

KOMISIJOS REGLAMENTAS (ES) 2018/782**2018 m. gegužės 29 d.****dėl Reglamento (EB) Nr. 470/2009 nurodytų rizikos vertinimo ir rizikos valdymo rekomendacijų metodinių principų nustatymo****(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2009 m. gegužės 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 470/2009, nustatantį Bendrijos farmakologiškai aktyvių medžiagų leistinių liekanų kiekių nustatymo gyvūninės kilmės maisto produktuose tvarką, panaikinantį Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2377/90 ir iš dalies keičiantį Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB ir Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004 ⁽¹⁾, ypač į jo 13 straipsnio 2 dalies a punktą,

kadangi:

- (1) Reglamente (EB) Nr. 470/2009 nustatyta, kad, išskyrus atvejus, kai taikoma *Codex Alimentarius* procedūra, dėl visų farmakologiškai aktyvių medžiagų, skirtų naudoti Sąjungoje veterinariniuose vaistuose, skiriamuose maistiniams gyvūnams gydyti, turi būti pateikta Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) nuomonė dėl veterinariniuose vaistuose naudojamų arba numatomų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų didžiausios leidžiamosios liekanų koncentracijos (toliau – DLK). Agentūros nuomonę turėtų sudaryti mokslinis rizikos vertinimas ir rizikos valdymo rekomendacijos;
- (2) Reglamentu (EB) Nr. 470/2009 Komisijai suteikti įgaliojimai priimti priemones nustatyti rizikos vertinimo ir rizikos valdymo rekomendacijų dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų DLK nustatymo metodinius principus;
- (3) siekiant DLK nustatymo proceso teisinio tikrumo, aiškumo ir nuspėjamumo yra tikslinga šiame reglamente nustatyti kriterijus, kuriais Agentūra vadovausis vertindama paraiškas;
- (4) rizikos vertinimo ir rizikos valdymo rekomendacijų metodinių principų tikslas – užtikrinti aukštą žmonių sveikatos apsaugos lygį kartu užtikrinant, kad tinkamų veterinarinių vaistų trūkumas nepadarytų neigiamo poveikio žmonių sveikatai ir gyvūnų sveikatai bei gerovei;
- (5) atsižvelgiant į Reglamento (EB) Nr. 470/2009 6 straipsnio reikalavimus šiame reglamente turėtų būti nustatytos Agentūros nuomonės mokslinio rizikos vertinimo dalies išsamios metodinių principų taikymo taisyklės;
- (6) atsižvelgiant į Reglamento (EB) Nr. 470/2009 7 straipsnio reikalavimus šiame reglamente turėtų būti nustatytos Agentūros nuomonės rizikos valdymo rekomendacijų dalies išsamios metodinių principų taikymo taisyklės. Reikalaujama, kad rizikos valdymo rekomendacijose Agentūra atsižvelgtų ir į alternatyvių medžiagų buvimą bei kitus teisėtus veiksnius, pavyzdžiui, technologinius maisto ir pašarų gamybos aspektus arba galimybę atlikti kontrolę. Todėl yra tikslinga nustatyti to reikalavimo vykdymo taisyklės;
- (7) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Veterinarinių vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

*1 straipsnis***Dalykas**

1. Reglamentu nustatomi Reglamento (EB) Nr. 470/2009 6 ir 7 straipsniuose nurodyti mokslinio rizikos vertinimo ir rizikos valdymo rekomendacijų metodiniai principai, kurių turi laikytis Agentūra rengdama nuomonės dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų DLK, kuri gali būti leidžiama gyvūniniame maiste pagal tą reglamentą.

⁽¹⁾ O L L 152, 2009 6 16, p. 11.

2. Mokslinio rizikos vertinimo metodiniai principai nustatyti I priede.
3. Rizikos valdymo rekomendacijų metodiniai principai nustatyti II priede.

2 straipsnis

Apibrėžtys

Be terminų, kurių apibrėžtys nustatytos Reglamente (EB) Nr. 470/2009, šiame reglamente vartojami šie terminai:

- pagrindiniai metabolitai – metabolitai, kurie sudaro ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ arba ≥ 10 % visų liekanų mėginyje, paimtame atliekant metabolizmo tikslinių rūšių gyvūnų organizmuose tyrimą,
- žymeklio liekana – liekana, kurios koncentracijos ryšys su bendra liekanų koncentracija valgomajame audinyje yra žinomas,
- pieno produktų pradinės kultūros – paruoštos mikroorganizmų, naudojamų įvairiems pieno produktams, įskaitant sviestą, sūrį, jogurtą ir raugintą pieną, gaminti, kultūros.

3 straipsnis

Įsigaliojimas

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2018 m. gegužės 29 d.

Komisijos vardu
Pirmininkas
Jean-Claude JUNCKER

I PRIEDAS

Reglamento (EB) Nr. 470/2009 6 straipsnyje nurodyto mokslinio rizikos vertinimo metodiniai principai

- I. BENDRIEJI PRINCIPAI
- I.1. Saugos ir liekanų tyrimai didžiausiai leidžiamajai koncentracijai (DLK) nustatyti atliekami laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP), kaip nustatyta Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2004/10/EB ⁽¹⁾.
- Jeigu yra duomenų, kurie buvo gauti nesilaikant GLP reikalavimų, turi būti išnagrinėtas galimas tokio nesilaikymo poveikis.
- I.2. Bandomųjų gyvūnų naudojimas saugos ir liekanų tyrimuose turi atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2010/63/ES ⁽²⁾ nuostatas.
- I.3. Su saugos ir liekanų tyrimais susijusiuose pateiktuose dokumentuose nurodomas laboratorijos, kurioje darbas buvo atliktas, pavadinimas, jie turi būti pasirašyti ir turi būti nurodyta data. Jokių tyrimų santraukos, prie kurių nėra pridėti neapdoroti duomenys, nepripažįstamos teisėtais dokumentais.
- Tyrimų ataskaitose turi būti aiškiai nurodyti tyrimo planas, metodai ir atlikimo eiga, tyrėjo pavardė ir kvalifikacija, vieta ir laikotarpis, kada tyrimas buvo atliktas. Eksperimentiniai metodai aprašomi pakankamai išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas patvirtina jų tinkamumą. Visos santrumpos ir kodai, nepriklausomai nuo jų tarptautinio pripažinimo ar nepripažinimo, turi būti paaiškinti.
- I.4. Jei taikoma, visi pateiktų tyrimų rezultatai turi būti įvertinti taikant tinkamą statistinį metodą ir aptarti siejant su kitais atliktais tyrimais. Visų tyrimų rezultatai pateikiami taip, kad būtų lengviau atlikti jų peržiūrą.
- I.5. Tyrimų ataskaitose pateikiama tokia informacija (jei taikoma):
- cheminis tiriamosios farmakologiškai aktyvios medžiagos identifikavimas, įskaitant izomerų santykį ir enantiomerus, jei tinkama;
 - tiriamosios medžiagos grynumas;
 - naudojamo vaisto sudėtis ir dozės ruošimo metodas;
 - stabilumas, įskaitant stabilumą nešiklyje ir pašare, jeigu dedama į pašarą;
 - dozės davimo režimas (dozė [išreikšta mg/kg kūno svorio], dozavimo dažnumas ir gydymo trukmė);
 - jei tiriamoji medžiaga naudojama kitaip nei su pašaru ar geriamuoju vandeniu: nešiklio savybės, įskaitant toksikologines;
 - naudotų tyrimams gyvūnų rūšis, padermė ir šaltinis, neužkrėstų konkrečiu patogenu gyvūnų naudojimas, vaistų dozę gavusių gyvūnų lytis, amžius dozės gavimo pradžioje, tų gyvūnų skaičius;
 - dozės, naudojimo būdas ir dažnumas (nurodant dozavimą mg/kg kūno svorio per dieną), tyrimo laikotarpis, stebėti parametrai, stebėjimo dažnumas; gyvūnų laikymo sąlygos, įskaitant aplinkos sąlygas, gydymą ir šėrimą (ypač, kai vaistų dedama į geriamąjį vandenį ir (arba) pašarą);
 - mėginių ėmimo laikas;
 - toksiškumo požymių aprašymas nurodant pradžios laiką, pasireiškimo laipsnį ir trukmę (saugos tyrimams), jei tinkama;

⁽¹⁾ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/10/EB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu ir jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikra, suderinimo (OL L 50, 2004 2 20, p. 44).

⁽²⁾ 2010 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2010/63/ES dėl mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos (OL L 276, 2010 10 20, p. 33).

