

**KOMISJONI MÄÄRUS (EL) 2018/782,****29. mai 2018,****millega kehtestatakse määruses (EÜ) nr 470/2009 osutatud riskihindamise ja riskijuhtimisalaste soovituste metodoloogilised põhimõtted****(EMPs kohaldatav tekst)**

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määrust (EÜ) nr 470/2009, milles sätestatakse ühenduse menetlused farmakoloogiliste toimeainete jääkide piirnormide kehtestamiseks loomsetes toiduainetes ning millega tunnustatakse kehtetuks nõukogu määrus (EMÜ) nr 2377/90 ning muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 726/2004, <sup>(1)</sup> eriti selle artikli 13 lõike 2 punkti a,

ning arvestades järgmist:

- (1) Määrusega (EÜ) nr 470/2009 on ette nähtud, et välja arvatud juhul, kui kohaldatakse *codex alimentarius*'es sätestatud korda, esitab Euroopa Raviamet (edaspidi „amet“) iga farmakoloogilise toimeaine puhul, mis on liidus ette nähtud kasutamiseks toiduloomadele manustatavas veterinaarravimis, arvamuse veterinaarravimis kasutatava või selles kasutamiseks ette nähtud farmakoloogilise toimeaine jääkide piirnormide kohta. Ameti arvamus peaks sisaldama teadusliku riskihindamise tulemusi ja riskijuhtimisalaseid soovitusi.
- (2) Komisjonile on määrusega (EÜ) nr 470/2009 antud õigus võtta vastu meetmeid, millega kehtestatakse farmakoloogilise toimeaine jääkide piirnormide kehtestamisega seotud riskihindamise ja riskijuhtimisalaste soovituste metodoloogilised põhimõtted.
- (3) Jääkide piirnormide kehtestamise protsessis õiguskindluse, selguse ja prognoositavuse tagamiseks on asjakohane näha käesoleva määrusega ette kriteeriumid, mille alusel amet taotlusi hindab.
- (4) Riskihindamise ja riskijuhtimisalaste soovituste metodoloogiliste põhimõtete eesmärk peaks olema tagada inimeste tervise kõrgetasemeline kaitse ning samal ajal tagada, et sobivate veterinaarravimite puudulik kättesaadavus ei mõjuta negatiivselt inimeste ja loomade tervist ega loomade heaolu.
- (5) Lähtuvalt määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklis 6 esitatud nõuetest tuleks käesolevas määruses sätestada üksikasjalikud eeskirjad metodoloogiliste põhimõtete kohta seoses ameti arvamuse selle osaga, mis hõlmab teaduslikku riskihindamist.
- (6) Lähtuvalt määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklis 7 esitatud nõuetest tuleks käesolevas määruses sätestada üksikasjalikud eeskirjad metodoloogiliste põhimõtete kohta seoses ameti arvamuse selle osaga, mis hõlmab riskijuhtimisalaseid soovitusi. Amet on riskijuhtimisalaste soovituste puhul kohustatud võtma arvesse ka alternatiivsete ainete kättesaadavust ja muid asjakohaseid tegureid, näiteks toidu- ja söödatootmise tehnoloogilisi aspekte ja kontrollide teostatavust. Seepärast on asjakohane sätestada seda nõuet käsitlevad eeskirjad.
- (7) Käesoleva määrusega ette nähtud meetmed on kooskõlas veterinaarravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

*Artikkel 1***Reguleerimisese**

1. Käesolevas määruses on sätestatud määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklites 6 ja 7 osutatud teadusliku riskihindamise ja riskijuhtimisalaste soovituste metodoloogilised põhimõtted, mida amet kohaldab arvamuste koostamisel farmakoloogiliste toimeainete jääkide piirnormide kohta, millele vastavas sisalduses võivad toimeained kõnealuse määruse alusel esineda loomsetes toidus.

<sup>(1)</sup> ELT L 152, 16.6.2009, lk 11.

2. Teadusliku riskihindamise metodoloogilised põhimõtted on esitatud I lisas.
3. Riskijuhtimisalaste soovitude metodoloogilised põhimõtted on esitatud II lisas.

#### *Artikkel 2*

#### **Mõisted**

Käesolevas määruses kasutatakse peale määruses (EÜ) nr 470/2009 sätestatud mõistete järgmisi mõisteid:

- „peamised metaboliidid“ – metaboliidid, mille sisaldus sihtliigi loomalt metabolismiuuringu jaoks kogutud proovis on  $\geq 100 \mu\text{g/kg}$  või  $\geq 10 \%$  jääkide üldsisaldusest;
- „markerjääk“ – jääk, mille sisalduse suhe söödavas koos esinevate jääkide üldsisaldusse on teada;
- „piimatoodete starterkultuurid“ – mikroorganismide valmiskultuurid, mida kasutatakse mitmesuguste piimatoodete, sealhulgas või, juustu, jogurti ja fermenteeritud piima valmistamisel.

#### *Artikkel 3*

#### **Jõustumine**

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 29. mai 2018

*Komisjoni nimel*  
*president*  
Jean-Claude JUNCKER

\_\_\_\_\_

## I LISA

**Määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklis 6 osutatud teadusliku riskihindamise metodoloogilised põhimõtted**

- I. ÜLDPÕHIMÕTTED
- I.1. Jääkide piirnormide kehtestamiseks tehtavad ohutus- ja jäägikatsed viiakse läbi vastavuses Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2004/10/EÜ <sup>(1)</sup> sätetega hea laboritava kohta.
- Kui olemasolevad andmed ei ole saadud hea laboritava kohastes tingimustes, võetakse arvesse selle võimalikku mõju.
- I.2. Katseloomi kasutatakse ohutus- ja jäägikatsetes vastavuses Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2010/63/EL <sup>(2)</sup>.
- I.3. Seoses ohutus- ja jäägikatsetega esitatavates dokumentides märgitakse labori nimi, kus töö tehti, ning dokumendid allkirjastatakse ja lisatakse kuupäev. Uuringukokkuvõtte, millele ei ole lisatud asjakohaseid töötlemata andmeid, ei ole nõuetekohase dokumendina vastuvõetav.
- Uuringuaruandes esitatakse selgesõnaliselt uuringukava ja -meetodid, uuringu läbiviimise üksikasjad, koht ja aeg ning uuringu tegija nimi ja kvalifikatsioon. Katsemeetodeid kirjeldatakse nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik reprodutseerida, ning uuringu tegija tõendab nende kehtivust. Esitatakse kõikide lühendite ja koodide selgitus, sõltumata sellest, kas need on rahvusvaheliselt tunnustatud või mitte.
- I.4. Vajaduse korral hinnatakse kõiki esitatud uuringutulemusi sobiva statistilise meetodi alusel ja käsitletakse neid koos muude kättesaadavate uuringutulemustega. Kõikide uuringute tulemused esitatakse nende läbivaatamist hõlbustavas vormis.
- I.5. Uuringuaruandes esitatakse järgmine teave (vajaduse korral):
- uuritava farmakoloogilise toimeaine keemiline iseloomustus, sealhulgas vajaduse korral andmed isomeeride suhte ja enantiomeeride kohta;
  - uuritava aine puhtus;
  - manustatava ravimi koostis ja annuse ettevalmistamise meetod;
  - püsivus, sealhulgas püsivus vehiikulis ja söödas, kui manustamine toimub sellisel kujul;
  - ravimi manustamisrežiim (annus milligrammides kehamassi kilogrammi kohta, annustamissagedus ja ravi kestus);
  - uuritava aine manustamisel muul viisil kui söödas või joogivees: vehiikuli omadused, sealhulgas toksikoloogilised omadused;
  - katses kasutatud loomaliik ja -liin, loomade päritolu, teatud kindlate patogeenvabade loomade kasutamine, manustamisel kasutatud loomade sugu ja arv, loomade vanus manustamisperioodi alguses;
  - annus ning manustamisviis ja -sagedus (annus milligrammides kehamassi kilogrammi kohta päevas), katseperiood, vaadeldud näitajad, vaatlemissagedus; loomakasvatustingimused, sealhulgas keskkonna-tingimused ning vee ja toidu tarbimine (eelkõige joogivee ja/või söödaga manustatavate ravimite puhul);
  - proovivõtuajad;
  - vajaduse korral mürgisuse ilmingute kirjeldus, sealhulgas ilmnemisaeg, tase ja kestus (ohutuskatsete puhul);

<sup>(1)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. veebruari 2004. aasta direktiiv 2004/10/EÜ, mis käsitleb keemiliste ainete katsete tegemisel heade laboritavade põhimõtete rakendamist ja nende rakendamise tõendamist puudutavate õigusnormide ühtlustamist (ELT L 50, 20.2.2004, lk 44).

<sup>(2)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 22. septembri 2010. aasta direktiiv 2010/63/EL teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitse kohta (ELT L 276, 20.10.2010, lk 33).

- k) vajaduse korral kliiniliste vaatluste, täieliku lahkamise ja histopatoloogilise analüüsi tulemused ning kõik muud uuritud näitajad (ohutuskatsete puhul);
  - l) vajaduse korral hinnanguline täheldatava (kahjuliku) toime puudumise annus (NO(A)EL), vähima täheldatava (kahjuliku) toime avaldumise annus (LO(A)EL) või võrdlusannuse alumisele usalduspiirile vastav väärtus (BMDL) (ohutuskatsete puhul);
  - m) manustamisel kasutatud loomade kaal;
  - n) piima- ja munatootmine (vajaduse korral);
  - o) märgistatud ainete eriaktiivsus ja radiokeemiline puhtus (jäägikatsete puhul);
  - p) proovivõtmine, proovi suurus ja proovide säilitamine;
  - q) analüüsimeetodid: meetodi täelik kirjeldus, mis hõlmab analüüsivate proovide ettevalmistamist, mõõteseadmeid ning standardite, kontrollkudede, rikastatud kudede ja jääke sisaldavate kudede saadud andmeid; esitatakse analüüsimeetodi valideerimisandmed, sealhulgas avastamispiir, määramispiir, lineaarsus asjakohases kontsentratsioonivahemikus ja selle lähedal, stabiilsus, mõõtetäpsus, kordustäpsus ja tundlikkus häirete suhtes;
  - r) kõiki katsetulemusi, sealhulgas söödavas koes või tootes esinevate jääkide tuvastamiseks kasutatud analüüsimeetodiga saadud tulemusi hõlmavad töötlemata andmed, arvutusmeetodid.
- I.6. Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 470/2009 <sup>(1)</sup> artikli 1 lõike 2 punktis a nimetatata bioloogiliste ainete puhul:
- a) kohaldatakse tavapäraselt jääkide piirnormi, kui bioloogiline aine on kemikaalilaadne, st seda saab toota keemilise sünteesi teel ning see tekitab seega samasuguseid probleeme kui kemikaalid ja sellest jäävad jäägid samal viisil kui kemikaalidest (nt tsütokiinid, hormoonid);
  - b) hinnatakse iga ainet eraldi, kui bioloogiline aine ei ole kemikaalilaadne, st see on keerukam kui keemiliselt sünteesitud farmakoloogilised toimeained ja võib seega sisaldada mitut liiki keemilisi komponente, mille jäägid võivad üldjuhul olla rakud, aminohapped, lipiidid, süsivesikud, nukleiinhapped ja nende lagunemissaadused.
- I.7. Bioloogiliste ainete puhul, mis ei ole kemikaalilaadsed, on nõutav aruanne, milles kirjeldatakse teaduslikku alust taotlusele selle kohta, et jääkide piirnorme käsitlev täelik hindamine on või ei ole vajalik, ning esitatakse järgmine teave:
- a) asjaomase bioloogilise aine olemus (nt rakk, kude, elus või surnud organism) ja võrdlus sarnaste bioloogiliste ainetega, millega tarbija teadaolevalt tavapäraselt kokku puutub;
  - b) aine ravitoime aluseks oleva mehhanismi kirjeldus ja võimaluse korral teave toime tugevuse kohta;
  - c) aine säilimine ravitud loomas (st selle biosaadavus, jääkide eeldatav esinemine toidukaupades);
  - d) aine mis tahes võimalik toime inimese soolestikus (kas jäägid on inaktiivsed või on neil lokaalne mõju);
  - e) jääkide süsteemne kättesaadavus pärast seda, kui tarbija on need alla neelanud, ning tarbija kokkupuute hinnanguline määr halvimal juhul.

Eespool kirjeldatud teavet hinnatakse vastavalt Euroopa Raviameti (edaspidi „amet“) avaldatud suunistele, et teha kindlaks, kas on vaja viia läbi jääkide piirnormide hindamine. Amet avaldab loetelu bioloogilistest ainetest, mille puhul on jõutud järeldusele, et jääkide piirnormide hindamine ei ole vajalik.

<sup>(1)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määrus (EÜ) nr 470/2009, milles sätestatakse ühenduse menetlused farmakoloogiliste toimeainete jääkide piirnormide kehtestamiseks loomsetes toiduainetes ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu määrus (EMÜ) nr 2377/90 ning muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 726/2004 (ELT L 152, 16.6.2009, lk 11).

