

UREDBA KOMISIJE (EU) 2018/782**od 29. svibnja 2018.****o utvrđivanju metodoloških načela za procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom iz Uredbe (EZ) br. 470/2009****(Tekst značajan za EGP)**

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o propisivanju postupaka Zajednice za određivanje najvećih dopuštenih količina rezidua farmakološki djelatnih tvari u hrani životinjskog podrijetla, o stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2377/90 i o izmjeni Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća ⁽¹⁾, a posebno njezin članak 13. stavak 2. točku (a),

budući da:

- (1) Uredbom (EZ) br. 470/2009 propisano je da, osim u slučajevima u kojima se primjenjuje postupak Codexa Alimentarius, svaka je farmakološki aktivna tvar koja se namjerava koristiti u Uniji u veterinarsko-medicinskim proizvodima koji se trebaju primijeniti na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane predmet mišljenja koje izdaje Europska agencija za lijekove („Agencija”) o najvećim dopuštenim količinama rezidua („NDK”) farmakološki aktivnih tvari koje se upotrebljavaju ili su namijenjeni uporabi u veterinarsko-medicinskim proizvodima. Mišljenje Agencije trebalo bi se sastojati od znanstvene procjene rizika i preporuka za upravljanje rizikom.
- (2) Uredbom (EZ) br. 470/2009 Komisija se ovlašćuje za donošenje mjera kojima se utvrđuju metodološka načela za procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom u pogledu određivanja NDK-a farmakološki aktivnih tvari.
- (3) Kako bi se jamčila pravna sigurnost, jasnoća i predvidljivost postupka određivanja NDK-a, primjereno je da se ovom Uredbom odrede kriteriji prema kojima će Agencija ocjenjivati zahtjeve.
- (4) Metodološkim načelima za procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom trebala bi se osigurati visoka razina zaštite zdravlja ljudi te istodobno spriječiti negativni utjecaj nedostatka odgovarajućih veterinarsko-medicinskih proizvoda na zdravlje ljudi, zdravlje životinja i dobrobit životinja.
- (5) Uzimajući u obzir zahtjeve utvrđene člankom 6. Uredbe (EZ) br. 470/2009, ovom bi se Uredbom trebala utvrditi detaljna pravila za dio mišljenja Agencije koji se odnosi na metodološka načela za znanstvenu procjenu rizika.
- (6) Uzimajući u obzir zahtjeve utvrđene člankom 7. Uredbe (EZ) br. 470/2009, ovom bi se Uredbom trebala utvrditi detaljna pravila za dio mišljenja Agencije koji se odnosi na metodološka načela za preporuke za upravljanje rizikom. Agencija je u preporukama za upravljanje rizikom obvezna razmotriti i dostupnost alternativnih tvari i drugih opravdanih čimbenika kao što su tehnologija u proizvodnji hrane i hrane za životinje ili izvedivost kontrola. Stoga je primjereno utvrditi pravila povezana s tim zahtjevom.
- (7) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Stalnog odbora za veterinarsko-medicinske proizvode,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

*Članak 1.***Predmet**

1. Ovom se Uredbom utvrđuju metodološka načela za znanstvenu procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom iz članaka 6. i 7. Uredbe (EZ) br. 470/2009 koja će Agencija primjenjivati u sastavljanju mišljenja o najvećim dopuštenim količinama rezidua farmakološki aktivnih tvari koje mogu biti dozvoljene u hrani životinjskog podrijetla u skladu s tom uredbom.

⁽¹⁾ SL L 152, 16.6.2009., str. 11.

2. Metodološka načela za znanstvenu procjenu rizika utvrđena su u Prilogu I.
3. Metodološka načela za preporuke za upravljanje rizikom utvrđena su u Prilogu II.

Članak 2.

Definicije

Za potrebe ove Uredbe, uz definicije utvrđene u Uredbi (EZ) br. 470/2009, primjenjuju se sljedeće definicije:

- „glavni metaboliti” metaboliti su u koncentraciji ≥ 100 $\mu\text{g/kg}$ odnosno ≥ 10 % ukupne količine rezidua u uzorku uzetom od ciljane životinjske vrste u studiji metabolizma,
- „marker rezidua” reziduom je za čiju je koncentraciju poznato da je u odnosu s koncentracijom ukupnog rezidua u jestivom tkivu,
- „mljekarske starter kulture” pripremljene su kulture mikroorganizama koje se upotrebljavaju u proizvodnji različitih mliječnih proizvoda uključujući maslac, sir, jogurt i fermentirano mlijeko.

Članak 3.

Stupanje na snagu

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 29. svibnja 2018.

Za Komisiju
Predsjednik
Jean-Claude JUNCKER

PRILOG I.

Metodološka načela za znanstvenu procjenu rizika iz članka 6. Uredbe (EZ) br. 470/2009

- I. OPĆA NAČELA
- I.1. Ispitivanja neškodljivosti i rezidua radi utvrđivanja najveće dopuštene količine rezidua („NDK”) provode se u skladu s odredbama povezanim s dobrom laboratorijskom praksom („DLP”) kako je utvrđeno u Direktivi 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ⁽¹⁾.
- Ako su dostupni podaci koji nisu nastali u uvjetima DLP-a, razmatra se njihov mogući učinak.
- I.2. Upotreba životinja za pokuse u ispitivanjima neškodljivosti i rezidua mora biti u skladu s Direktivom 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća ⁽²⁾.
- I.3. U dokumentima predstavljenima u vezi s ispitivanjima neškodljivosti i rezidua navodi se laboratorij u kojem je obavljeno ispitivanje te dokumentacija mora biti potpisana i datirana. Sažeci svih ispitivanja koji nisu popraćeni izvornim podacima ne prihvaćaju se kao valjana dokumentacija.
- U izvješćima o ispitivanju moraju se jasno navesti plan, metode i postupak provedbe ispitivanja, ime i kvalifikacije ispitivača, mjesto i vrijeme provedbe ispitivanja. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reproducirati, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Za sve kratice i kodove, neovisno o tome jesu li međunarodno prihvaćeni, navodi se objašnjenje.
- I.4. Gdje je to primjenjivo, svi zapaženi rezultati iz dostavljenih izvješća o ispitivanjima procjenjuju se odgovarajućom statističkom metodom te se o njima raspravlja u vezi s ostalim dostupnim ispitivanjima. Rezultati svih ispitivanja predstavljaju se u obliku koji olakšava njihov pregled.
- I.5. Izvješća o ispitivanju uključuju sljedeće informacije (gdje je to primjenjivo):
- (a) kemijsku identifikacijsku oznaku ispitivane farmakološki aktivne tvari, uključujući omjer izomera i enantiomera, ako je to primjenjivo;
 - (b) čistoću ispitivane tvari;
 - (c) sastav primijenjenog lijeka i metodu pripreme doze;
 - (d) stabilnost, uključujući stabilnost u sredstvu i hrani za životinje, kad se tako primjenjuje;
 - (e) način primjene doze (doza [izražena kao mg/kg tjelesne težine], učestalost doziranja i trajanje liječenja);
 - (f) za primjenu ispitivane tvari, osim u hrani ili vodi za piće: karakteristike sredstva, uključujući toksikološke karakteristike;
 - (g) vrstu, soj i izvor upotrijebljenih ispitivanih životinja, upotrebu životinja bez specifičnog patogena, spol životinja na koje se primjenjuje doza, dob životinja na početku doziranja, broj životinja na koje se primjenjuje doza;
 - (h) razine doze te put i učestalost primjene (s dozom izraženom u mg/kg tjelesne težine/dnevno), razdoblje ispitivanja, praćene parametre, učestalost zapažanja; uvjete uzgoja životinja uključujući okolišne uvjete, unos vode i hrane (posebice za lijekove koji se primjenjuju u vodi za piće i/ili hrani za životinje);
 - (i) vremenske točke uzorkovanja;
 - (j) opis toksičnih znakova, uključujući vrijeme pojave, stupanj i trajanje (za ispitivanja neškodljivosti), kad je to primjenjivo;

⁽¹⁾ Direktiva 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 11. veljače 2004. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi s primjenom načela dobre laboratorijske prakse i provjeri njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari (SL L 50, 20.2.2004., str. 44.).

⁽²⁾ Direktiva 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 22. rujna 2010. o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (SL L 276, 20.10.2010., str. 33.).

- (k) rezultate kliničkih zapažanja, makroskopske obdukcije, histopatologije i svih ostalih ispitivanih parametara (za ispitivanja neškodljivosti), kad je to primjenjivo;
 - (l) kad je to primjenjivo, procjenu razine bez zapaženog (štetnog) učinka („NO(A)EL”) ili razine najnižeg zapaženog (štetnog) učinka („LO(A)EL”) ili niže granice referentne doze („BMDL”) (za ispitivanja neškodljivosti);
 - (m) masu životinja na koje je primijenjena doza;
 - (n) proizvodnju mlijeka i jaja (ako je to primjenjivo);
 - (o) specifično djelovanje i radioaktivnu čistoću obilježenih tvari (za ispitivanja rezidua);
 - (p) prikupljanje uzorka, veličinu uzorka i pohranjivanje uzorka;
 - (q) analitičke metode: potpun opis postupka, uključujući pripremu analitičkih uzoraka, instrumenata i podataka iz standarda, kontrolna tkiva, fortificirana tkiva i tkiva s nastalim reziduom; navode se podaci o vrednovanju analitičke metode, uključujući granicu otkrivanja, granicu kvantifikacije, linearnost u relevantnom rasponu koncentracija i oko njega, stabilnost, točnost, preciznost i podložnost interferencijama;
 - (r) izvorne podatke svih rezultata istraživanja, uključujući rezultate analitičke metode primijenjene za utvrđivanje rezidua u jestivim tkivima ili proizvodima; metode izračuna.
- I.6. Biološke tvari osim onih utvrđenih u članku 1. stavku 2. točki (a) Uredbe (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća ⁽¹⁾:
- (a) podliježu uobičajenom NDK-u ako je biološka tvar nalik kemikaliji u mjeri u kojoj se može proizvesti kemijskom sintezom te stoga izaziva sličnu zabrinutost zbog kemijskih tvari te se može očekivati da će ostaviti rezidue jednako kao i kemijske tvari (npr. citokini, hormoni);
 - (b) procjenjuju se posebno za svaki slučaj kad biološka tvar nije nalik kemikaliji u mjeri u kojoj je složenija od kemijski sintetiziranih farmakološki aktivnih tvari te stoga može sadržavati višestruke kemijske tipove čiji rezidui općenito mogu biti stanice, aminokiseline, ugljikohidrati, nukleinske kiseline i produkti njihove razgradnje.
- I.7. Za biološke tvari koje nisu nalik kemikalijama potrebno je pripremiti izvješće u kojem se opisuje znanstveni temelj zahtjeva o tome je li potrebna procjena cjelokupnog NDK-a i koje je dopunjeno sljedećim informacijama:
- (a) prirodom biološke tvari (npr. stanica, tkivo, živi ili ubijeni organizam) te usporedbom sa sličnim biološkim tvarima za koje se zna da su im potrošači rutinski izloženi;
 - (b) opisom mehanizma djelovanja koji je u temelju terapijskog učinka tvari te, ako su dostupne, informacijama o njegovoj moći;
 - (c) sudbinom tvari u liječenim životinjama (tj. jesu li bioraspoložive, očekuju li se rezidui u prehrambenim proizvodima);
 - (d) svim mogućim djelovanjima tvari u ljudskim crijevima (jesu li rezidui neaktivni ili imaju lokalne učinke);
 - (e) sustavnom dostupnosti rezidua nakon što potrošači unesu rezidue, uz procjenu izloženosti potrošača u najgorem slučaju.

Prethodno navedene informacije procjenjuju se u skladu sa smjernicama koje je objavila Europska agencija za lijekove („Agencija”) kako bi se utvrdilo je li potrebno procijeniti NDK. Agencija objavljuje popis bioloških tvari za koje se utvrdi da nije potrebna procjena NDK-a.

⁽¹⁾ Uredba (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o propisivanju postupaka Zajednice za određivanje najvećih dopuštenih količina rezidua farmakološki djelatnih tvari u hrani životinjskog podrijetla, o stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2377/90 i o izmjeni Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 152, 16.6.2009., str. 11.).

