por administración continuada indiquen que puede haber un problema importante.

- II.6.4.2.2.2. También se someterán a pruebas de neurotoxicidad las sustancias de las que otros ensayos toxicológicos han puesto de manifiesto que provocan cambios histológicos, biofísicos o bioquímicos en el sistema nervioso, o cambios neuroconductuales. Las propiedades físico-químicas, la relación estructura-actividad y los efectos adversos observados en las personas pueden constituir otras tantas indicaciones sobre la necesidad de realizar pruebas de neurotoxicidad.
- II.6.4.2.2.3. Para las pruebas de neurotoxicidad, la vía de administración será la oral, y se seguirán las directrices de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico («OCDE») para los ensayos de productos químicos, directriz de ensayo n.º 424 ⁽¹⁾ sobre la metodología de los estudios de neurotoxicidad en roedores. Este estudio podrá realizarse como estudio independiente o incorporarse a otros estudios de toxicidad por administración continuada.
- II.6.4.2.2.4. Aunque la directriz n.º 424 de la OCDE no aborda específicamente los efectos sobre la actividad de la acetilcolinesterasa, este criterio de valoración se incluirá en todos los estudios de toxicidad por administración continuada para determinadas sustancias de las que se sepa o se sospeche que presentan tal actividad (por ejemplo, organofosforados o carbamatos). Las pruebas de inhibición de la colinesterasa conllevarán, como mínimo, mediciones en el cerebro y en los eritrocitos.
- II.6.4.2.2.5. Si se ha demostrado que una sustancia causa alteraciones neurohistopatológicas o neurotoxicidad en adultos, o produce otros tipos de toxicidad que indican involucración del sistema nervioso en alguna fase de su desarrollo, podrá considerarse necesario hacer un estudio de neurotoxicidad para el desarrollo. En tal caso, se seguirá la directriz de ensayo n.º 426 de la OCDE ⁽²⁾ sobre la metodología de los estudios de neurotoxicidad para el desarrollo. También el estudio de toxicidad para la reproducción ampliado en una generación (directriz de ensayo n.º 443 de la OCDE ⁽³⁾) contempla un estudio de neurotoxicidad para el desarrollo.
- II.6.4.2.2.6. Los organofosforados se someterán a estudios de neurotoxicidad retardada en gallinas con medición de la esterasa diana de la neuropatía (NTE) en el tejido cerebral. Se tendrán en cuenta tanto la exposición única (directriz de ensayo n.º 418 de la OCDE ⁽⁴⁾) como la exposición continuada (directriz de ensayo n.º 419 de la OCDE ⁽⁵⁾). Los estudios tras dosis única con arreglo a la directriz de ensayo n.º 418 de la OCDE solo permiten identificar un efecto de neurotoxicidad retardada, mientras que los estudios por administración continuada (directriz de ensayo n.º 419 de la OCDE) hacen posible establecer un NO(A)EL o BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Los estudios de neurotoxicidad harán posible establecer NO(A)EL, LO(A)EL o BMDL que se tendrán en cuenta al determinar una IDA toxicológica o un límite alternativo.
- II.6.4.3. Propiedades microbiológicas de los residuos
- II.6.4.3.1. Posibles efectos sobre la flora intestinal humana
- II.6.4.3.1.1. Las sustancias con actividad antimicrobiana pueden producir efectos en la flora intestinal humana en dosis inferiores a las que causan toxicidad en los estudios de toxicidad. Para esas sustancias se fijará una IDA microbiológica de acuerdo con VICH GL36: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Los datos se utilizarán para calcular una IDA microbiológica.
- II.6.4.3.1.3. Los riesgos resultantes de los residuos deberán distinguirse claramente de los riesgos para la salud pública derivados de la ingestión de alimentos de origen animal que contienen bacterias que se han hecho resistentes tras un tratamiento antibiótico.

⁽¹⁾ OECD Test No. 424: *Neurotoxicity Study in Rodents*. [Directriz de ensayo n.º 424 de la OCDE: estudio de neurotoxicidad en roedores] (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en)

⁽²⁾ OECD Test No. 426: *Developmental Neurotoxicity Study*. [Directriz de ensayo n.º 426 de la OCDE: estudio de neurotoxicidad para el desarrollo]. (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en)

⁽³⁾ OECD Test No. 443: *Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study*. [Directriz de ensayo n.º 443 de la OCDE: estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación]. (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)

⁽⁴⁾ OECD Test No. 418: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure*. [Directriz de ensayo n.º 418 de la OCDE: neurotoxicidad retardada de las sustancias organofosforadas por administración única]. (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)