- I.8. Vähemtähtsatel liikidel kasutatava või väheoluliste kasutusalaadega aine puhul võib teatavad jääkide piirnorme käsitleva taotluse toetuseks nõutavad andmed esitada sellesse kategooriasse mittekuuluva aine puhul nõutavate andmetega võrreldes vähendatud mahus. Hindamisel lähtutakse andmenõuetest, mis on sätestatud ameti dokumendis „Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market“ („Suunised väheolulise kasutusala või vähemtähtsatele liikidele ette nähtud/piiratud turuga farmatseutiliste veterinaarravimite ohutuse ja jääkidega seotud andmenõuete kohta“) <sup>(1)</sup>.
- I.9. Loomakasvatustes kasutatavate biotsiidide jääkide piirnormide kindlaksmääramise üldpõhimõtted, mis on sätestatud määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklis 10, on samad kui veterinaarravimite puhul kohaldatavad põhimõtted.
- II. OHUTUSTOIMIK
- II.1. Toiduloomaliikide puhul varem kasutamata ainete jääkide piirnormide hindamiseks esitatakse käesolevas jaos kirjeldatud täielik ohutusandmete kogum.
- II.2. Taotleja tellitava täieliku uuringuaruande asemel võib asjakohasel juhul olla võimalik tugineda kõiki uuringu üksikasju hõlmavatele kvaliteetsetele kirjandusandmetele, kui sellised andmed on kättesaadavad.
- II.3. Tavapäraste lõppnäitajate kohta andmete esitamata jätmisel tuleb seda ammendavalt põhjendada.
- II.4. **Üksikasjalik kriitiline kokkuvõte**
- II.4.1. Esitatakse ohutustoimiku üksikasjalik kriitiline kokkuvõte.
- II.4.2. Üksikasjalikus kriitilises kokkuvõttes:
- esitatakse olemasolevatest teaduslikest teadmistest lähtuv selgesõnaline seisukoht esitatud andmete piisavuse kohta;
  - selle sissejuhatuses kirjeldatakse hinnatava aine tegelikku või kavandatud kasutusviisi loomakasvatustes ning tehakse kokkuvõte mis tahes muudest aine kasutamise kogemustest;
  - vaadeldakse, mil määral asjaomane aine sarnaneb teiste teadaolevate ainetega, mida võib olla asjakohane hindamisel arvesse võtta;
  - käsitletakse kõiki komisjoni rakendusmäärusega (EL) 2017/12 <sup>(2)</sup> ette nähtud standardseid andmenõudeid, hinnatakse kriitiliselt olemasolevaid uuringutulemusi ja esitatakse tulemuste tõlgendus;
  - esitatakse teaduslik põhjendus käesolevas jaos kirjeldatud mis tahes uuringu ärajätmise kohta;
  - arutletakse lisauuringute vajaduse üle;
  - kirjeldatakse ja selgitatakse iga uuringu põhitlemusi. Käsitletakse järgmisi aspekte: kasutatud loomaliik või -liigid ja loomade arv, manustamisviis(id), annus(ed), ravi kestus, saavutatud kokkupuute ulatus, toime sõltuvus annusest, kahjuliku toime iseloomustus (ilmnemisaeg ja kestus, sõltuvus annusest, pöördumus ja mis tahes liigi- või soospetsiifilised erisused), asjakohane teadaolev struktuuri ja aktiivsuse seos ning tulemuste tähtsus inimtarbija jaoks;
  - esitatakse põhjendus iga uuringu puhul välja pakutud NO(A)ELi, LO(A)ELi või BMDLi kohta;
  - tehakse kokkuvõte asjakohasest teaduskirjandusest, sealhulgas muude teadusasutuste – näiteks Euroopa Toiduohutusameti, Euroopa Kemikaaliameti ning ÜRO Toidu- ja Põllumajandusorganisatsiooni (FAO) ja Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) ühise lisaainete eksperdikomisjoni (JECFA) – hindamisaruannetest, ning arutletakse selle üle. Kui kasutatakse üksikasjalikke viiteid avaldatud teaduskirjandusele, täidetakse võimalikult suures ulatuses punktis I.5 sätestatud nõudeid;

<sup>(1)</sup> Väheolulise kasutusala või vähemtähtsatele liikidele ette nähtud/piiratud turuga veterinaarravimite ohutuse ja jääkidega seotud andmenõuded ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Komisjoni 6. jaanuari 2017. aasta rakendusmäärus (EL) 2017/12, milles käsitletakse jääkide piirnormide kehtestamise taotluste ja nõuete vormi ja sisu vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EÜ) nr 470/2009 (ELT L 4, 7.1.2017, lk 1).

- j) esitatakse teave ohutusuringutes kasutatud uuritava aine partiide kvaliteedi kohta. Tuuakse välja kõik seosed tulemuste ning uuritava aine ja/või ravimi kvaliteedi vahel. Vajaduse korral esitatakse kriitiline hinnang toimeaines esinevate lisandite kohta ja teave nende võimaliku bioloogilise mõju kohta. Kirjeldatakse ohutusuringutes kasutatud aine ning turustatava vormi vaheliste võimalike kiraalsuse, keemilise vormi ja lisandisisalduse erinevuste mõju;
- k) kirjeldatakse esitatud andmete saamiseks tehtud uuringute vastavust heale laboritavale;
- l) kirjeldatakse võimalikke puudujääke uuringute kavandamisel, läbiviimisel ja dokumenteerimisel; seejuures lähtutakse ameti avaldatud ja muudest suunistest; tuuakse välja kõik kõrvalekalded kohaldatavatest suunistest, kirjeldatakse selliste kõrvalekallete mõju ja esitatakse nende teaduslik põhjendus;
- m) käsitletakse katseloomade kasutamist uuringutes ja uuringute vastavust direktiivile 2010/63/EL;
- n) põhjendatakse kriitilis(t)e NO(A)ELi(de) või BMDLi(de) valikut ja tuletatud aktsepteeritava päevadoosi väärtust ning asjaomaste määramatustegurite valikut. Kui aktsepteeritava päevadoosi kohta ettepanekut ei tehta või valitakse selle asemel mõni muu toksikoloogiline võrdlusväärtus, esitatakse sellekohane ammendav põhjendus.

II.4.3. Üksikasjaliku kriitilise kokkuvõtte lisad hõlmavad järgmist:

- a) loetelu kõikidest viidetest, mis esitatakse vastavalt rahvusvaheliselt tunnustatud standarditele. Viidatud kirjandusallikad lisatakse toimikusse;
- b) uuringuaruanded kokkuvõtlike tabelite kujul. Peale selle lisatakse toimikusse uuringuaruannete täiskomplekt.

## II.5. Taotluses käsitleva aine täpsed identifitseerimisandmed

II.5.1. Andmetega tõendatakse, et aine on täpselt identifitseeritud ja iseloomustatud; sellega tagatakse, et ohutuskatsetes kasutatud aine vastab tegelikkuses kasutatavale ainele.

II.5.2. Ohutusuringutes kasutatud partiid identifitseeritakse ja esitatakse nende piisav kirjeldus, sealhulgas andmed puhtuse (lisandite kontsentratsiooni), isomeeride suhte ja enantiomeeride, lahustuvuse ja muude aine aktiivsust mõjutada võivate tegurite kohta.

II.5.3. Teave aine keemiliste ja füüsikalise-keemiliste omaduste kohta võib aidata tuvastada ja/või lahendada ainega seotud probleeme lähtuvalt sarnaste keemiliste ja füüsikalise-keemiliste omadustega ainete teadaolevatest omadustest.

## II.6. Farmakoloogia

### II.6.1. Farmakodünaamika

II.6.1.1. Farmakodünaamikauuringute andmed võimaldavad tuvastada ja iseloomustada toimemehhanisme, mille alusel saavutatakse soovitud ravitoime, samuti kahjulikku mõju või kõrvalnähte põhjustavaid toimemehhanisme. Need uuringud kavandatakse iga juhtumi puhul eraldi, kusjuures võetakse arvesse kättesaadavat teavet aine tõenäolise farmakoloogilise toime kohta.

II.6.1.2. Erilist tähelepanu pööratakse aine sellisele farmakodünaamilisele mõjule, mis võib avalduda toksikoloogilise mõju avaldumiseks vajalikust sisaldusest väiksemal sisaldusel, ning seejuures kaalutakse vajadust teha kindlaks farmakoloogiline aktsepteeritav päevadoos.

II.6.1.3. Farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kehtestamiseks vajalikes uuringutes tehakse kindlaks toimemehhanism ja toime sõltuvus annusest või iseloomustatakse neid ja tehakse võimaluse korral kindlaks NOEL või BMDL ning saadud andmeid kasutatakse farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramise lähtekohana. Asjakohaste inimuuringutest saadud andmete olemasolul (näiteks varem inimintervišiois kasutatud ainete puhul) osutuvad need andmed farmakoloogilise NOELi või BMDLi kindlakstegemisel tavaliselt kõige kasulikumaks. Järgitakse ameti avaldatud suuniseid farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramise kohta <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Lähemisi viisi farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).

- II.6.1.4. Andmed aine farmakodünaamilise mõju kohta:
- võimaldavad teha kindlaks aine toimemehhanismi või seda iseloomustada;
  - võimaldavad asjaomaste farmakoloogiliste lõppnäitajate puhul iseloomustada toime sõltuvust annusest;
  - annavad teavet aine võimaliku mürgise mõju kohta lähtuvalt sarnaste farmakodünaamiliste omadustega muude ainete teadaolevast mõjust;
  - aitavad mõista toksikoloogilistes uuringutes täheldatud kahjuliku mõju avaldumise mehhanisme;
  - annavad teatavatel juhtudel teavet selle kohta, milline on laboriloomadel täheldatud mõju asjakohasus inimeste puhul.
- II.6.1.5. Farmakodünaamika andmete esitamata jätmisel põhjendatakse andmete puudumist teaduslikult ja kirjeldatakse andmete puudumise mõju.
- II.6.1.6. Kui farmakoloogilist aktsepteeritavat päevadoosi ei ole kindlaks tehtud, esitatakse sellekohane teaduslik põhjendus.
- II.6.2. *Farmakokineetika*
- II.6.2.1. Farmakokineetikauuringutega saadakse teavet aine absorbeerumise, kudedes jaotumise ja säilimise, metabolismi ja eritamise kohta. Farmakokineetikauuringutes kasutatakse peamise manustamisviisina suukaudset manustamist, kuna tarbija puutub ainega kokku just sel viisil.
- II.6.2.2. Vastavalt veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) raames välja töötatud juhenddokumendile „VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies“ („VICH GL47: uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: metabolismi võrdlusuuringud laboriloomadega“) <sup>(1)</sup> võrreldakse laboris kasutatavate liikide loomades tekkivaid metaboliite sihtliigi loomades täheldatavate metaboliitidega.
- II.6.2.3. Laboriloomadega tehtud farmakokineetikauuringutest saadud andmeid kasutatakse selleks, et modelleerida aine kineetikat inimeses pärast allaneelamist.
- II.6.2.4. Farmakokineetikaandmeid laboriloomade kohta kasutatakse ka selleks, et teha kindlaks, kas metaboliidid, mida tarbija manustab loomset päritolu toidukaupadega, tekivad ka ohutuskatsetes kasutatud laboriloomades. See on vajalik, et teha kindlaks toksikoloogilistes uuringutes tuvastatud toksikoloogilise mõju ja NO(A)ELi või BMDLi asjakohasus. Kui laboriloomades tekivad samad metaboliidid kui toiduloomades, siis loetakse need laboriloomad olevat inimese tarbitavate metaboliitidega automaatselt kokku puutunud. Seda käsitatakse tavaliselt tõendina, et metaboliitide ohutust on toksikoloogilistes uuringutes piisavalt hinnatud. Kui sihtliigi loomades tekkivaid metaboliite laboriloomadega tehtavates uuringutes ei täheldata, võib olla vaja viia läbi ohutusuuringud, milles kasutatakse sihtloomades tuvastatud peamist metaboliiti või peamisi metaboliite.
- II.6.2.5. Farmakokineetikaandmed võivad ühtlasi aidata selgitada mürgisusuuringute ebatavalisi tulemusi, näiteks toime ja annuse vahelise sõltuvuse ilmset puudumist olukorras, kus ravim ei absorbeeru hästi.
- II.6.3. *Toksikoloogia*
- II.6.3.1. Üldpõhimõtted
- II.6.3.1.1. Loomkatsetes kasutatakse suukaudset manustamist, kuna tarbija puutub ainega kokku just sel viisil.
- II.6.3.1.2. Loomkatsed viiakse läbi laboriloomade väljakujunenud liinidega, mille kohta on olemas varasemad andmed. Iga aine puhul kasutatakse katsetes loomaliiki ja -liini, mis sobib kõige paremini mudeliks aine mõju kohta inimesele.