- I.8. Količina podataka koje treba predati uz zahtjev za NDK za tvar za upotrebu u manje zastupljenim vrstama ili za manje upotrebe mogu se u određenim aspektima smanjiti u usporedbi sa zahtjevima za tvar koja ne pripada toj kategoriji. Procjena se provodi na temelju zahtjeva u pogledu podataka koji su utvrđeni u dokumentu Agencije „Smjernice o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduu za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS)/ograničenom tržištu” (1).
- I.9. Opća načela za izvođenje NDK-a za biocidne tvari koje se koriste u uzgoju životinja propisana člankom 10. Uredbe (EZ) br. 470/2009 jednaka su kao i za veterinarsko-medicinske proizvode.
- II. DOSJE O NEŠKODLJIVOSTI
- II.1. Za procjenu NDK-a za tvari koje se prethodno nisu upotrebljavale u vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane potreban je cjelovit paket podataka o neškodljivosti, kako je opisano u ovom odjeljku.
- II.2. Ako su iz literature dostupni relevantni podaci visoke kvalitete u kojima su opisane sve pojedinosti ispitivanja, moguće je osloniti se na njih umjesto na izvješće o cjelokupnom ispitivanju koje zatraži podnositelj zahtjeva.
- II.3. Ako se podaci ne navedu za standardne krajnje točke, potrebno je navesti temeljito obrazloženje.
- II.4. **Detaljni i kritički sažetak**
- II.4.1. Potreban je detaljni i kritički sažetak dosjea o neškodljivosti.
- II.4.2. U detaljnom i kritičkom sažetku:
- (a) navodi se jasan stav o primjerenosti predstavljenih podataka u svjetlu trenutačnih znanstvenih saznanja;
 - (b) u uvodu se opisuje stvaran ili predložen uzorak upotrebe promatrane tvari u uzgoju životinja te se sažeto navode ostala iskustva s upotrebom te tvari;
 - (c) razmatra se u kojoj mjeri promatrana tvar ima sličnosti s ostalim poznatim tvarima koje mogu biti važne za procjenu;
 - (d) obuhvaćaju se svi standardni zahtjevi u pogledu podataka utvrđeni u Provedbenoj uredbi Komisije (EU) 2017/12 (2), navodi se kritička procjena dostupnih eksperimentalnih ispitivanja i tumačenje rezultata;
 - (e) nudi se znanstveno obrazloženje za izostavljanje bilo kojeg ispitivanja opisanog u ovom odjeljku;
 - (f) raspravlja se o zahtjevima za dodatna ispitivanja;
 - (g) opisuju se i objašnjavaju ključni nalazi svakog ispitivanja. Razmatraju se sljedeća pitanja: upotrijebljene vrste životinja, broj upotrijebljenih životinja, načini primjene, doze, trajanje liječenja, postignuta izloženost, odnos doze i odgovora, vrsta štetnih učinaka (njihova pojava i trajanje, njihova ovisnost o dozi i reverzibilnost te bilo kakve razlike povezane s vrstom ili spolom), poznate relevantne veze između strukture i djelovanja te relevantnost nalaza za ljude kao potrošače;
 - (h) obrazlaže se NO(A)EL, LO(A)EL ili BMDL koji su predloženi za svako ispitivanje;
 - (i) sažima se i raspravlja o relevantnoj znanstvenoj literaturi, uključujući izvješća o procjenama koje su provela druga znanstvena tijela (primjerice Europska agencija za sigurnost hrane („EFSA”), Europska agencija za kemikalije („ECHA”) i Zajednički stručni odbor Organizacije za hranu i poljoprivredu („FAO”)/Svjetske zdravstvene organizacije („WHO”) za prehrambene aditive („EFCA”). Ako se detaljno upućuje na objavljenu znanstvenu literaturu, u najvećoj mogućoj mjeri moraju se zadovoljiti zahtjevi utvrđeni u točki I.5.;

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

(2) Provedbena uredba Komisije (EU) 2017/12 od 6. siječnja 2017. o formi i sadržaju prijavi i zahtjeva za određivanje najvećih dopuštenih količina rezidua u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 4, 7.1.2017., str. 1.).

- (j) navode se informacije o kvaliteti serija ispitivane tvari upotrijebljene u ispitivanjima neškodljivosti. Naznačuje se svaka veza između nalaza i kvalitete ispitivanih tvari i/ili medicinskih proizvoda. Prema potrebi predstavlja se kritička procjena nečistoća prisutnih u aktivnom sastojku te se navode informacije o njihovim mogućim biološkim učincima. Raspravlja se o implikacijama bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu nečistoće između tvari upotrijebljene u ispitivanjima neškodljivosti i oblika koji će biti stavljen na tržište;
- (k) raspravlja se o statusu DLP-a dostavljenih izvješća o ispitivanju;
- (l) raspravlja se o mogućim nedostacima u planu i postupku provedbe ispitivanja i njihovoj dokumentaciji, upućujući na objavljene smjernice Agencije i ostale smjernice. Moraju se naglasiti sva odstupanja od primjenjivih smjernica te se mora raspraviti o učinku odstupanja i znanstveno ga obrazložiti;
- (m) komentira se upotreba eksperimentalnih životinja u ispitivanjima te jesu li ispitivanja provedena u skladu s Direktivom 2010/63/EU;
- (n) obrazlaže se odabir kritičnog NO(A)EL-a ili BMDL-a te derivacije prihvatljivog dnevnog unosa („ADI”), pri čemu se obrazlaže odabir faktora nesigurnosti. Ako ADI nije predložen ili ako je odabrana alternativna toksikološka referentna vrijednost, to se mora temeljito obrazložiti.

II.4.3. Prilozi detaljnom i kritičkom sažetku uključuju:

- (a) popis upućivanja – popis svih upućivanja navodi se u skladu s međunarodno prihvaćenim standardima. Sama upućivanja uključuju se u dokumentaciju;
- (b) izvješća o ispitivanju u tablicama – tablični sažeci izvješća o ispitivanju. Osim toga, u dokumentaciju se uključuje potpuni skup izvješća o ispitivanju.

II.5. **Točna identifikacija tvari za koju se podnosi zahtjev**

- II.5.1. Podaci pokazuju da je tvar točno identificirana i okarakterizirana kako bi se osiguralo da tvar koja se upotrebljava u ispitivanjima neškodljivosti odražava tvar koja će se upotrebljavati na terenu.
- II.5.2. Identificiraju se serije koje će se upotrijebiti u ispitivanjima neškodljivosti te se navode odgovarajuće specifikacije, uključujući čistoću (koncentracije nečistoća), omjere izomera i enantiomere, topivost i sve ostale čimbenike koji mogu utjecati na djelovanje.
- II.5.3. Informacije o kemijskim i fizikalno-kemijskim svojstvima tvari mogu omogućiti utvrđivanje zabrinjavajućih područja i/ili se ona mogu riješiti na temelju poznatih svojstava tvari sličnih kemijskih i fizikalno-kemijskih svojstava.

II.6. **Farmakologija**

II.6.1. *Farmakodinamika*

- II.6.1.1. Namjena je podataka iz farmakodinamičkih ispitivanja omogućiti identifikaciju i karakterizaciju načina/mehanizama djelovanja na kojima se temelje planirani terapijski učinci te oni sa štetnim učincima/nuspojavama. Ta se ispitivanja osmišljavaju posebno za svaki slučaj, uzimajući u obzir dostupne informacije u pogledu vjerojatnih farmakoloških djelovanja tvari.
- II.6.1.2. Posebna pozornost usmjerava se na farmakodinamičke učinke tvari do kojih može doći pri dozama nižima od onih koje su potrebne da bi se proizveli toksikološki učinci, pri čemu se razmatra potreba za izvođenjem farmakološkog ADI-ja.
- II.6.1.3. Ispitivanjima relevantnima za utvrđivanje farmakološkog ADI-ja utvrđuju se ili karakteriziraju način djelovanja i odnos doze i odgovora te se utvrđuje NOEL ili BMDL kad je to moguće te se ona upotrebljavaju kao početna točka iz koje se izvodi farmakološki ADI. Ako su dostupni odgovarajući podaci iz ispitivanja na ljudima (npr. za tvari s poviješću upotrebe u liječenju ljudi), oni su obično najkorisniji pri utvrđivanju farmakološkog NOEL-a ili BMDL-a. Slijede se smjernice o utvrđivanju farmakološkog ADI-ja ⁽¹⁾ koje je objavila Agencija.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Podaci o farmakodinamičkim učincima tvari:
- (a) omogućuju utvrđivanje/karakterizaciju načina/mehanizma djelovanja tvari;
 - (b) omogućuju karakterizaciju odnosa doze i odgovora za relevantne farmakološke krajnje točke;
 - (c) pružaju uvid u moguće toksične učinke tvari na temelju znanja o poznatim učincima ostalih tvari sa sličnim farmakodinamičkim svojstvima;
 - (d) pomažu u razumijevanju mehanizama na kojima se temelje štetni učinci zapaženi u toksikološkim ispitivanjima;
 - (e) u određenim slučajevima pružaju informacije o relevantnosti učinaka zapaženih u laboratorijskih životinja za ljude.
- II.6.1.5. Ako se ne pruže farmakodinamički podaci, njihova se odsutnost mora znanstveno obrazložiti te se mora raspraviti o učinku njihove odsutnosti.
- II.6.1.6. Ako se ne izvede farmakološki ADI, njegova se odsutnost mora znanstveno obrazložiti.
- II.6.2. *Farmakokinetika*
- II.6.2.1. Farmakokinetičkim ispitivanjima pružaju se informacije o apsorpciji tvari, njezinoj distribuciji i postojanosti u tkivima, njezinu metabolizmu i izlučivanju. Oralna primjena mora biti glavni način primjene u farmakokinetičkim ispitivanjima jer je to način na koji se i potrošači izlažu tvari.
- II.6.2.2. Metaboliti proizvedeni u laboratorijskim životinjskim vrstama uspoređuju se s onima koji su pronađeni u ciljnim životinjskim vrstama u skladu sa smjernicama navedenima u dokumentu naslovljenom Međunarodna suradnja u usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarsko-medicinskih proizvoda („VICH”) – VICH GL47: Ispitivanja za procjenu metabolizma i kinetike rezidua veterinarskih lijekova u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane: usporedna ispitivanja metabolizma laboratorijskih životinja ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Farmakokinetički podaci dobiveni iz ispitivanja na laboratorijskim životinjama upotrebljavaju se za modeliranje sudbine tvari koju ljudi unesu.
- II.6.2.4. Farmakokinetički podaci u laboratorijskih životinja primjenjuju se i kako bi se utvrdilo proizvode li se metaboliti koje će potrošači unositi putem proizvoda životinjskog podrijetla i u laboratorijskim životinjama upotrijebljenima za ispitivanje neškodljivosti. To je nužno kako bi se utvrdila relevantnost toksikoloških učinaka te NO(A)EL-ovi ili BMDL-ovi dobiveni u toksikološkim ispitivanjima. Ako laboratorijske životinje proizvode metabolite koji su jednaki onima koje proizvode životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, smatra se da su laboratorijske životinje automatski izložene metabolitima koje bi ljudi konzumirali. To se obično smatra dokazom da je neškodljivost metabolita primjereno procijenjena u toksikološkim ispitivanjima. Ako metaboliti koje proizvode ciljne životinjske vrste nisu proizvedeni u ispitivanjima na laboratorijskim životinjama, može postojati potreba za provedbom ispitivanja neškodljivosti s pomoću glavnog metabolita (ili više njih) proizvedenog u ciljnoj životinji.
- II.6.2.5. Farmakokinetički podaci mogu pomoći i u objašnjavanju neobičnih rezultata dobivenih u ispitivanjima toksičnosti, primjerice očiglednog nedostatka odgovora na dozu kad lijek nije dobro apsorbiran.
- II.6.3. *Toksikologija*
- II.6.3.1. *Opća načela*
- II.6.3.1.1. Ispitivanja na životinjama moraju se provoditi oralnom primjenom jer je to način na koji se potrošač izlaže tvari.
- II.6.3.1.2. Ispitivanja na životinjama provode se na laboratorijskim životinjama utvrđena soja za koji su dostupni povijesni podaci. Svaka tvar ispituje se u onim vrstama i sojevima životinja koji su najbolji model za učinke tvari u ljudima.