⁽⁵⁾ OECD Test No. 419: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study*. [Directriz de ensayo n.º 419 de la OCDE: neurotoxicidad retardada de las sustancias organofosforadas: Estudio por administración continuada de 28 días]. (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*. [Estudios para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos destinados al consumo humano: planteamiento general para establecer una IDA microbiológica]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- II.6.4.3.1.4. Tal como se expone en la VICH GL36, para el establecimiento de una IDA microbiológica hay que tener en cuenta los dos parámetros de interés siguientes:
- a) el primero es la posible alteración de la barrera a la colonización; saber si la ingestión de residuos de sustancias con actividad antimicrobiana en alimentos de origen animal constituye un riesgo para la salud humana al perturbar la función de barrera que la flora intestinal normal ejerce frente a la colonización de patógenos;
 - b) el segundo es el aumento de la población de bacterias resistentes; saber si la ingestión de residuos de sustancias con actividad antimicrobiana en alimentos de origen animal constituye un riesgo para la salud humana al inducir un aumento de la población de bacterias resistentes, bien por haberse hecho resistentes las que antes no lo eran, o bien por el aumento relativo de la proporción de organismos menos sensibles.
- II.6.4.3.1.5. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- II.6.4.3.1.6. Si no se hacen estudios de los efectos en la flora intestinal humana, se fundamentará científicamente la falta de tales datos y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- II.6.4.4. Observaciones de los efectos en las personas
- II.6.4.4.1. Se presentarán todos los datos de que se disponga sobre los efectos observados en la salud humana resultantes de la exposición a la sustancia. Los datos pueden ser relativos a la exposición humana deliberada (por ejemplo, si la sustancia es de uso médico) o involuntaria (por ejemplo, exposición profesional), y pueden provenir de investigaciones epidemiológicas, farmacológicas, toxicológicas o clínicas.
- II.6.4.4.2. Los datos de la exposición humana pueden dar una valiosa información adicional sobre el perfil toxicológico general de la sustancia y sobre la sensibilidad comparada de las personas y los animales, aunque no puedan utilizarse para calcular la IDA. En algunos casos, pueden servir para fundamentar la pertinencia (o no) de determinadas observaciones en animales de laboratorio.
- II.6.5. *Conclusiones de otros organismos científicos de la UE o internacionales*
- II.6.5.1. Se indicará si las correspondientes evaluaciones de la toxicidad de la sustancia han sido realizadas por otros organismos científicos de la UE o internacionales, como la EFSA, la ECHA, el JECFA o la Reunión conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas («JMPPR»), junto con las conclusiones a las que llegaron.
- II.6.6. *Determinación de la IDA o de un límite alternativo*
- II.6.6.1. Determinación de la IDA
- Por lo general, la IDA se calculará partiendo de datos toxicológicos, farmacológicos o microbiológicos, aunque, si se dispone de datos humanos apropiados, también puede calcularse partiendo de estos.
- II.6.6.1.1. *Cálculo de la IDA toxicológica*
- II.6.6.1.1.1. La IDA toxicológica se calculará dividiendo el NO(A)EL o BMDL toxicológicos seleccionados por un factor de incertidumbre, para tener en cuenta la posible variación entre especies (las diferencias de sensibilidad entre las personas y los animales de laboratorio) y dentro de cada especie (las diferencias de sensibilidad entre distintas personas). El factor de incertidumbre puede ajustarse teniendo en cuenta las incertidumbres que haga falta (véase más adelante).
- II.6.6.1.1.2. La fórmula utilizada para determinar la IDA toxicológica será la siguiente:
- $$\text{IDA (mg/kg pc/día)} = \text{NO(A)EL o BMDL (mg/kg pc/día) dividido por el factor de incertidumbre}$$
- II.6.6.1.1.3. Se fundamentará la elección del NO(A)EL o BMDL y del factor de incertidumbre.
- II.6.6.1.1.4. Salvo que se justifique de otro modo, la IDA toxicológica se calculará partiendo del NO(A)EL o BMDL más bajos observados en la especie más sensible en los estudios toxicológicos. En determinadas circunstancias puede estar justificado tomar un punto de partida alternativo (por ejemplo, si existen datos probatorios de que el efecto observado en el LO(A)EL en la especie más sensible no es pertinente para las personas).

- II.6.6.1.1.5. Si se recurre a una dosis de referencia (BMD), el punto de partida para calcular la IDA será el BMDL. En la mayoría de los casos, no es previsible que al utilizar el BMDL el criterio de valoración crítico cambie con respecto a si se toma el NO(A)EL, ya que se aplican las mismas consideraciones biológicas.
- II.6.6.1.1.6. Al seleccionar los valores predeterminados de la magnitud de la respuesta para la que se calcula el BMDL (es decir, la respuesta de referencia, BMR), al elegir los modelos recomendados de dosis-respuesta y al comunicar los resultados de un análisis de la dosis de referencia, se seguirá el dictamen científico de la EFSA sobre el uso del enfoque de la dosis de referencia en la evaluación de riesgos ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Por lo que respecta a los factores de incertidumbre, la hipótesis de partida es que las personas pueden ser hasta diez veces más sensibles que las especies animales de los ensayos, y que la diferencia de sensibilidad entre las personas se sitúa en un intervalo de uno a diez. Por eso, si se dispone de los estudios apropiados, normalmente se aplicará un factor de incertidumbre de 100.
- II.6.6.1.1.8. Si los resultados de los estudios con animales indican efectos teratogénicos a dosis que no causan toxicidad materna, se aplicará un factor de incertidumbre general de hasta 1 000 a los NO(A)EL o BMDL para teratogenicidad. En el caso de los carcinógenos no genotóxicos de mecanismo basado en umbrales podrá utilizarse un factor de incertidumbre de hasta 1 000, según el mecanismo involucrado.
- II.6.6.1.1.9. Puede ocurrir que el criterio de valoración más sensible se observe en una especie o en un estudio en el que todos los niveles de dosis producen efectos significativos con respecto al grupo de referencia. En tales casos, se recomendará el enfoque BMDL para establecer el punto de partida (POD) del cálculo de una IDA. Como alternativa, si el efecto observado con la mínima concentración consiste en una respuesta lo suficientemente leve, puede establecerse una IDA sobre la base de este LO(A)EL. En este caso se utilizará un factor de incertidumbre adicional de entre 2 y 5 para tener en cuenta que el punto de referencia del LO(A)EL es una distancia desconocida por encima del umbral «verdadero».
- II.6.6.1.1.10. La elección de los factores de incertidumbre utilizados para calcular la IDA no dependerá de que el punto de partida (POD) sea un NO(A)EL o un BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Cuando vaya a fijarse una IDA partiendo de datos humanos, no se aplicará ningún factor de incertidumbre para la extrapolación de los animales a las personas. Por ello, cuando se dispone de datos humanos de calidad para calcular una IDA, procede aplicar un factor de incertidumbre de solo 10, para tener en cuenta la variación de las respuestas individuales entre las personas.
- II.6.6.1.1.12. Puede ser aceptable refinar el enfoque habitual de selección de los factores de incertidumbre si se justifica debidamente. Por ejemplo, puede ser apropiado recurrir a factores de incertidumbre en relación con la vía metabólica para refinar el factor de incertidumbre estándar utilizado para la variabilidad interindividual (dentro de la misma especie).
- II.6.6.1.1.13. Pueden seguir refinándose caso por caso los factores de incertidumbre en un intervalo de uno a diez entre especies y dentro de cada especie si así lo aconsejan los datos toxicocinéticos y toxicodinámicos.
- II.6.6.1.1.14. Para la multiplicación de los factores de incertidumbre puede ser apropiado recurrir a enfoques probabilísticos.
- II.6.6.1.1.15. Se fundamentará plenamente el recurso a estos y otros planteamientos para refinar los factores de incertidumbre estándar.
- II.6.6.1.1.16. Vistas las anteriores consideraciones, el factor de incertidumbre utilizado suele oscilar entre 10 y 1 000. Pueden tenerse en cuenta otros valores, debidamente justificados.
- II.6.6.1.2. *Cálculo de la IDA farmacológica*
- II.6.6.1.2.1. No se calcularán IDA farmacológicas de todas las sustancias farmacológicamente activas, ya que los correspondientes criterios de valoración farmacológicos pueden incluirse en los estudios toxicológicos. En tales casos, puede no ser necesario disponer de IDA toxicológica y farmacológica por separado.