<sup>(1)</sup> VICH GL47 – uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: metabolismi võrdlusuuringud laboriloomadega ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.1.3. Uuritavaks aineks võetakse toimeaine. Kui ravitud loomadelt saadud toidus esinevad jäägid sisaldavad märkimisväärses koguses metaboliiti, mida laboris kasutatavate liikide loomades ei teki, võib olla vaja sellise metaboliidi mürgisust eraldi hinnata.
- II.6.3.1.4. Järgitakse juhenddokumenti „VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing“ („VICH GL33: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: üldine lähenemisviis katsete tegemisel“) <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.2. Mürgisus ühekordsel manustamisel, kui see on teada
- II.6.3.2.1. Ägeda mürgisuse uuringud võivad olla läbi viidud muul eesmärgil kui tarbijaohutuse hindamiseks (näiteks toote kasutaja ohutuse hindamiseks) või olla avaldatud kirjanduses juba kirjeldatud. Kõikide selliste uuringute andmed esitatakse ohutustoimiku koosseisus.
- II.6.3.2.2. Esitatakse kättesaadavad ägeda mürgisuse andmed, mis võivad aidata luua üldpildi aine toksikoloogilistest omadustest ja tuua esile mõju, mida tuleks jälgida pikemaajalistes uuringutes.
- II.6.3.3. Mürgisus korduval manustamisel
- II.6.3.3.1. *Korduval suukaudsel manustamisel (90 päeva vältel) avalduva mürgisuse uuringud*
- II.6.3.3.1.1. Korduval suukaudsel manustamisel (90 päeva vältel) avalduva mürgisuse uuringute andmed esitatakse nii ühe näriliseligi kui ka ühe näriliste hulka mittekuuluva liigi kohta koos liikide valimise põhjendusega lähtuvalt kogu kättesaadavast teabest aine metabolismi kohta loomades ja inimeses.
- II.6.3.3.1.2. Korduval suukaudsel manustamisel avalduva mürgisuse uuringutest saadud andmed:
- võimaldavad hinnata uuritava(te) aine(te) korduval manustamisel täheldatavaid talituslikke ja morfoloogilisi muutusi ning selliste muutuste sõltuvust annusest;
  - võimaldavad kindlaks teha NO(A)ELi, LO(A)ELi või BMDLi;
  - aitavad valida sobivad annused ja kõige asjakohasema liigi kroonilise mürgisuse uuringute jaoks.
- II.6.3.3.1.3. Järgitakse korduva manustamise (90-päevaste) uuringute kavandamist käsitlevaid suuniseid, mis on esitatud dokumendis „VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing“ („VICH GL31: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: korduval manustamisel (90 päeva vältel) avalduva mürgisuse uurimine“) <sup>(2)</sup>. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- II.6.3.3.1.4. Samuti tuleb teaduslikult põhjendada närilisi ja/või mittenärilisi hõlmavate korduval suukaudsel manustamisel (90 päeva vältel) avalduva mürgisuse uuringute tegemata jätmist ja kirjeldada selle mõju.
- II.6.3.3.2. *Korduval manustamisel avalduva (kroonilise) mürgisuse uuringud*
- II.6.3.3.2.1. Kroonilist mürgisust uuritakse vähemalt ühel liigil. Selleks kasutatakse kõige sobivamat liiki, mis on valitud kõikide kättesaadavate teadusandmete, sealhulgas 90-päevaste uuringute tulemuste alusel; vaikimisi kasutatav liik on rott.
- II.6.3.3.2.2. Suukaudsel manustamisel avalduva kroonilise mürgisuse uuringute andmed võimaldavad:
- hinnata uuritava(te) aine(te) korduval manustamisel täheldatavaid talituslikke ja morfoloogilisi muutusi ning selliste muutuste sõltuvust annusest;
  - teha kindlaks NO(A)ELi, LO(A)ELi või BMDLi.

<sup>(1)</sup> VICH GL33 – inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutusuuringud: üldine lähenemisviis katsete tegemisel ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL31 – inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutusuuringud: korduval manustamisel (90 päeva vältel) avalduva mürgisuse uurimine ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).



- II.6.3.3.2.3. Järgitakse korduval manustamisel avalduva (kroonilise) mürgisuse uuringu kavandamist käsitlevaid suuniseid, mis on esitatud dokumendis „VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing“ („VICH GL37: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: korduval manustamisel avalduva (kroonilise) mürgisuse uurimine“) <sup>(1)</sup>. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- II.6.3.3.2.4. Kui korduval suukaudsel manustamisel avalduva (kroonilise) mürgisuse uuringu tulemused jäetakse esitamata, põhjendatakse seda teaduslikult ja kirjeldatakse andmete puudumise mõju.
- II.6.3.4. Talutavus sihtliigi puhul, kui see on teada
- II.6.3.4.1. Andmete esitamine sihtliigi puhul täheldatava talutavuse kohta ei ole tarbijaohutuse hindamiseks nõutav. Kui asjakohased andmed on juba olemas või avaldatud kirjanduses kättesaadavad, esitatakse need siiski ohutustoimiku koosseisus.
- II.6.3.4.2. Kättesaadavad andmed sihtliigi puhul täheldatava talutavuse kohta võivad aidata luua üldpildi aine toksikoloogilistest omadustest ja tuua esile mõju, mida tuleks jälgida mürgisusuuringutes.
- II.6.3.5. Reproduktiivtoksilisus, sealhulgas arengutoksilisus
- II.6.3.5.1. *Paljunemisvõimele avalduva mõju uuring*
- II.6.3.5.1.1. Üldist reproduktiivtoksilisust uuritakse vähemalt ühel liigil; vaikimisi kasutatav liik on rott. Kasutatakse suukaudset manustamist.
- II.6.3.5.1.2. Paljunemisvõimele avalduva mõju uuringu eesmärk on teha kindlaks uuritava aine kahjulik mõju ainega kokku puutunud täiskasvanud isendite paljunemisvõimele ja nende järglaste normaalsele arengule ning sellist mõju iseloomustada.
- II.6.3.5.1.3. Katsetega tehakse kindlaks võimalik mõju isas- ja emasloomade paljunemisvõimele, näiteks sugunäärmete talitlusele, innatsüklile, paaritumiskäitumisele, eostumisele, poegimisele, imetamisele, võõrutamisele ning järglaste kasvule ja arengule. Nendest uuringutest võib saada teavet ka arengule avalduva kahjuliku mõju, näiteks teratogeneesi kohta.
- II.6.3.5.1.4. Kui tõenditest nähtub mõju kesknärvisüsteemi arengule, võib olla vaja sellist mõju eraldi analüüsida, näiteks muude katsete tulemuste hindamise teel (vt punkt II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Saadud andmed võimaldavad kindlaks teha NO(A)ELi, LO(A)ELi või BMDLi.
- II.6.3.5.1.6. Järgitakse reproduktiivtoksilisuse uuringu kavandamist käsitlevaid suuniseid, mis on esitatud dokumendis „VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing“ („VICH GL22: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: paljunemisvõime uurimine“) <sup>(2)</sup>. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- II.6.3.5.1.7. Kui paljunemisvõimele avalduva mõju uuringu tulemused jäetakse esitamata, põhjendatakse seda teaduslikult ja kirjeldatakse andmete puudumise mõju.
- II.6.3.5.2. *Arengutoksilisuse uuring*
- II.6.3.5.2.1. Arengutoksilisuse uuringu eesmärk on teha kindlaks mis tahes kahjulik mõju tiinele emasloomale või embrüo või loote arengule ainega kokkupuutel alates implantatsioonist kuni tiinuse lõpuni. Selline mõju võib hõlmata suuremat mürgisust tiinele emasloomale, embrüo või loote surma, muutusi loote kasvus ning lootel esinevaid struktuurseid kõrvalekaldeid ja anomaaliaid.
- II.6.3.5.2.2. Kui rottidel täheldatakse selgeid tõendeid teratogeensusest, ei ole täiendava liigiga uuringu tegemine vajalik, välja arvatud juhul, kui kõikide põhiuuringute läbivaatamisel ilmneb, et aktsepteeritav päevadoos põhineks rottidega tehtud teratogeensuse uuringul. Kui rottidega tehtud uuringus ei täheldata tõendeid teratogeensusest või tulemused on ebaselged, eeldatakse uuringu läbiviimist mõne muu liigiga (tavaliselt küülikutega).

<sup>(1)</sup> VICH GL37 – inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutusuuringud: korduval manustamisel avalduva (kroonilise) mürgisuse uurimine ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL22 – inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutusuuringud: paljunemisvõime uuringud ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.5.2.3. Arengutoksilisuse uuringu puhul kasutatavat lähenemisviisi käsitlevaid suuniseid on kirjeldatud dokumendis „VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing“ („VICH GL32: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: arengutoksilisuse uurimine“) <sup>(1)</sup>. Nendega nähakse ette astmeline lähenemisviis, mille kohaselt kasutatakse uuringus esialgu vaid ühte liiki (rotti). Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- II.6.3.5.2.4. Uuringutes kasutatakse suukaudset manustamist.
- II.6.3.5.2.5. Saadud andmed võimaldavad kindlaks teha NO(A)ELi, LO(A)ELi või BMDLi.
- II.6.3.5.2.6. Kui arengutoksilisuse uuringu tulemused jäetakse esitamata, põhjendatakse seda teaduslikult ja kirjeldatakse andmete puudumise mõju.
- II.6.3.6. Genotoksilisus
- II.6.3.6.1. Enamikul juhtudel on uuritav aine ainult lähteühend. Mõnel juhul võib siiski olla vaja eraldi uurida veel ühte või mitut peamist metaboliiti. Seda tehakse juhul, kui mõnda sihtliigi puhul tekkivat peamist metaboliiti ei teki laboris kasutatava loomaliigi puhul.
- II.6.3.6.2. Dokumendis „VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing“ („VICH GL23: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: genotoksilisuse uurimine“) <sup>(2)</sup> on esitatud standardkomplekt katsemeetoditest, mida soovitatatakse kasutada aine genotoksilisuse hindamiseks. See standardkomplekt hõlmab katseid mutageense, klastogeense ja aneugeense mõju tuvastamiseks. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- II.6.3.6.3. Genotoksilisuse katsete tulemuste alusel hinnatakse, kas on tõenäoline, et aine põhjustab desoksüribonukleiinhappele (DNA) otseselt või kaudset mõju avaldades geneetilisi kahjustusi, mis võivad kanduda emarakust edasi tütarakkudesse.
- II.6.3.6.4. Kokkupuude teatavate genotoksiliste ainetega on teadaolevalt seotud vähitekkedega ja seepärast käsitatakse selgelt positiivseid genotoksilisuse katsete tulemusi tõendina selle kohta, et aine võib olla kantserogeenne. Kuna sugurakkude mutatsioonid on teadaolevalt seotud haigusettekkedega, käsitatakse selgelt positiivseid genotoksilisuse katsete tulemusi ühtlasi tõendina selle kohta, et aine võib põhjustada pärilikku haigust (reproduktiivtoksilisus).
- II.6.3.6.5. Vahetult DNAGA seonduva genotoksilise aine tahtlik kasutamine toiduloomadele ette nähtud ravimis ei ole lubatud.
- II.6.3.6.6. Genotoksilisuse katsete tulemused aitavad hinnata kantserogeensuse andmete vajalikkust. Samuti võetakse kantserogeensuse andmete vajalikkuse kindlakstegemisel muude teguritena arvesse asjakohaseid struktuurist tulenevaid hoiatusi ja korduval manustamisel avalduva mürgisuse katsetes täheldatavaid neoplaasiaeelseid muutusi.
- II.6.3.6.7. Ainet, mis genotoksilisuse katsetes otseselt põhjustab selgelt positiivseid tulemusi, on võimalik kasutada toiduloomade puhul üksnes juhul, kui on tõendatud, et asjaomased genotoksilisuse ilmingud ei mõjuta tarbijat. Sellise tõendusmaterjali osana võib kasutada kantserogeensusuuringute tulemusi, millest nähtub neoplasmide puudumine. Samuti on vaja esitada mehhanistlikud andmed, millega tõendatakse, et täheldatud genotoksilisuse avaldumise mehhanism ei ole tarbija seisukohast asjakohane.
- II.6.3.6.8. Kui puuduvad tõendavad andmed selle kohta, et asjaomased genotoksilisuse ilmingud ei mõjuta tarbijat, tehakse selgelt positiivsete tulemuste korral järeldus, et aktsepteeritavat päevadoosi ei ole võimalik kehtestada ja aine ei sobi toiduloomaliikidel kasutamiseks.
- II.6.3.6.9. Genotoksilisuse katsete standardkomplekti kasutamisel saadud selgelt negatiivsete tulemuste korral tehakse järeldus, et aine ei ole genotoksiline.
- II.6.3.6.10. Kui genotoksilisuse katsete tulemused on ebaselged, kaalutakse olemasolevate andmete kaalukusest lähtuvalt vajadust lisakatsete järele.

<sup>(1)</sup> VICH GL32 – uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: arengutoksilisuse uurimine ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL23 – uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: genotoksilisuse uurimine ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.6.11. Üldjuhul loetakse lähteainega tehtud uuringute tulemusi peamiste metaboliitide genotoksilisuse hindamiseks piisavaks. Ent kui mõnda sihtliigi puhul tekkivat peamist metaboliiti ei täheldata laboris kasutatava loomaliigi puhul, ei pruugi siiski olla võimalik teha järeldust jääkide genotoksilisuse kohta ilma asjaomase metaboliidi kohta lisaandmeid saamata.
- II.6.3.6.12. Üldiselt ei ole väikese osakaaluga metaboliitide kindlakstegemine nõutav.
- II.6.3.6.13. Väikese osakaaluga metaboliitideks loetakse metaboliite, mille sisaldus on alla 100 µg/kg või alla 10 % jääkide üldsisaldusest, nagu on kirjeldatud dokumendis „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“ („VICH GL46: uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: metabolismiuuring jääkide koguse ja laadi kindlakstegemiseks“) <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.6.14. Kui väikese osakaaluga metaboliidi struktuur on teada või tuletatav ja kui selline metaboliit seondub või eeldatavalt seondub vahetult DNAGA, tuleb hinnata sellest tulenevat võimalikku ohtu tarbijale. Esitatakse tõendid selle kohta, et asjaomase metaboliidi sisaldus on piisavalt väike, et pidada seda põhimõtteliselt ohutuks – selle sisaldus peab olema nii väike, et tarbija kokkupuutest ainega tulenev suurenenud vähirisk on väiksem kui 1/10<sup>6</sup>. Selleks kasutatakse kas kemikaalispetsiifilisi andmeid või selliste andmete puudumisel toksikoloogilise ohutuskünnise põhimõtet, mille raames rakendatakse konkreetset lähenemisviisi ainega kokkupuute teatava tasemega seotud riski kvantifitseerimiseks. Järgitakse Euroopa Toiduohutusameti ja WHO avaldatud suuniseid toksikoloogilisel ohutuskünnisel põhineva lähenemisviisi kohta <sup>(2)</sup>.
- II.6.3.6.15. Samamoodi esitatakse juhul, kui on võimalus, et loomses toidus esineva väikese osakaaluga metaboliidi edasisel metaboliseerumisel tarbijas tekib DNAGA reageeriv aine, tõendid selle kohta, et tarbija kokkupuute tase on nii madal, et seda peetakse põhimõtteliselt ohutuks.
- II.6.3.6.16. Kõikide kõnealuste ainete puhul (sihtloomas või tarbijas tekkivad potentsiaalselt genotoksilised väikese osakaaluga metaboliidid) peab loomses toidus esinevate jääkide sisaldus olema nii väike, et tarbija kokkupuute jääks mis tahes hetkel pärast ravi alustamist toksikoloogilisest ohutuskünnisest allapoole. Kuna ei saa välistada võimalust, et kokkupuute toimub enne keeluaja lõppu, ning tuleb võtta arvesse tõsist mõju, mis ei põhine läviväärtusel, ei piisa tõendusest, et sisaldus langeb allapoole toksikoloogilist ohutuskünnist hetkeks, mil jääkide sisaldus langeb allapoole kavandatud jääkide piirnormi.
- II.6.3.6.17. Kui DNAGA reageerib mitu väikese osakaaluga metaboliiti, eeldatakse vastupidiste tõendite puudumisel, et kõikidel DNAGA reageerivatel ainetel on sama toimemehhanism. Sellest tulenevalt kasutatakse toksikoloogilise ohutuskünnisega võrdlemiseks DNAGA reageerivate ainete üldsisaldust (sisaldused summeeritakse).
- II.6.3.6.18. Ainete ja metaboliitide puhul, mis võivad tekitada vähki mõne muu mehhanismi alusel kui otsene DNAGA seondumine, võib eeldada läviväärtusel põhineva toimemehhanismi olemasolu. Kui selliseid aineid soovitakse kasutada toiduloomadele ette nähtud veterinaarravimis, viiakse läbi nõuetekohaselt põhjendatud uuringud NO(A)ELi või BMDLi kindlakstegemiseks iga asjaomase mõju puhul.
- II.6.3.7. Kantserogeensus
- II.6.3.7.1. *Kantserogeensusu uurimiseks ainete valimise kriteeriumid*
- II.6.3.7.1.1. Järgitakse kantserogeensusu uurimise vajaduse kindlakstegemisel arvesse võetavaid tegureid ja läbiviidavaid kantserogeensusuuringuid käsitlevaid suuniseid, mis on esitatud dokumendis „VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing“ („VICH GL28: uuringud inimtoidus esinevate veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks: kantserogeensusu uurimine“) <sup>(3)</sup>. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.