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

- II.6.3.1.3. Ispituje se aktivna tvar. Međutim, ako rezidui u hrani proizvedenoj od liječenih životinja uključuju znatne količine metabolita koji se ne proizvodi u laboratorijskim životinjskim vrstama, možda će trebati zasebno procijeniti toksičnost metabolita.
- II.6.3.1.4. Slijede se smjernice VICH GL33: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: opći pristup ispitivanju* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Toksičnost jedne doze, ako postoji
- II.6.3.2.1. Ispitivanja akutne toksičnosti mogu se provoditi zbog drugih razloga koji nisu procjena neškodljivosti za potrošače (npr. za procjenu neškodljivosti proizvoda za korisnike) ili zbog razloga o kojima je izvješteno u objavljenj literaturi. Izvješća o takvim ispitivanjima predaju se u okviru dosjea o neškodljivosti.
- II.6.3.2.2. Ako su dostupni, navode se podaci o akutnoj toksičnosti koji mogu pridonijeti cjelokupnoj slici toksikološkog profila tvari i mogu pokazati učinke na koje treba paziti u dugoročnijim ispitivanjima.
- II.6.3.3. Toksičnost ponovljene doze
- II.6.3.3.1. *Ispitivanje oralne toksičnosti ponovljene doze (90 dana)*
- II.6.3.3.1.1. Podaci iz ispitivanja oralne toksičnosti ponovljene doze (90 dana) navode se i za vrste glodavaca i vrste neglodavaca, zajedno s razlozima za izbor vrsta, uzimajući u obzir sve dostupno znanje o metabolizmu tvari u životinjama i ljudima.
- II.6.3.3.1.2. Podaci iz ispitivanja oralne toksičnosti ponovljene doze:
- (a) omogućuju procjenu funkcionalnih i morfoloških promjena zbog ponovljene primjene ispitivanih tvari te načina na koji su te promjene povezane s dozom;
 - (b) omogućuju utvrđivanje NO(A)EL-a ili LO(A)EL-a ili BMDL-a;
 - (c) služe kao ulazni parametri za izbor razina doza za ispitivanja kronične toksičnosti te za izbor najprikladnijih vrsta za ispitivanja kronične toksičnosti.
- II.6.3.3.1.3. Smjernice o planu ispitivanja ponovljene doze (90-dnevne) nalaze se u dokumentu VICH GL31: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: ispitivanje (90-dnevne) toksičnosti ponovljene doze* ⁽²⁾ i treba ih se pridržavati. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- II.6.3.3.1.4. Nepostojanje ispitivanja oralne toksičnosti ponovljene doze (90 dana) u glodavaca i/ili neglodavaca mora se i znanstveno obrazložiti te razmotriti učinak njihova nepostojanja.
- II.6.3.3.2. *Ispitivanje (kronične) toksičnosti ponovljene doze*
- II.6.3.3.2.1. Ispitivanje kronične toksičnosti provodi se na najmanje jednoj vrsti. To je najprimjerenija vrsta odabrana na temelju svih dostupnih znanstvenih podataka, uključujući rezultate 90-dnevnih ispitivanja, pri čemu je standardna vrsta štakor.
- II.6.3.3.2.2. Podaci iz ispitivanja kronične oralne toksičnosti omogućuju:
- (a) procjenu funkcionalnih i morfoloških promjena zbog ponovljene primjene ispitivanih tvari te načina na koji su te promjene povezane s dozom;
 - (b) utvrđivanje NO(A)EL-a ili LO(A)EL-a ili BMDL-a.

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

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

- II.6.3.3.2.3. Smjernice o planu ispitivanja (kronične toksičnosti) ponovljene doze nalaze se u dokumentu VICH GL37: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: ispitivanje (kronične) toksičnosti ponovljene doze* ⁽¹⁾ i treba ih se pridržavati. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- II.6.3.3.2.4. Ako ispitivanje (kronične) oralne toksičnosti ponovljene doze nije priloženo, njegovo nepostojanje mora se znanstveno obrazložiti te se mora razmotriti učinak njegova nepostojanja.
- II.6.3.4. Tolerancija u ciljnim vrstama, ako postoji
- II.6.3.4.1. Podaci o toleranciji u ciljnim vrstama nisu potrebni za procjenu neškodljivosti za potrošača. Međutim, kad su generirani relevantni podaci ili kad je o njima izviješteno u objavljenoj literaturi, oni se predaju u okviru dosjea o neškodljivosti.
- II.6.3.4.2. Ako su dostupni, podaci o toleranciji u ciljnim vrstama mogu pridonijeti cjelokupnoj slici toksikološkog profila tvari i mogu pokazati učinke na koje treba paziti u ispitivanjima toksičnosti.
- II.6.3.5. Reproductivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost
- II.6.3.5.1. *Ispitivanje učinaka na reprodukciju*
- II.6.3.5.1.1. Ispitivanje opće reproductivne toksičnosti provodi se na najmanje jednoj vrsti, pri čemu je standardna vrsta štakor. Upotrebljava se oralna primjena.
- II.6.3.5.1.2. Cilj je ispitivanja učinaka na reprodukciju utvrđivanje i karakterizacija štetnih učinaka ispitivane tvari na reproductivnost izloženih odraslih jedinki te na normalan razvoj njihova potomstva.
- II.6.3.5.1.3. Ispitivanjima se utvrđuju mogući učinci na mušku i žensku reproductivnost, kao što su funkcija spolnih žlijezda, ciklus estrusa, ponašanje pri parenju, začeće, parturicija, laktacija, odbijanje od prsa te rast i razvoj potomka. Tim ispitivanjima mogu se pružiti i informacije o štetnim razvojnim učincima, primjerice teratogenezi.
- II.6.3.5.1.4. Ako dokazi upućuju na pojavu učinaka na razvoj središnjeg živčanog sustava, možda će biti potrebna specifična ispitivanja takvih učinaka, primjerice procjenom rezultata drugih ispitivanja (vidjeti odjeljak II.6.4.1.).
- II.6.3.5.1.5. Podaci omogućuju utvrđivanje NO(A)EL-a ili LO(A)EL-a ili BMDL-a.
- II.6.3.5.1.6. Smjernice o planu ispitivanja reproductivne toksičnosti nalaze se u dokumentu VICH GL22: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: ispitivanje reproductivnosti* ⁽²⁾ i treba ih se pridržavati. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- II.6.3.5.1.7. Ako nije priloženo ispitivanje reproductivne toksičnosti, njegovo nepostojanje mora se znanstveno obrazložiti te se mora razmotriti učinak njegova nepostojanja.
- II.6.3.5.2. *Ispitivanje razvojne toksičnosti*
- II.6.3.5.2.1. Cilj je ispitivanja razvojne toksičnosti otkrivanje bilo kakva štetna učinka na trudnu žensku jedinku i razvoj zametka i ploda kao rezultat izloženosti od implantacije tijekom cijelog gestacijskog razdoblja. Takvi učinci mogu uključivati pojačanu toksičnost u trudnih ženskih jedinki, smrt zametka ili ploda, promijenjeni rast ploda i strukturne abnormalnosti i anomalije na plodu.
- II.6.3.5.2.2. Ako se u štakora otkrije jasan dokaz teratogeneze, nije potrebno ispitivanje na drugoj vrsti osim kad ponovni pregled svih osnovnih ispitivanja upućuje na to da bi se ADI temeljio na ispitivanju teratogenosti u štakora. Ako se u štakora ne otkriju dokazi o teratogenosti ili ako se uoče dvosmisleni rezultati, očekuje se ispitivanje na drugoj vrsti (uobičajeno na zečevima).

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

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

- II.6.3.5.2.3. Smjernice o pristupu ispitivanju razvojne toksičnosti opisane su u dokumentu VICH GL32: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: ispitivanje razvojne toksičnosti* ⁽¹⁾. To omogućuje višerazinski pristup jer se ispitivanje inicijalno provodi na jednoj vrsti (štakor). Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- II.6.3.5.2.4. U ispitivanjima se upotrebljava oralna primjena.
- II.6.3.5.2.5. Podaci omogućuju utvrđivanje NO(A)EL-a ili LO(A)EL-a ili BMDL-a.
- II.6.3.5.2.6. Ako nije priloženo ispitivanje razvojne toksičnosti, njegovo nepostojanje mora se znanstveno obrazložiti i mora se razmotriti učinak njegova nepostojanja.
- II.6.3.6. Genotoksičnost
- II.6.3.6.1. U većini slučajeva ispituje se samo izvorna tvar. Međutim, u nekim slučajevima može postojati potreba za dodatnim zasebnim ispitivanjem jednog glavnog metabolita ili više njih. To bi bio slučaj ako se glavni metabolit koji se proizvodi u ciljnoj vrsti ne proizvodi u laboratorijskim životinjskim vrstama.
- II.6.3.6.2. Smjericama VICH GL23: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: ispitivanje genotoksičnosti* ⁽²⁾ utvrđuje se standardni skup ispitivanja koja se preporučuju u razmatranju genotoksičnog potencijala tvari. Standardni skup uključuje ispitivanja usmjerena na utvrđivanje mutagenih, klastogenih i aneugenhnih učinaka. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- II.6.3.6.3. Rezultati ispitivanja genotoksičnosti upotrebljavaju se kako bi se procijenilo je li vjerojatno da će tvar uzrokovati genetsko oštećenje koje se može prenijeti sa stanica roditelja na stanice kćeri izravnim ili neizravnim učincima na deoksiribonukleinsku kiselinu („DNK“).
- II.6.3.6.4. Poznato je da je izloženost određenim genotoksičnim tvarima povezana s karcinogenezom te se, posljedično, smatra da jasno pozitivni nalazi ispitivanja genotoksičnosti upućuju na to da tvar može biti karcinogena. Osim toga, budući da je poznato da su mutacije zametnih stanica povezane s bolešću, smatra se da jasno pozitivni nalazi ispitivanja genotoksičnosti upućuju na to da tvar može potaknuti nasljednu bolest (reproduktivna toksičnost).
- II.6.3.6.5. U lijekovima za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane ne prihvaća se namjerna upotreba genotoksičnih tvari koje izravno djeluju na DNK.
- II.6.3.6.6. Rezultati ispitivanja genotoksičnosti pridonose procjeni potrebe za podacima o karcinogenosti. Ostali čimbenici koji se razmatraju pri utvrđivanju potrebe za podacima o karcinogenosti jesu postojanje relevantnih strukturnih upozorenja i pojava predneoplastičnih nalaza u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.
- II.6.3.6.7. Tvar koja izravno izazove jasno pozitivne nalaze u ispitivanjima genotoksičnosti može se prihvatiti samo za upotrebu u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane ako se pokaže da nalazi genotoksičnosti nisu relevantni za potrošača. Rezultati ispitivanja karcinogenosti koji pokazuju izostanak neoplazije mogu biti dio te prezentacije. Bit će potrebni i podaci o mehanizmu djelovanja kako bi se pokazalo da mehanizam na kojem se temelji zapažena genotoksičnost nije relevantan za potrošača.
- II.6.3.6.8. Ako ne postoje podaci kojima se pokazuje da zapažena genotoksičnost nije relevantna za potrošača, jasno pozitivni nalazi dovode do zaključka da se ne može utvrditi ADI te da tvar nije primjerena za upotrebu u vrsta koje se koriste za proizvodnju hrane.
- II.6.3.6.9. Jasno negativni rezultati standardnog skupa ispitivanja genotoksičnosti dovode do zaključka da tvar nije genotoksična.
- II.6.3.6.10. Ako se u ispitivanjima genotoksičnosti dobiju dvosmisleni rezultati, potreba za daljnjim ispitivanjem razmatra se u svjetlu ukupne težine dokaza iz dostupnih podataka.