⁽¹⁾ *Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment*. [Orientación del Comité Científico sobre el uso del enfoque de la dosis de referencia en la evaluación de los riesgos]. (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>)

II.6.6.1.2.2. Para determinar la necesidad de una IDA farmacológica se seguirán las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) sobre el planteamiento para establecer una IDA farmacológica ⁽¹⁾. Si no se calcula una IDA farmacológica, se justificará su ausencia.

II.6.6.1.2.3. Cuando se necesite una IDA farmacológica, el enfoque para calcularla será análogo al expuesto en la sección II.6.6.1.1 para el cálculo de la IDA toxicológica. La única diferencia estriba en que el punto de partida para calcular la IDA farmacológica será el NOEL o BMDL más bajos observados en la especie más sensible en los estudios farmacológicos.

II.6.6.1.3. *Cálculo de una IDA microbiológica*

II.6.6.1.3.1. Tal como se expone en la sección II.6.4.3, se calculará la IDA microbiológica de las sustancias con actividad antimicrobiana. Se seguirá la metodología para establecer una IDA microbiológica que se detalla en VICH GL 36.

II.6.6.1.4. *La IDA global*

Se calcularán las IDA farmacológica, toxicológica y microbiológica por separado, según proceda y, por regla general, la IDA global (la utilizada para la evaluación del riesgo y la fijación de los LMR) será la más baja de ellas.

II.6.6.1.5. *Sustancias con efectos sin umbral*

En el caso de las sustancias que pueden provocar efectos sin umbral, como los carcinógenos genotóxicos, no es posible calcular un NO(A)EL o BMDL, debido a la incertidumbre al establecer un umbral para esos efectos. No puede calcularse una IDA para dichas sustancias.

II.6.6.2. Alternativas a la IDA

Para algunas sustancias, puede no ser posible ni útil establecer una IDA. En tales casos puede recurrirse a alternativas a la IDA.

II.6.6.2.1. *Sustancias para las cuales se ha establecido una ingesta diaria recomendada*

II.6.6.2.1.1. Para la mayoría de los minerales y oligoelementos existe una concentración natural de referencia en el cuerpo humano, que es resultante de su absorción a partir de alimentos y otras fuentes ambientales, y de procesos homeostáticos o de acumulación específicos de cada elemento. Es importante distinguir entre los oligoelementos esenciales, cuya ingesta diaria se sitúa entre la mínima necesaria y la máxima tolerable, y los elementos no esenciales que se consideran indeseables o incluso tóxicos para las personas.

II.6.6.2.1.2. La IDA no es la estrategia adecuada para evaluar los elementos esenciales, ya que pueden producirse efectos en niveles de exposición muy bajos, que constituyen una oferta carencial. Para la mayoría de los minerales y oligoelementos existe una ingesta diaria recomendada por los correspondientes organismos científicos, como la EFSA o la OMS. Las estimaciones de la exposición diaria a los elementos esenciales con la alimentación pueden cotejarse con los correspondientes valores de referencia, como la ingesta diaria recomendada (RDI), los valores alimentarios de referencia (DVR), antes llamados cantidades diarias recomendadas (RDA), la ingesta diaria tolerable (TDI), la ingesta semanal tolerable (TWI) o la ingesta semanal tolerable provisional (PTWI). Estos valores pueden utilizarse en la evaluación del riesgo, de manera análoga a la IDA. La exposición combinada a los residuos medicamentosos y a fuentes naturales y alimentarias no excederá los respectivos valores de referencia.

II.6.6.2.1.3. Este enfoque puede ser apropiado en el caso de minerales, elementos, vitaminas y demás componentes naturales de los alimentos para los que se ha establecido una ingesta diaria recomendada.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI). [Planteamiento para establecer una ingesta diaria admisible (IDA) farmacológica] (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)

II.6.6.2.2. *Sustancias a las que los consumidores están expuestos a través de los alimentos u otras fuentes y para las cuales no se ha establecido una ingesta diaria recomendada*

II.6.6.2.2.1. Cuando la exposición de los consumidores a los residuos de una sustancia activa en los alimentos de origen animal es insignificante o muy baja en comparación con el nivel de exposición que ya ocurre como resultado de la presencia del material en el medio ambiente o en los productos (principalmente alimentos), cabe sostener que el impacto (la exposición de los consumidores a los residuos) del uso propuesto en medicamentos veterinarios sea insignificante y que no sea preciso establecer una IDA. Se presentará una estimación de los residuos que puedan producirse, en el caso más desfavorable, como consecuencia de la utilización propuesta de la sustancia, junto con un cálculo de la exposición resultante de los consumidores, y todo ello se cotejará con el nivel conocido de exposición que ocurre a través de otras fuentes. Este proceder puede ser especialmente apropiado en el caso de los fitofármacos, extractos vegetales y ácidos orgánicos naturales (como el ácido oxálico).

II.6.6.2.2.2. La composición química de los productos a base de plantas o de origen vegetal (incluidos los extractos) suele ser compleja y puede ser muy distinta de la composición de los residuos presentes en los productos alimenticios procedentes de animales tratados. Dada la complejidad del material de origen, puede no ser práctico o aun posible identificar los residuos resultantes. Para estas sustancias, puede ser conveniente recurrir a alternativas a la IDA.

II.6.6.2.2.3. Al hacerlo, es importante excluir cualquier posibilidad de efectos sin umbral, como la genotoxicidad.