- k) klinikinių stebėjimų, bendrojo skrodimo, histopatologinių tyrimų ir visų kitų tirtų parametrų (saugos tyrimams) tyrimo rezultatai, jei tinkama;
 - l) jei tinkama, riba, kai nestebėta jokio (nepageidaujamo) poveikio (NO(A)EL), stebėtas mažiausias (nepageidaujamas) poveikis (LO(A)EL) arba apatinė lyginamosios dozės (BMDL) riba (saugos tyrimams);
 - m) dozę gavusių gyvūnų svoris;
 - n) pieno ir kiaušinių gamyba (jei taikytina);
 - o) žymėtųjų medžiagų savitasis aktyvumas ir radiologinis švarumas (liekanų tyrimams);
 - p) mėginių rinkimas, mėginio dydis ir mėginių laikymas;
 - q) analitiniai metodai: visas procedūros aprašymas, įskaitant mėginių analitiniams tyrimams paruošimą, aparatūrą ir iš standartų gautus duomenis, kontrolinius audinius, sustiprintus audinius ir audinius, kuriuose susidarė liekanų; pateikiami analitinių metodų tinkamumo patvirtinimo duomenys, įskaitant aptikimo ribą, atitinkamo koncentracijos intervalo ir gretimų reikšmių kiekybinę ribą bei tiesiškumą, stabilumą, tikslumą, glaudumą ir jautrumą trukdžiams;
 - r) visų tyrimų rezultatų neapdoroti duomenys, įskaitant analitinio tyrimo, taikomo liekanoms valgomuosiuose audiniuose arba produktuose nustatyti, rezultatų duomenis, apskaičiavimų metodai.
- I.6. Biologinės medžiagos, išskyrus nurodytąsias Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 470/2009 ⁽¹⁾ 1 straipsnio 2 dalies a punkte, turi būti:
- a) tiriamos nustatant DLK įprasta tvarka, jei biologinė medžiaga yra panaši į cheminę tuo požiūriu, kad ji gali būti pagaminta cheminės sintezės būdu, kelia panašų susirūpinimą kaip ir cheminės medžiagos, ir galima tikėtis, kad susidarys jos liekanų (pvz., citokinų, hormonų) tokiu pat būdu, kokiu susidaro ir cheminių medžiagų liekanos;
 - b) įvertintos kiekvienu konkrečiu atveju, jei biologinė medžiaga nėra panaši į cheminę medžiagą, nes ji yra sudėtingesnė nei chemiškai susintetintos farmakologiškai aktyvios medžiagos ir todėl jos sudėtyje gali būti daugelio tipų cheminių medžiagų, o jos liekanos gali būti ląstelės, aminorūgštys, riebalai, angliavandeniai, nukleino rūgštys ir jų skilimo produktai.
- I.7. Dėl į chemines medžiagas nepanašių biologinių medžiagų reikalinga ataskaita, kurioje aprašomas mokslinis pagrindas prašymui dėl išsamaus DLK vertinimo reikalingumo arba nereikalingumo ir pateikiama tokia informacija:
- a) biologinės medžiagos pobūdis (pvz., ląstelė, audinys, gyvas ar nužudytas organizmas) ir palyginimas su panašiomis biologinėmis medžiagomis, kurių žinomą ekspoziciją nuolat patiria vartotojai;
 - b) veikimo mechanizmo, kuriuo grindžiamas medžiagos terapinis poveikis, aprašymas ir, jei turima, informacija apie medžiagos veikimo gebą;
 - c) medžiagos išliekamumas gydomo gyvūno organizme (t. y. ar ji biologiškai įsisavinama, ar tikėtinos liekanos maisto produktuose);
 - d) bet koks medžiagos veikimas, kuris gali pasireikšti žmogaus žarnyne (ar liekanos neaktyvios ar sukelia vietinį poveikį);
 - e) sisteminis liekanų buvimas vartotojų organizme po jų prarijimo ir blogiausias galimas vartotojų patirtos ekspozicijos įvertis.
- Pateikta informacija turi būti įvertinta pagal paskelbtus Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) gaires siekiant nustatyti, ar reikalingas DLK vertinimas. Biologines medžiagas, dėl kurių padaryta išvada, kad DLK vertinimas nereikalingas, Agentūra skelbia tokių medžiagų sąrašą.

⁽¹⁾ 2009 m. gegužės 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 470/2009, nustatantis Bendrijos farmakologiškai aktyvių medžiagų leistinių liekanų kiekių nustatymo gyvūninės kilmės maisto produktuose tvarką, panaikinantį Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2377/90 ir iš dalies keičiantis Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB ir Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004 (OL L 152, 2009 6 16, p. 11).

- I.8. Tam tikri duomenų, kuriuos reikia pateikti kaip patvirtinamuosius paraiškos dėl DLK vertinimo duomenis, reikalavimai gali būti supaprastinti, jei tai medžiaga, skirta naudoti retesnių rūšių gyvūnams ar pagal mažos apimties naudojimo paskirtis, palyginti su reikalavimais dėl medžiagos, kuri nepatenka į šią kategoriją. Vertinimas grindžiamas duomenų reikalavimais, Agentūros nustatytais gairėse *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* ⁽¹⁾
- I.9. Bendrieji biocidinių medžiagų, naudojamų gyvulininkystėje, DLK nustatymo principai yra nustatyti Reglamento (EB) Nr. 470/2009 10 straipsnyje ir turi būti tokie patys, kokie taikomi veterinariniams vaistams.
- II. SAUGOS BYLA
- II.1. Medžiagų, kurios anksčiau nebuvo naudotos maistiniams gyvūnams, DLK vertinimui atlikti būtina pateikti visą šiame skirsnyje aprašytą saugos duomenų rinkinį.
- II.2. Jei turimi aktualūs ir kokybiški mokslinės literatūros duomenys, kur yra aprašyti visi išsamūs tyrimo duomenys, vietoj pareiškėjo užsakytos visos tyrimo ataskaitos galima remtis jais.
- II.3. Jeigu standartinių galutinių poveikio rodiklių duomenys nepateikti, reikalingas išsamus pagrindimas.
- II.4. **Išsami kritinė santrauka**
- II.4.1. Reikalaujama pateikti išsamią kritinę saugos bylos santrauką.
- II.4.2. Išsamioje kritinėje santraukoje turi būti:
- nurodyta aiški pozicija dėl pateiktų duomenų tinkamumo atsižvelgiant į dabartines mokslo žinias;
 - įvadas, kuriame aprašomas faktinis arba siūlomas svarstomos medžiagos naudojimo būdas gyvulininkystėje ir visos kitos jos naudojimo patirties santrauka;
 - išnagrinėtas susijusios medžiagos panašumo į kitas žinomas medžiagas mastas, kuris gali būti svarbus vertinimui;
 - laikomasi visų standartinių duomenų reikalavimų, kaip nustatyta Komisijos įgyvendinimo reglamente (ES) 2017/12 ⁽²⁾, pateiktas kritinis esamų eksperimentinių tyrimų įvertinimas ir rezultatų aiškinimas;
 - pateiktas bet kokių tyrimų, kurie aprašyti šiame skirsnyje, neįtraukimo mokslinis pagrindimas;
 - papildomų tyrimų poreikio aptarimas;
 - pateiktas kiekvieno tyrimo pagrindinių rezultatų aprašymas ir paaiškinimas. Turi būti aptarti tokie probleminiai klausimai: naudotų gyvūnų rūšys, naudotų gyvūnų skaičius, medžiagos naudojimo būdas, dozavimas, gydymo trukmė, pasiekta ekspozicija, dozės ir atsako sąryšis, nepageidaujamo poveikio pobūdis (jo pradžia ir trukmė, jo priklausomybė nuo dozės ir grįžtamumas, visi su rūšimi ar lytimi susiję skirtumai), žinomas struktūros ir aktyvumo sąryšis ir rezultatų svarba vartotojams (žmonėms);
 - NO(A)EL, LO(A)EL arba BMDL, pasiūlytų kiekvienam tyrimui, pagrindimas;
 - tinkamos mokslinės literatūros, įskaitant kitų mokslinių įstaigų (tokių kaip Europos maisto saugos tarnyba (EFSA), Europos cheminių medžiagų agentūra (ECHA) ir Jungtinis Maisto ir žemės ūkio organizacijos (FAO) ir Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) maisto priedų ekspertų komitetas (JECFA)) atliktų vertinimų ataskaitas, apibendrinimas ir aptarimas. Jeigu naudojamos išsamios nuorodos į paskelbtą mokslinę literatūrą, kiek įmanoma, turi būti laikomasi visų I.5 punkte nurodytų reikalavimų;

⁽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⁾ 2017 m. sausio 6 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2017/12 dėl paraiškų ir prašymų nustatyti didžiausią leidžiamąją liekanų koncentraciją pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 470/2009 formos ir turinio (OL L 4, 2017 1 7, p. 1).

- j) turi būti įtraukta informacija apie tiriamųjų medžiagų partijų, naudojamų atliekant saugos tyrimus, kokybę. Nurodomas bet koks rezultatų ir tiriamųjų medžiagų ir (arba) vaistų kokybės sąryšis. Jei būtina, pateikiamas kritinis veikliosios medžiagos priemaišų įvertinimas ir informacija apie jų galimą biologinį poveikį. Aptariami bet kokie medžiagos, naudotos saugos tyrimams, ir pardavimui ruošiamos formos neatitikimų reikšmė: chiralumo, cheminės formos ir priemaišų apibūdinimo skirtumai;
- k) aptariamas pateiktų tyrimų GLP statusas;
- l) aptariami tyrimų plano, atlikimo ir jų dokumentavimo galimi trūkumai, pateikiama nuoroda į paskelbtas Agentūros ar kitas gaires. Bet koks nukrypimas nuo taikytinų gairių pabrėžiamas, aptariamas ir moksliskai pagrindžiamas jo poveikis;
- m) pateikiamos pastabos dėl bandomųjų gyvūnų naudojimo tyrimuose ir to, ar tyrimai buvo atlikti pagal Direktyvą 2010/63/ES;
- n) pagrindžiamas kritinių NO(A)EL arba BMDL pasirinkimas ir leidžiamos paros dozės (LPD) apskaičiavimas, motyvuojamas neapibrėžtumo koeficientų parinkimas. Jeigu nėra pasiūlyta LPD arba jeigu yra parinkta alternatyvi toksikologinė pamatinė vertė, tai turi būti nuodugnai pagrįsta.