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

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

- II.6.3.6.11. Općenito se smatra da je genotoksičnost glavnih metabolita primjereno razmotrena u ispitivanjima provedenima na osnovnoj tvari. Međutim, ako se glavni metabolit proizvodi u ciljnoj vrsti, ali ne u laboratorijskoj životinjskoj vrsti, možda neće biti moguće donijeti zaključke o genotoksičnosti rezidua bez dodatnih podataka generiranih upotrebom relevantnog metabolita.
- II.6.3.6.12. U načelu nije potrebno utvrđivati sekundarne metabolite.
- II.6.3.6.13. Sekundarni metaboliti oni su koji su prisutni na razinama nižima od 100 µg/kg ili koji čine manje od 10 % ukupnog rezidua, kako je opisano u smjernicama VICH GL46: *Ispitivanja za procjenu metabolizma i kinetike rezidua veterinarskih lijekova u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane: ispitivanje metabolizma radi utvrđivanja količine i vrste rezidua* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Ako je struktura sekundarnog metabolita poznata ili se može hipotetski utvrditi te ako metabolit izravno djeluje na DNK ili se to djelovanje očekuje, tada se razmatra mogući rizik za potrošače. Navode se dokazi kako bi se potvrdilo da je razina dovoljno niska da se zapravo može smatrati sigurnom, tj. razina je dovoljno niska da se osigura da je povećani rizik od raka koji bi bio posljedica potrošačeve izloženosti tvari na razini nižoj od 1 na 10⁶. To se postiže ili primjenom kemijski specifičnih podataka ili, u nedostatku takvih podataka, primjenom koncepta praga toksikološkog rizika („TTC“) koji omogućuje pristup za kvantifikaciju rizika povezanog s predmetnom izloženosti tvari. Slijede se smjernice o pristupu koji se temelji na TTC-u koje su objavili EFSA i WHO ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Slično tome, ako postoji zabrinutost da se sekundarni metabolit prisutan u hrani životinjskog podrijetla dalje metabolizira u potrošaču kako bi proizveo tvar koja reagira s DNK-om, navode se dokazi kako bi se pokazalo da do izloženosti potrošača dolazi na tako niskim razinama da se može smatrati gotovo sigurnim.
- II.6.3.6.16. Za svaku od tih tvari (potencijalno genotoksični sekundarni metaboliti koji se proizvode u ciljnoj životinji ili u čovjeku potrošaču) razina rezidua prisutnih u hrani životinjskog podrijetla rezultira izloženosti potrošača koja je niža od TTC-a u svakoj vremenskoj točki nakon početka liječenja. Budući da se ne može isključiti mogućnost izloženosti prije razdoblja karence te u svjetlu ozbiljnog učinka koji se ne temelji na pragu, nije dovoljno samo pokazati razgradnju do razina koje su u skladu s TTC-om do vremenske točke u kojoj rezidui padaju na razinu nižu od predloženih NDK-a.
- II.6.3.6.17. Ako više od jednog sekundarnog metabolita reagira s DNK-om, u nedostatku dokaza koji potvrđuju suprotno pretpostavlja se da sve tvari koje reagiraju s DNK-om djeluju na jednak način. Posljedično, ukupna razina tvari koje reagiraju s DNK-om (dodavanje doze) uspoređuje se s TTC-om.
- II.6.3.6.18. Za tvari i metabolite koji mogu uzrokovati rak drugim mehanizmima osim izravnim djelovanjem na DNK može se pretpostaviti da im se mehanizmi djelovanja temelje na pragu. Ako će se takve tvari upotrebljavati u veterinarskim lijekovima za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, moraju se utvrditi NO(A)EL-ovi ili BMDL-ovi za relevantne učinke u primjereno obrazloženim ispitivanjima.
- II.6.3.7. Kancerogenost
- II.6.3.7.1. *Kriteriji za odabir tvari za ispitivanje karcinogenosti*
- II.6.3.7.1.1. Smjernicama VICH GL28: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: ispitivanje karcinogenosti* ⁽³⁾ pružaju se smjernice o čimbenicima koje treba imati u vidu pri utvrđivanju potrebe za ispitivanjem karcinogenosti te o ispitivanju karcinogenosti koje treba provesti i tih se smjernica treba pridržavati. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.

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

⁽²⁾ Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree (Revizija pristupa koji se temelji na pragu toksikološkog rizika (TTC) i razvoj novog stabla odlučivanja o TTC-u) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efs.2016.EN-1006/epdf>).

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

- II.6.3.7.1.2. U slučajevima u kojima se ispitivanje karcinogenosti smatra primjerenim propisana je standardna obveza dvogodišnjeg ispitivanja na štakorima te ispitivanja na miševima u trajanju od 18 mjeseci iako, uz odgovarajuće obrazloženje, mogu biti prihvaćeni podaci za samo jednu vrstu glodavaca.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksične karcinogene tvari ne prihvaćaju se za upotrebu u životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane.
- II.6.3.7.1.4. Tvar koja potiče pozitivne nalaze u ispitivanjima karcinogenosti može se prihvatiti za upotrebu u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane samo ako se dokaže da podaci o karcinogenosti nisu relevantni za potrošača (primjerice, ako se zna da tip uočenog tumora nije relevantan za ljude) ili ako se dokaže da je karcinogenost rezultat mehanizma djelovanja koji ovisi o pragu. U potonjem slučaju utvrđuje se NO(A)EL ili BMDL za karcinogenost.
- II.6.3.7.1.5. Ako se ne provodi ispitivanje karcinogenosti, nepostojanje takvih podataka mora se znanstveno obrazložiti te se mora razmotriti učinak njihova nepostojanja.
- II.6.4. *Ostali zahtjevi*
- II.6.4.1. *Opća načela*
- II.6.4.1.1. Potreba za podacima o neškodljivosti koji se odnose na druge moguće učinke utvrđuje se posebno za svaki slučaj. U smjernicama VICH GL33 govori se o potrebi za dodatnim ispitivanjem.
- II.6.4.1.2. Čimbenici koje treba uzeti u obzir kada se razmatra potreba za takvim podacima uključuju:
- strukturu tvari i njezinu sličnost s tvarima s poznatim toksikološkim učincima;
 - razred tvari i poznata toksikološka svojstva ostalih tvari u razredu;
 - način djelovanja tvari;
 - sve učinke zapažene u standardnim ispitivanjima toksičnosti koji opravdavaju daljnje ispitivanje (npr. imunotoksičnost, neurotoksičnost ili endokrina disfunkcija);
 - postojanje objavljene literature u kojoj se ističu relevantni nalazi, uključujući literaturu o učincima zapaženima na ljudima izloženima tvari.
- II.6.4.2. *Posebna ispitivanja (npr. imunotoksičnost, neurotoksičnost)*
- II.6.4.2.1. *Imunotoksičnost*
- II.6.4.2.1.1. Ako se u ispitivanju toksičnosti ponovljene doze ili ispitivanjima ostalih toksičnosti utvrde relevantni učinci (npr. promjene u masi limfoidnih organa i/ili histologija i promjene na razini stanice limfoidnog tkiva, leukocita leđne moždine ili periferalnih leukocita), možda će biti potrebno dodatno funkcionalno ispitivanje. Ispitivač mora obrazložiti prirodu svakog dodatnog ispitivanja uzimajući u obzir zapažanja iz drugih ispitivanja toksičnosti.
- II.6.4.2.1.2. Za određene razrede tvari (primjerice, beta-laktamske antibiotike), za koje je poznato da potiču hipersenzitivne (alergijske) reakcije u osjetljivih pojedinaca, navode se podaci o razinama izloženosti koje su povezane s hipersenzitivnim odgovorima.
- II.6.4.2.1.3. Navode se pojedinosti o svim imunološkim ispitivanjima provedenima s tvari kao dijelom bilo kojeg aspekta procjene (npr. ispitivanja osjetljivosti koja se provode zbog sigurnosti korisnika ili ispitivanja učinkovitosti koja se provode na imunomodulatornim tvarima). Prilažu se i sva izvješća o štetnim učincima u ljudi.
- II.6.4.2.1.4. Podaci dobiveni u takvim ispitivanjima uzimaju se u obzir pri utvrđivanju toksikološkog ADI-ja ili alternativne granice.
- II.6.4.2.2. *Neurotoksičnost, razvojna neurotoksičnost i odgođena neurotoksičnost*
- II.6.4.2.2.1. Ispitivanje neurotoksičnosti potrebno je kada ispitivanja ponovljene doze pokazuju da bi mogla postojati relevantna zabrinjavajuća područja.

- II.6.4.2.2.2. Treba ispitati i neurotoksičnost tvari za koje je u drugim toksikološkim ispitivanjima potvrđeno da uzrokuju histološke, biofizičke ili biokemijske promjene živčanog sustava ili da uzrokuju neurološko-bihevioralne promjene. Fizikalno-kemijska svojstva, informacije o strukturi i djelovanju te zabilježeni štetni učinci u ljudi mogu dodatno pokazati potrebu za ispitivanjima neurotoksičnosti.
- II.6.4.2.2.3. Ispitivanje neurotoksičnosti provodi se oralnom primjenom i slijede se savjeti koje je Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj („OECD”) navela u svojim Smjernicama za ispitivanje kemikalija – Smjernica za ispitivanje br. 424 ⁽¹⁾ o metodologiji koju valja upotrijebiti u ispitivanjima neurotoksičnosti u glodavaca. To ispitivanje može se provesti kao zasebno ispitivanje ili može biti dio drugih ispitivanja o toksičnosti ponovljene doze.
- II.6.4.2.2.4. Iako se Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 424 specifično ne bavi učincima na djelovanje acetilkolinesteraze, tu krajnju točku treba uključiti u sva ispitivanja toksičnosti ponovljene doze za specifične tvari za koje se zna ili sumnja da imaju takvo djelovanje (primjerice, organofosfati ili karbamati). Ispitivanje inhibicije kolinesteraze treba obuhvaćati barem mjerenja u mozgu i eritrocite.
- II.6.4.2.2.5. Ako je utvrđeno da tvar uzrokuje neuropatologiju ili neurotoksičnost u odraslih ili da uzrokuje druge vrste toksičnosti koje su indikativne za uključenost živčanog sustava u razvojnoj fazi, može se smatrati da treba provesti ispitivanje razvojne neurotoksičnosti. U tom se slučaju treba pridržavati Smjernice OECD-a za ispitivanje br. 426 ⁽²⁾ u kojoj se nalaze savjeti o metodologiji koju treba primijeniti u ispitivanjima razvojne neurotoksičnosti. I proširenim ispitivanjem reproduktivne toksičnosti u jednoj generaciji (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 443 ⁽³⁾) predviđa se ispitivanje razvojne neurotoksičnosti.
- II.6.4.2.2.6. Odgođena neurotoksičnost organofosfata ispituje se u ispitivanju na kokošima koje uključuje mjerenje esteraze povezane s neuropatskim djelovanjem („NTE”) u tkivu mozga. Promatraju se i jednokratna izloženost (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 418 ⁽⁴⁾) i višekratna izloženost (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 419 ⁽⁵⁾). Dok ispitivanja jedne doze koja se provode u skladu sa Smjernicom OECD-a za ispitivanje br. 418 mogu omogućiti samo utvrđivanje učinka odgođene neurotoksičnosti, ispitivanja ponovljene doze (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 419) mogu omogućiti utvrđivanje NO(A)EL-a ili BMDL-a.
- II.6.4.2.2.7. Ispitivanja neurotoksičnosti omogućuju utvrđivanje NO(A)EL-ova ili LO(A)EL-ova ili BMDL-a koje treba uzeti u obzir pri utvrđivanju toksikološkog ADI-ja ili alternativne granice.
- II.6.4.3. Mikrobiološka svojstva rezidua
- II.6.4.3.1. *Mogući učinci na crijevnu floru ljudi*
- II.6.4.3.1.1. Kad je riječ o tvarima s antimikrobnim djelovanjem, antimikrobni učinci na crijevnu floru ljudi mogu se pojaviti pri dozama nižima od onih za koje je u ispitivanjima toksičnosti utvrđeno da uzrokuju toksičnost. Za takve tvari utvrđuje se mikrobiološki ADI u skladu sa smjernicama VICH GL36: *Ispitivanja za procjenu neškodljivosti rezidua veterinarskih lijekova u hrani za ljude: opći pristup utvrđivanju mikrobiološkog ADI-ja* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Podaci se upotrebljavaju za izvođenje mikrobiološkog ADI-ja.
- II.6.4.3.1.3. Rizike koji su rezultat rezidua treba jasno razlikovati od mogućeg rizika za javno zdravlje povezanog s unosom hrane životinjskog podrijetla koja sadržava otporne bakterije odabrane zbog antimikrobnog liječenja.

⁽¹⁾ OECD Test No. 424: *Neurotoxicity Study in Rodents* (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 424: ispitivanje neurotoksičnosti u glodavaca) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

⁽²⁾ OECD Test No. 426: *Developmental Neurotoxicity Study* (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 426: ispitivanje razvojne neurotoksičnosti) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

⁽³⁾ OECD Test No. 443: *Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study* (Smjernica OECD-a za ispitivanje br. 443: prošireno ispitivanje reproduktivne toksičnosti u jednoj generaciji) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).

⁽⁴⁾ OECD Test No. 418: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure* (Smjernica OECD-a br. 418: odgođena neurotoksičnost organofosfornih tvari nakon akutne izloženosti) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).

⁽⁵⁾ OECD Test No. 419: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study* (Smjernica OECD-a br. 419: odgođena neurotoksičnost organofosfornih tvari: 28-dnevno ispitivanje ponovljene doze) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en).