II.6.6.2.3. *Sustancias endógenas farmacológicamente activas*

II.6.6.2.3.1. Si la sustancia farmacológicamente activa es idéntica a una molécula endógena, tal vez sea posible demostrar que el nivel de exposición de los consumidores a los residuos presentes en los alimentos de origen animal es insignificante en comparación con el nivel de exposición humana a la sustancia endógena.

II.6.6.2.3.2. La exposición de las personas a estas sustancias puede deberse a fuentes tanto exógenas (residuos medicamentosos y los habituales en los alimentos de origen animal) como endógenas (fisiológicas humanas). La evaluación del riesgo de los residuos se ve complicada por la dificultad de evaluar la respuesta probable a la ingesta de bajos niveles exógenos cuando las personas están constantemente expuestas a niveles relativamente elevados y cambiantes de la sustancia endógena y a fluctuaciones de la ingesta. Además, en el caso de muchas sustancias activas (como las hormonas o los corticosteroides), la exposición exógena puede inducir una regulación de la producción endógena que, a su vez, puede modificar la concentración hormonal endógena y la respuesta global. Se complica así la interpretación de los estudios toxicológicos convencionales y el cálculo de una IDA. Además, los resultados de los estudios con animales de laboratorio pueden ser difíciles de extrapolar a las personas, debido a las complejas diferencias específicas de los mecanismos de regulación bioquímica o farmacodinámica.

II.6.6.2.3.3. La mejor manera de calcular la exposición de los consumidores a los residuos consiste en observar en cuánto la ingesta de residuos medicamentosos supera a la ingesta de la sustancia procedente de animales sin tratar (niveles basales naturales). Esto puede luego compararse también con la cantidad diaria de producción endógena de la sustancia. Se comentarán las posibles diferencias (analogías) específicas de la especie.

II.6.6.2.3.4. Este proceder puede ser apropiado en el caso de las hormonas y demás sustancias de producción endógena.

II.6.6.2.4. *Sustancias sin biodisponibilidad*

II.6.6.2.4.1. La exposición sistémica de las sustancias que no se absorben tras la ingestión oral es insignificante (o incluso inexistente). En el caso de estas sustancias no se pueden establecer NO(A)EL o BMDL orales convencionales ni IDA. Para este tipo de sustancias, la evaluación del riesgo se basará en demostrar, con modelos adecuados, la ausencia de biodisponibilidad tras la administración oral o, en su caso, en demostrar que se degradan o inactivan en el estómago (lo que puede conseguirse con modelización *in vitro*). Se comentarán también los posibles efectos locales de estas sustancias en el aparato digestivo (incluidos los efectos microbiológicos sobre la barrera a la colonización).

III. EXPEDIENTE DE RESIDUOS

III.1. En general, se presentará un conjunto completo de datos sobre residuos. Se fundamentará detalladamente la no presentación de datos sobre los criterios de valoración.

III.2. **Resumen exhaustivo y crítico**

III.2.1. A todas las solicitudes se les exigirá un resumen detallado y crítico del expediente de residuos.

III.2.2. El resumen exhaustivo y crítico:

- a) dejará clara la idoneidad de los datos presentados, a la luz de los conocimientos científicos actuales;
- b) describirá en la introducción las características del uso real o propuesto de la sustancia objeto de estudio en la cría de animales y un resumen de cualquier otra experiencia de su utilización;
- c) tendrá en cuenta en qué medida la sustancia en cuestión presenta similitudes con otras sustancias conocidas que puedan ser pertinentes para la evaluación;
- d) cubrirá todos los requisitos de datos establecidos en el Reglamento de Ejecución (UE) 2017/12, hará una evaluación crítica de los estudios experimentales disponibles y dará una interpretación de los resultados;
- e) fundamentará científicamente la omisión de cualquier estudio estándar;
- f) describirá y explicará las principales conclusiones de cada estudio. Se estudiarán las siguientes cuestiones: la especie animal utilizada (especie, cepa, sexo, edad, peso, etc.), las condiciones de ensayo (cría, alimentación, etc.), los momentos elegidos y el número de animales en cada uno, la producción de leche y huevos, si procede, el muestreo (tamaño, recogida y almacenamiento), y los métodos analíticos utilizados;
- g) resumirá y analizará la bibliografía científica pertinente, también los informes de evaluaciones realizadas por otros organismos científicos (como la EFSA o el JECFA). Si se hace referencia detallada a publicaciones científicas, deberán cumplirse, en la medida de lo posible, todos los requisitos establecidos en los principios generales del punto I.5;
- h) informará sobre la calidad de los lotes de las sustancias de ensayo utilizadas en los estudios de residuos. Se indicará toda asociación entre los resultados y la calidad de las sustancias de ensayo o los medicamentos. Cuando sea necesario, se presentará una evaluación crítica de las impurezas presentes en la sustancia activa, y se dará información sobre sus posibles efectos en la farmacocinética, el metabolismo y la cinética de los residuos, así como sobre los métodos analíticos de determinación de los residuos. Deberán discutirse las repercusiones de cualquier posible diferencia de la quiralidad, la forma química y el perfil de impurezas entre la sustancia utilizada en los estudios de residuos y la forma que se desea comercializar;
- i) valorará si los estudios presentados se ajustan a las BPL;
- j) revisará las posibles deficiencias de diseño y realización de los estudios y su documentación, haciendo referencia a las directrices de la Agencia y otras publicadas. Se indicará cualquier desviación de las directrices vigentes y se debatirá y fundamentará científicamente la incidencia de la desviación;
- k) indicará la utilización de animales de experimentación en los estudios y si estos se llevaron a cabo con arreglo a lo dispuesto en la Directiva 2010/63/UE;
- l) justificará la omisión de estudios concretos y valorará la posible necesidad de estudios suplementarios;
- m) contendrá una sección sobre consideraciones de gestión del riesgo, que abordará las cuestiones descritas en el anexo II y explicará el cálculo de los LMR propuestos.

III.2.3. Los anexos del resumen exhaustivo y crítico contendrán:

- a) la lista de todas las referencias, de acuerdo con las normas aceptadas internacionalmente. Las propias referencias irán incluidas en el expediente;
- b) se presentarán tablas de resúmenes de los informes de estudios detallados y críticos. Además, el expediente contendrá un conjunto completo de los informes de estudio.