<sup>(1)</sup> VICH GL46 – uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: metabolismiuuring jääkide koguse ja laadi kindlakstegemiseks ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> „Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree“ („Toksikoloogilise ohutuskünnise läbivaatamine ja sellekohase uue otsustuskeemi väljatöötamine“) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

<sup>(3)</sup> VICH GL28 – uuringud veterinaarravimijääkide ohutuse hindamiseks inimesel: kantserogeensusu uurimine ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.7.1.2. Juhtudel, kus kantserogeensuse uurimist peetakse asjakohaseks, on tavapäraselt nõutav kahe aasta pikkuse uuringu tegemine rottidega ja 18 kuu pikkuse uuringu tegemine hiirtega, ent asjakohase põhjenduse esitamisel võivad olla vastuvõetavad ka ainult ühe näriliseligi kohta esitatud andmed.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksiliste kantserogeenide kasutamine ei ole toiduloomade puhul lubatud.
- II.6.3.7.1.4. Ainete, millega saadakse kantserogeensusuuringutes positiivsed tulemused, võidakse lubada kasutada toiduloomade puhul üksnes juhul, kui on tõendatud, et asjaomased kantserogeensusandmed ei ole tarbija seisukohast asjakohased (näiteks kui on teada, et täheldatud liiki kasvajat inimesel ei esine) või et kantserogeensus põhineb läviväärtusest sõltuval toimemehhanismil. Viimasel juhul tehakse kindlaks kantserogeensusega seotud NO(A)EL või BMDL.
- II.6.3.7.1.5. Kantserogeensusuuringute tegemata jätmisel põhjendatakse andmete puudumist teaduslikult ja käsitletakse andmete puudumise mõju.
- II.6.4. *Muud nõuded*
- II.6.4.1. *Üldpõhimõtted*
- II.6.4.1.1. Muud võimalikku mõju käsitlevate ohutusandmete esitamise vajadus tehakse kindlaks juhtumipõhiselt. Lisauuringute tegemise vajadust on käsitletud dokumendis VICH GL33.
- II.6.4.1.2. Selliste andmete vajalikkuse hindamisel võetakse muu hulgas arvesse järgmisi tegureid:
- aine struktuur ja sarnasus teadaoleva toksikoloogilise mõjuga ainetega;
  - aine klass ja muude selle klassi ainete teadaolevad toksikoloogilised omadused;
  - aine toimemehhanism;
  - tavapärastes mürgisusuuringutes täheldatud mis tahes mõju, mida tuleks täiendavalt uurida (nt immuuntoksilisus, neurotoksilisus või sisesekreetsioonihäired);
  - asjakohaseid tulemusi, sealhulgas ainega kokku puutunud inimestel täheldatud mõju käsitlevate avaldatud kirjandusandmete olemasolu.
- II.6.4.2. *Eriuuringud (nt immuuntoksilisus, neurotoksilisus)*
- II.6.4.2.1. *Immuuntoksilisus*
- II.6.4.2.1.1. Kui korduval manustamisel avalduva mürgisuse uuringus või muudes mürgisusuuringutes täheldatakse asjakohast mõju (nt muutusi lümfelundite kaalus ja/või histoloogias või muutusi lümfikudede rakulises koostises, luuüdis või perifeersetes leukotsüütides), võib olla vaja viia läbi täiendavad funktsionaalsed uuringud. Uuringu tegija esitab kõikide lisauuringute kohta põhjenduse, võttes arvesse muudes mürgisusuuringutes tehtud tähelepanekuid.
- II.6.4.2.1.2. Teatava klassi ainete (näiteks  $\beta$ -laktaamantibiootikumide) puhul, mis teadaolevalt põhjustavad tundlikel inimestel ülitundlikkust (allergilisi reaktsioone), esitatakse andmed ülitundlikkusnähtude ilmnemisega seotud kokkupuutetaseme kohta.
- II.6.4.2.1.3. Esitatakse hindamise mis tahes osana läbi viidud kõikide aine immunoloogiliste uuringute üksikasjad (nt tarbijaohutuse hindamiseks tehtud sensibiliseerimiskatsete ja immuunsüsteemi mõjutavate ainetega tehtud tõhususuuringute tulemused). Samuti esitatakse teave inimesel täheldatud mis tahes kahjuliku mõju kohta.
- II.6.4.2.1.4. Sellistest uuringutest saadud andmeid võetakse arvesse toksikoloogilise aktsepteeritava päevadoosi või alternatiivse piirmäära kindlaksmääramisel.
- II.6.4.2.2. *Neurotoksilisus, arenguga seotud neurotoksilisus ja hilisneurotoksilisus*
- II.6.4.2.2.1. Neurotoksilisuse uurimine on nõutav, kui korduva manustamise uuringutest nähtub, et sellekohane mure võib olla põhjendatud.

- II.6.4.2.2.2. Aineid, mis muudes toksikoloogilistes katsetes kutsuvad tõendatult esile närvisüsteemi histoloogilisi, biofüüsikalisi või biokeemilisi muutusi või neuroloogilis-käitumuslikke muutusi, uuritakse ka neurotoksilisuse suhtes. Neurotoksilisuse katsete vajalikkusele võivad viidata ka aine füüsikalise-keemilised omadused, andmed struktuuri ja aktiivsuse kohta ning tuvastatud kahjulik mõju inimesele.
- II.6.4.2.2.3. Neurotoksilisuse uurimisel kasutatakse suukaudset manustamist ning järgitakse nõuandeid, mis on esitatud kemikaalidega katsete tegemist käsitlevates Majanduskoostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) juhendites, täpsemalt närilistega tehtavates neurotoksilisuse uuringutes kasutatavaid meetodeid kirjeldavas katsejuhendis nr 424 <sup>(1)</sup>. Selle uuringu võib läbi viia eraldi või muude korduval manustamisel avalduva mürgisuse uuringute osana.
- II.6.4.2.2.4. Ehkki OECD katsejuhendis nr 424 ei käsitleta konkreetselt mõju atsetüülkoliini esteraasi aktiivsusele, kasutatakse seda lõppnäitajat kõikides korduval manustamisel avalduva mürgisuse uuringutes, kus vaadeldakse aineid, millel on või arvatakse olevat selline mõju (näiteks organofosfaadid ja karbamaadid). Koliini esteraasi pärssimise uurimine hõlmab mõõtmisi vähemalt ajus ja erütrotsüütides.
- II.6.4.2.2.5. Kui aine põhjustab tõendatult neuropatoloogilisi muutusi ja neurotoksilisust täiskasvanutel või närvisüsteemi kaasatusele viitavat muud liiki mürgisust arengu käigus, võib olla vaja teha arenguga seotud neurotoksilisuse uuring. Sellisel juhul järgitakse OECD katsejuhendit nr 426, <sup>(2)</sup> milles on esitatud arenguga seotud neurotoksilisuse uuringutes kasutatavaid meetodeid käsitlevad nõuanded. Arenguga seotud neurotoksilisuse uurimist on kirjeldatud ka ühte põlvkonda hõlmavat laiendatud reproduktiivtoksilisuse uuringut käsitlevas OECD katsejuhendis nr 443 <sup>(3)</sup>.
- II.6.4.2.2.6. Organofosfaatide hilisneurotoksilisust uuritakse kanadega tehtavas katses, mis hõlmab neuropaatia sihtesteraasi (NTE) mõõtmist ajukoes. Kaalutakse nii ühekordse kokkupuute uuringu (OECD katsejuhend nr 418) <sup>(4)</sup> kui ka korduva kokkupuute uuringu (OECD katsejuhend nr 419) <sup>(5)</sup> tegemist. OECD katsejuhendi nr 418 kohase ühekordse manustamise uuringuga võib olla võimalik tuvastada vaid hilisneurotoksilisust, samas kui OECD katsejuhendile 419 vastava korduva manustamise uuringuga võib olla võimalik teha kindlaks NO(A)EL või BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Neurotoksilisuse uuringud peavad võimaldama teha kindlaks NO(A)ELi, LO(A)ELi või BMDLi, mida võetakse arvesse toksikoloogilise aktsepteeritava päevadoosi või alternatiivse piirmäära kindlaksmääramisel.
- II.6.4.3. Jääkide mikrobioloogilised omadused
- II.6.4.3.1. *Võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale*
- II.6.4.3.1.1. Mikroobivastase toimega ainete puhul võib nende mõju inimese soolestiku mikrofloorale avalduda annuse juures, mis on väiksem kui mürgisuskatsetes mürgisuse avaldumise annus. Selliste ainete puhul määratakse mikrobioloogiline aktsepteeritav päevadoos kindlaks vastavalt dokumendile „VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI“ („VICH GL36: uuringud inimtoidus esinevate veterinaaravimijääkide ohutuse hindamiseks: üldine lähenemisviis mikrobioloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks“) <sup>(6)</sup>.
- II.6.4.3.1.2. Saadud andmeid kasutatakse mikrobioloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamiseks.
- II.6.4.3.1.3. Jääkidest tulenevaid riske eristatakse selgelt võimalikust rahvatervisele avalduvast ohust seoses sellise loomse toidu tarbimisega, mis sisaldab mikroobivastast ravist tuleneva valikusurve all selekteerunud resistenteid baktereid.

<sup>(1)</sup> OECD katsejuhend nr 424 „Neurotoxicity Study in Rodents“ („Neurotoksilisuse uuring närilistel“) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents\\_9789264071025-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en)).

<sup>(2)</sup> OECD katsejuhend nr 426 „Developmental Neurotoxicity Study“ („Arenguga seotud neurotoksilisuse uuring“) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study\\_9789264067394-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en)).

<sup>(3)</sup> OECD katsejuhend nr 443 „Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study“ („Ühte põlvkonda hõlmav laiendatud reproduktiivtoksilisuse uuring“) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study\\_9789264185371-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)).

<sup>(4)</sup> OECD katsejuhend nr 418 „Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure“ („Fosfororgaaniliste ainete hilisneurotoksilisus ägedal kokkupuutel“) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure\\_9789264070905-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)).

<sup>(5)</sup> OECD katsejuhend nr 419 „Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study“ („Fosfororgaaniliste ainete hilisneurotoksilisus: 28-päevane korduva manustamise uuring“) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study\\_9789264070929-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en)).