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

- II.6.4.3.1.4. Kako je opisano u smjernicama VICH GL36, sljedeće dvije zabrinjavajuće krajnje točke razmatraju se u vezi s utvrđivanjem mikrobiološkog ADI-ja:
- (a) prekid kolonizacijske barijere – prva zabrinjavajuća krajnja točka odgovara na pitanje predstavlja li unos rezidua antimikrobiološki aktivnih tvari putem hrane životinjskog podrijetla rizik za zdravlje ljudi koji nastaje kao rezultat prekida funkcije kolonizacijske barijere normalne crijevne flore;
 - (b) povećanje populacije otpornih bakterija – druga zabrinjavajuća krajnja točka odgovara na pitanje predstavlja li unos rezidua antimikrobiološki aktivnih tvari rizik za zdravlje ljudi koji nastaje kao rezultat povećanja populacije otpornih bakterija ili zato što prethodno osjetljiva bakterija stekne otpornost ili zbog relativnog povećanja udjela manje osjetljivih organizama.
- II.6.4.3.1.5. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- II.6.4.3.1.6. Ako se ne ispituju učinci na ljudsku crijevnu floru, nepostojanje takvih podataka mora se znanstveno obrazložiti te mora se razmotriti učinak njihova nepostojanja.
- II.6.4.4. Zapažanja kod ljudi
- II.6.4.4.1. Navode se svi dostupni podaci o učincima izloženosti određenoj tvari na zdravlje ljudi. Ti podaci mogu se odnositi na namjerno izlaganje ljudi (npr. kada se tvar primjenjuje u liječenju ljudi) ili nenamjernom izlaganju (npr. izvješća o izlaganju na radu). Ti podaci mogu biti usmjereni na epidemiološke, farmakološke, toksikološke ili kliničke nalaze.
- II.6.4.4.2. Podaci o izloženosti ljudi mogu poslužiti kao korisne dodatne informacije za izradu općeg toksikološkog profila tvari te se njima mogu pružiti informacije o usporedivoj osjetljivosti ljudi i životinja, čak i ako se ne mogu iskoristiti za izvođenje ADI-ja. U nekim slučajevima ti podaci mogu biti korisni u argumentima u korist relevantnosti (odnosno nerelevantnosti) određenih nalaza u laboratorijskih životinja.
- II.6.5. *Nalazi drugih znanstvenih tijela EU-a ili međunarodnih znanstvenih tijela*
- II.6.5.1. Ako je relevantne procjene neškodljivosti provelo drugo znanstveno tijelo EU-a ili međunarodno znanstveno tijelo, uključujući EFSA-u, ECHA-u, JECFA-u i Zajednički odbor FAO-a i WHO-a za ostatke pesticida („JMPR”), to se ističe zajedno s donesenim zaključcima.
- II.6.6. *Utvrđivanje ADI-ja ili alternativne granice*
- II.6.6.1. Utvrđivanje ADI-ja
- ADI se općenito izvodi iz farmakoloških, toksikoloških i mikrobioloških podataka iako se može izvesti i iz podataka dobivenih na ljudima ako postoje odgovarajući podaci.
- II.6.6.1.1. *Izvođenje toksikološkog ADI-ja*
- II.6.6.1.1.1. Toksikološki ADI izvodi se dijeljenjem odabranog toksikološkog NO(A)EL-a/BMDL-a faktorom nesigurnosti kako bi se uzelo u obzir moguća varijabilnost između vrsta (tj. razlike u osjetljivosti ljudi i laboratorijskih životinja) i varijabilnost unutar vrste (npr. razlike u osjetljivosti u ljudskoj populaciji). Faktor nesigurnosti može se prilagoditi tako da se prema potrebi uzmu u obzir druge nesigurnosti (vidjeti u nastavku).
- II.6.6.1.1.2. Formula koja se upotrebljava za utvrđivanje toksikološkog ADI-ja glasi:
- $$\text{ADI (mg/kg tjelesne mase/dnevno)} = \text{NOAEL ili BMDL (mg/kg tjelesne mase/dnevno)} \text{ podijeljeno faktorom nesigurnosti}$$
- II.6.6.1.1.3. Navodi se obrazloženje za odabrani NO(A)EL odnosno BMDL i faktor nesigurnosti.
- II.6.6.1.1.4. Osim ako to nije opravdano nečim drugim, toksikološki ADI izvodi se iz najnižeg NO(A)EL-a ili BMDL-a zapaženog u najosjetljivijoj vrsti u toksikološkim ispitivanjima. U određenim je okolnostima moguće opravdati upotrebu alternativne početne točke (na primjer, ako postoje podaci koji okazuju da učinak zapažen pri LO(A)EL-u u najosjetljivijoj vrsti nije relevantan za ljude).

- II.6.6.1.1.5. Ako se primjenjuje pristup koji se temelji na referentnoj dozi („BMD”), BMDL se upotrebljava kao početna točka za izvođenje ADI-ja. U većini se slučajeva ne očekuju razlike u krajnjoj točki neovisno o tome primjenjuje li se pristup koji se temelji na BMDL-u ili NO(A)EL-u s obzirom na to da vrijede ista biološka razmatranja.
- II.6.6.1.1.6. Pri odabiru zadanih vrijednosti za jačinu odgovora za koju je BMDL izveden (tj. referentnog odgovora („BMR”), u pogledu odabira preporučenih modela odnosa doze i odgovora te izvješćivanja o rezultatima analize BMD-a moraju se poštovati smjernice navedene u znanstvenom mišljenju EFSA-e o primjeni pristupa na temelju referentne doze u procjeni rizika ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Kada je riječ o faktorima nesigurnosti standardna je pretpostavka da ljudska bića mogu biti do deset puta osjetljivija od ispitivanih životinjskih vrsta i da se razlika u osjetljivosti u ljudskoj populaciji mjeri na ljestvici od deset razina. Stoga se obično primjenjuje faktor nesigurnosti od 100 pod pretpostavkom da su dostupna odgovarajuća ispitivanja.
- II.6.6.1.1.8. Ako rezultati ispitivanja na životinjama pokazuju teratogene učinke pri dozama koje ne uzrokuju toksičnost za majku, opći faktor nesigurnosti do 1 000 primjenjuje se na NO(A)EL ili BMDL za teratogenost. U slučaju karcinogenih tvari bez genotoksičnog praga može se primijeniti faktor nesigurnosti do 1 000 ovisno o korištenom mehanizmu.
- II.6.6.1.1.9. Može se dogoditi da se najosjetljivija krajnja točka zapazi u vrsti i/ili ispitivanju u kojima se u svim skupinama izloženima dozi bilježe značajni učinci u odnosu na kontrolnu skupinu. U takvim se slučajevima preporučuje da se u okviru pristupa koji se temelji na BMDL-u utvrdi ishodišna točka („POD”) iz koje će se izvesti ADI. Ako je pak učinak zapažen u najmanjoj dozi dovoljno mali odgovor, ADI će se možda moći utvrditi na temelju tog LO(A)EL-a. U tom se slučaju primjenjuje dodatni faktor nesigurnosti od 2 do 5 kako bi se uzelo u obzir da se referentna točka LO(A)EL-a nalazi na nepoznatoj udaljenosti od „pravog” praga.
- II.6.6.1.1.10. Odabir faktora nesigurnosti koji će se primjenjivati u izvođenju ADI-ja ne ovisi o tome hoće li NO(A)EL ili BMDL biti POD.
- II.6.6.1.1.11. Ako se ADI utvrđuje na temelju podataka dobivenih na ljudima, faktor nesigurnosti ne primjenjuje se za ekstrapolaciju sa životinja na ljude. Stoga je pri upotrebi kvalitetnih podataka dobivenih na ljudima iz kojih se izvodi ADI primjereno primijeniti faktor nesigurnosti od samo deset kako bi se uzela u obzir varijabilnost u pojedinačnim odgovorima ljudskih bića.
- II.6.6.1.1.12. Dodatno preciziranje standardnog pristupa za odabir faktora nesigurnosti moglo bi biti prihvatljivo kada se pruži prikladno obrazloženje. Primjerice, primjena faktora nesigurnosti povezanih s (metaboličkim) putem mogla bi biti primjerena za dodatno preciziranje standardnog faktora nesigurnosti koji se upotrebljava za varijabilnost među jedinkama (unutar vrste).
- II.6.6.1.1.13. Deset razina faktora nesigurnosti unutar vrste i između vrsta može se dodatno precizirati posebno za svaki slučaj kada toksikokinetički i toksikodinamički podaci upućuju na potrebu za takvim korekcijskim faktorima.
- II.6.6.1.1.14. Primjena probabilističkih pristupa može biti primjerena u množenju faktora nesigurnosti.
- II.6.6.1.1.15. Primjena tih i drugih pristupa za dodatno preciziranje standardnih faktora mora se u potpunosti obrazložiti.
- II.6.6.1.1.16. Uzimajući u obzir prethodna razmatranja, upotrijebljeni faktor nesigurnosti u pravilu iznosi između 10 i 1 000. Ostale vrijednosti mogu se uzeti u obzir uz odgovarajuće obrazloženje.
- II.6.6.1.2. *Izvođenje farmakološkog ADI-ja*
- II.6.6.1.2.1. Farmakološki ADI-ji ne izvode se za sve farmakološki aktivne tvari jer relevantne krajnje točke mogu biti obuhvaćene toksikološkim ispitivanjima. U takvim slučajevima možda neće biti potreban zaseban toksikološki i farmakološki ADI.

⁽¹⁾ *Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment* (Smjernice Znanstvenog odbora o primjeni pristupa koji se temelji na referentnoj dozi u procjeni rizika) (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>)