III.3. Metabolismo y cinética de los residuos en las especies de destino.

- III.3.1. Se necesitarán datos de metabolismo y de residuos para caracterizar los residuos presentes en productos alimenticios, de modo que quede demostrado cómo se eliminan con el tiempo hasta niveles seguros (suele hacerse sobre la base de una IDA), para poder así calcular los LMR.
- III.3.2. Se presentará un estudio de eliminación de los residuos totales con datos cuantitativos sobre el principio activo y sus principales metabolitos en los correspondientes productos alimenticios, y cómo oscilan sus niveles con el tiempo. En los estudios de residuos totales suele usarse un fármaco radiomarcado, aunque si procede pueden presentarse datos de estudios con sustancias no radiomarcadas (por ejemplo, si se sabe que la sustancia no se metaboliza). Con frecuencia también habrá que presentar un estudio específico de eliminación del residuo marcador, con la sustancia no marcada y haciendo el seguimiento de la eliminación del residuo marcador en los correspondientes productos alimenticios con el tiempo. Los datos de residuos totales y del residuo marcador pueden presentarse mediante un único estudio con la sustancia radiomarcada, que también utilice un método con sustancia no radiomarcada, debidamente validado, para controlar la eliminación del residuo marcador.
- III.3.3. El material de ensayo contendrá la sustancia de interés en una concentración representativa. Se administrará por la vía prevista para la administración del medicamento propuesto, en la dosis máxima prevista y durante el mismo lapso que el tiempo máximo de tratamiento previsto, o el tiempo necesario para que alcance el estado de equilibrio en los tejidos comestibles. Los estudios se realizarán con animales representativos de la población de destino.
- III.3.4. Se seguirán las directrices que figuran en *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* ⁽¹⁾ para controlar (cuantificar) la eliminación de los residuos totales y metabolitos clave con el tiempo. Estos estudios se realizarán generalmente con un fármaco radiomarcado.
- III.3.5. Se seguirán las directrices que figuran en *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* ⁽²⁾ para demostrar el estándar del método analítico y obtener datos de eliminación del residuo marcador que sean de calidad aceptable.
- III.3.6. Se seguirán las directrices específicas sobre los estudios de residuos que han de realizarse con las sustancias destinadas a la apicultura, que figuran en *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* ⁽³⁾.
- III.3.7. El estudio de los residuos totales (que suele hacerse con la sustancia radiomarcada) dará información sobre:
- la eliminación con el tiempo de los residuos en los productos alimenticios pertinentes provenientes de animales tratados;
 - la identidad de los componentes principales de los residuos totales en los correspondientes productos alimenticios;
 - la relación cuantitativa entre cada componente principal de los residuos y los residuos totales.
- Estos datos se utilizarán para determinar el residuo marcador y el cociente residuo marcador/residuos totales para cada producto alimenticio.

⁽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.* [Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de los residuos de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos: estudio del metabolismo para determinar la cantidad e identificar la naturaleza de los residuos]. (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.* [Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de los residuos de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos: validación de los métodos analíticos utilizados en estudios de eliminación de residuos]. (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.* [Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de los residuos de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos: recomendaciones para el diseño de estudios de residuos en la miel destinados a establecer LMR y tiempos de espera]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)

- III.3.8. Se determinará un residuo marcador adecuado. El residuo marcador podrá ser el principio activo, alguno de sus metabolitos o una combinación de cualquiera de estos. El residuo marcador tendrá las características siguientes:
- a) se conocerá su relación con la concentración de residuos totales en el tejido comestible o producto alimenticio objeto de estudio;
 - b) será adecuado para detectar la presencia de residuos en el momento que interese;
 - c) se dispondrá de un método de análisis practicable para medirlo en el nivel del LMR.
- III.3.9. El cociente residuo marcador/residuos totales debe establecerse para cada producto alimenticio. Este cociente puede variar de un alimento a otro y con el tiempo, por lo que se seguirá determinando hasta el momento en que quepa esperar que los residuos preocupantes se encuentren por debajo de la IDA. El cociente residuo marcador/residuos totales se utilizará al valorar la ingesta a fin de calcular, a partir de los datos relativos al residuo marcador, la posible exposición de los consumidores a los residuos totales.
- III.3.10. Al controlar la eliminación de los residuos totales en los tejidos comestibles o los productos alimenticios, se establecerá el momento en que los residuos totales se han eliminado hasta un nivel por debajo de la IDA (o de la fracción de la IDA disponible para su uso). La concentración, en cada tejido o producto alimenticio, del residuo marcador en ese momento será el punto de partida para fijar los LMR.
- III.3.11. La información del estudio del metabolismo también permitirá comparar los metabolitos que se forman en las especies animales de destino con los de animales de laboratorio, para confirmar que los residuos principales a los que se verán expuestos los consumidores (los de especies destinatarias) hayan sido adecuadamente estudiados en los estudios de toxicidad con animales de laboratorio.
- III.3.12. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- III.4. **Datos de control y exposición, si procede**
- III.4.1. No se exigirán datos de control o de exposición de la sustancia farmacológicamente activa, pero, si existen, pueden ofrecer valiosa información adicional en ciertos casos, como en el de las sustancias que ya se encuentran en el medio ambiente (de modo natural o debido a su uso en el ámbito veterinario u otros). Estos datos pueden ser útiles para determinar los niveles subyacentes a los que los consumidores pueden ya estar expuestos. Estos datos se presentarán, si se dispone de ellos, ya provengan de publicaciones de organismos oficiales de control de residuos o de investigaciones académicas o de otro tipo.
- III.5. **Método de análisis de residuos**
- III.5.1. Se presentará un informe de validación del método analítico utilizado en el estudio de los residuos para cuantificar el residuo marcador. La validación demostrará que el método analítico cumple los criterios relativos a las características de funcionamiento aplicables. Se seguirán las directrices específicas sobre validación de los métodos analíticos que figuran en VICH GL49.
- III.5.2. Se aportarán los métodos de análisis, al menos para los productos alimenticios y las especies que requieren LMR.
- III.5.3. Se confirmará la existencia de patrones y se indicará la dirección de contacto para que, en caso necesario, los representantes de la UE y el personal de los laboratorios nacionales de referencia y de la empresa puedan intercambiar información.
- III.5.4. Se fundamentará debidamente toda desviación de estos requisitos, y se comentarán sus consecuencias.
- III.5.5. Se evaluará si el método analítico se ajusta a la VICH GL49 y a los demás puntos comentados. Además, la Agencia consultará al Laboratorio Europeo de Referencia para el control de los residuos si los datos de validación y los métodos disponibles son adecuados para el tipo de sustancia en cuestión.