<sup>(6)</sup> VICH GL36 – uuringud inimtoidus esinevate veterinaaravimijääkide ohutuse hindamiseks: üldine lähenemisviis mikrobioloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.4.3.1.4. Nagu on kirjeldatud dokumendis VICH GL36, jälgitakse mikrobioloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramisel järgmist kahte probleemset lõppnäitajat:
- koloniseerimisbarjääri häirumine – esimese probleemse lõppnäitaja puhul vaadeldakse, kas loomses toidus leiduvate mikroobivastase toimega ainete jääkide allaneelamisega kaasneb oht inimeste tervisele seoses soolestiku normaalse mikrofloora koloniseerimisbarjääri funktsiooni häirumisega;
  - resistentsete bakterite populatsiooni suurenemine – teise probleemse lõppnäitaja puhul vaadeldakse, kas mikroobivastase toimega ainete jääkide allaneelamisega kaasneb oht inimeste tervisele seoses resistentsete bakterite populatsiooni suurenemisega tulenevalt sellest, et varem tundlikud bakterid muutuvad resistentseks, või sellest, et vähem tundlike organismide osakaal suureneb.
- II.6.4.3.1.5. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- II.6.4.3.1.6. Inimese soolestiku mikrofloorale avalduva mõju uuringute tegemata jätmisel põhjendatakse andmete puudumist teaduslikult ja kirjeldatakse andmete puudumise mõju.
- II.6.4.4. Mõju inimesele
- II.6.4.4.1. Esitatakse kõik olemasolevad andmed inimestel täheldatud tervisemõju kohta pärast ainega kokku puutumist. Sellised andmed võivad olla seotud inimeste tahtliku kokkupuutega (näiteks kui ainet kasutatakse inimestervishoius) või tahtmatu kokkupuutega (näiteks teave kokkupuute kohta töökohal). Need andmed võivad olla seotud epidemioloogiliste, farmakoloogiliste, toksikoloogiliste või kliiniliste ilmingutega.
- II.6.4.4.2. Inimeste kokkupuudet kajastavatest andmetest võib saada väärtuslikku lisateavet aine üldiste toksikoloogiliste omaduste kohta ning samuti teavet inimeste ja loomade suhtelise tundlikkuse kohta, ehkki neid andmeid ei pruugi olla võimalik kasutada aktsepteeritava päevadoosi tuletamiseks. Mõnel juhul võivad sellised andmed aidata toetada väiteid teatavate laboriloomadel täheldatud ilmingute asjakohasuse (või asjakohatuse) kohta.
- II.6.5. *Muude ELi või rahvusvaheliste teadusasutuste saadud andmed*
- II.6.5.1. Kui aine ohutust on asjakohaselt hinnanud mõni muu ELi või rahvusvaheline teadusasutus, näiteks Euroopa Toiduohutusamet, Euroopa Kemikaaliamet, JECFA või pestitsiidijääkide teemalistel FAO ja WHO ühishõupidamistel osalejad, tuuakse see välja ja esitatakse ka tehtud järeldused.
- II.6.6. *Aktsepteeritava päevadoosi või alternatiivse piirmäära kindlaksmääramine*
- II.6.6.1. Aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramine
- Üldjuhul tuletatakse aktsepteeritav päevadoos farmakoloogilistest, toksikoloogilistest või mikrobioloogilistest andmetest, kuid asjakohaste andmete olemasolul võib selle tuletada ka inimesi käsitlevatest andmetest.
- II.6.6.1.1. *Toksikoloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamine*
- II.6.6.1.1.1. Toksikoloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamiseks jagatakse valitud toksikoloogiline NO(A)EL või BMDL määramatusteguriga, et võtta arvesse võimalikku liikidevahelist varieeruvust (st inimeste ja laboriloomade vahelist tundlikkuse erinevust) ja liigisisest varieeruvust (st inimestevahelist tundlikkuse erinevust). Määramatustegurit võib vajaduse korral kohandada, et võtta arvesse muud liiki määramatust (vt allpool).
- II.6.6.1.1.2. Toksikoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmist valemit:
- aktsepteeritav päevadoos (milligrammides kehamassi kilogrammi kohta päevas) = NOAEL või BMDL (milligrammides kehamassi kilogrammi kohta päevas) jagatud määramatusteguriga.
- II.6.6.1.1.3. NO(A)ELi või BMDLi ja määramatusteguri valimist põhjendatakse.
- II.6.6.1.1.4. Kui ei ole teisiti põhjendatud, tuletatakse toksikoloogiline aktsepteeritav päevadoos kõige tundlikuma toksikoloogilistes uuringutes kasutatud liigi puhul täheldatud väikseima NO(A)ELi või BMDLi põhjal. Teatavatel juhtudel võib olla võimalik põhjendada alternatiivse lähtealuse kasutamist (näiteks kui on olemas tõendavad andmed selle kohta, et kõige tundlikumal liigil LO(A)ELi juures täheldatud mõju ei ole inimese puhul asjakohane).

- II.6.6.1.1.5. Võrdlusannusel põhineva lähenemisviisi rakendamisel kasutatakse aktsepteeritava päevadoosi tuletamise lähtealusena BMDLi. Enamikul juhtudel eeldatakse, et BMDLi kasutamisel NO(A)ELi asemel ei muutu kriitilise lõppnäitaja valik, kuna lähtutakse samadest bioloogilistest kaalutlustest.
- II.6.6.1.1.6. Vaikeväärtuste valimisel selle mõju ulatuse puhul, millega seoses BMDL on leitud (st võrdlusmõju puhul), soovitatavate annuse ja toime vahelise sõltuvuse mudelite valimisel ning võrdlusannuse analüüsi tulemuste esitamisel järgitakse suuniseid, mis on esitatud Euroopa Toiduohutusameti arvamuses võrdlusannusel põhineva lähenemisviisi kasutamise kohta riskihindamisel <sup>(1)</sup>.
- II.6.6.1.1.7. Määramatusteguri puhul lähtutakse vaikumisi eeldusest, et inimene võib olla katsetes kasutatavatest loomaliikidest kuni 10 korda tundlikum ja et inimestevaheline tundlikkuse erinevus võib olla kuni kümnekordne. Seepärast kohaldatakse asjakohaste uuringute olemasolul tavaliselt määramatustegurit 100.
- II.6.6.1.1.8. Kui loomkatsete tulemustest nähtub teratogeenne mõju annuste juures, mille puhul ei täheldata mürgisust emasloomale, kohaldatakse teratogeensusega seotud NO(A)ELi või BMDLi suhtes üldist määramatustegurit väärtusega kuni 1 000. Kantserogeenide puhul, millel puudub genotoksilisuse läviväärtus, võib toimemehhanismist sõltuvalt kasutada määramatustegurit väärtusega kuni 1 000.
- II.6.6.1.1.9. Võib juhtuda, et kõige tundlikumat lõppnäitajat on vaadeldud sellisel liigil ja/või sellises uuringus, kus kõikides annuserühmades on kontrollrühmaga võrreldes täheldatud olulist mõju. Sellisel juhul soovitakse aktsepteeritava päevadoosi tuletamise lähtealuse kindlakstegemiseks kasutada BMDLi-põhist lähenemisviisi. Teise võimalusena võib juhul, kui väikseima annuse juures täheldatud mõju on piisavalt väike, olla võimalik määrata aktsepteeritav päevadoos kindlaks kõnealuse LO(A)ELi põhjal. Sellisel juhul kasutatakse täiendavat määramatustegurit väärtusega 2–5, et võtta arvesse asjaolu, et ei ole teada, kui palju on kõnealune lähtealusena kasutatav LO(A)EL suurem tegelikust läviväärtusest.
- II.6.6.1.1.10. Aktsepteeritava päevadoosi tuletamiseks kasutatava määramatusteguri valik ei sõltu sellest, kas lähtealuseks võetakse NO(A)EL või BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Kui aktsepteeritav päevadoos määratakse kindlaks inimesi käsitlevate andmete põhjal, ei saa loomadelt inimesele ekstrapoleerimist võimaldavat määramatustegurit kasutada. Seega on juhul, kui aktsepteeritava päevadoosi tuletamiseks kasutatakse kvaliteetseid andmeid inimese kohta, asjakohane kohaldada määramatustegurit väärtusega üksnes 10, et võtta arvesse eri indiviididel täheldatava mõju varieeruvust.
- II.6.6.1.1.12. Määramatusteguri valikul rakendatava standardse lähenemisviisi kohandamine võib olla vastuvõetav juhul, kui esitatakse piisav sellekohane põhjendus. Näiteks võib indiviididevahelise (liigisisese) varieeruvuse puhul rakendatava määramatusteguri kohandamiseks olla asjakohane kasutada (metabolismi)radadega seotud määramatustegurit.
- II.6.6.1.1.13. Liigisisel ja liikidevahelisel kümnekordsel varieeruvusel põhinevat määramatustegurit võib olla võimalik juhtumipõhiselt veelgi kohandada, kui seda toetavad toksikokineetika ja toksikodünaamika andmed.
- II.6.6.1.1.14. Määramatusteguri kordistamisel võib olla asjakohane kasutada tõenäosuspõhiseid lähenemisviise.
- II.6.6.1.1.15. Selliste ja muud liiki lähenemisviiside kasutamist standardsete määramatustegurite kohandamiseks põhjendatakse ammendavalt.
- II.6.6.1.1.16. Eespool esitatud kaalutlustest lähtuvalt jääb kasutatav määramatustegur tavaliselt vahemikku 10–1 000. Asjakohase põhjenduse esitamisel võib kaaluda muude väärtuste kasutamist.
- II.6.6.1.2. *Farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamine*
- II.6.6.1.2.1. Farmakoloogilist aktsepteeritavat päevadoosi ei tuletata kõikide farmakoloogiliste toimeainete puhul, kuna toksikoloogilised uuringud võivad juba hõlmata asjakohaseid farmakoloogilisi lõppnäitajaid. Sellistel juhtudel ei pruugi toksikoloogilise ja farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi eraldi kindlaksmääramine vajalik olla.

<sup>(1)</sup> Teaduskomitee suunised võrdlusannusel põhineva lähenemisviisi kasutamise kohta riskihindamisel (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

- II.6.6.1.2.2. Farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramise vajalikkuse üle otsustamisel järgitakse veterinaarravimite komitee suuniseid farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks kasutatava lähenemisviisi kohta <sup>(1)</sup>. Kui farmakoloogilist aktsepteeritavat päevadoosi ei tuletata, esitatakse sellekohane põhjendus.
- II.6.6.1.2.3. Kui farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramine on vajalik, kasutatakse selle tuletamiseks toksikoloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamist käsitlevas punktis II.6.6.1.1 kirjeldatule analoogset lähenemisviisi. Ainsa erinevusena võetakse farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamise lähtealuseks farmakoloogilistes uuringutes kasutatud kõige tundlikuma liigi puhul täheldatud väikseim NOEL või BMDL.
- II.6.6.1.3. *Mikrobioloogilise aktsepteeritava päevadoosi tuletamine*
- II.6.6.1.3.1. Nagu on kirjeldatud punktis II.6.4.3, tuletatakse mikrobioloogiline aktsepteeritav päevadoos selliste ainete kohta, millel on mikroobivastane toime. Järgitakse mikrobioloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramise meetodeid, mida on üksikasjalikult kirjeldatud dokumendis VICH GL36.
- II.6.6.1.4. *Üldine aktsepteeritav päevadoos*
- Vajaduse korral tuletatakse eraldi farmakoloogiline, toksikoloogiline ja mikrobioloogiline aktsepteeritav päevadoos ning üldjuhul valitakse üldiseks aktsepteeritavaks päevadoosiks (st riskihindamisel ja jääkide piirnormide kehtestamisel kasutatavaks aktsepteeritavaks päevadoosiks) neist kolmest väikseim.
- II.6.6.1.5. *Ained, mille mõju ei põhine läviväärtusel*
- Ainete puhul, mille mõju ei pruugi põhineda läviväärtusel, näiteks genotoksiliste kantserogeenide puhul, ei ole NO(A)ELi ega BMDLi leidmine võimalik, kuna sellise mõju avaldumise läviväärtust ei saa täpselt kindlaks teha. Selliste ainete puhul ei ole aktsepteeritava päevadoosi tuletamine võimalik.
- II.6.6.2. *Aktsepteeritava päevadoosi alternatiivid*
- Mõne aine puhul ei pruugi aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramine olla võimalik ega mõttekas. Sellisel juhul võib kasutada aktsepteeritava päevadoosi alternatiivi.
- II.6.6.2.1. *Ained, mille suhtes on kehtestatud soovitatav toiduga manustamise piirmäär*
- II.6.6.2.1.1. Enamik mineraale ja mikroelemente esineb inimorganismi osades looduslikul baastasemel, mis kujuneb nende omastamisel toidust ja muudest keskkonnaallikatest ning elemendispetiifiliste homöostaatiliste või akumuleerumisprotsesside tulemusena. On oluline eristada asendamatuid mikroelemente, mida iseloomustavad nii toiduga manustatava vajaliku päevase koguse alammäär kui ka vastuvõetav tarbitava koguse ülemmäär, muudest elementidest, mida peetakse inimesele ebasoovitavaks või koguni mürgiseks.
- II.6.6.2.1.2. Aktsepteeritaval päevadoosil põhinev lähenemisviis ei sobi asendamatute elementide hindamisel, kuna nende mõju võib avalduda nende puudujääki kajastaval väga madalal kokkupuute tasemel. Enamiku mineraalide ja mikroelementide puhul on asjakohased teadusasetused (nt ELi Toiduohutusamet, WHO) kehtestanud soovitatavad toiduga manustamise piirmäärad. Asendamatute elementide hinnangulist päevast toidukaudse kokkupuute määra võib võrrelda selliste asjakohaste võrdlusväärtustega nagu soovitatav päevadoos, toidu kaudu omastamise võrdlusväärtus (varem: soovituslik päevane kogus), lubatav päevadoos või lubatav nädaladoos ja ajutine lubatav nädaladoos. Neid väärtusi võib riskihindamisel kasutada aktsepteeritava päevadoosiga analoogsel viisil. Ravi tagajärjel tekkinud jääkidega ning toidust ja looduslikest allikatest omastatud ainega kokkupuute summaarne määr ei tohi ületada asjaomast võrdlusväärtust.
- II.6.6.2.1.3. See lähenemisviis võib olla asjakohane mineraalide, elementide, vitamiinide ja muude toidu looduslike koostisainete puhul, mille suhtes on kehtestatud vastav soovitatav toiduga manustamise piirmäär.

<sup>(1)</sup> Lähenemisviis farmakoloogilise aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).