II.4.3. Išsamios kritinės santraukos prieduose turi būti:

- a) nuorodų sąrašas – pateiktas visų nuorodų sąrašas laikantis tarptautiniu mastu pripažintų standartų. Pačios nuorodos turi būti įtrauktos į dokumentų rinkinį;
- b) ataskaitos lentelės forma – tyrimų ataskaitų santraukų lentelės. Be to, dokumentų rinkinyje turi būti visas tyrimų ataskaitų rinkinys.

II.5. **Paraiškoje nurodytos medžiagos preciziškas identifikavimas**

- II.5.1. Siekiant užtikrinti, kad saugos tyrimuose naudota medžiaga atitinka praktikoje naudojamą medžiagą, pateikiami įrodymai, kad medžiaga buvo preciziškai identifikuota ir apibūdinta.
- II.5.2. Saugos tyrimuose naudotos partijos identifikuojamos ir pateikiamos atitinkamos specifikacijos, įskaitant grynumą (priemaišų koncentraciją), izomerų santykius ir enantiomerus, tirpumą ir kitus veiksnius, kurie gali daryti įtaką medžiagos aktyvumui.
- II.5.3. Informacijoje apie medžiagos chemines bei fizikochemines savybes galima nurodyti susirūpinimą keliančias problemas, kurios turi būti nustatytos ir (arba) spęstinos remiantis medžiagų, kurių cheminės ir fizinės savybės panašios, žinomomis savybėmis.

II.6. **Farmakologija**

II.6.1. *Farmakodinamika*

- II.6.1.1. Farmakodinaminių tyrimų duomenimis siekiama sudaryti galimybę nustatyti ir apibūdinti veikimo būdą (mechanizmą), dėl kurio pasiekiamas numatomas terapinis poveikis, ir tą veikimo būdą (mechanizmą), dėl kurio pasireiškia nepageidaujamas (šalutinis) poveikis. Šie tyrimai planuojami atsižvelgiant į kiekvieną konkretų atvejį ir turimą informaciją apie tikėtiną medžiagos farmakologinį veikimą.
- II.6.1.2. Atskirai reikia išnagrinėti medžiagos farmakodinaminį poveikį, kuris gali pasireikšti naudojant ją dozėmis, kurios dar nesukelia toksikologinio poveikio, nurodant ir poreikį apskaičiuoti farmakologinę LPD.
- II.6.1.3. Tyrimais, reikalingais nustatyti farmakologinę LPD, nustatomas arba apibūdinamas veikimo būdas, dozės ir atsako sąryšis ir, jei įmanoma, nustatoma NOEL arba BMDL, ir tie tyrimai naudojami kaip atskaitos taškas farmakologinei LPD apskaičiuoti. Jei turimi atitinkami žmonių tyrimų duomenys (pvz., medžiagų, naudotų medicinoje), jie paprastai labiausiai praverčia nustatant farmakologinę NOEL arba BMDL. Turi būti laikomasi Agentūros paskelbtų gairių dėl farmakologinės LPD nustatymo ⁽¹⁾.

⁽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. Pagal medžiagos farmakodinaminio poveikio duomenis turi būti galima:
- nustatyti/apibūdinti medžiagos veikimo būdą/mechanizmą;
 - apibūdinti atitinkamų farmakologinių galutinių rezultatų dozės ir atsako sąryšį;
 - remiantis žiniomis apie kitų medžiagų su panašiomis farmakodinaminėmis savybėmis žinomą poveikį numatyti galimą medžiagos toksinį poveikį;
 - lengviau suprasti mechanizmą, dėl kurio pasireiškia atliekant toksikologinius tyrimus stebėtas nepageidaujamas poveikis;
 - tam tikrais atvejais suteikti informaciją apie stebėto poveikio laboratoriniams gyvūnams svarbą žmonėms.
- II.6.1.5. Jeigu farmakodinaminiai duomenys nėra pateikti, jų nepateikimas turi būti mokslškai pagrįstas ir aptartas jų nepateikimo poveikis.
- II.6.1.6. Jeigu farmakologinė LPD nėra apskaičiuota, tai turi būti mokslškai pagrįsta.
- II.6.2. *Farmakokinetika*
- II.6.2.1. Farmakokinetiniai tyrimai turi suteikti informacijos apie medžiagos absorbciją, jos pasiskirstymą ir patvarumą audiniuose, jos metabolizmą ir išskyrimą. Pagrindinis farmakokinetiniuose tyrimuose naudojamas medžiagos naudojimo būdas turi būti peroralinis, nes ekspoziciją vartotojai patiria šiuo būdu.
- II.6.2.2. Metabolitai, gauti tyrimuose su laboratoriniais gyvūnais, turi būti lyginami su tais metabolitais, kurie stebėti tyrimuose su tikslinių rūšių gyvūnais, laikantis gairių dėl Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijos techninių reikalavimų suderinimo (VICH) – VICH GL47: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Atliekant tyrimus su laboratoriniais gyvūnais gauti farmakokinetiniai duomenys naudojami modeliuojant žmonių prarytos medžiagos išliekamumą.
- II.6.2.4. Atliekant tyrimus su laboratoriniais gyvūnais gauti farmakokinetiniai duomenys naudojami ir siekiant nustatyti, ar metabolitai, kuriuos vartotojai praryja valgydami gyvūninius maisto produktus, susidaro ir atliekant saugos tyrimus su laboratoriniais gyvūnais. Tai yra būtina, kad būtų nustatyta atliekant toksikologinius tyrimus gauto toksinio poveikio ir NO(A)EL arba BMDL svarba. Jeigu laboratorinių gyvūnų organizmuose susidaro tie patys metabolitai, kaip ir maistinių gyvūnų organizmuose, laboratoriniai gyvūnai laikomi patys patiriantys metabolitų, kuriuos suvartos žmonės, ekspoziciją. Tai paprastai laikoma įrodymu, kad metabolitų sauga atliekant toksikologinius tyrimus buvo įvertinta tinkamai. Jeigu metabolitai, kurie susidaro tikslinių rūšių gyvūnų organizmuose, nesusidaro atliekant tyrimus su laboratoriniais gyvūnais, gali reikėti atlikti saugos tyrimus naudojant pagrindinį metabolitą (-us), kuris susidarė tikslinės rūšies gyvūno organizme.
- II.6.2.5. Farmakokinetiniai duomenys taip pat gali padėti paaiškinti neįprastus toksikologinių tyrimų rezultatus, pavyzdžiui, akivaizdžiai nepakankamą dozės ir atsako sąryšį, kai vaistas nėra gerai absorbuojamas.
- II.6.3. *Toksikologija*
- II.6.3.1. Bendrieji principai
- II.6.3.1.1. Tyrimai su gyvūnais atliekami taikant peroralinį medžiagos naudojimo būdą, nes ekspoziciją vartotojai patiria šiuo būdu.
- II.6.3.1.2. Tyrimai su gyvūnais atliekami naudojant žinomas laboratorinių gyvūnų padermes, kurių turimi istoriniai duomenys. Kiekviena medžiaga tiriama naudojant tų rūšių ir padermių gyvūnus, kurie yra geriausias modelis siekiant tirti medžiagos poveikį žmonėms.

⁽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. Numatoma tirti medžiaga turi būti veikioji medžiaga. Tačiau, jeigu tarp liekanų iš gydytų gyvūnų gautuose maisto produktuose yra reikšmingas metabolito, kuris nesudarė laboratorinių gyvūnų organizmuose, kiekis, to metabolito toksiškumą gali reikėti įvertinti atskirai.
- II.6.3.1.4. Turi būti laikomasi gairių VICH GL33: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Vienos dozės toksiškumas, jei turima duomenų
- II.6.3.2.1. Ūmaus toksiškumo tyrimai galėjo būti atlikti dėl kitų nei vartotojų saugos vertinimas priešasčių (pvz., dėl produkto naudotojo saugos vertinimo) arba galėjo būti paskelbti literatūroje. Visų tokių tyrimų ataskaitos įtraukiamos į saugos bylą.
- II.6.3.2.2. Jeigu yra, turi būti pateikti ūmaus toksiškumo duomenys, kurie gali padėti geriau suprasti medžiagos toksikologines savybes apskritai ir parodyti poveikį, kuris turi būti nagrinėjamas atliekant ilgalaikius tyrimus.
- II.6.3.3. Kartotinių dozių toksiškumas
- II.6.3.3.1. *Kartotinių dozių (90 dienų) oralinio toksiškumo tyrimas*
- II.6.3.3.1.1. Pateikiami kartotinių dozių (90 dienų) oralinio toksiškumo tyrimų su graužikais ir ne graužikais duomenys, taip pat nurodomos jų rūšių pasirinkimo priežastys, aptariamoms visoms turimos žinios apie medžiagos metabolizmą gyvūnų ir žmonių organizmuose.
- II.6.3.3.1.2. Pagal kartotinių dozių oralinio toksiškumo tyrimų duomenis turi būti galima:
- atlikti funkcinių ir morfologinių pokyčių dėl pakartotinio tiriamosios medžiagos (-ų) naudojimo ir šių pokyčių sąryšio su doze vertinimą;
 - nustatyti NO(A)EL, LO(A)EL arba BMDL;
 - pasirinkti dozes ir tinkamiausią gyvūnų rūšį lėtinio toksiškumo tyrimams.
- II.6.3.3.1.3. Turi būti laikomasi kartotinių dozių (90 dienų) tyrimų planavimo gairių, kurios pateiktos VICH GL31: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* ⁽²⁾. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- II.6.3.3.1.4. Kartotinių dozių (90 dienų) oralinio toksiškumo tyrimų su graužikais ir (arba) ne graužikais neatlikimas taip pat turi būti mokslškai pagrįstas ir aptartas tų tyrimų neatlikimo poveikis.
- II.6.3.3.2. *Kartotinių dozių (lėtinio) toksiškumo tyrimas*
- II.6.3.3.2.1. Lėtinio toksiškumo tyrimas atliekamas bent su vienos rūšies gyvūnais. Tinkamiausia rūšis pasirenkama remiantis visais turimais moksliniais duomenimis, įskaitant 90 dienų tyrimų rezultatus, o rekomenduojama rūšis yra žiurkės.
- II.6.3.3.2.2. Pagal lėtinio oralinio toksiškumo tyrimų duomenis turi būti galima:
- atlikti funkcinių ir morfologinių pokyčių dėl pakartotinio tiriamosios medžiagos (-ų) naudojimo ir šių pokyčių sąryšio su doze vertinimą;
 - nustatyti NO(A)EL, LO(A)EL arba BMDL.