- III.5.6. Tras el dictamen de la Agencia, los datos de validación podrán compartirse con otros laboratorios de referencia, nacionales y de la Unión, para que las correspondientes autoridades puedan establecer más fácilmente métodos apropiados.
- III.6. **Posibles efectos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios**
- III.6.1. De la evaluación de residuos formará parte una evaluación de los posibles efectos de los residuos microbiológicamente activos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios, en particular por lo que respecta a la fabricación de productos lácteos.
- III.6.2. Los datos se utilizarán para establecer una concentración de residuos sin efecto en los fermentos lácteos, lo que se tendrá en cuenta al calcular LMR, a fin de garantizar que los residuos presentes en los correspondientes productos alimenticios (la leche) no alcancen niveles que afecten a los iniciadores de fermentación láctea.
- III.6.3. Los estudios que se hagan se ajustarán a las directrices de la Agencia para la evaluación del efecto de sustancias antimicrobianas en iniciadores de fermentación láctea ⁽¹⁾.
- III.6.4. Se fundamentará debidamente toda desviación de estas directrices, y se comentarán sus consecuencias.
- III.6.5. Si no se someten a ensayo los microorganismos utilizados en el tratamiento industrial de los alimentos, se fundamentará científicamente la falta de tales datos y se comentarán las consecuencias de su ausencia.
- III.7. **Conclusiones de otros organismos científicos de la UE o internacionales**
- III.7.1. Se indicará si las correspondientes evaluaciones de los residuos de la sustancia han sido realizadas por otros organismos científicos de la UE o internacionales, como la EFSA, la ECHA, el JECFA o la JMPR, junto con las conclusiones a las que llegaron.
-

⁽¹⁾ *Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on dairy starter cultures*. [Directrices para la evaluación del efecto de sustancias antimicrobianas en iniciadores de fermentación láctea.]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc)

ANEXO II

Principios metodológicos para la gestión de los riesgos a que se refiere el artículo 7 del Reglamento (CE) n.º 470/2009

I. ELABORACIÓN DE LOS LMR

I.1. Cálculo de LMR numéricos

I.1.1. Cuando, de conformidad con el presente Reglamento, se considere adecuado establecer LMR numéricos, se recomendarán sistemáticamente para los tejidos comestibles que se enumeran a continuación:

- a) en mamíferos distintos de los porcinos: músculo, grasa, hígado y riñón
- b) en porcinos y aves de corral: músculo, piel y grasa en proporciones naturales, hígado y riñón;
- c) en peces: músculo y piel en proporciones naturales;
- d) si el uso previsto de la sustancia es con especies productoras de leche, huevos o miel, siempre que sea posible se recomendarán LMR para cada uno de estos productos. Como en los tejidos, las recomendaciones de LMR en la leche, los huevos y la miel se basarán en datos que demuestren el perfil de eliminación de los residuos en estos productos. Si no se dispone de esos datos, puede resultar necesario reservar una parte no utilizada de la IDA para el futuro establecimiento de LMR en esos productos (sección II.5).

I.1.2. Al establecer los LMR se tomarán en consideración los siguientes aspectos:

- a) la IDA (o un límite alternativo, si procede). Se recomendarán LMR que garanticen que la exposición de los consumidores a residuos preocupantes se mantiene por debajo de la IDA;
- b) el residuo marcador propuesto;
- c) el cociente residuo marcador/residuos totales;
- d) la distribución de los residuos en los tejidos comestibles. El LMR propuesto para cada tejido comestible reflejará dicha distribución. Cuando los residuos en un tejido caen rápidamente por debajo del límite de cuantificación (el menor contenido medido de un analito por encima del cual este puede determinarse con un grado especificado de exactitud y precisión) del método analítico, no será posible establecer LMR que reflejen la distribución de los residuos en los tejidos. En tal caso, los LMR se fijarán en dos veces el límite de cuantificación, a fin de poder disponer de un LMR para la vigilancia de residuos. Siempre que sea posible, el tejido que se elija para el control de residuos será el mismo en que se estableció el LMR teniendo en cuenta la distribución de los residuos en los tejidos;
- e) la exposición general del consumidor a los residuos, de la que habrá que demostrar que es inferior a la IDA basándose en los niveles de residuos observados en los estudios de eliminación, y utilizando la cesta de la compra estándar (véase más adelante).

I.1.3. Al calcular los LMR se partirá del supuesto de un consumo diario de productos de origen animal de una cesta de la compra estándar. La seguridad de los consumidores estará garantizada manteniendo la cantidad total de residuos en la cesta de la compra por debajo de la IDA.

La cesta de la compra estándar estará constituida por las cantidades de productos alimenticios que se indican en el cuadro siguiente:

Mamíferos		Aves de corral		Peces		Abejas	
Músculo	0,300 kg	Músculo	0,300 kg	Músculo y piel en proporciones naturales	0,300 kg	Miel	0,020 kg
Grasa	0,050 kg (1)	Piel y grasa en proporciones naturales	0,090 kg				

Mamíferos		Aves de corral		Peces		Abejas	
Hígado	0,100 kg	Hígado	0,100 kg				
Riñón	0,050 kg	Riñón	0,010 kg				
Leche	1,500 kg	Huevos	0,100 kg				

(¹) Piel y grasa en proporciones naturales (porcinos)

I.1.4. Partiendo de los datos de eliminación de residuos, se calculará la carga de residuos totales en la cesta de la compra estándar sobre la base de los niveles de residuos observados en cada momento en la curva de eliminación de residuos, para establecer en qué momento dicha carga se sitúa por debajo de la IDA. Si se dispone de una IDA completa, estos niveles de residuos, adecuadamente redondeados (en general, a los 50 µg/kg más próximos, en el caso de los tejidos), se considerarán posibles LMR. Se tendrán también en cuenta los factores enumerados en la sección II, puntos 1 a 7 y, si procede (por ejemplo, si se dispone de menos que la IDA total), se tomará un punto posterior de la curva de eliminación de residuos como punto desde el que calcular los LMR.