II.6.6.2.2. *Ained, millega tarbija puutub kokku toidu või muude allikate kaudu ja mille suhtes ei ole kehtestatud soovitatavat manustamise piirmäära*

II.6.6.2.2.1. Kui tarbija kokkupuude loomses toidus leiduvate toimeaine jääkidega on keskkonnas või kaupades (eelkõige toiduainetes) juba esineva ainega kokkupuute määraga võrreldes tühine või väga vähene, võib olla võimalik tõendada, et aine kavandatud veterinaarravimise kasutamise mõju, mis väljendub tarbija kokkupuutes jääkidega, on tühine ning aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramine ei ole vajalik. Esitatakse teave aine kavandatud kasutuse korral halvimal juhul esineda võiva jääkide hinnangulise sisalduse ja sellest tuleneva tarbija kokkupuute hinnangulise määra kohta. Neid andmeid võrreldakse muude allikate kaudu kokku puutumise teadaoleva määraga. See lähenemisviis võib eelkõige olla asjakohane taimsete ravimite ja taimeekstraktide ning samuti looduslike orgaaniliste hapete (nt oblikhappe) puhul.

II.6.6.2.2.2. Taimepõhiste toodete (sealhulgas ekstraktide) keemiline koostis on tavaliselt keerukas ning võib olla üsna erinev ravitud loomadelt saadud toidukaupades esinevate jääkide koostisest. Lähtematerjali keerukusest tingituna ei ole tekkivate jääkide kindlakstegemine otstarbekas või koguni võimalik. Selliste ainete puhul võib olla asjakohane kasutada aktsepteeritaval päevadoosil põhineva standardse lähenemisviisi asemel alternatiivset lähenemisviisi.

II.6.6.2.2.3. Sellise lähenemisviisi kasutamisel on oluline välistada täielikult võimalus, et esineb mõju, mis ei põhine läviväärtusel – näiteks genotoksiline mõju.

II.6.6.2.3. *Endogeensed farmakoloogilised toimeained*

II.6.6.2.3.1. Kui farmakoloogiline toimeaine on identne endogeenselt toodetava molekuliga, võib olla võimalik tõendada, et loomses toidus esinevatest jääkidest tulenev tarbija kokkupuute määr on endogeenselt ainetest tuleneva inimese kokkupuute määraga võrreldes ebaoluline.

II.6.6.2.3.2. Inimese kokkupuude selliste ainetega võib eeldatavalt hõlmata nii eksogeenset (loomses toidus leiduvad raviga seotud jäägid ja selles looduslikult esinev aine) kui ka endogeenset (inimese füsioloogiaga seotud) ainet. Jääkidest tuleneva riski hindamist raskendab asjaolu, et väikese koguse eksogeense aine allaneelamise tõenäolist mõju on keeruline hinnata olukorras, kus inimene puutub pidevalt kokku endogeense aine suhteliselt suurte ja varieeruvate kogustega ning toidu kaudu omastatava aine varieeruvate kogustega. Peale selle võib kokkupuude eksogeense ainega tuua paljude toimeainete (näiteks hormoonide, kortikosteroidide) puhul kaasa endogeense aine tootmise reguleerimise, mille tulemusena võib muutuda endogeense hormooni tase ja üldine mõju. See raskendab tavapäraste toksikoloogiliste uuringute tulemuste tõlgendamist ja aktsepteeritava päevadoosi tuletamist. Samuti võib biokeemiliste või farmakodünaamiliste reguleerimismehhanismide keerukatest spetsiifilistest erinevustest tulenevalt olla raske ekstrapoleerida laboriloomadega saadud tulemusi inimesele.

II.6.6.2.3.3. Parim viis hinnata tarbija kokkupuudet jääkidega võib olla võrrelda ravist tulenevat täiendavat jääkide toiduga manustamist aine omastamisega ravi mitte saanud loomadelt (looduslik tausttase). Seda võib seejärel ühtlasi võrrelda inimeses iga päev endogeenselt toodetava aine kogusega. Seejuures kirjeldatakse võimalikke liigispetsiifilisi erinevusi (analooge).

II.6.6.2.3.4. See lähenemisviis võib olla asjakohane hormoonide ja muude endogeensete ainete puhul.

II.6.6.2.4. *Ained, mis ei ole biosaadavad*

II.6.6.2.4.1. Ainete puhul, mida pärast allaneelamist ei absorbeerita, on süsteemne kokkupuude tühine (või lausa olematu). Selliste ainete puhul ei ole tavapärase suukaudse kokkupuutega seotud NO(A)ELi või BMDLi ja aktsepteeritava päevadoosi kindlakstegemine võimalik. Seda liiki ainete puhul põhineb riskihindamine tavaliselt selle tõendamisel, et aine ei ole sobivates mudelites suukaudsel kokkupuutel biosaadav, või vajaduse korral selle tõendamisel, et aine lagundatakse ja/või inaktiveeritakse maos (tõendusmaterjal saadakse tõenäoliselt *in vitro* mudelitest). Peale selle vaadeldakse selliste ainete võimalikku lokaalset mõju seedekulgale (sealhulgas mikrobioloogilist mõju koloniseerimisjärjäreile).

### III. JÄÄKIDE TOIMIK

III.1. Üldjuhul on jääkide kohta nõutav täielik andmekogum. Tavapäraste lõppnäitajate kohta andmete esitamata jätmisel tuleb seda ammendavalt põhjendada.

### III.2. Üksikasjalik kriitiline kokkuvõte

III.2.1. Esitatakse jääkide toimiku üksikasjalik kriitiline kokkuvõte kõikide kasutusala kohta.

III.2.2. Üksikasjalikus kriitilises kokkuvõttes:

- a) esitatakse olemasolevatest teaduslikest teadmistest lähtuv selgesõnaline seisukoht esitatud andmete piisavuse kohta;
- b) selle sissejuhatuses kirjeldatakse hinnatava aine tegelikku või kavandatud kasutusviisi loomakasvatuses ning tehakse kokkuvõtte mis tahes muudest aine kasutamise kogemustest;
- c) vaadeldakse, mil määral asjaomane aine sarnaneb teiste teadaolevate ainetega, mida võib olla asjakohane hindamisel arvesse võtta;
- d) käsitletakse kõiki rakendusmäärusega (EL) 2017/12 ette nähtud standardseid andmenõudeid, hinnatakse kriitiliselt olemasolevaid uuringutulemusi ja esitatakse tulemuste tõlgendus;
- e) esitatakse teaduslik põhjendus mis tahes standarduuringu tegemata jätmise kohta;
- f) kirjeldatakse ja selgitatakse iga uuringu põhitulemusi. Käsitletakse järgmisi aspekte: kasutatud loomaliik (liik, liin, sugu, vanus, kaal jms), katsetingimused (loomade pidamine, toitmine jms), ajapunktid ja loomade arv igas ajapunktis, vajaduse korral piima- või munatootmine, proovivõtmine (proovide suurus, kogumine ja säilitamine) ning kasutatud analüüsimeetodid;
- g) tehakse kokkuvõtte asjakohasest teaduskirjandusest, sealhulgas muude teadusasutuste – näiteks Euroopa Toiduohutusameti või JECFA – hindamisaruannetest, ning arutletakse selle üle. Kui kasutatakse üksikasjalikke viiteid avaldatud teaduskirjandusele, täidetakse võimalikult suures ulatuses üldpõhimõtete jao punktis 5 (I.5) sätestatud nõudeid;
- h) esitatakse teave jäägikatsetes kasutatud uuritava aine partiide kvaliteedi kohta. Tuuakse välja kõik seosed tulemuste ning uuritava aine ja/või ravimi kvaliteedi vahel. Vajaduse korral esitatakse kriitiline hinnang toimeaines esinevate lisandite kohta ja teave nende võimaliku mõju kohta farmakokineetikale, metabolismile, jääkide kineetikale ja jääkide määramiseks kasutatavatele analüüsimeetoditele. Kirjeldatakse jäägikatsetes kasutatud aine ning turustatava vormi vaheliste võimalike kiraalsuse, keemilise vormi ja lisandisisalduse erinevuste mõju;
- i) kirjeldatakse esitatud andmete saamiseks tehtud uuringute vastavust heale laboritavale;
- j) kirjeldatakse võimalikke puudujääke uuringute kavandamisel, läbiviimisel ja dokumenteerimisel; seejuures lähtutakse ameti avaldatud ja muudest suunistest; tuuakse välja kõik kõrvalekalded kohaldatavatest suunistest, kirjeldatakse selliste kõrvalekallete mõju ja esitatakse nende teaduslik põhjendus;
- k) käsitletakse katseloomade kasutamist uuringutes ja uuringute vastavust direktiivile 2010/63/EL;
- l) põhjendatakse konkreetsete uuringute tegemata jätmist ja käsitletakse lisauuringute tegemise nõudeid;
- m) esitatakse riskijuhtimiskaalutlusi hõlmav osa, milles käsitletakse allpool II lisas kirjeldatud küsimusi ja selgitatakse jääkide kavandatud piirnõuete leidmist.

III.2.3. Üksikasjaliku kriitilise kokkuvõtte lisad hõlmavad järgmist:

- a) loetelu kõikidest viidetest, mis esitatakse vastavalt rahvusvaheliselt tunnustatud standarditele. Viidatud kirjandusallikad lisatakse toimikusse;
- b) üksikasjalikule kriitilisele kokkuvõttele lisatakse uuringuaruanded kokkuvõtlike tabelite kujul. Peale selle lisatakse toimikusse uuringuaruannete täiskomplekt.

### III.3. **Metabolism ja jääkide kineetika sihtliigi loomades**

- III.3.1. Andmed metabolismi ja jääkide kohta on vajalikud selleks, et iseloomustada asjaomastes toidukaupades esinevaid jääke, teha kindlaks nende sisalduse ohutu tasemeni vähenemise sõltuvus ajast (tavaliselt aktsepteeritava päevadoosi põhjal) ning sellest lähtuvalt võimaldada määrata kindlaks jääkide piirnormid.
- III.3.2. Andmed esitatakse jääkide üldsisalduse vähenemise uuringu tulemustena ning hõlmavad kvantitatiivseid andmeid lähteravimi ja selle peamiste metaboliitide kohta asjakohastes toidukaupades ja nende sisalduse muutumist ajas. Jääkide üldsisalduse uuringus kasutatakse tavaliselt radioaktiivselt märgistatud ravimit, ent kui see on asjakohane, võib esitada radioaktiivselt märgistamata ravimiga tehtud uuringute andmed (näiteks kui ainet teadaolevalt ei metaboliseerita). Sageli esitatakse ka eraldi markerjäägi sisalduse vähenemise uuringu tulemused; kõnealuses uuringus kasutatakse märgistamata ravimit ja jälgitakse markerjäägi sisalduse vähenemist asjakohastes toidukaupades aja jooksul. Esitatavad andmed jääkide üldsisalduse ja markerjäägi kohta võivad pärineda ühest ja samast uuringust, kus radioaktiivse märgistamise kõrval kasutatakse meetodit, mis võimaldab jälgida radioaktiivselt märgistamata markerjäägi sisalduse vähenemist.
- III.3.3. Katsematerjal sisaldab vaatlusalust ainet representatiivses kontsentratsioonis. Ainet manustatakse kavandatud toote manustamiseks ette nähtud viisil suurimas ette nähtud annuses ja ravi maksimaalsele ette nähtud kestusele vastava ajavahemiku jooksul või söödavates kudedes tasakaalusisalduse saavutamiseks vajaliku ajavahemiku jooksul. Uuringud viiakse läbi kavandatud sihtpopulatsiooni suhtes representatiivsete loomadega.
- III.3.4. Jääkide üldsisalduse ja peamiste metaboliitide sisalduse vähenemise seirel (kvantifitseerimisel) järgitakse dokumendis „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“ <sup>(1)</sup> esitatud suuniseid. Nendes uuringutes kasutatakse tavaliselt radioaktiivselt märgistatud ravimit.
- III.3.5. Analüüsimeetodite standarditele vastavuse tõendamiseks ja markerjäägi sisalduse vähenemise kohta vastuvõetava kvaliteediga andmete saamiseks järgitakse dokumendis „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“ („VICH GL49: uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: jääkide sisalduse vähenemise uuringutes kasutatavate analüüsimeetodite valideerimine“) <sup>(2)</sup> esitatud suuniseid.
- III.3.6. Meemesilastel kasutamiseks ette nähtud ainete puhul järgitakse jäägiuuringuid käsitlevaid erisuuniseid, mis on esitatud dokumendis „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“ („VICH GL56: uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: soovitusel meesilaste puhul jääkide piirnormide ja keeluaegade kindlaksmääramiseks tehtavate jäägiuuringute mudelite kohta“) <sup>(3)</sup>.
- III.3.7. Jääkide üldsisalduse uuringust, milles tavaliselt kasutatakse radioaktiivselt märgistatud ravimit, saadakse järgmist teavet:
- a) andmed ravitud loomadest saadud asjakohastes toidukaupades esinevate jääkide sisalduse vähenemise kohta ajas;
  - b) asjakohastes toidukaupades esinevate jääkide põhikomponentide tuvastamisandmed;
  - c) kvantitatiivne seos jääkide põhikomponentide sisalduse ja jääkide üldsisalduse vahel.
- Neid andmeid kasutatakse markerjäägi kindlaksmääramiseks ning markeri sisalduse ja jääkide üldsisalduse suhtarvu leidmiseks iga asjakohase toidukauba puhul.