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

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

- II.6.3.3.2.3. Turi būti laikomasi kartotinių dozių (lėtinio) tyrimų planavimo gairių, kurios pateiktos VICH GL37: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* ⁽¹⁾. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- II.6.3.3.2.4. Jeigu kartotinių dozių (lėtinio) oralinio toksiškumo tyrimo duomenys nėra pateikti, tai turi būti mokliškai pagrįsta ir aptartas tokio nepateikimo poveikis.
- II.6.3.4. Tikslinių rūšių gyvūnų medžiagos toleravimas, jei turima duomenų
- II.6.3.4.1. Tikslinių rūšių gyvūnų medžiagos toleravimo duomenys nėra reikalingi vartotojų saugos vertinimui. Tačiau, jeigu atitinkami duomenys buvo gauti arba paskelbti literatūroje, jie įtraukiami į saugos bylą.
- II.6.3.4.2. Jeigu yra, tikslinių rūšių gyvūnų medžiagos toleravimo duomenys gali padėti geriau suprasti medžiagos toksikologines savybes apskritai ir parodyti poveikį, kuris turi būti nagrinėjamas atliekant toksiškumo tyrimus.
- II.6.3.5. Toksiškumas reprodukcijai, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi
- II.6.3.5.1. *Poveikio reprodukcijai tyrimai*
- II.6.3.5.1.1. Bendrojo toksiškumo reprodukcijai tyrimai turi būti atliekami bent su vienos rūšies gyvūnais; rekomenduojama rūšis yra žiurkės. Taikomas peroralinis medžiagos naudojimo būdas.
- II.6.3.5.1.2. Poveikio reprodukcijai tyrimais siekiama nustatyti ir apibūdinti nepageidaujamą tiriamosios medžiagos poveikį ekspoziciją patyrusių suaugusių individų reprodukcijai ir normaliam jų palikuonių vystymuisi.
- II.6.3.5.1.3. Tyrimais nustatomas galimas poveikis patinų ir patelių reprodukcijai, pavyzdžiui, lytinių liaukų funkcijai, poravimosi laikotarpiui, elgsenai poruojantis, apvaisinimui, palikuonių atsivedimui, laktacijai, nujunkymui ir palikuonių augimui bei vystymuisi. Šie tyrimai taip pat gali suteikti informacijos apie nepageidaujamą poveikį vystymuisi, pavyzdžiui, teratogenezei.
- II.6.3.5.1.4. Jeigu esama įrodymų dėl poveikio centrinės nervų sistemos vystymuisi, gali būti reikalingas specialus tokio poveikio tyrimas, pavyzdžiui, atliekant kitų tyrimų rezultatų vertinimą (žr. II.6.4.1 skirsnį).
- II.6.3.5.1.5. Remiantis duomenimis turi būti galima nustatyti NO(A)EL, LO(A)EL arba BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Turi būti laikomasi toksiškumo reprodukcijai tyrimų planavimo gairių, kurios pateiktos VICH GL22: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* ⁽²⁾. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- II.6.3.5.1.7. Jeigu toksiškumo reprodukcijai tyrimo duomenys nėra pateikti, tai turi būti mokliškai pagrįsta ir aptartas tokio nepateikimo poveikis.
- II.6.3.5.2. *Toksiškumo vystymuisi tyrimai*
- II.6.3.5.2.1. Toksiškumo vystymuisi tyrimais siekiama aptikti bet kokį nepageidaujamą poveikį nėščiai patelei ir embriono bei vaisiaus vystymuisi, sukeltą ekspozicijos dėl implantacijos per visą gestacijos laikotarpį. Tokiam poveikiui gali būti priskirti padidėjęs toksiškumas nėščioms patelėms, vaisiaus ir (arba) embriono žūtis, pasikeitęs vaisiaus augimas ir struktūriniai vaisiaus apsigimimai ir anomalijos.
- II.6.3.5.2.2. Jei žiurkių tyrimas aiškiai rodo teratogeniškumą, nebūtina tirti kitos rūšies gyvūnų, nebent visų pagrindinių tyrimų apžvalga rodo, kad LPD yra pagrįsta žiurkių teratogeniškumo tyrimais. Kitos rūšies gyvūnų (paprastai triušių) tyrimas turėtų būti atliekamas, jeigu žiurkių tyrimai neįrodė teratogeniškumo arba gauti dviprasmiški rezultatai.

⁽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. Turi būti laikomasi toksiškumo vystymuisi tyrimų planavimo gairių, kurios aprašytos VICH GL32: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* ⁽¹⁾. Jose numatytas diferencijuoto tyrimo metodas pradedant su vienos rūšies gyvūnais (žiurkėmis). Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- II.6.3.5.2.4. Atliekant tyrimus taikomas peroralinis medžiagos naudojimo būdas.
- II.6.3.5.2.5. Remiantis duomenimis turi būti galima nustatyti NO(A)EL, LO(A)EL arba BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Jeigu toksiškumo vystymuisi tyrimo duomenys nėra pateikti, tai turi būti mokslškai pagrįsta ir aptartas tokio nepateikimo poveikis.
- II.6.3.6. Genotoksiškumas
- II.6.3.6.1. Dažniausiai tiriamoji medžiaga turi būti tik bepakaitis junginys. Tačiau kai kuriais atvejais gali tekti atlikti papildomus vieno ar kelių pagrindinių metabolitų atskirus tyrimus. Tai daroma tada, jeigu pagrindinis metabolitas, susidaręs tikslinių rūšių gyvūnų organizmuose, nesusidaro laboratorinių gyvūnų organizmuose.
- II.6.3.6.2. VICH GL23: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* ⁽²⁾ gairėse nurodytas standartinis tyrimų rinkinys, rekomenduojamas aiškinantis medžiagos genotoksinį potencialą. Standartinis tyrimų rinkinys apima tyrimus, kuriais siekiama nustatyti mutageninį, klastogeninį ir aneugeninį poveikį. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- II.6.3.6.3. Genotoksiškumo tyrimų rezultatai naudojami siekiant įvertinti, ar medžiaga, tiesiogiai arba netiesiogiai veikdama dezoksiribonukleino rūgštį (DNR), gali sukelti genetinį pažeidimą, kuris gali būti motininės ląstelės perduotas jos dukterinėms ląstelėms.
- II.6.3.6.4. Yra žinoma, kad tam tikrų genotoksinių medžiagų ekspozicija sukelia kancerogenezę, todėl teigiami genotoksiškumo tyrimų rezultatai laikomi parodančiais galimą medžiagos kancerogeniškumą. Be to, kadangi žinomas embrioninių ląstelių mutacijų sąryšis su liga, aiškūs teigiami genotoksiškumo tyrimų rezultatai laikomi parodančiais medžiagos savybę indukuoti paveldimą ligą (toksiškumas reprodukcijai).
- II.6.3.6.5. Sąmoningas genotoksinių medžiagų, kurios tiesiogiai sąveikauja su DNR, naudojimas maistiniams gyvūnams skirtuose vaistuose neleidžiamas.
- II.6.3.6.6. Genotoksiškumo tyrimų rezultatai padeda įvertinti poreikį pateikti kancerogeniškumo duomenis. Kiti veiksniai, kuriuos reikia apsvarstyti nustatant kancerogeniškumo duomenų poreikį, yra atitinkamų struktūrinių pažaidų buvimas ir ikineoplastinių darinių aptikimas atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus.
- II.6.3.6.7. Medžiaga, tiesiogiai indukuojanti aiškius teigiamus genotoksiškumo tyrimo rezultatus, gali būti duodama maistiniams gyvūnams tik tada, jeigu įrodyta, kad genotoksiškumo tyrimų rezultatai nėra arba nebuvo svarbūs vartotojams. Kancerogeniškumo tyrimų rezultatai, kuriais įrodomas auglio nebuvimas, gali būti tokių įrodymų dalis. Taip pat reikalingi mechanizmo tyrimų duomenys siekiant įrodyti, kad stebėta genotoksiškumą lemiantis mechanizmas nėra svarbus vartotojams.
- II.6.3.6.8. Nesant duomenų, įrodančių, kad stebėtas genotoksiškumas nėra svarbus vartotojui, ir esant aiškiai teigiamiems rezultatams darytina išvada, kad LPD negali būti nustatyta ir kad medžiaga nėra tinkama naudoti maistiniams gyvūnams.
- II.6.3.6.9. Esant aiškiai neigiamiems standartinio rinkinio genotoksiškumo tyrimų rezultatams darytina išvada, kad medžiaga nėra genotoksiška.
- II.6.3.6.10. Jeigu gaunami neaiškūs genotoksiškumo tyrimų rezultatai, turi būti apsvarstytas tolesnių tyrimų būtinumas atsižvelgiant į turimų įrodymų visumos svarbą.