I.1.5. Una vez calculados los LMR, se calculará la ingesta diaria máxima teórica de residuos (TMDI) partiendo de la cesta de la compra estándar y suponiendo que hay residuos en todos los productos alimenticios al nivel de los LMR propuestos. La ingesta diaria máxima teórica se calcula sumando la exposición a los residuos de todos los tejidos, mediante el siguiente cálculo:

Cantidad por tejido o producto comestible = [LMR propuesto para el tejido o producto x (multiplicado) por el consumo diario del tejido o producto]/[(dividido por) el cociente residuo marcador/residuos totales del tejido o producto].

I.2. Clasificación «no se exige LMR»

I.2.1. Podrá recomendarse una clasificación «no se exige LMR» cuando sea evidente que no es preciso establecer LMR numéricos para proteger a los consumidores. Para poder recomendar una clasificación «no se exige LMR», la exposición de los consumidores a los residuos siempre se mantendrá en niveles seguros (por debajo de la IDA o de un límite alternativo).

I.2.2. Las sustancias podrán ser consideradas candidatas a una clasificación «no se exige LMR» si cumplen, al menos, uno de los criterios enumerados a continuación. Se ha de observar, sin embargo, que no podrá considerarse que el cumplimiento de uno o varios de estos criterios conlleve automáticamente la recomendación de la clasificación «no se exige LMR». Antes de llegar a una conclusión se evaluarán plenamente las siguientes características de cada sustancia:

- sustancias de origen endógeno, especialmente si la exposición a los residuos solo tiene un impacto menor en la exposición total a la sustancia;
- sustancias que son nutrientes esenciales o componentes normales de la alimentación humana y animal;
- sustancias en las que no se ha identificado ninguna actividad farmacológica que se considere de interés biológico;
- sustancias de las que se ha demostrado que son poco tóxicas tras la exposición por vía oral;
- sustancias que no se absorben, o se absorben poco, por el tubo digestivo o desde el punto de aplicación local (como la piel o los ojos);
- sustancias que se detoxifican o excretan de manera rápida y considerable;
- sustancias de las que se ha demostrado que no dan lugar a residuos detectables en los alimentos procedentes de animales tratados.

I.2.3. En algunos casos, la recomendación «no se exige LMR» podrá ir acompañada de una restricción del uso de la sustancia (por ejemplo, «solo para uso cutáneo» cuando sea evidente que por esta vía no se producirán residuos preocupantes, pero no pueda excluirse la posibilidad de residuos nocivos si la sustancia se administra por otra vía).

II. DISPONIBILIDAD DE SUSTANCIAS ALTERNATIVAS Y OTROS FACTORES LEGÍTIMOS

II.1. Disponibilidad de sustancias alternativas

Evitar sufrimientos innecesarios a los animales o garantizar la seguridad de las personas que los tratan pueden ser factores que convenga considerar, cuando no existen alternativas prácticas de tratamiento, al estudiar la necesidad de la sustancia. Estas consideraciones pueden justificar que se acepte un conjunto reducido de datos, siguiendo las recomendaciones de la Agencia que figuran en *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* ⁽¹⁾. Otro tanto cabe decir de la necesidad de fijar unos LMR que permitan obtener un medicamento con un tiempo de espera razonable, tal como lo define la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾.

II.2. Aspectos tecnológicos de la producción alimentaria y de piensos

II.2.1. En su caso, se contemplará la posibilidad de que haya residuos microbiológicamente activos con efectos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios, en particular por lo que respecta a la fabricación de productos lácteos.

II.2.2. La información sobre los ensayos que ha de tenerse en cuenta para ello se detalla en el anexo I, sección III.6.

II.2.3. Los LMR recomendados se fijarán a niveles que garanticen que la transformación de alimentos (por ejemplo, iniciadores de fermentación láctea) no se vea afectada negativamente.

II.3. Viabilidad de los controles

II.3.1. No es practicable fijar LMR numéricos para determinadas sustancias (como las que pueden estar presentes de manera natural en los productos animales); en tales casos se decidirá caso por caso la viabilidad de controlar los residuos, estudiando el riesgo que entrañan para el consumidor.

II.3.2. Cuando el tiempo de eliminación de los residuos hasta alcanzar el LMR recomendado pueda ser más largo en uno o varios tipos de tejido que en otros, se recomendará, si se dispone de la canal entera, seleccionar para el control de residuos los tejidos en los que la eliminación hasta el nivel del LMR es más lenta, ya que si en este tejido se respeta el LMR también ocurrirá así en los otros. Este suele ser el caso cuando los residuos en uno o varios tejidos son escasos en todo momento, por lo cual los LMR recomendados para estos tejidos se basan en el límite de cuantificación del método analítico.

II.4. Condiciones de utilización y aplicación de las sustancias en los medicamentos veterinarios, buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios y en los productos biocidas, probabilidad de una utilización incorrecta o ilegal y otros factores de interés

II.4.1. Si el uso previsto de la sustancia es en especies productoras de leche o huevos, se estudiará la posibilidad de recomendar LMR para estos productos. Si no se pueden recomendar LMR en la leche o los huevos por razones de seguridad, se indicará que el uso de la sustancia estará limitado a los animales que no producen leche o huevos para el consumo humano.

II.4.2. Si procede, se sopesará recomendar una restricción del uso de la sustancia. Por ejemplo, si los datos facilitados sobre los residuos se refieren únicamente a la aplicación cutánea de la sustancia y existe el temor de que los niveles de residuos en alimentos de origen animal sean mucho más elevados si la sustancia se aplica por otra vía, se sopesará recomendar restringir el uso de la sustancia al cutáneo.