<sup>(1)</sup> VICH GL46 – uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: metabolismiuuring jääkide koguse ja laadi kindlakstegemiseks ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL49 – uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: jääkide sisalduse vähenemise uuringutes kasutatavate analüüsimeetodite valideerimine ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(3)</sup> VICH GL56 – uuringud veterinaarravimite metabolismi ja jääkide kineetika hindamiseks toiduloomades: soovitusel meesilaste puhul jääkide piirnormide ja keeluaegade kindlaksmääramiseks tehtavate jäägiuuringute mudelite kohta ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety\\_residues\\_pharmaceuticals/general\\_content\\_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- III.3.8. Tehakse kindlaks sobiv markerjääk. See võib olla lähteravim, selle mis tahes metaboliit või nimetatud ainete kombinatsioon. Markerjääki iseloomustavad järgmised omadused:
- a) selle sisalduse ja jääkide üldsisalduse suhtarv huvipakkuvas söödavas koes või toidukaubas on teada;
  - b) see sobib huvipakkuvas ajapunktis jääkide esinemise kindlakstegemiseks;
  - c) seda saab kasutuskõlbliku analüüsimeetodiga mõõta jääkide piirnormile vastava sisalduse juures.
- III.3.9. Markerisisalduse ja jääkide üldsisalduse suhtarv väljendab markerjäägi sisalduse seost jääkide üldsisaldusega igas asjakohases toidukaubas. See suhtarv võib olla eri toidukaupade puhul erinev ja kuna see võib ajas varieeruda, tehakse see kindlaks kuni hetkeni, mis vastab hetkele, mil vaatlusaluste jääkide sisaldus on eeldatavalt langenud allapoole aktsepteeritava päevadoosi väärtust. Markerisisalduse ja jääkide üldsisalduse suhtarvu kasutatakse tarbitava koguse arvutamisel, et leida markerjäägi andmete põhjal jääkide üldsisaldusest tulenev võimalik tarbija kokkupuute määr.
- III.3.10. Söödavates kudedes või toidukaupades esinevate jääkide üldsisalduse vähenemise seirega tehakse kindlaks ajapunkt, kus jääkide üldsisaldus langeb allapoole aktsepteeritava päevadoosi väärtust (või aktsepteeritava päevadoosi kasutada oleva osa väärtust). Selles ajapunktis igas koes või toidukaubas täheldatav valitud markerjäägi sisaldus võetakse aluseks jääkide piirnormi kindlaksmääramisel.
- III.3.11. Ühtlasi võimaldavad metabolismiuuringust saadud andmed võrrelda sihtliigi loomas tekkinud metaboliite laboris kasutatava liigi loomas tekkivate metaboliitidega ning seeläbi tagada, et peamisi jääke, millega tarbija kokku puutub, st sihtliigi loomas tekkivaid peamisi metaboliite on laboriloomadega tehtud mürgisusuuringutes piisavalt analüüsitud.
- III.3.12. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- III.4. **Võimaluse korral esitatavad andmed seire ja kokkupuute kohta**
- III.4.1. Farmakoloogilise toimeaine seiret või sellega kokkupuudet käsitlevad andmed ei ole nõutavad. Ent kui sellised andmed on olemas, võivad need teatavatel juhtudel anda väärtuslikku lisateavet – näiteks ainete puhul, mis on keskkonnas juba olemas (kas looduslikult või loomatervishoius või mõnes muus valdkonnas kasutamise tulemusena). Sellised andmed võivad aidata teha kindlaks taustsisalduse, millele vastava ainekogusega võivad tarbijad juba olla kokku puutunud. Kõnealuste andmete olemasolul – olgu need ametlikku jääkide seiret tegevate asutuste avaldatud tulemused või akadeemiliste või muude teadusuuringute andmed – kuuluvad need esitamisele.
- III.5. **Jääkide tuvastamise meetod**
- III.5.1. Esitatakse jäägiuuringutes markerjäägi kvantifitseerimiseks kasutatud analüüsimeetodi valideerimise aruanne. Valideerimisega tõendatakse, et asjaomane analüüsimeetod vastab asjakohaste tõhususnäitajate suhtes kohaldatavatele kriteeriumidele. Järgitakse konkreetseid analüüsimeetodite valideerimise suuniseid, mis on esitatud dokumendis VICH GL49.
- III.5.2. Analüüsimeetodid esitatakse vähemalt nende toidukaupade ja liikide kohta, mille puhul on nõutav jääkide piirnorm.
- III.5.3. Kinnitatakse standardite olemasolu ja esitatakse kontaktandmed, et võimaldada vajaduse korral teabevahetust ELi esindajate ja riikliku referentlabori töötajate ning ettevõtte esindajate vahel.
- III.5.4. Kõiki kõrvalekaldeid eespool kirjeldatud nõuetest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- III.5.5. Hinnatakse analüüsimeetodi vastavust dokumendile VICH GL49 ja eespool käsitletud lisanõuetele. Peale selle konsulteerib amet olemasolevate meetodite sobivuse ja valideerimisandmete piisavuse suhtes asjaomast liiki ainete jääkide kontrolliga tegeleva Euroopa referentlaboriga.

- III.5.6. Pärast ameti arvamuse esitamist võib valideerimisandmeid jagada teiste ELi ja riiklike referentlaboritega, et hõlbustada asjakohaste meetodite väljatöötamist nendes asutustes.
- III.6. **Võimalik mõju tööstuslikul toidutöötlemisel kasutatavatele mikroorganismidele**
- III.6.1. Jääkide hindamine hõlmab mikrobioloogiliselt aktiivsetest jääkidest tuleneva tööstuslikul toidutöötlemisel, eriti piimatoodete valmistamisel kasutatavatele mikroorganismidele avalduva võimaliku mõju hindamist.
- III.6.2. Neid andmeid kasutatakse sellise jääkide sisalduse kindlakstegemiseks, mille puhul mõju starterkultuuridele puudub. Seda võetakse arvesse jääkide piirnormide kindlaksmääramisel, et tagada, et asjaomased toidukaubad (st piim) ei sisalda jääke kontsentratsioonis, mille puhul täheldatakse mõju piimatoodete starterkultuuridele.
- III.6.3. Tehtavate uuringute puhul järgitakse ameti suuniseid mikroobivastastest ainetest tuleneva piimatoodete starterkultuuridele avalduva mõju hindamise kohta <sup>(1)</sup>.
- III.6.4. Kõiki kõrvalekaldeid kehtestatud suunistest põhjendatakse ja kirjeldatakse nende mõju.
- III.6.5. Tööstuslikul toidutöötlemisel kasutatavatele mikroorganismidele avalduva mõju uuringute tegemata jätmisel põhjendatakse andmete puudumist teaduslikult ja kirjeldatakse andmete puudumise mõju.
- III.7. **Muude ELi või rahvusvaheliste teadusasutuste saadud andmed**
- III.7.1. Kui jääke on asjakohaselt hinnanud mõni muu ELi või rahvusvaheline teadusasutus, näiteks Euroopa Toiduohutusamet, Euroopa Kemikaaliamet, JECFA või pestitsiidijääkide teemalistel FAO ja WHO ühisnõuupidamistel osalejad, tuuakse see välja ja esitatakse ka tehtud järeldused.

---

<sup>(1)</sup> „Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on dairy starter cultures“ („Suunised mikroobivastastest ainetest tuleneva piimatoodete starterkultuuridele avalduva mõju hindamise kohta“) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc)).

## II LISA

**Määruse (EÜ) nr 470/2009 artiklis 7 osutatud riskijuhtimiselaste soovitude metodoloogilised põhimõtted**

## I. JÄÄKIDE PIIRNORMIDE VÄLJATÖÖTAMINE

## I.1 Jääkide arvuliste piirnormide kindlaksmääramine

I.1.1 Kui vastavalt käesolevale määrusele peetakse asjakohaseks määrata kindlaks jääkide piirnormi arvuline väärtus, esitatakse jääkide piirnormi käsitlev soovitus üldjuhul allpool loetletud söödavate kudede kohta:

- muude imetajate kui sigade puhul: lihaskude, rasvkude, maks ja neerud;
- sigade ja kodulindude puhul: lihaskude, rasvkude ja nahk loomulikes proportsioonides, maks ja neerud;
- kalade puhul: lihaskude ja nahk loomulikes proportsioonides;
- kui ainet kavatakse kasutada piima, mune või mett tootva liigi puhul, esitatakse jääkide piirnormi käsitlev soovitus võimaluse korral alati vastavalt piima, munade ja/või mee kohta. Nagu kudedegi puhul, põhinevad piima, munade ja mee kohta esitatavad jääkide piirnormi käsitlevad soovitusel andmetel, mis kajastavad jääkide sisalduse vähenemist nendes toidukaupades. Selliste andmete puudumisel võidakse pidada vajalikuks jätta aktsepteeritava päevadoosi teatav osa kasutamata ja reserveerida see nende kaupade puhul jääkide piirnormide kehtestamiseks tulevikus (punkt II.5).

I.1.2. Jääkide piirnormi kindlaksmääramisel võetakse arvesse järgmisi aspekte:

- aktsepteeritav päevadoos (või alternatiivne piirmäär) – jääkide piirnorm soovitatakse kehtestada tasemel, mille puhul on tagatud, et tarbija kokkupuude asjaomaste jääkidega on väiksem kui aktsepteeritav päevadoos;
- kavandatud markerjääk;
- markerjäägi sisalduse ja jääkide üldsisalduse suhe;
- jääkide jaotus söödavate kudede lõikes – eri söödavate kudede puhul kavandatud individuaalsed jääkide piirnormid peavad kajastama jääkide jaotust asjaomaste kudede lõikes. Juhtudel, kus jääkide sisaldus koes langeb kiiresti allapoole analüüsimeetodi määramispiiri (analüüsitava aine väiksem mõõdetud sisaldus, millest suuremal sisaldusel on võimalik ainet teatud kindla mõõdetäpsuse ja kordustäpsusega tuvastada), ei ole võimalik määrata kindlaks jääkide piirnorme, mis kajastaksid jääkide jaotust kudede lõikes. Sellisel juhul võetakse jääkide seirel kasutatavaks jääkide piirnormiks kahekordne määramispiir. Võimaluse korral valitakse jääkide seireks kude, milles jääkide piirnorm kindlaks määrati, kusjuures võetakse arvesse jääkide jaotust kudede lõikes;
- tarbija summaarne kokkupuude jääkidega – tõendatakse, et see on sisalduse vähenemise uuringutes täheldatud jääkide sisaldusest lähtuvalt ja standardse toidukorvi kasutamisel (vt allpool) väiksem kui aktsepteeritav päevadoos.

I.1.3. Jääkide piirnormide kindlaksmääramisel eeldatakse, et tarbija sööb iga päev ära standardsele toidukorvile vastava koguse loomseid tooteid. Tarbijaohutuse tagamiseks veendutakse, et jääkide üldsisaldus standardses toidukorvis jääb allapoole aktsepteeritava päevadoosi väärtust.

Standardne toidukorv koosneb allpool tabelis nimetatud kogustes esinevatest järgmistest toidukaupadest.

Imetajad		Kodulinnud		Kalad		Mesilased	
Lihaskude	0,300 kg	Lihaskude	0,300 kg	Lihaskude ja nahk loomulikes proportsioonides	0,300 kg	Mesi	0,020 kg
Rasvkude	0,050 kg (!)	Rasvkude ja nahk loomulikes proportsioonides	0,090 kg				

Imetajad		Kodulinnud		Kalad		Mesilased	
Maks	0,100 kg	Maks	0,100 kg				
Neerud	0,050 kg	Neerud	0,010 kg				
Piim	1,500 kg	Munad	0,100 kg				

(<sup>1</sup>) Sigade puhul rasvkude ja nahk loomulikes proportsioonides.

- I.1.4. Jääkide sisalduse vähenemise andmete põhjal arvutatakse jääkide üldsisaldus standardses toidukorvis; seejuures lähtutakse jääkide sisalduse vähenemise kõvera igas ajapunktis täheldatud jääkide sisaldusest ning tehakse kindlaks ajapunkt, kus jääkide üldsisaldus langeb allapoole aktsepteeritava päevadoosi väärtust. Kui aktsepteeritava päevadoos on kasutatav täies mahus, käsitatakse kõnealuseid jääkide sisalduse väärtusi pärast vajadusel ülespoole ümardamist (kudede puhul tavaliselt väärtusega 50 µg/kg jaguva lähima väärtuseni) jääkide võimalike piirnormidena. Võetakse arvesse ka II jaos punktides 1–7 loetletud tegureid ning vajaduse korral (näiteks kui aktsepteeritava päevadoos ei ole kasutatav täies mahus) kasutatakse jääkide piirnormide kindlaksmääramise lähtealusena jääkide sisalduse vähenemise kõvera järgnevat ajapunkti.
- I.1.5. Pärast jääkide piirnormide kindlaksmääramist arvutatakse jääkide teoreetiline maksimaalne päevadoos, mille puhul võetakse aluseks standardne toidukorv ja eeldatakse, et jääkide sisaldus kõikides asjaomastes toidukaupades on võrdne jääkide vastava kavandatud piirnormiga. Teoreetilise maksimaalse päevadoosi leidmiseks summeeritakse kõikides kudedes kindlaks tehtud jääkidega kokkupuute määrad, mille arvutamiseks kasutatakse järgmist valemit:

Jääkide kogus söödava koe või toote kohta = (jääkide kavandatud piirnorm asjaomase koe või toote puhul × koe või toote päevane tarbitav kogus) ÷ markerisisalduse ja jääkide üldsisalduse suhtarv asjaomases koes või tootes.