⁽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. Apskritai laikoma, kad pagrindinių metabolitų genotoksiškumas turi būti išnagrinėtas atliekant tyrimus su pirmine medžiaga. Tačiau, jeigu pagrindinis metabolitas susidaro tikslinių, o ne laboratorinių, rūšių gyvūnų organizmuose, negalima daryti išvados dėl liekanų genotoksiškumo be atitinkamo metabolito papildomo tyrimo duomenų.
- II.6.3.6.12. Apskritai identifikuoti neesminių metabolitų nebūtina.
- II.6.3.6.13. Neesminiai metabolitai yra tie, kurių koncentracija neviršija 100 µg/kg arba kurie sudaro mažiau kaip 10 % visų liekanų, kaip aprašyta VICH GL46: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Jeigu neesminio metabolito struktūra žinoma arba gali būti prognozuojama ir jeigu metabolitas sąveikauja arba tikimasi, kad sąveikaus su DNR, reikia išnagrinėti galimą riziką vartotojams. Turi būti pateikti įrodymai, kad to metabolito koncentracija yra pakankamai maža, kad jis galėtų būti laikomas iš esmės saugiu, t. y. koncentracija turi būti pakankamai maža, kad būtų galima užtikrinti, jog padidėjusi vėžio rizika dėl vartotojo patirtos medžiagos ekspozicijos bus mažesnė nei 1 iš 10⁶. Tai pasiekama naudojant konkrečius cheminius duomenis arba, nesant tokių duomenų, – taikant toksiškumo ribinės vertės (TRV) koncepciją, kurią taikant galima kiekybiškai įvertinti riziką, susijusią su minėta medžiagos ekspozicija. Turi būti laikomasi EFSA ir PSO paskelbtų TRV metodo gairių ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Panašiai, jeigu susirūpinimą kelia tai, kad neesminis metabolitas, esantis gyvūninės kilmės maiste, toliau transformuojamas vartotojo organizme ir susidaro su DNR reaguojanti medžiaga, tam, kad medžiaga būtų laikoma iš esmės saugia, turi būti pateikti įrodymai, kad vartotojas patiria medžiagos ekspoziciją esant pakankamai mažai jos koncentracijai.
- II.6.3.6.16. Bet kurios iš šių medžiagų (potencialiai genotoksiškų neesminių metabolitų, susidariusių tikslinių rūšių gyvūnų arba vartotojų (žmonių) organizmuose) gyvūninės kilmės maiste esančių liekanų koncentracija turi būti tokia, kad vartotojų patiriama ekspozicija būtų mažesnė už TRV visą laiką pradėjus gydymą. Atsižvelgiant į tai, kad ekspozicijos iki išlaukos pabaigos galimybės atmesti negalima, ir esant dideliame ne medžiagos koncentracijos ribine verte grindžiamam poveikiui nepakanka įrodyti, kad medžiagos kiekis sumažėja iki TRV atitinkančios koncentracijos tuo laiko momentu, kai liekanų koncentracija tampa mažesnė nei pasiūlytos DLK vertės.
- II.6.3.6.17. Jei yra keli su DNR reaguojantys neesminiai metabolitai ir nesant priešingų įrodymų, turi būti daroma prielaida, kad visų su DNR reaguojančių medžiagų veikimo būdas yra toks pats. Todėl bendras visų su DNR reaguojančių medžiagų kiekis (papildoma dozė) turi būti lyginamas su TRV.
- II.6.3.6.18. Dėl medžiagų ir metabolitų, kurie gali sukelti vėžį per kitus nei tiesioginė sąveika su DNR mechanizmus, gali būti daroma prielaida, kad jų veikimo mechanizmai yra grindžiami ribinėmis vertėmis. Jeigu tokia medžiaga bus naudojama maistiniams gyvūnams skirtuose veterinariniuose vaistuose, atitinkamam poveikiui įvertinti pagal tinkamai pagrįstus tyrimų duomenis turi būti nustatyta NO(A)EL arba BMDL.
- II.6.3.7. Kancerogeniškumas
- II.6.3.7.1. *Medžiagų atrankos kancerogeniškumo tyrimams kriterijai*
- II.6.3.7.1.1. VICH GL28: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* ⁽³⁾ pateiktos gairės dėl veiksmų, kurie turi būti apsvarstyti nustatant kancerogeniškumo tyrimų poreikį ir tokius tyrimus atliekant, ir jų turi būti laikomasi. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.

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

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

⁽³⁾ VICH GL28 *Studies to evaluate the safety of residues 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. Tais atvejais, kai kancerogeniškumo tyrimai yra laikomi tinkamais, standartinis reikalavimas yra dvejų metų trukmės tyrimas su žiurkėmis ir 18 mėnesių trukmės tyrimas su pelėmis, nors tinkamai pagrindus gali būti pripažinti ir tyrimo su vienos rūšies graužikais duomenys.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksiniai kancerogenai negali būti leidžiami naudoti maistiniams gyvūnams gydyti.
- II.6.3.7.1.4. Medžiaga, kuri indukuoja teigiamus kancerogeniškumo tyrimų rezultatus, gali būti leidžiama naudoti maistiniams gyvūnams gydyti, tik jei remiantis kancerogeniškumo tyrimų duomenimis yra įrodyta, jog medžiagos kancerogeniškumas nėra svarbus vartotojams (pavyzdžiui, žinoma, kad stebėto auglio tipas nėra aktualus žmonėms) arba jeigu yra įrodyta, kad kancerogeniškumas yra nuo ribinės vertės priklausomo veikimo mechanizmo rezultatas. Pastaruoju atveju kancerogeniškumui įvertinti nustatoma NO(A)EL arba BMDL.
- II.6.3.7.1.5. Jeigu kancerogeniškumo tyrimų duomenys nėra pateikti, jų nepateikimas turi būti moksliai pagrįstas ir aptartas jų nebuvimo poveikis.
- II.6.4. *Kiti reikalavimai*
- II.6.4.1. *Bendrieji principai*
- II.6.4.1.1. Saugos duomenų, susijusių su kitu galimu poveikiu, poreikis nustatomas kiekvienu konkrečiu atveju. Papildomo tyrimo poreikis nagrinėjamas VICH GL33.
- II.6.4.1.2. Veiksniai, į kuriuos turi būti atsižvelgiama svarstant tokių duomenų poreikį, yra tokie:
- a) medžiagos struktūra ir jos panašumas į žinomą toksišką poveikį turinčias medžiagas;
 - b) medžiagos klasė ir žinomos kitų tos klasės medžiagų toksikologinės savybės;
 - c) medžiagos veikimo būdas;
 - d) bet koks poveikis, stebėtas standartiniuose toksiškumo tyrimuose, kuris parodo tolesnių tyrimų būtinumą (pvz., imunotoksiškumas, neurotoksiškumas arba endokrininės funkcijos sutrikimas);
 - e) paskelbti literatūroje duomenys, kuriais pabrėžiami svarbūs tyrimų rezultatai, įskaitant publikacijas apie poveikį žmonėms, patyrusiems medžiagos ekspoziciją.
- II.6.4.2. *Specialieji tyrimai (pvz., imunotoksiškumo, neurotoksiškumo)*
- II.6.4.2.1. *Imunotoksiškumas*
- II.6.4.2.1.1. Jeigu atitinkamas poveikis stebimas kartotinių dozių ar kituose toksiškumo tyrimuose (pvz., limfinės sistemos organų svorio ir (arba) histologiniai pokyčiai ir limfinių audinių ląstelių, kaulų čiulpų ar periferinių leukocitų pokyčiai), gali būti reikalingi papildomi funkciniai tyrimai. Tyrėjas pagrindžia visų papildomų tyrimų pobūdį atsižvelgdamas į atliekant kitus toksiškumo tyrimus užfiksuotus stebėjimus.
- II.6.4.2.1.2. Jei tai yra tam tikrų klasių medžiagos (pavyzdžiui, beta laktaminiai antibiotikai), kurios žinomos kaip sukeliančios padidinto jautrumo (alerginės) reakcijas jautriems asmenims, turi būti pateikti su padidinto jautrumo atsaku susijusios ekspozicijos koncentracijų duomenys.
- II.6.4.2.1.3. Dėl visų su vertinimu susijusių aspektų pateikiami išsamūs visų su medžiaga atliktų imunologinių tyrimų duomenys (pvz., su naudotojų sauga susiję sensibilizacijos bandymų arba atliktų imunomoduliacinių medžiagų veiksmingumo tyrimų duomenys). Taip pat pateikiami visi pranešimai apie nepageidaujamą poveikį žmonėms.
- II.6.4.2.1.4. Į tokių tyrimų duomenis atsižvelgiama nustatant LPD arba alternatyvią ribinę vertę.
- II.6.4.2.2. *Neurotoksiškumas, neurotoksinis poveikis vystymuisi ir uždelstas neurotoksiškumas*
- II.6.4.2.2.1. Neurotoksiškumo tyrimus reikalaujama atlikti tada, kai kartotinių dozių tyrimai rodo galimas problemas.