II.4.3. Se indicará claramente si al establecer LMR puede aumentar la probabilidad de utilización incorrecta o ilegal de la sustancia (por ejemplo, como promotor del crecimiento). Puede indicarse asimismo si al establecer LMR cabe que aumenten las buenas prácticas y puede limitarse la utilización incorrecta o ilegal.

⁽¹⁾ *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*. [Directriz sobre los requisitos de datos de seguridad y de residuos de los medicamentos veterinarios destinados a usos menores, a especies menores o con un mercado limitado]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)

⁽²⁾ Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (DO L 311 de 28.11.2001, p. 1).

II.4.4. Podrán considerarse otros factores caso por caso cuando existan indicios de una preocupación específica importante en relación con el uso de la sustancia farmacológicamente activa. Como principio general, en las evaluaciones de LMR no se tienen en cuenta los efectos de la transformación de los alimentos (especialmente la cocción) en los residuos. No obstante, si se dispone de datos que indiquen que la transformación de alimentos puede hacer aumentar los niveles de residuos preocupantes, se estudiará su posible repercusión en la salud de los consumidores.

II.5. Necesidad de una parte no utilizada de la IDA

II.5.1. Dado que no es posible prever con certeza el futuro uso de una sustancia en otras especies, y con el fin de aumentar la disponibilidad de medicamentos veterinarios, como principio general se considerará que, a menos que se propongan LMR para todos los productos alimenticios de la cesta de la compra estándar, se mantenga sin utilizar una parte adecuada de la IDA.

II.5.2. Las solicitudes de LMR suelen referirse a los tejidos, pero se estudiarán posibles usos futuros para la leche, los huevos y la miel. En general, una parte de la IDA se reservará para usos futuros y solo en casos excepcionales se aceptarán LMR que utilizan la IDA total.

II.5.3. Al estudiar la necesidad de mantener una parte no utilizada de la IDA, se tendrán en cuenta varios factores específicos de cada sustancia:

- a) su posible utilidad en otras especies (indicación de la especie de origen, mecanismo de acción, toxicidad conocida de la sustancia en diferentes especies);
- b) sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que puedan indicar su probable distribución a la leche, los huevos o la miel;
- c) si el uso previsto de la sustancia exige unos LMR que utilizan casi toda la IDA y si hay consideraciones particulares (como problemas de disponibilidad) que justifiquen recomendar LMR que limitarían la posibilidad de desarrollo futuro de la sustancia;
- d) los usos actuales de la sustancia en ámbitos distintos de la veterinaria, y la exposición de los consumidores que pueda derivarse de esos usos (que se indican en la sección II.6).

II.6. Exposición procedente de otras fuentes (exposición combinada a sustancias de doble uso)

II.6.1. Con el fin de garantizar que se tengan en cuenta todas las fuentes de exposición de los consumidores a la sustancia, se estudiarán todos los usos conocidos de la sustancia y se calculará la exposición de los consumidores resultante de dichos usos. Se propondrán LMR que garanticen que la cantidad total de residuos procedentes de todas las fuentes que puedan ser ingeridas no superen la IDA.

II.6.2. En el caso de sustancias utilizadas también como productos fitosanitarios, como orientación general, podrá reservarse un 45 % de la IDA para uso veterinario.

II.6.3. Cuando la autorización del plaguicida existente lo permita, y si se dispone de datos suficientes sobre la ingesta procedente del uso fitosanitario, podrá dedicarse una proporción mayor al uso veterinario, sin rebasar la IDA. A fin de determinar la proporción de la IDA disponible, se tendrá en cuenta el LMR autorizado para el producto fitosanitario.

II.6.4. Dado que la metodología de fijación de LMR en tejidos comestibles es distinta para los productos fitosanitarios y para el uso veterinario, se prestará atención al combinar el riesgo estimado de exposición en función de las diferentes metodologías.

II.6.5. Para el doble uso de sustancias utilizadas como biocidas en la cría de animales, se seguirá la directriz del CVMP sobre caracterización del riesgo y evaluación de los LMR para los biocidas ⁽¹⁾.

II.6.6. Por lo que respecta a los aditivos para piensos, la consulta del Registro de aditivos para alimentación animal de la Unión Europea indicará si la sustancia ha sido autorizada para su uso en la alimentación animal. Se consultará a la EFSA al evaluar estas sustancias.

⁽¹⁾ *Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides*. [Caracterización del riesgo y evaluación de los límites máximos de residuos (LMR) para biocidas]. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)

II.7. Los residuos en el lugar de la inyección

- II.7.1. El LMR para el músculo se fijará a nivel de la monitorización de los residuos en el resto del músculo, ya que los consumidores ingieren habitualmente músculos que no son los del lugar de la inyección.
- II.7.2. La Agencia también establecerá un valor de referencia para residuos en el lugar de la inyección («ISRRV») para las sustancias inyectables cuya eliminación del lugar de inyección daría lugar a tiempos de espera muy largos (prohibitivos) en comparación con el LMR del músculo. El ISRRV se fijará en un nivel que garantice que, en el tiempo de espera previsto, cabe suponer que una cesta de la compra estándar con 300 g de músculo del sitio de inyección contenga residuos por debajo de la IDA.
- II.7.3. El ISRRV no se publicará en el anexo del Reglamento (UE) n.º 37/2010, sino solo en el Informe público europeo de evaluación de los LMR («EPMAR») y se utilizará para calcular un tiempo de espera para el medicamento veterinario.

III. CONSIDERACIONES SOBRE LA POSIBLE EXTRAPOLACIÓN DE LOS LMR

- III.1. Se sopesará la extrapolación de los LMR según lo establecido en el Reglamento (UE) 2017/880 de la Comisión ⁽¹⁾.
- III.2. Los datos que puedan ser útiles para considerar la extrapolación se presentarán como parte del expediente, cuando estén disponibles.

⁽¹⁾ Reglamento (UE) 2017/880 de la Comisión, de 23 de mayo de 2017, por el que se establecen normas sobre el uso de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa en un producto alimenticio determinado para otro producto alimenticio derivado de la misma especie y de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa de una o más especies para otras especies, con arreglo al Reglamento (CE) n.º 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 135 de 24.5.2017, p. 1).