## I.2. Ained, mille puhul jääkide piirnormi ei nõuta

- I.2.1. Jääkide piirnormi nõudest loobumist võib soovitada juhul, kui on selge, et jääkide arvilise piirnormi kindlaksmääramine ei ole tarbija kaitsmiseks vajalik. Jääkide piirnormi nõudest loobumise soovitamiseks peab tarbija kokkupuude jääkidega alati jääma ohutule tasemele (allapoole aktsepteeritava päevadoosi väärtust või alternatiivset piirmäära).
- I.2.2. Piirnormi nõudest loobumist võib kaaluda ainete puhul, mis vastavad ühele või mitmele allpool esitatud kriteeriumile. Tuleb siiski märkida, et ühele või mitmele kõnealusele kriteeriumile vastavus ei tähenda automaatselt, et asjaomase aine puhul soovitataks piirnormi nõudest loobuda. Enne otsuse tegemist hinnatakse iga konkreetse aine puhul täielikult kuuluvust mõnesse järgmistest kategooriatest:
- endogeensed ained, eriti kui kokkupuude jääkidega moodustab üksnes väikese osa üldisest ainega kokkupuutest;
  - ained, mis on inimese ja loomade jaoks asendamatud toitained ja nende toidu tavapärase osa;
  - ained, mille puhul ei ole tuvastatud bioloogiliselt olulist farmakoloogilist toimet;
  - ained, mis on pärast suukaudset manustamist tõendatult vähemürgised;
  - ained, mis seedekulglas või paiksel (nt naha või silmade kaudu) manustamisel ei absorbeeru või absorbeeruvad vähe;
  - kiiresti ja ulatuslikult detoksifitseeritavad või eritatavad ained;
  - ained, mille puhul on tõendatud, et neist ei teki ravitud loomadelt pärit toidus tuvastatavaid jääke.
- I.2.3. Mõnel juhul võib piirnormi nõudest loobumise soovitus hõlmata aine kasutamise piirangut (näiteks võidakse soovitada kehtestada piirang „üksnes nahal kasutamiseks“ juhul, kui on selge, et nahal kasutamise korral ei teki kahjulikke jääke, kuid aine muul viisil manustamisel ei saa selliste jääkide esinemise võimalust välistada).

## II. ALTERNATIIVSETE RAVIMITE KÄTTESAADAVUS JA MUUD ÕIGUSPÄRASED TEGURID

### II.1. Alternatiivsete ravimite kättesaadavus

Juhtudel, kus alternatiivse ravi praktilised võimalused puuduvad, võib võtta asjakohase tegurina arvesse aine kasutamise vajadust seoses sihtloomade tarbetute kannatuste ärahoidmise või neid ravivate isikute ohutuse tagamisega. Sellistest kaalutlustest lähtuvalt võib kooskõlas ameti dokumendis „Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market“<sup>(1)</sup> esitatud soovitusetega olla põhjendatud andmekogumi aktsepteerimine vähendatud mahuks. Kõnealuseid tegureid võib kaaluda ka seoses vajadusega määrata jääkide piirnormid kindlaks tasemel, mis võimaldab töötada välja ravimi, mille puhul Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2001/82/EÜ<sup>(2)</sup> esitatud määratluse kohane keeluaeg on mõistliku pikkusega.

### II.2. Toidu ja sööda tootmise tehnoloogilised aspektid

II.2.1. Vajaduse korral võetakse arvesse võimalust, et mikrobioloogiliselt aktiivsed jäägid mõjutavad tööstuslikul toidutöötlemisel kasutatavaid mikroorganisme, eriti piimatoodete valmistamise puhul.

II.2.2. Selle küsimusega tegelemisel võetakse arvesse katseid käsitlevat teavet, mida on üksikasjalikult kirjeldatud I lisa punktis III.6.

II.2.3. Soovitatavad jääkide piirnormid määratakse kindlaks tasemel, mille juures on tagatud toidu töötlemisele (nt piimatoodete starterkultuuridele) kahjuliku mõju puudumine.

### II.3. Kontrolli teostatavus

II.3.1. Mõne aine puhul, mille jääkide arvuliste piirnormide kindlaksmääramine ei ole otstarbekas (näiteks loomsetes saadustes looduslikult esineda võivate ainete puhul), kaalutakse jäägikontrolli teostatavust iga juhtumi puhul eraldi. Selle üle otsustamisel lähtutakse tarbijale avalduva võimaliku ohu kaalutlusest.

II.3.2. Juhtudel, kus aeg, mis kulub jääkide sisalduse vähenemiseks soovitava jääkide piirnormini, võib ühte (või mitut) liiki kudede puhul olla pikem kui teist liiki kudede puhul, soovitakse terve rümba olemasolul valida jääkide seireks koed, milles jääkide sisalduse vähenemine jääkide piirnormini on kõige aeglasem, kuna jääkide piirnormile vastavus sellises koes viitab jääkide piirnormile vastavusele ka muudes kudedes. See on eriti tõenäoline juhtudel, kus ühe või mitme koe puhul on kõikides ajapunktides täheldatud väikest jääkide sisaldust ning sellest tulenevalt põhineb soovitatav jääkide piirnorm sellise koe või selliste kudede puhul analüüsimeetodi määramispiiril.

### II.4. Ainete veterinaarravimis kasutamine ja kasutustingimused, veterinaarravimite ja biotsiidide kasutamise hea tava, väärkasutuse või ebaseadusliku kasutuse tõenäosus ning muud asjakohased tegurid

II.4.1. Ainete puhul, mida kavatakse kasutada piima või mune tootvatel liikidel, kaalutakse võimalust esitada soovitus jääkide piirnormi kohta nendes kaupades. Kui ohutuskaalutlused ei võimalda piima või mune puhul esitada soovitus jääkide piirnormi kohta, lisatakse märkus, et ainet võib kasutada üksnes loomadel, kellelt ei saada inimtoiduks ette nähtud piima ega mune.

II.4.2. Vajaduse korral kaalutakse aine kasutamise piirangute soovitamist. Näiteks kui esitatud jäägiandmed on seotud üksnes aine kasutamisega nahal ja on kahtlus, et jääkide sisaldus loomsetes toidus oleks mõne muu manustamisviisi kasutamisel oluliselt suurem, kaalutakse soovitus esitamist aine kasutamiseks üksnes nahal.

II.4.3. Kui jääkide piirnormide kindlaksmääramine võib suurendada aine väärkasutuse või ebaseadusliku kasutuse tõenäosust (näiteks seoses selle kasutamisega kasvustimulaatorina), lisatakse sellekohane selgesõnaline märkus. Samuti võib asjaomase märkuse lisada juhul, kui jääkide piirnormide kindlaksmääramine võib soodustada hea tava rakendamist ja piirata väärkasutust või ebaseaduslikku kasutust.

<sup>(1)</sup> Väheolulise kasutusala või vähemtähtsatele liikidele ette nähtud/piiratud turuga veterinaarravimite ohutuse ja jääkidega seotud andmenõuded ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1).



II.4.4. Iga juhtumi puhul võib eraldi kaaluda muidki tegureid, kui on olemas tõendid selle kohta, et farmakoloogilise toimeaine kasutamise kaasnep teatav konkreetne asjakohane probleem. Vastavalt üldpõhimõttele ei võeta jääkide piirnormidega seotud hindamisel arvesse toidu töötlemise (eelkõige kuumtöötlemise) mõju jääkidele. Ent kui on olemas andmed selle kohta, et toidu töötlemine eeldatavalt suurendab asjaomaste jääkide sisaldust, kaalutakse selle võimalikku mõju tarbijate tervisele.

## II.5. Aktsepteeritava päevadoosi teatava osa kasutamata jätmise vajadus

II.5.1. Tulenevalt sellest, et aine tulevast kasutamist muudel liikidel ei ole võimalik täie kindlusega ette näha ning veterinaarravimite kättesaadavust soovitakse üldpõhimõtte kohaselt parandada, võetakse arvesse, et piisav osa aktsepteeritavast päevadoosist tuleb jätta kasutamata, välja arvatud juhul, kui kavandatud jääkide piirnormid hõlmavad kõiki standardses toidukorvis sisalduvaid toidukaupu.

II.5.2. Jääkide piirnormide kohaldamisel keskendutakse tavaliselt kudedele, ent arvesse tuleb võtta ka nende võimalikku tulevast kasutamist piima, munade ja mee puhul. Üldjuhul reserveeritakse teatav osa aktsepteeritavast päevadoosist tulevikus kasutamiseks ja olukord, kus jääkide piirnormidega on ära kasutatud kogu aktsepteeritav päevadoos, on vastuvõetav üksnes erandjuhul.

II.5.3. Aktsepteeritava päevadoosi teatava osa kasutamata jätmise vajaduse kaalumisel võetakse arvesse mitut ainespetsiifilist tegurit, sealhulgas järgmisi tegureid:

- a) teave seoses aine tõenäolise kasulikkusega muudel liikidel (nt näidustus algse liigi puhul, toimemehhanism, aine teadaolev mürgisus eri liikidele);
- b) füüsikalise-keemilised ja farmakokineetikaandmed, mille alusel võib olla võimalik teha järeldusi aine piimas, munades või mees esinemise tõenäosuse kohta;
- c) teave selle kohta, kas aine ettenähtud viisil kasutamiseks on vaja määrata kindlaks jääkide piirnormid, millega kasutatakse ära peaaegu kogu aktsepteeritav päevadoos, ning kas teatavatest konkreetsetest kaalutlustest (näiteks saadavusega seotud probleemidest) lähtuvalt on põhjendatud jääkide selliste piirnormide soovimine, mis piiraksid aine edasiarendamist tulevikus;
- d) kaalutlused seoses aine olemasolevate kasutusalaadega väljaspool veterinaarmeditsiini ja sellisest kasutusest tuleneda võiva tarbija kokkupuutega (kirjeldatud punktis II.6).

## II.6. Kokkupuude muude allikate kaudu (summaarne kokkupuude kahesuguse kasutusega ainetega)

II.6.1. Selle tagamiseks, et tarbija kokkupuute puhul võetakse arvesse aine kõiki allikaid, lähtutakse tarbija kokkupuute hindamisel aine kõikidest teadaolevatest kasutusalaadest. Kavandatud jääkide piirnormid määratakse kindlaks tasemel, millega tagatakse, et jääkide üldsisaldus kõikide tõenäoliselt tarbitavate aine allikate lõikes ei ületa aktsepteeritavat päevadoosi.

II.6.2. Ainete puhul, mida kasutatakse ka taimekaitsevahendina, nähakse ette, et veterinaarmeditsiinis kasutamiseks võib reserveerida üldise suunisväärtusena 45 % aktsepteeritavast päevadoosist.

II.6.3. Kui kehtiv pestitsiidina kasutamise luba seda võimaldab ja on olemas piisavalt andmeid taimekaitsevahendina kasutamisest tuleneva kokkupuute kohta, võib olla võimalik jätta veterinaarmeditsiinis kasutamiseks aktsepteeritavast päevadoosist suurema osa ilma seda ületamata. Kasutada oleva aktsepteeritava päevadoosi osa kindlakstegemiseks võetakse arvesse asjaomase taimekaitsevahendi puhul heaks kiidetud jääkide piirnormi.

II.6.4. Kuna söödavas koos esinevate jääkide piirnormi kindlaksmääramiseks kasutatakse taimekaitsevahendite ja veterinaarravimite puhul eri meetodeid, tuleb kõnealuste eri meetodite alusel kindlaks tehtud hinnangulise kokkupuuteriski määrade liitmisel olla ettevaatlik.

II.6.5. Kahesuguse kasutusega ainete puhul, mida kasutatakse loomakasvatuses biotsiidina, järgitakse veterinaarravimite komitee suuniseid biotsiididega seotud riski kirjeldamise ja jääkide piirnormide hindamise kohta <sup>(1)</sup>.

II.6.6. Söödalisandite kohta teabe saamiseks kontrollitakse Euroopa Liidu söödalisandiregistrist, kas ainet on lubatud kasutada loomasöödas. Selliste ainete hindamisel konsulteeritakse Euroopa Toiduohutusametiga.

<sup>(1)</sup> Riski kirjeldamine ja jääkide piirnormide hindamine biotsiidide puhul ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)).

## II.7. Jägid süstekohas

- II.7.1. Lihaskoe puhul määratakse jääkide piirnorm kindlaks tasemel, mis vastab jäägiseire andmetele süstekohast erineva lihaskoe osa kohta, kuna tarbija tarbib tavapäraselt just sellist lihaskude ja üksnes harva süstekoha lihaskude.
- II.7.2. Selliste süstitavate ainete puhul, mille jääkide sisalduse vähenemine süstekohas on lihaskoe puhul kindlaks määratud jääkide piirnormiga võrreldes nii aeglane, et see tooks kaasa pikendatud (takistava) keeluaaja, kehtestab amet ka süstekoha jääkide võrdlusväärtuse. Süstekoha jääkide võrdlusväärtus määratakse kindlaks tasemel, millega tagatakse, et tõenäolise keeluaaja lõppedes sisaldab standardne toidukorv, milles on ka 300 g süstekoha lihaskude, aktsepteeritavast päevadoosist väiksemas koguses jääke.
- II.7.3. Süstekoha jääkide võrdlusväärtust ei avaldata määruse (EL) nr 37/2010 lisas; see esitatakse üksnes jääkide piirnorme käsitlevas Euroopa avalikus hindamisaruandes ja seda kasutatakse asjaomase veterinaarravimiga seotud keeluaaja kindlaksmääramisel.

## III. JÄÄKIDE PIIRNORMIDE VÕIMALIKU EKSTRAPOLEERIMISE KAALUTLUSED

- III.1. Jääkide piirnormide ekstrapoleerimist kaalutakse kooskõlas komisjoni määruses (EL) 2017/880<sup>(1)</sup> sätestatud nõuetega.
- III.2. Kui on olemas andmed, mis võivad ekstrapoleerimise kaalumisel kasulikuks osutada, esitatakse need toimiku osana.

---

<sup>(1)</sup> Komisjoni 23. mai 2017. aasta määrus (EL) 2017/880, milles sätestatakse kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusega (EÜ) nr 470/2009 eeskirjad teatavas toiduaines esineva farmakoloogilise toimeaine suhtes kehtestatud jääkide piirnormi kasutamise kohta sama liigi loomadelt saadud mõne muu toiduaine puhul ning ühe või mitme liigi jaoks kehtestatud farmakoloogilise toimeaine jääkide piirnormi kasutamise kohta muude liikide puhul (ELT L 135, 24.5.2017, lk 1).