- II.6.4.2.2.2. Medžiagų, dėl kurių kitais toksikologiniais tyrimais įrodyta, kad jos sukelia histologinius, biofizinius ar biocheminius nervų sistemos pokyčius arba sukelia nervų sistemos ir elgsenos pokyčius, neurotoksiškumas irgi turi būti tiriamas. Papildomi neurotoksiškumo tyrimų reikalingumo motyvai gali būti fizikinės ir cheminės savybės, informacija apie struktūros ir aktyvumo sąryšį ir užregistruotas nepageidaujamas poveikis žmonėms.
- II.6.4.2.2.3. Neurotoksiškumo tyrimai atliekami taikant peroralinį medžiagos naudojimo būdą ir laikantis rekomendacijų, pateiktų Europos bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (EBPO) gairėse dėl neurotoksiškumo tyrimų su graužikais metodikos *Guidelines for the Testing of Chemicals - Test Guideline 424* ⁽¹⁾ on the methodology to be used in neurotoxicity studies in rodents. Tie tyrimai gali būti atliekami kaip atskiri tyrimai arba kaip kitų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų dalis.
- II.6.4.2.2.4. Nors EBPO tyrimų gairėse Nr. 424 nėra konkrečiai nagrinėjamas poveikis acetilcholinesterazės aktyvumui, šis galutinis poveikio rodiklis turi būti įtrauktas į visus konkrečių medžiagų, kurios žinomos arba spėjamos kaip turinčios tokį poveikį (pavyzdžiui, organiniai fosfatai arba karbamatai), kartotinių dozių toksiškumo tyrimus. Cholinesterazės slopinimo tyrimas turi apimti bent jau matavimus galvos smegenyse ir eritrocituose.
- II.6.4.2.2.5. Jeigu įrodyta, kad medžiaga sukelia nervų sistemos patologinius pokyčius arba neurotoksinį poveikį suaugusiems asmenims arba sukelia kito tipo toksinį poveikį, kuris pasireiškia nervų sistemos vystymosi etapu, gali reikėti atlikti neurotoksinio poveikio vystymuisi tyrimą. Tokiu atveju turi būti laikomasi EBPO Gairių Nr. 426 ⁽²⁾, kuriose pateikiamos rekomendacijos dėl neurotoksinio poveikio vystymuisi tyrimų taikytinos metodikos. Neurotoksiniam poveikiui tirti taip pat numatytas išplėstinis vienos kartos toksiškumo reprodukcijai tyrimas (EBPO gairės Nr. 443 ⁽³⁾).
- II.6.4.2.2.6. Organiniai fosfatai dėl uždelsto neurotoksiškumo tiriama atliekant bandymą su vištomis, kuris apima neuropatiją sukeliančios esterazės matavimą galvos smegenų audinyje. Atsižvelgiama į vienos dozės (EBPO tyrimų gairės Nr. 418 ⁽⁴⁾) ir į kartotinių dozių ekspoziciją (EBPO tyrimų gairės 419 ⁽⁵⁾). Nors atlikus vienos dozės tyrimus pagal EBPO tyrimų gairės Nr. 418 galima nustatyti uždelstą neurotoksinį poveikį, atlikus kartotinių dozių tyrimus (EBPO tyrimų gairės Nr. 419) galima nustatyti ir NO(A)EL arba BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Atlikus neurotoksiškumo tyrimus turi būti galima nustatyti NO(A)EL, LO(A)EL arba BMDL, į kurias atsižvelgiama nustatant toksikologinę LPD arba alternatyvią ribinę vertę.
- II.6.4.3. Mikrobiologinės liekanų ypatybės
- II.6.4.3.1. Galimas poveikis žmonių virškinimo trakto mikroflorai
- II.6.4.3.1.1. Medžiagų, pasižyminčių antimikrobinio aktyvumu, antimikrobinis poveikis žmogaus žarnyno mikroflorai gali pasireikšti ir esant mažesnėms dozėms nei indukuojančios toksiškumą dozės toksiškumo tyrimuose. Tokių medžiagų LPD nustatoma pagal VICH GL36: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Duomenys naudojami mikrobiologinei LPD apskaičiuoti.
- II.6.4.3.1.3. Riziką, kurią kelia liekanos, reikia aiškiai atskirti nuo galimos rizikos visuomenės sveikatai, susijusios su prarytu gyvūninės kilmės maistu, kuriame yra atsparių bakterijų, išlikusių po antimikrobinio gydymo.

⁽¹⁾ OECD Test No. 424: *Neurotoxicity Study in Rodents* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

⁽²⁾ OECD Test No. 426: *Developmental Neurotoxicity Study* (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* (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* (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* (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. Kaip aprašyta VICH GL36, siejant su mikrobiologine LPD turi būti įvertinti šie du galutiniai susirūpinimą keliantys rodikliai:
- bakterijų kolonijų susidarymo barjero suardymas – reikia išnagrinėti klausimą, ar prarytos antimikrobiniu aktyvumu pasižyminčių medžiagų liekanos gyvūninės kilmės maiste kelia riziką žmonių sveikatai dėl normalios žarnyno mikrofloros barjero kitų bakterijų kolonijų susidarymui funkcijos sutrikdymo;
 - atsparių bakterijų populiacijos augimas – reikia išnagrinėti klausimą, ar prarytos antimikrobiniu aktyvumu pasižyminčių medžiagų liekanos kelia riziką žmonių sveikatai dėl atsparių bakterijų skaičiaus augimo dėl to, kad buvusios jautrios bakterijos įgijo atsparumą, arba dėl santykinai išaugusios mažiau jautrių organizmų dalies.
- II.6.4.3.1.5. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- II.6.4.3.1.6. Jeigu poveikio žmogaus žarnyno mikroflorai tyrimų duomenys nėra pateikti, jų nepateikimas turi būti moksliskai pagrįstas ir aptartas jų nepateikimo poveikis.
- II.6.4.4. Poveikio žmonėms stebėjimai
- II.6.4.4.1. Pateikiami visi turimi poveikio žmonių sveikatai po patirtos medžiagos ekspozicijos duomenys. Tokie duomenys gali būti susiję su planuota žmonių ekspozicija (pvz., kai medžiagos naudojamos medicinoje) arba netyčine ekspozicija (pvz., pranešimai apie profesinę ekspoziciją). Tokie duomenys gali būti epidemiologiniai, farmakologiniai, toksikologiniai arba klinikiniai duomenys.
- II.6.4.4.2. Duomenys, susiję su žmonių patirta ekspozicija, gali suteikti vertingos papildomos informacijos apie medžiagos toksikologines savybes apskritai, taip pat apie palyginamąjį žmonių ir gyvūnų jautrumą, net jei jų negalima panaudoti LPD apskaičiuoti. Kai kuriais atvejais tokie duomenys gali būti naudingi pagrindžiant argumentus dėl tam tikrų tyrimų su laboratoriniais gyvūnais rezultatų svarbos (arba, kad jie nėra svarbūs).
- II.6.5. *Kitų ES arba tarptautinių mokslinių įstaigų duomenys*
- II.6.5.1. Jeigu medžiagos saugos vertinimus atliko kitos ES arba tarptautinės mokslinės įstaigos, įskaitant EFSA, ECHA, JECFA ir FAO/PSO bendrus posėdžius dėl pesticidų liekanų (JMPR), tai pabrėžiama kartu su padarytomis išvadomis.
- II.6.6. *LPD arba alternatyvios ribinės vertės nustatymas*
- II.6.6.1. LPD nustatymas
- Paprastai LPD apskaičiuojama pagal farmakologinius, toksikologinius arba mikrobiologinius duomenis, nors ji gali būti gauta iš duomenų apie žmones, jeigu tokių duomenų yra.
- II.6.6.1.1. *Toksikologinės LPD apskaičiavimas*
- II.6.6.1.1.1. Toksikologinė LPD apskaičiuojama padalijus parinktą NO(A)EL/BMDL iš neapibrėžtumo koeficiento siekiant atsižvelgti į galimą tarpūšinį kintamumą (t. y. žmonių ir laboratorinių gyvūnų jautrumo skirtumus) ir kintamumą rūšies viduje (t. y. jautrumo žmonių populiacijoje skirtumus). Neapibrėžtumo koeficientas prireikis gali būti patikslintas siekiant atsižvelgti į kitus neapibrėžtumus (žr. toliau).
- II.6.6.1.1.2. Naudojama tokia formulė toksikologinei LPD apskaičiuoti:
- $$\text{LPD (mg/kg kūno svorio/parai)} = \text{NOAEL arba BMDL (mg/kg kūno svorio/parai)}, \text{ padalinta iš neapibrėžtumo koeficiento.}$$
- II.6.6.1.1.3. NO(A)EL arba BMDL ir neapibrėžtumo koeficiento pasirinkimas turi būti pagrįstas.
- II.6.6.1.1.4. Jeigu nepagrindžiama kitaip, toksikologinė LPD apskaičiuojama naudojant mažiausią NO(A)EL arba BMDL, nustatytą atliekant jautriausių rūšių gyvūnų toksikologinius tyrimus. Tam tikromis aplinkybėmis gali būti pateiktas alternatyvus atskaitos taško taikymo pagrindimas (pavyzdžiui, jeigu esama duomenų, įrodančių, kad poveikis esant LO(A)EL jautriausių rūšių gyvūnams nėra svarbus žmonėms).