- II.6.6.1.2.2. Slijede se upute o potrebi za farmakološkim ADI-jem kako je predviđeno smjernicama Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode („CVMP”) o pristupu utvrđivanju farmakološkog ADI-ja ⁽¹⁾. Ako se ne izvodi farmakološki ADI treba navesti obrazloženje za njegovo nepostojanje.
- II.6.6.1.2.3. Ako je potreban farmakološki ADI, pristup njegovu izvođenju istovjetan je onome prethodno opisanom u odjeljku II.6.6.1.1. o izvođenju toksikološkog ADI-ja. Jedina je razlika u tome što je početna točka za izvođenje farmakološkog ADI-ja najniži NOEL ili BMDL zapažen u najosjetljivijoj vrsti u farmakološkim ispitivanjima.
- II.6.6.1.3. *Izvođenje mikrobiološkog ADI-ja*
- II.6.6.1.3.1. Kako je opisano u odjeljku II.6.4.3., mikrobiološki ADI-ji izvode se za tvari s antimikrobnim djelovanjem. Slijede se metodologije za utvrđivanje mikrobiološkog ADI-ja koje su navedene u smjernicama VICH GL 36.
- II.6.6.1.4. *Opći ADI*
- Zasebni farmakološki, toksikološki i mikrobiološki ADI-ji izvode se prema potrebi, a opći ADI (tj. ADI koji se upotrebljava u procjeni rizika i utvrđivanju NDK-a) u pravilu je jednak najnižem farmakološkom, toksikološkom ili mikrobiološkom ADI-ju.
- II.6.6.1.5. *Tvari s učincima bez praga*
- NO(A)EL ili BMDL tvari koje mogu izazvati učinke bez praga, npr. genotoksičnih karcinogenih tvari, ne može se izvesti zbog nesigurnosti u utvrđivanju praga za te učinke. ADI se ne može izvesti za takve tvari.
- II.6.6.2. *Alternative ADI-ju*
- Za određene tvari možda nije moguće ili značajno utvrditi ADI. U takvim se situacijama mogu upotrijebiti alternative ADI-ju.
- II.6.6.2.1. *Tvari za koje su utvrđene preporučene razine unosa hranom*
- II.6.6.2.1.1. U odjeljcima ljudskog tijela postoji prirodna osnovna količina većine minerala i elemenata u tragovima koja proizlazi iz njihova unosa hranom i putem drugih izvora u okolišu te povezani homeostatski ili akumulacijski procesi specifični za pojedini element. Važno je razlikovati osnovne elemente u tragovima za koje su utvrđeni obavezan minimalni dnevni unos i gornja granica prihvatljivog unosa od neosnovnih elemenata koji se smatraju nepoželjnima ili čak toksičnima za ljude.
- II.6.6.2.1.2. Pristup koji se temelji na ADI-ju nije primjeren za primjenu u procjeni osnovnih elemenata jer se mogu pojaviti učinci na vrlo niskim razinama izloženosti, što pokazuje manjak opskrbe. Preporučene razine većine minerala i elemenata u tragovima unesenih hranom utvrdila su nadležna znanstvena tijela (npr. EU/EFSA, WHO). Procjene dnevne izloženosti osnovnim elementima preko hrane mogu se usporediti s odgovarajućim referentnim vrijednostima kao što su preporučeni dnevni unos („RDI”), referentne prehrambene vrijednosti („DRV”, prije: preporučene dnevne količine („RDA”), prihvatljivi dnevni unosi („TDI”) ili prihvatljivi tjedni unosi („TWT”) i privremeni prihvatljivi tjedni unosi („PTWT”). Te vrijednosti mogu se upotrijebiti u procjeni rizika na način na koji se primjenjuju ADI-ji. Kombinirana izloženost koja proizlazi iz rezidua povezanih s liječenjem i izloženosti prehrambenim i prirodnim izvorima ne smije premašivati odgovarajuće referentne vrijednosti.
- II.6.6.2.1.3. Taj pristup može biti primjeren za minerale, elemente, vitamine i druge prirodne sastojke hrane za koje su utvrđene preporučene razine unosa hranom.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.6.2.2. *Tvari kojima su potrošači izloženi iz prehrambenih ili drugih izvora i za koje nisu utvrđene preporučene razine unosa*
- II.6.6.2.2.1. Kada je izloženost potrošača reziduima aktivne tvari u hrani životinjskog podrijetla zanemariva ili vrlo mala u usporedbi s razinom izloženosti do koje dolazi uslijed prisutnosti tog materijala u okolišu ili proizvodima (najčešće prehrambenim proizvodima), tada se može tvrditi da je učinak (u smislu izloženosti potrošača reziduima) predložene upotrebe u veterinarsko-medicinskim proizvodima zanemariv i da nije potrebno utvrditi ADI. Navodi se procjena najgorih mogućih razina rezidua koje se mogu pojaviti zbog predložene primjene tvari te procjena nastale izloženosti potrošača. To se uspoređuje s razinom izloženosti za koju je poznato da se javlja putem drugih izvora. Taj pristup može biti osobito bitan za biljne lijekove i biljne ekstrakte te prirodne organske kiseline (npr. oksalne kiseline).
- II.6.6.2.2.2. Kemijski sastav biljnih proizvoda/proizvoda od povrća (uključujući ekstrakte) obično je složen i može se znatno razlikovati od sastava rezidua koji će ostati u prehrambenim proizvodima dobivenima od liječenih životinja. Zbog složenosti izvornog materijala možda neće biti praktično ili čak moguće utvrditi nastale rezidue. Kad je riječ o takvim tvarima, mogla bi biti primjerena alternativa standardnom pristupu koji se temelji na ADI-ju.
- II.6.6.2.2.3. Pri primjeni tog pristupa važno je isključiti sve moguće učinke bez praga kao što je genotoksičnost.
- II.6.6.2.3. *Endogene farmakološki aktivne tvari*
- II.6.6.2.3.1. Ako je farmakološki aktivna tvar istovjetna endogeno proizvedenoj molekuli, moglo bi se dokazati da je razina izloženosti potrošača do koje dolazi zbog rezidua u hrani životinjskog podrijetla beznačajna u usporedbi s razinom izloženosti ljudi endogenoj tvari.
- II.6.6.2.3.2. Može se očekivati da izloženost ljudi takvim tvarima ima egzogeno (rezidui povezani s liječenjem u kombinaciji s prirodnim razinama u hrani životinjskog podrijetla) i endogeno (ljudska fiziologija) podrijetlo. Procjenu rizika rezidua otežavaju poteškoće u procjeni vjerojatnog odgovora na unos niskih razina egzogenih tvari s obzirom na to da su ljudi neprekidno izloženi relativno visokim i promjenjivim razinama endogeno proizvedene tvari te promjenjivim razinama unosa hranom. Osim toga, egzogena izloženost mnogim aktivnim tvarima (kao što su hormoni, kortikosteroidi) može dovesti do regulacije endogene proizvodnje zbog koje se potom mogu promijeniti razine endogenih hormona i cjelokupni odgovor. To otežava tumačenje standardnih toksikoloških ispitivanja i izvođenje ADI-ja. Usto bi mogla biti otežana ekstrapolacija nalaza laboratorijskih životinja na stanje u ljudima zbog složenih, posebnih razlika u biokemijskim/farmakodinamičkim regulatornim mehanizmima.
- II.6.6.2.3.3. Izloženost potrošača reziduima mogla bi se najbolje procijeniti usporedbom suvišnog unosa rezidua iz hrane povezane s liječenjem i unosa tvari iz životinja koje nisu liječene (pri prirodnim pozadinskim količinama). To se zatim može usporediti i s endogenom dnevnom proizvodnjom tvari u ljudi. Razmatraju se moguće razlike (sličnosti) svojstvene vrsti.
- II.6.6.2.3.4. Taj pristup može biti primjeren za hormone i druge endogeno proizvedene tvari.
- II.6.6.2.4. *Tvari koje nisu bioraspoložive*
- II.6.6.2.4.1. Sistemska izloženost tvarima koje se ne upijaju nakon oralnog unosa zanemariva je (ili čak nepostojeća). Standardni oralni NO(A)EL ili BMDL i ADI takvih tvari ne može se utvrditi. Procjena rizika za te vrste tvari u pravilu se temelji na utvrđivanju nepostojanja oralne bioraspoloživosti u odgovarajućim modelima ili, gdje je prikladno, pronalasku dokaza o razgradnji i/ili inaktivaciji u želucu (vjerojatno je da će se utvrditi u *in vitro* modelima). Osim toga, razmatraju se mogući lokalni učinci takvih tvari na gastrointestinalni sustav (uključujući mikrobiološke učinke na kolonizacijsku barijeru).

III. DOSJE O REZIDUIMA

III.1. Općenito je potreban cjeloviti paket podataka o reziduu. Ako se ne iznesu podaci o standardnim krajnjim točkama, to se mora temeljito obrazložiti.

III.2. **Detaljni i kritički sažetak**

III.2.1. Detaljni i kritički sažetak dosjea o reziduima potrebno je priložiti svim zahtjevima.

III.2.2. U detaljnom i kritičkom sažetku:

- (a) navodi se jasan stav o primjerenosti predstavljenih podataka u svjetlu trenutačnih znanstvenih saznanja;
- (b) u uvodu se opisuje stvaran ili predložen uzorak upotrebe promatrane tvari u uzgoju životinja te se sažeto navode ostala iskustva s upotrebom te tvari;
- (c) razmatra se u kojoj mjeri promatrana tvar ima sličnosti s ostalim poznatim tvarima koje mogu biti važne za procjenu;
- (d) obuhvaćaju se svi standardni zahtjevi u pogledu podataka utvrđeni u Provedbenoj uredbi (EU) 2017/12, navodi se kritička procjena dostupnih eksperimentalnih ispitivanja i tumačenje rezultata;
- (e) nudi se znanstveno obrazloženje za izostavljanje bilo kojeg standardnog ispitivanja;
- (f) opisuju se i objašnjavaju ključni nalazi svakog ispitivanja. Razmatraju se sljedeća pitanja: upotrijebljene vrste životinja (vrsta, soj, spol, dob, težina itd.), uvjeti ispitivanja (uzgoj, prehrana itd.), vremenske točke i broj životinja po vremenskoj točki, proizvodnja mlijeka i jaja ako je primjenjivo, uzorkovanje (veličina uzorka, njihovo prikupljanje i pohranjivanje) te upotrijebljene analitičke metode;
- (g) sažima se i razmatra relevantna znanstvena literatura, uključujući izvješća o procjenama koje su provela druga znanstvena tijela (kao što je EFSA ili JECFA). Ako se detaljno upućuje na objavljenu znanstvenu literaturu, u najvećoj mogućoj mjeri treba ispuniti zahtjeve utvrđene u općim načelima navedenima u točki 5. (I.5.);
- (h) navode se informacije o kvaliteti serija ispitivane tvari upotrijebljene u ispitivanjima rezidua. Naznačuje se svaka veza između nalaza i kvalitete ispitivanih tvari i/ili medicinskih proizvoda. Prema potrebi predstavlja se kritička procjena nečistoća prisutnih u aktivnom sastojku te se navode informacije o njihovom mogućem učinku na farmakokinetiku, metabolizam, kinetiku rezidua i analitičke metoda za utvrđivanje rezidua. Raspravlja se o implikacijama bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu nečistoće između tvari upotrijebljene u ispitivanjima rezidua i oblika koji će biti stavljen na tržište;
- (i) raspravlja se o statusu DLP-a dostavljenih izvješća o ispitivanju;
- (j) raspravlja se o mogućim nedostacima u planu i postupku provedbe ispitivanja i njihovoj dokumentaciji, upućujući na objavljene smjernice Agencije i ostale smjernice. Treba naglasiti sva odstupanja od primjenjivih smjernica te raspraviti o učinku odstupanja i znanstveno ga obrazložiti;
- (k) komentira se upotreba eksperimentalnih životinja u ispitivanjima te jesu li ispitivanja provedena u skladu s Direktivom 2010/63/EU;
- (l) opravdava se izostavljanje određenih ispitivanja i razmatraju se zahtjevi za dodatna ispitivanja;
- (m) navodi se odjeljak s razmatranjima o upravljanju rizikom u kojem se govori o pitanjima opisanim u nastavku u Prilogu II. te se obrazlaže način izvođenja predloženih NDK-a.

III.2.3. Prilozi detaljnom i kritičkom sažetku uključuju:

- (a) popis upućivanja – popis svih upućivanja navodi se u skladu s međunarodno prihvaćenim standardima. Sama upućivanja uključuju se u dokumentaciju;
- (b) izvješća o ispitivanju u tablicama – detaljnom i kritičkom sažetku prilažu se tablični sažetci izvješća o ispitivanju. Osim toga, u dokumentaciju se uključuje potpuni skup izvješća o ispitivanju.

III.3. Metabolizam i kinetika rezidua u ciljnim vrstama

- III.3.1. Podaci o metabolizmu i reziduima potrebni su za utvrđivanje značajki rezidua prisutnih u relevantnim prehrambenim proizvodima, utvrđivanje razdoblja njihove razgradnje do sigurne razine (u pravilu na temelju ADI-ja) i omogućivanje izvođenja NDK-a.
- III.3.2. Podaci se dostavljaju u obliku izvješća o ispitivanju razgradnje ukupnih rezidua u kojem se nalaze kvantitativni podaci o izvornom lijeku i njegovim glavnim metabolitima u relevantnim prehrambenim proizvodima te o promjeni u razinama tijekom vremena. U ispitivanjima ukupnih rezidua u pravilu se primjenjuje radioaktivno obilježeni lijek iako se prema potrebi mogu navesti podaci iz radioaktivno neobilježenih ispitivanja (primjerice, ako je poznato da tvar ne metabolizira). Često se dostavlja i zasebno izvješće o ispitivanju razgradnje marker rezidua u kojem se primjenjuje neobilježeni lijek i prati razgradnja marker rezidua u relevantnim prehrambenim proizvodima tijekom vremena. Podaci o ukupnim reziduima i marker reziduima mogu se dostaviti u obliku zasebnog izvješća o radioaktivno obilježenom ispitivanju u kojem se upotrebljava i propisno potvrđena, radiaktivno neobilježena metoda radi praćenja razgradnje marker rezidua.
- III.3.3. Ispitni materijal sadržava tvar koja izaziva zabrinutost u reprezentativnoj koncentraciji. Primjenjuje se njezina najviša predviđena doza predviđenim putem primjene predloženog proizvoda, i to tijekom najdužeg predviđenog trajanja liječenja ili vremena potrebnog za postizanje stabilnog stanja u jestivim tkivima. Ispitivanja se provode na životinjama koje su reprezentativne za predložene ciljne populacije.
- III.3.4. Slijede se upute navedene u smjernicama VICH GL46: *Ispitivanja za procjenu metabolizma i kinetike rezidua veterinarskih lijekova u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane: ispitivanje metabolizma radi utvrđivanja količine i vrste rezidua* ⁽¹⁾ kako bi se pratila (kvantificirala) razgradnja ukupnih rezidua i ključnih metabolita tijekom vremena. Ta ispitivanja obično se provode uz primjenu radioaktivno obilježenog lijeka.
- III.3.5. Slijede se upute navedene u smjernicama VICH GL49: *Ispitivanja za procjenu metabolizma i kinetike rezidua veterinarskih lijekova u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane: provjera analitičkih metoda koje se koriste u ispitivanjima razgradnje rezidua* ⁽²⁾ kako bi se prikazali standardi analitičke metode i prikupili podaci o razgradnji marker rezidua odgovarajuće kvalitete.
- III.3.6. Slijede se posebne upute koje se odnose na ispitivanja rezidua koja će se provesti za tvari namijenjene za primjenu na pčelama medaricama, a koje su navedene u smjernicama VICH GL56: *Ispitivanja za procjenu metabolizma i kinetike rezidua veterinarskih lijekova u vrsta koje se koriste za proizvodnju hrane: preporuke za pripremu ispitivanja rezidua u medu radi utvrđivanja NDK-a i razdoblja karencije* ⁽³⁾.
- III.3.7. Ispitivanjem ukupnih rezidua (u pravilu se provode uz primjenu radioaktivno obilježenog lijeka) prikupljaju se podaci o:

- (a) razgradnji rezidua od relevantnih prehrambenih proizvoda od liječenih životinja tijekom vremena;
- (b) glavnim sastojcima ukupnih rezidua u relevantnim prehrambenim proizvodima;
- (c) kvantitativnim odnosima između glavnih sastojaka rezidua i ukupnih rezidua.