- II.6.6.1.1.5. Jeigu taikomas lyginamosios dozės (BMD) metodas, BMDL naudojama kaip atskaitos taškas LPD apskaičiuoti. Daugeliu atvejų kritinio galutinio rodiklio pasirinkimas nesikeičia, jei vietoj NO(A)EL metodo naudojama BMDL, nes atsižvelgiama į tuos pačius biologinius aspektus.
- II.6.6.1.1.6. Pasirenkant atsako, pagal kurį išvedama BMDL, (t. y. lyginamojo atsako (BMR)) amplitudės numatytąsias vertes, rekomenduojamus dozės ir atsako sąryšio modelius, taip pat teikiant pranešimus apie BMD analizės rezultatus turi būti laikomasi gairių, pateiktų EFSA mokslinėje nuomonėje dėl lyginamosios dozės metodo taikymo atliekant rizikos vertinimą ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Dėl neapibrėžtumo koeficientų standartinė prielaida yra tokia, kad žmonės gali būti 10 kartų jautresni nei tirtų rūšių gyvūnai ir kad jautrumo skirtumas žmonių populiacijoje taip pat yra dešimt kartų. Todėl darant prielaidą, kad turimi atitinkamų tyrimų duomenys, paprastai taikomas neapibrėžtumo koeficientas 100.
- II.6.6.1.1.8. Jeigu tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo teratogeninį poveikį medžiagą naudojant dozėmis, kurios nesukelia toksinio poveikio motinai, apskaičiuojant teratogeninio poveikio NO(A)EL arba BMDL taikomas neapibrėžtumo koeficientas iki 1 000. Apskaičiuojant negenotoksinių kancerogenų ribinę vertę gali būti taikomas neapibrėžtumo koeficientas iki 1 000 priklausomai nuo atitinkamo mechanizmo.
- II.6.6.1.1.9. Gali būti taip, kad jautriausi galutiniai poveikio rezultatai gaunami su tam tikrų rūšių gyvūnais ir (arba) atliekant tam tikrus tyrimus, kuriuose reikšmingas poveikis, palyginti su kontroline grupe, gaunamas naudojant visas dozių grupes. Tokiais atvejais siekiant nustatyti atskaitos tašką (AT), kurį taikant apskaičiuojama LPD, rekomenduojamas BMDL metodas. Kita vertus, jeigu naudojant mažiausią dozę gaunamas poveikis yra pakankamai nedidelis atsakas, galima nustatyti LPD, grindžiamą ta LO(A)EL. Šiuo atveju, siekiant atsižvelgti į tai, kad LO(A)EL atskaitos taško ir „tikros“ ribinės vertės skirtumas nėra žinomas, taikomas papildomas neapibrėžtumo koeficientas nuo 2 iki 5.
- II.6.6.1.1.10. Neapibrėžtumo koeficientų, taikomų apskaičiuojant LPD, pasirinkimas nepriklauso nuo to, ar atskaitos tašku pasirenkama NO(A)EL, ar BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Jeigu LPD turi būti nustatyta remiantis žmonių duomenimis, ekstrapoliuojant gyvūnų duomenis žmonėms neapibrėžtumo koeficientas nėra taikomas. Todėl, kai LPD apskaičiuoti naudojami kokybiški žmonių duomenys, siekiant atsižvelgti į individualius atskirų žmonių atsako skirtumus yra tikslinga taikyti neapibrėžtumo koeficientą, kurio vertė tik 10.
- II.6.6.1.1.12. Standartinio neapibrėžtumo koeficientų pasirinkimo metodo tikslinimas gali būti priimtinas, jeigu pateikiamas tinkamas pagrindimas. Pavyzdžiui, su metabolizmo keliais susijusių neapibrėžtumo koeficientų taikymas gali būti tinkamas norint pakeisti standartinį neapibrėžtumo koeficientą, taikomą dėl tarprūšinio kintamumo (kintamumo rūšies viduje).
- II.6.6.1.1.13. Tolesnis kintamumo rūšies viduje ir tarprūšinio kintamumo dešimties kartų dydžio neapibrėžtumo koeficiento tikslinimas galimas kiekvienu konkrečiu atveju, kai toks tikslinimas yra pagrįstas toksikokinetiniais ir toksikodinaminiais duomenimis.
- II.6.6.1.1.14. Neapibrėžtumo koeficientų sandaugai gali būti tikslinga taikyti tikimybinis metodus.
- II.6.6.1.1.15. Minėtųjų ir kitų standartinių neapibrėžtumo koeficientų tikslinimo metodų naudojimas turi būti išsamiai pagrįstas.
- II.6.6.1.1.16. Atsižvelgiant į minėtus motyvus taikomo neapibrėžtumo koeficiento vertė paprastai turi būti nuo 10 iki 1 000. Kitos vertės gali būti laikomos tinkamomis, jei tinkamai pagrindžiama.
- II.6.6.1.2. *Farmakologinės LPD apskaičiavimas*
- II.6.6.1.2.1. Visų farmakologiškai aktyvių medžiagų LPD apskaičiuoti nereikia, nes atitinkami farmakologiniai galutiniai rodikliai gali būti įtraukti į toksikologinius tyrimus. Tokiais atvejais gali nereikėti atskirų toksikologinės ir farmakologinės LPD.

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

- II.6.6.1.2.2. Turi būti laikomasi gairių dėl farmakologinės LPD poreikio, kaip nustatyta Veterinarinių vaistų komiteto gairėse dėl farmakologinės LPD nustatymo metodo ⁽¹⁾. Jeigu farmakologinė LPD nėra apskaičiuojama, pateikiamas tokio apskaičiavimo nebuvimo pagrindimas.
- II.6.6.1.2.3. Jeigu farmakologinė LPD reikalinga, jos apskaičiavimo metodas turi būti analogiškas II.6.6.1.1 punkte aprašytam toksikologinės LPD apskaičiavimo metodui. Vienintelis skirtumas yra tas, kad farmakologinės LPD apskaičiavimo atskaitos taškas yra mažiausia NOEL arba BMDL, gauta atliekant farmakologinius tyrimus su jautriausių rūšių gyvūnais.
- II.6.6.1.3. *Mikrobiologinės LPD apskaičiavimas*
- II.6.6.1.3.1. Kaip aprašyta II.6.4.3 punkte, mikrobiologinė LPD apskaičiuojama, jei medžiagos pasižymi antimikrobinu aktyvumu. Mikrobiologinės LPD nustatymo metodikos yra išsamiai aprašytos VICH GL 36 ir jų turi būti laikomasi.
- II.6.6.1.4. *Bendra LPD*
- Atitinkamai apskaičiuojamos atskira farmakologinė, toksikologinė ir mikrobiologinė LPD, o bendra LPD (t. y. LPD, naudojama rizikai vertinti ir DLK nustatyti) paprastai yra mažiausioji iš farmakologinės, toksikologinės ir mikrobiologinės LPD verčių.
- II.6.6.1.5. *Medžiagos, kurių daromas poveikis nesusijęs su ribine verte*
- Jei tai medžiagos, kurios gali indukuoti su ribine verte nesusijusį poveikį, pavyzdžiui, genotoksiniai kancerogenai, NO(A)EL arba BMDL apskaičiuoti neįmanoma dėl neapibrėžtumo nustatant tokio poveikio ribinę vertę. Tokių medžiagų LPD nustatyti neįmanoma.
- II.6.6.2. LPD alternatyvos
- Nustatyti kai kurių medžiagų LPD gali būti neįmanoma ir neprasminga. Tokiais atvejais galima naudoti LPD alternatyvas.
- II.6.6.2.1. *Medžiagos, kurių rekomenduojamas suvartojimo su maistu kiekis yra nustatytas*
- II.6.6.2.1.1. Daugumos mineralų ir mikroelementų natūralus kiekis, esantis žmogaus organizmo audiniuose, pasiekiamas juos suvartojant su maistu ar gaunant iš kitų aplinkos šaltinių ir vykstant kiekvienam elementui būdingiems homeostazės ar kaupimo procesams. Yra svarbu atskirti būtinus mikroelementus, kurių nustatyti mažiausias reikalingas gaunamas su maistu kiekis per parą ir viršutinė priimtino tokio kiekio riba, ir nebūtinus elementus, kurie laikomi darančiais nepageidaujamą arba net toksinį poveikį žmonėms.
- II.6.6.2.1.2. LPD metodas nėra tinkamas būtiniesiems elementams vertinti, nes poveikis gali pasireikšti esant labai žemam ekspozicijos lygiui, o tai reiškia nepakankamą gaunamų elementų kiekį. Daugumos mineralų ir mikroelementų rekomenduojamą suvartojamą su maistu kiekį nustatė atitinkamos mokslo įstaigos (pvz., ES/EFSA; PSO). Per parą patiriamos ekspozicijos per maistą įverčiai gali būti lyginami su atitinkamomis patatinėmis vertėmis, pavyzdžiui, rekomenduojama paros norma (RPN), su maistu gaunamų medžiagų patatinėmis vertėmis (DRV, anksčiau buvo rekomenduojamos paros suvartojimo normos (RPSN)), leistinėmis paros normomis (LPN) arba leidžiamomis savaitės normomis (LSN) ir laikinomis leidžiamomis savaitės normomis (LLSN). Šios vertės gali būti naudojamos rizikos vertinimui panašiu būdu, kaip ir LPD. Bendra ekspozicija, patirta dėl su gydymu susijusių liekanų ir suvartojimo su maistu bei natūralių šaltinių, turi neviršyti atitinkamų patatinių verčių.
- II.6.6.2.1.3. Šis metodas gali būti tinkamas mineralams, elementams, vitaminams ir kitoms natūralioms maisto sudedamosioms dalims, kurių atitinkami rekomenduojami su maistu suvartoti kiekiai yra nustatyti.