Ti podaci upotrebljavaju se za utvrđivanje marker rezidua i omjera markera u ukupnim reziduima za svaki relevantni prehrambeni proizvod.

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

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

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

- III.3.8. Utvrđuje se prikladni marker rezidua. Marker rezidua može biti izvorni lijek, bilo koji od njegovih metabolita ili kombinacija prethodno navedenoga. Marker rezidua ima sljedeće značajke:
- (a) postoji poznata veza između njega i koncentracije ukupnih rezidua u predmetnom jestivom tkivu/prehrambenom proizvodu;
 - (b) primjeren je za upotrebu u ispitivanju prisutnosti rezidua u određenoj vremenskoj točki;
 - (c) postoji izvediva analitička metoda za njegovo mjerenje na razini NDK-a.
- III.3.9. Omjerom markera u ukupnim reziduima opisuje se odnos između marker rezidua i ukupnih rezidua u pojedinačnim prehrambenim proizvodima. Taj se omjer može razlikovati ovisno o prehrambenom proizvodu, a s obzirom na to da se može mijenjati tijekom vremena, utvrđuje se za razdoblje unutar kojeg se očekuje da će koncentracija zabrinjavajućih rezidua biti manja od ADI-ja. Omjer markera u ukupnim reziduima upotrebljava se u izračunu unosa kako bi se iz podataka o marker reziduu izračunala moguća izloženost potrošača ukupnim reziduima.
- III.3.10. Praćenjem razgradnje ukupnih rezidua u jestivim tkivima/prehrambenim proizvodima utvrđuje se vremenska točka u kojoj će ukupni rezidui pasti na razinu nižu od ADI-ja (ili dijela ADI-ja koji je dostupan za upotrebu). Koncentracija odabranog marker rezidua u svakom tkivu/prehrambenom proizvodu u toj vremenskoj točki smatra se početnom točkom za utvrđivanje NDK-a.
- III.3.11. Informacije iz ispitivanja metabolizma omogućuju i usporedbu metabolita nastalih u ciljnim životinjskim vrstama s onima nastalima u laboratorijskim životinjskim vrstama kako bi se osiguralo da su glavni rezidui (tj. glavni metaboliti nastali u ciljnim vrstama) kojima će potrošači biti izloženi ispravno ispitani u ispitivanjima toksičnosti u laboratorijskih životinja.
- III.3.12. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- III.4. **Podaci o praćenju i izloženosti, ako je primjenjivo**
- III.4.1. Podaci o praćenju farmakološki aktivne tvari ili izloženosti toj tvari nisu potrebni. Međutim, ako su dostupni, mogu predstavljati vrijedne, dodatne informacije u određenim slučajevima, tj. za tvari koje su već prisutne u okolišu (bilo prirodno ili kao posljedica upotrebe u veterinarskom sektoru ili drugim sektorima). Takvi podaci mogu biti korisni u utvrđivanju pozadinskih razina kojima su potrošači možda već izloženi. Ti se podaci dostavljaju ako su dostupni, neovisno o tome jesu li objavljeni rezultati službenih tijela za praćenje rezidua ili rezultati akademskog ili drugog istraživanja.
- III.5. **Analitička metoda za rezidue**
- III.5.1. Dostavlja se izvješće o vrednovanju analitičke metode upotrijebljene za kvantifikaciju marker rezidua u ispitivanju rezidua. Vrednovanjem se pokazuje da analitička metoda ispunjava kriterije primjenjive na relevantne značajke njezine provedbe. Slijede se posebne upute o vrednovanju analitičkih metoda iz smjernica VICH GL49.
- III.5.2. Analitičke metode navode se barem za one prehrambene proizvode i vrste za koje se traže NDK-i.
- III.5.3. Potvrđuje se dostupnost standarda i navode se kontakti podaci kako bi se, prema potrebi, omogućila razmjena informacija između predstavnika EU-a i osoblja nacionalnog referentnog laboratorija te društva.
- III.5.4. Sva odstupanja od prethodnih zahtjeva moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- III.5.5. Analitička metoda vrednuje se u smislu usklađenosti sa smjericama VICH GL49 i dodatnim, prethodno navedenim zahtjevima. Osim toga, Agencija se savjetuje s europskim referentnim laboratorijem o prikladnosti dostupnih metoda i podataka o vrednovanju radi kontrole rezidua određene vrste tvari.

- III.5.6. Podaci o vrednovanju mogu se, na temelju mišljenja Agencije, podijeliti s drugim referentnim laboratorijima EU-a i nacionalnim referentnim laboratorijima kako bi se tim tijelima olakšao razvoj prikladnih metoda.
- III.6. **Potencijalni učinci na mikroorganizme koji se koriste za industrijsku preradu hrane**
- III.6.1. Procjena rezidua uključuje procjenu mogućih učinaka mikrobiološki aktivnih rezidua na mikroorganizme koji se koriste za industrijsku preradu hrane, osobito u pogledu proizvodnje mliječnih proizvoda.
- III.6.2. Podaci se upotrebljavaju za utvrđivanje koncentracije rezidua koja neće imati učinak na starter kulture. Ona se uzima u obzir pri izvođenju NDK-a kako bi se osiguralo da rezidui prisutni u relevantnim prehrambenim proizvodima (tj. mlijeku) nisu prisutni u količinama koje utječu na mljekarske starter kulture.
- III.6.3. U ispitivanjima koja će se provesti slijede se smjernice Agencije za procjenu učinka antimikrobnih tvari na mljekarske starter kulture ⁽¹⁾.
- III.6.4. Sva odstupanja od propisanih smjernica moraju se obrazložiti i mora se razmotriti njihov učinak.
- III.6.5. Ako se ne provodi ispitivanje mikroorganizama koji se upotrebljavaju u industrijskoj preradi hrane, nepostojanje tih podataka mora se znanstveno obrazložiti i mora se razmotriti njegov učinak.
- III.7. **Nalazi drugih znanstvenih tijela EU-a ili međunarodnih znanstvenih tijela**
- III.7.1. Ako je relevantne procjene rezidua tvari provelo drugo znanstveno tijelo EU-a ili međunarodno znanstveno tijelo, uključujući EFSA-u, ECHA-u, JECFA-u i JMPR, to se navodi zajedno s donesenim zaključcima.
-

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

PRILOG II.

Metodološka načela za preporuke za upravljanje rizikom iz članka 7. Uredbe (EZ) br. 470/2009

I. RAZRADA NDK-a

I.1. Izvođenje numeričkih NDK-a

I.1.1. Ako se u skladu s ovom Uredbom smatra prikladnim da se utvrde numeričke vrijednosti NDK-a, obično se preporučuje da se NDK-i utvrde za jestiva tkiva navedena u nastavku:

- (a) za sisavce osim svinja: mišić, masno tkivo, jetra i bubreg;
- (b) za svinje i perad: mišić, masno tkivo i koža u prirodnom omjeru, jetra i bubrezi;
- (c) za ribe: mišić i koža u prirodnom omjeru;
- (d) ako se tvar predlaže za upotrebu u vrstama koje se koriste za proizvodnju mlijeka, jaja ili meda, gdje je god moguće preporučuju se NDK-i za mlijeko, jaja i/ili med. Kad je riječ o tkivima, preporučeni NDK-i za mlijeko, jaja i med temelje se na podacima koji pokazuju profil razgradnje rezidua u tim proizvodima. Ako ti podaci nisu dostupni, moglo bi se smatrati potrebnim da se neiskorišteni dio ADI-ja sačuva za buduće utvrđivanje NDK-a u tim proizvodima (odjeljak II.5).

I.1.2. Pri utvrđivanju NDK-a uzima se u obzir sljedeće:

- (a) ADI (ili neka druga granica ako je prikladno): preporučuju se NDK-i kojima se osigurava da izloženost potrošača zabrinjavajućim reziduima ostane na razini nižoj od ADI-ja;
- (b) predloženi marker rezidua;
- (c) omjer marker rezidua u ukupnim reziduima;
- (d) distribucija rezidua u jestivim tkivima: pojedinačni NDK-i predloženi za različita jestiva tkiva odražavaju distribuciju rezidua u tim tkivima. Kada količina rezidua u tkivu brzo padne na razinu nižu od granice za kvantifikaciju (najniži izmjereni udio analita iznad kojeg se može utvrditi udio analita uz određeni stupanj točnosti i preciznosti) predviđene analitičkom metodom, nije moguće utvrditi NDK-e koji odražavaju distribuciju rezidua u tkivima. Ako do toga dođe, utvrđuje se dvostruko veća granica kvantifikacije NDK-a kako bi se utvrdio NDK za upotrebu u nadzoru nad reziduom. Kad god je moguće, za nadzor nad reziduom odabire se ono tkivo čiji je NDK utvrđen uzimajući u obzir distribuciju rezidua u tkivima;
- (e) cjelokupna izloženost potrošača reziduima: dokazuje se da je ona niža od ADI-ja s obzirom na količine rezidua utvrđene u ispitivanju razgradnje te standardnu potrošačku košaricu (vidjeti u nastavku).

I.1.3. Pri izvođenju NDK-a pretpostavlja se da će potrošač svaki dan pojesti standardnu potrošačku košaricu proizvoda životinjskog podrijetla. Sigurnost potrošača osigurava se tako da se ukupna količina rezidua u standardnoj potrošačkoj košarici zadrži na razini nižoj od ADI-ja.

Standardna potrošačka košarica sadržava prehrambene proizvode u količinama prikazanim u tablici u nastavku:

| Sisavci | | Perad | | Riba | | Pčele | |
|-------------|-------------------------|---------------------------------------|----------|---------------------------------|----------|-------|----------|
| Mišić | 0,300 kg | Mišić | 0,300 kg | Mišić i koža u prirodnom omjeru | 0,300 kg | Med | 0,020 kg |
| Masno tkivo | 0,050 kg ⁽¹⁾ | Masno tkivo i koža u prirodnom omjeru | 0,090 kg | | | | |

| Sisavci | | Perad | | Riba | | Pčele | |
|---------|----------|--------|----------|------|--|-------|--|
| Jetra | 0,100 kg | Jetra | 0,100 kg | | | | |
| Bubreg | 0,050 kg | Bubreg | 0,010 kg | | | | |
| Mlijeko | 1,500 kg | Jaja | 0,100 kg | | | | |

(¹) Masno tkivo i koža u prirodnom omjeru za svinje

- I.1.4. Uzimajući u obzir podatke o razgradnji rezidua, ukupno opterećenje reziduima u standardnoj potrošačkoj košarici računa se na temelju zapaženih količina rezidua u svakoj vremenskoj točki na krivulji razgradnje rezidua kako bi se utvrdila vremenska točka u kojoj je ukupno opterećenje reziduima palo na razinu nižu od ADI-ja. Ako je dostupan cjelokupan ADI, tada se te količine rezidua, prema potrebi zaokružene (u pravilu na najbližih 50 µg/kg za tkiva), smatraju mogućim NDK-ima. Uzimaju se u obzir i čimbenici navedeni u odjeljku II. točkama od 1. do 7., a sljedeća vremenska točka na krivulji razgradnje rezidua upotrebljava se prema potrebi (npr. ako nije dostupan cjelokupan ADI) kao točka za izvođenje NDK-a.
- I.1.5. Nakon izvođenja NDK-a računa se teoretski najveći dnevni unos („TMDI“) rezidua na temelju standardne potrošačke košarice i pod pretpostavkom da su u svim prehrambenim proizvodima prisutni predloženi NDK-i rezidua. TMDI se računa dodavanjem izloženosti reziduima iz svih tkiva koja se dobiva sljedećom jednadžbom:

Količina po jestivom tkivu ili proizvodu = (predloženi NDK za tkivo ili proizvod x (puta) dnevni unos tkiva ili proizvoda)/(podijeljeno) omjer markera u ukupnim reziduima u tkivu ili proizvodu.

I.2. Klasifikacija oznakom „NDK nije potreban“

- I.2.1. Klasifikacija oznakom „NDK nije potreban“ može se preporučiti u slučajevima u kojima je jasno da se numerički NDK ne mora utvrditi kako bi se zaštitilo potrošača. Izloženost potrošača reziduima treba uvijek biti na sigurnim razinama (niža od ADI-ja ili alternativne granice) kako bi se preporučila klasifikacija oznakom „NDK nije potreban“.
- I.2.2. Tvari se mogu smatrati kandidatima za dodjelu statusa „NDK nije potreban“ ako ispunjavaju jedan kriterij ili više kriterija navedenih u nastavku. No imajte na umu da ispunjavanje jednog od tih kriterija ili više njih ne podrazumijeva automatski da se preporučuje dodjela statusa „NDK nije potreban“. Prije donošenja odluke u potpunosti se procjenjuju sljedeće posebnosti svake pojedinačne tvari:
- tvori endogenog podrijetla, osobito ako izloženost reziduima ima samo manji učinak na cjelokupnu izloženost tvari;
 - tvori koje su ključne hranjive tvari ili standardni sastojci u prehrani ljudi i životinja;
 - tvori za koje je utvrđeno da nemaju farmakološko djelovanje koje se smatra biološki relevantnim;
 - tvori za koje je dokazano da su niske toksičnosti nakon izlaganja oralnom primjenom;
 - tvori koje se ne upijaju ili se slabo upijaju u gastrointestinalnom traktu ili na mjestima lokalne primjene (npr. koža ili oči);
 - tvori koje se brzo i opsežno detoksiciraju ili izlučuju;
 - tvori za koje je dokazano da u hrani od liječenih životinja ne uzrokuju stvaranje rezidua koji se mogu otkriti.
- I.2.3. U nekim slučajevima preporuka dodjele statusa „NDK nije potreban“ može uključivati ograničenje načina na koji se tvar upotrebljava (na primjer, ograničenje „samo za primjenu na koži“ može se preporučiti kada je jasno da nakon primjene na koži neće nastati zabrinjavajući rezidui, no ne može se isključiti mogućnost štetnih rezidua nakon drukčije primjene).

II. DOSTUPNOST ALTERNATIVNIH LIJEKOVA I DRUGI LEGITIMNI ČIMBENICI

II.1. Dostupnost alternativnih lijekova

U slučajevima u kojima praktične alternative liječenju ne postoje važno je uzeti u obzir potrebu da tvar ne izaziva nepotrebne patnje ciljnih životinja ili da jamči sigurnost onih koji se njome liječe. Ta razmatranja mogu poslužiti kao obrazloženje za prihvaćanje ograničenog paketa podataka u skladu s preporukama iz dokumenta Agencije „Smjernice o zahtjevima u pogledu podataka o sigurnosti i reziduu za veterinarsko-medicinske proizvode namijenjene manjoj upotrebi ili manje zastupljenim vrstama (MUMS)/ograničenom tržištu” ⁽¹⁾. Ti čimbenici mogu se uzeti u obzir i kad je riječ o potrebi utvrđivanja NDK-a koji će omogućiti razvoj proizvoda s izvedivim razdobljem karenције, kao što je utvrđeno Direktivom 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ⁽²⁾.

II.2. Tehnološki aspekti proizvodnje hrane i hrane za životinje

II.2.1. Prema potrebi uzima se u obzir mogući učinak mikrobiološki aktivnih rezidua na mikroorganizme koji se koriste za industrijsku preradu hrane, osobito u pogledu proizvodnje mliječnih proizvoda.

II.2.2. Informacije o ispitivanju koje se uzimaju u obzir kako bi se riješilo to pitanje navedene su u odjeljku III.6. Priloga I.

II.2.3. Preporučeni NDK-i utvrđuju se na razinama pri kojima je osigurano da neće biti negativnog učinka na preradu hrane (npr. mljekarske starter kulture).

II.3. Izvedivost kontrola

II.3.1. Kada određenoj tvari nije moguće utvrditi numerički NDK (npr. tvari koje su prirodno prisutne u proizvodima životinjskog podrijetla), izvedivost kontrole rezidua razmatra se posebno za svaki slučaj. O tome se odlučuje nakon razmatranja mogućeg rizika za potrošača.

II.3.2. Kada se rezidui na preporučeni NDK razgrađuju duže vremena u jednom tkivu (ili više njih) nego u drugim tkivima, preporučuje se da se, ako je dostupno cijelo tijelo, kao tkivo za nadzor nad reziduima odabere ono tkivo u kojem je razgradnja rezidua na NDK najsporija s obzirom na to da će usklađenost s NDK-om u tom tkivu pokazivati usklađenost s NDK-om i u drugim tkivima. To je osobito vjerojatno u slučajevima kada se u jednom tkivu ili više njih rezidui pojavljuju u malim količinama u svim vremenskim točkama, pa se vrijednosti preporučenog NDK-a za to tkivo (ili ta tkiva) temelje na granici kvantifikacije predviđenoj analitičkom metodom.

II.4. Uvjeti upotrebe i primjene tvari u veterinarsko-medicinskim proizvodima, dobra praksa u upotrebi veterinarsko-medicinskih proizvoda i biocidnih proizvoda, vjerojatnost zloupotrebe ili nezakonite upotrebe i drugi relevantni čimbenici

II.4.1. U slučaju tvari predloženih za primjenu u vrsta koje proizvode mlijeko ili jaja uzima se u obzir mogućnost preporučivanja vrijednosti NDK-a u tim proizvodima. Ako se iz sigurnosnih razloga ne mogu preporučiti NDK-i u mlijeku ili jajima, navodi se da je upotreba tvari ograničena na životinje koje ne proizvode mlijeko ili jaja namijenjene prehrani ljudi.

II.4.2. Prema potrebi razmatra se i mogućnost preporučivanja ograničenja primjene tvari. Na primjer, ako se dostavljeni podaci o reziduu odnose samo na primjenu tvari na koži i postoji zabrinutost da bi količina rezidua u hrani životinjskog podrijetla mogla biti znatno viša u slučaju drukčije primjene tvari, tada se treba razmisliti o tome da se preporuča da se upotreba tvari ograniči na primjenu na koži.

II.4.3. Ako bi se utvrđivanjem NDK-a povećala vjerojatnost zloupotrebe ili nezakonite upotrebe tvari (na primjer u vezi s upotrebom u svojstvu pospješivača rasta), to se jasno navodi. Slično tome, ako bi se utvrđivanjem NDK-a poboljšala dobra praksa i ograničila zloupotreba ili nezakonita upotreba, i to se može navesti.

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

⁽²⁾ Direktiva 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima (SL L 311, 28.11.2001., str. 1.).

II.4.4. Ostali čimbenici mogu se razmatrati posebno za svaki slučaj ako postoje dokazi koji pokazuju da postoji određena zabrinutost oko upotrebe farmakološki aktivne tvari. Opće je načelo da se u procjenama NDK-a ne razmatraju učinci prerade hrane (osobito kuhanja) na rezidue. Međutim, ako su dostupni podaci koji pokazuju da se može očekivati da će se preradom hrane povećati količina zabrinjavajućih rezidua, razmatra se mogući učinak na zdravlje potrošača.

II.5. Potreba za neupotrijebljenim dijelom ADI-ja

II.5.1. Budući da nije moguće sa sigurnošću predvidjeti buduću upotrebu tvari u drugim vrstama i kako bi se povećala dostupnost veterinarsko-medicinskih proizvoda, opće je načelo da se smatra da će prikladan dio ADI-ja ostati neupotrijebljen, osim ako postoje predloženi NDK-i za sve prehrambene proizvode u potrošačkoj košarici.

II.5.2. NDK-i se uobičajeno utvrđuju za tkiva, no uzima se u obzir i moguća buduća upotreba za mlijeko, jaja i med. Općenito se dio ADI-ja odvaja za buduću upotrebu, a NDK-i u kojima se upotrebljava cjelokupan ADI prihvaćaju se samo u izvanrednim slučajevima.

II.5.3. Kada se razmatra potreba za osiguranjem neupotrijebljenog dijela ADI-ja, uzima u obzir niz čimbenika svojstvenih tvari, među ostalim:

- (a) informacije povezane s vjerojatnom korisnošću tvari u drugim vrstama (npr. indikacije u izvornoj vrsti, mehanizam djelovanja, poznata toksičnost tvari u različitim vrstama);
- (b) fiziko-kemijski i farmakokinetički podaci koji mogu pokazati vjerojatnost širenja tvari u mlijeko, jaja ili med;
- (c) treba li za namjenu tvari utvrditi NDK-e koji obuhvaćaju gotovo cijeli ADI te postoje li određeni razlozi (kao što je zabrinutost oko dostupnosti) kojima bi se opravdalo preporučivanje NDK-a kojima bi se ograničila mogućnost budućeg razvoja tvari;
- (d) postojeće upotrebe tvari u drugim područjima osim veterinarsko-medicinskom području te izloženost potrošača koja može nastati uslijed tih upotreba (navedeno u odjeljku II.6.).

II.6. Izloženost iz drugih izvora (kombinirana izloženost tvarima s dvojnog namjenom)

II.6.1. Kako bi se osiguralo da su se uzeli u obzir svi izvori izloženosti potrošača određenoj tvari, razmatraju se sve poznate upotrebe tvari i procjenjuje se izloženost potrošača koja nastaje tim upotrebama. Predlažu se NDK-i kojima se osigurava da ukupna količina rezidua za koju je vjerojatno da će se unijeti iz svih izvora nije veća od ADI-ja.

II.6.2. Kada se tvari upotrebljavaju i kao proizvodi za zaštitu bilja, opća je preporuka da se za veterinarsku primjenu izdvoji 45 % ADI-ja.

II.6.3. Ako je postojećim odobrenjem za pesticide to omogućeno i ako je dostupno dovoljno podataka o unosu uslijed upotrebe u zaštiti bilja, može se izdvojiti veći dio za veterinarsku upotrebu, a da se pritom ne premaši ADI. Kako bi se utvrdio udio dostupnog ADI-ja, uzima se u obzir NDK odobren za sredstvo za zaštitu bilja.

II.6.4. Budući da se metodologija za utvrđivanje NDK-a za jestiva tkiva za sredstva za zaštitu bilja razlikuje od one za veterinarsku upotrebu, potreban je oprez pri kombiniranju procijenjenog rizika od izloženosti iz različitih metodologija.

II.6.5. U slučaju tvari s dvojnog namjenom koje se upotrebljavaju kao biocidi u uzgoju životinja slijede se Smjernice CVMP-a o karakterizaciji rizika i procjeni najvećih dopuštenih količina rezidua (NDK) za biocide ⁽¹⁾.

II.6.6. U slučaju dodatka hrani za životinje s pomoću Registra dodatka hrani za životinje Europske unije utvrđuje se je li tvar odobrena za upotrebu u hrani za životinje. Pri procjeni takvih tvari savjetuje se s EFSA-om.

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

II.7. Rezidui na mjestu ubrizgavanja

- II.7.1. Utvrđuje se NDK za mišić koji je jednak količini za nadzor nad reziduom u mišiću koji nije mjesto ubrizgavanja jer potrošači redovito unose mišić koji nije mjesto ubrizgavanja, a rijetko unose mišić koji je mjesto ubrizgavanja.
- II.7.2. Agencija utvrđuje i referentnu vrijednost rezidua na mjestu ubrizgavanja („ISRRV”) za tvari koje se mogu ubrizgati, no koje bi mogle imati produženo (ograničavajuće) razdoblje karencije zbog razlike u razgradnji rezidua na mjestu ubrizgavanja u usporedbi s NDK-om za mišić. Utvrđuje se ISRRV koji je jednak količini kojom se jamči da će se pri vjerojatnom razdoblju karencije u standardnoj potrošačkoj košarici u kojoj se nalazi 300 g mišića koji je mjesto ubrizgavanja nalaziti količina rezidua niža od ADI-ja.
- II.7.3. ISRRV se ne objavljuje u Prilogu Uredbi (EU) br. 37/2010; ta vrijednost dostupna je samo u Europskom javnom izvješću o procjeni NDK-a („EPMAR”) i upotrebljava se za izvođenje razdoblja karencije za veterinarsko-medicinski proizvod.

III. RAZMATRANJA O MOGUĆOJ EKSTRAPOLACIJI NDK-a

- III.1. Ekstrapolacija NDK-a razmatra se u skladu sa zahtjevima utvrđenima u Uredbi Komisije (EU) 2017/880 ⁽¹⁾.
- III.2. Podaci koji bi mogli biti korisni u razmatranju ekstrapolacije dostavljaju se kao dio dokumentacije ako su dostupni.

⁽¹⁾ Uredba Komisije (EU) 2017/880 od 23. svibnja 2017. o utvrđivanju pravila za primjenu najveće dopuštene količine rezidua određene za farmakološki djelatnu tvar u određenoj hrani za drugu hranu dobivenu od iste vrste životinja i najveće dopuštene količine rezidua određene za farmakološki djelatnu tvar u jednoj ili više vrsta životinja za drugu vrstu životinja, u skladu s Uredbom (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća (SL L 135, 24.5.2017., str. 1.).