⁽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. *Medžiagos, kurių ekspoziciją vartotojai patiria per maistą arba kitus šaltinius ir kurių rekomenduojami suvartoti kiekiai nėra nustatyti*
- II.6.6.2.2.1. Jeigu vartotojo patiriama veikliosios medžiagos liekanų gyvūninės kilmės maiste ekspozicija yra nereikšminga arba labai nedidelė, palyginti su ekspozicija, patiriama dėl medžiagos buvimo aplinkoje arba produktuose (pirmiausia maisto produktuose), galima laikyti, kad medžiagos naudojimo pagal pasiūlytą paskirtį veterinariniuose vaistuose poveikis (tai yra vartotojo patiriama liekanų ekspozicija) yra nereikšmingas ir LPD nustatyti nėra būtina. Pateikiamas liekanų koncentracijos, kuri gali susidaryti dėl medžiagos naudojimo pagal pasiūlytą paskirtį, blogiausio varianto įvertis kartu su dėl to vartotojų patiriamos ekspozicijos įverčiu. Šis įvertis lyginamas su žinomos ekspozicijos, patiriamos per kitus šaltinius, lygiu. Šis metodas gali būti ypač tinkamas augalinių vaistų ir augalinių ekstraktų bei natūralių organinių rūgščių (pvz., oksalo rūgšties) atveju.
- II.6.6.2.2.2. Cheminė vaistažolių ar augalų pagrindu pagamintų produktų (įskaitant ekstraktus) sandara paprastai yra sudėtinga ir gali gerokai skirtis nuo liekanų, kurios lieka iš gydytų gyvūnų gautuose maisto produktuose, cheminės sandaros. Dėl pirminės medžiagos sudėtingumo gali būti praktiškai labai sunku arba neįmanoma identifikuoti susidarančių liekanų. Tokioms medžiagoms gali tikt standartiniam LPD grindžiamam metodui alternatyvus metodas.
- II.6.6.2.2.3. Taikant šį metodą yra svarbu atmesti su ribine verte nesusijusį poveikį, pavyzdžiui genotoksiškumą.
- II.6.6.2.3. *Endogeninės farmakologiškai aktyvios medžiagos*
- II.6.6.2.3.1. Jeigu farmakologiškai aktyvi medžiaga yra identiška endogeniniu būdu susidariusiai molekulei, gali būti įmanoma pateikti įrodymus, kad dėl gyvūninės kilmės maiste esančių liekanų vartotojo patiriamos ekspozicijos lygis nėra reikšmingas, palyginti su žmogaus patiriamos endogeninės medžiagos ekspozicijos lygiu.
- II.6.6.2.3.2. Galima tikėtis, kad žmonės patirs tiek egzogeninės (su gydymu susijusios liekanos ir natūralios liekanos gyvūninės kilmės maiste), tiek ir endogeninės (žmogaus organizmo fiziologija) kilmės tokių medžiagų ekspoziciją. Liekanų keliamos rizikos vertinimą apsunkina tai, kad nėra lengva įvertinti tikėtiną atsaką į ekspoziciją prarijus nedidelį kiekį egzogeninės medžiagos, jeigu žmogus nuolat patiria palyginti didelio kintamo endogeninės medžiagos kiekio ekspoziciją ir nuolat kinta suvartojamo maisto kiekis. Be to, daugelio veikliųjų medžiagų (pvz., hormonų, kortikosteroidų) egzogeninė ekspozicija gali sukelti endogeninio medžiagos sudarymo reguliavimą, o tai, savo ruožtu, gali pakeisti endogeninio hormono kiekį ir bendrą atsaką. Tai apsunkina tradicinių toksikologinių tyrimų rezultatų aiškinimą ir LPD apskaičiavimą. Be to, tyrimų su laboratoriniais gyvūnais duomenis gali būti sunku ekstrapoliuoti žmonėms dėl sudėtingų specifinių biocheminių (farmakodinaminių) reguliavimo mechanizmų skirtumų.
- II.6.6.2.3.3. Vartotojų patiriamą liekanų ekspoziciją geriausia apskaičiuoti su gydymu susijusių liekanų maiste perteklinį kiekį palyginus su medžiagos kiekiu, gaunamu iš negydytų gyvūnų (natūraliai gaunamu kiekiu). Vėliau tas kiekis gali būti lyginamas su endogeniniu kasdien susidarančiu žmogaus organizme medžiagos kiekiu. Turi būti aptarti rūšims būdingi skirtumai ir panašumai.
- II.6.6.2.3.4. Šis metodas gali būti tinkamas taikyti hormonams ir kitoms endogeninėms medžiagoms.
- II.6.6.2.4. *Medžiagos, kurių biologinis įsisavinamumas nepakankamas*
- II.6.6.2.4.1. Medžiagų, kurios nėra absorbuojamos prarijus, sisteminė ekspozicija yra nereikšminga (arba jos netgi nėra). Tokių medžiagų tradicinės oralinės NO(A)EL arba BMDL ir LPD nustatyti neįmanoma. Tokių medžiagų rizikos vertinimas paprastai grindžiamas biologinio neįsisavinamumo medžiagai patekus peroraliniu keliu įrodymais naudojant tinkamus modelius arba, jei tinkama, pateikiant medžiagos suirimo ir (arba) aktyvumo netekimo skrandžio sąlygomis įrodymus (galima pateikti naudojant *in vitro* modelius). Be to, išnagrinėjamas tokių medžiagų vietinis poveikis skrandžio ir žarnyno sistemai (įskaitant mikrobiologinį poveikį kolonijų susidarymo barjerui).

- III. LIEKANŲ BYLA
- III.1. Paprastai reikalaujama pateikti išsamų liekanų duomenų rinkinį. Jeigu nepateikti standartinių galutinių poveikio rodiklių duomenys, reikalingas išsamus pagrindimas.
- III.2. **Išsami kritinė santrauka**
- III.2.1. Reikalaujama visose paraiškose pateikti liekanų bylos išsamią kritinę santrauką.
- III.2.2. Išsamioje kritinėje santraukoje turi būti:
- a) nurodyta aiški pozicija dėl pateiktų duomenų tinkamumo atsižvelgiant į dabartines mokslo žinias;
 - b) įvadas, kuriame aprašomas faktinis arba siūlomas svarstomos medžiagos naudojimo būdas gyvulininkystėje ir visos kitos jos naudojimo patirties santrauka;
 - c) išnagrinėtas susijusios medžiagos panašumo į kitas žinomas medžiagas mastas, kuris gali būti svarbus vertinimui;
 - d) laikomasi visų standartinių duomenų reikalavimų, kaip nustatyta Įgyvendinimo reglamente (ES) 2017/12, pateiktas kritinis esamų eksperimentinių tyrimų įvertinimas ir rezultatų aiškinimas;
 - e) bet kokių standartinių tyrimų duomenų nepateikimo mokslinis pagrindimas;
 - f) pateiktas kiekvieno tyrimo pagrindinių rezultatų aprašymas ir paaiškinimas. Turi būti aptarti tokie probleminiai klausimai: naudotų gyvūnų rūšys (rūšis, padermė, lytis, amžius, svoris ir pan.), tyrimų sąlygos (gyvulių laikymas, mityba ir pan.), laiko momentai ir gyvūnų skaičius kiekvienu laiko momentu, pieno ir kiaušinių produkcija, jei taikytina, mėginių ėmimas (imties dydis, mėginių rinkimas ir laikymas) ir taikyti analitiniai metodai;
 - g) susijusios mokslinės literatūros, įskaitant kitų mokslinių įstaigų (tokių kaip EFSA ar JECFA) atliktų vertinimų ataskaitas, apibendrinimas ir aptarimas. Jeigu naudojamos išsamios nuorodos į paskelbtą mokslinę literatūrą, turi būti kiek įmanoma laikomasi visų 5 punkte (I.5.) nurodytų bendrųjų principų reikalavimų;
 - h) įtraukta informacija apie tiriamųjų medžiagų partijų, naudojamų atliekant liekanų tyrimus, kokybę. Nurodomas bet koks rezultatų ir tiriamųjų medžiagų ir (arba) vaistų kokybės sąryšis. Jei būtina, pateikiami kritinis veikliosios medžiagos priemaišų įvertinimas ir informacija apie jų galimą poveikį farmakokinetikai, metabolizmui, liekanų kinetikai ir informacija apie liekanų nustatymo analitinius metodus. Aptariami bet kokie medžiagos, naudotos liekanų tyrimams, ir pardavimui ruošiamos formos neatitikimų reikšmė: chiralumo, cheminės formos ir priemaišų apibūdinimo skirtumai;
 - i) aptariamas pateiktų tyrimų GLP statusas;
 - j) aptariami tyrimų plano, atlikimo ir jų dokumentavimo galimi trūkumai, pateikiama nuoroda į paskelbtas Agentūros ar kitas gaires. Bet koks nukrypimas nuo taikytinų gairių pabrėžiamas, aptariamas ir moksliskai pagrindžiamas jo poveikis;
 - k) pateikiamos pastabos dėl bandomųjų gyvūnų naudojimo tyrimuose ir to, ar tyrimai buvo atlikti pagal Direktyvą 2010/63/ES;
 - l) pagrįstas tam tikrų tyrimų duomenų nepateikimas ir aptartas papildomų tyrimų poreikis;
 - m) pateiktas rizikos valdymo aptarimo skirsnis, kuriame nagrinėjami II priede aprašyti probleminiai klausimai ir paaiškinamas pasiūlytų DLK verčių apskaičiavimas.
- III.2.3. Išsamios kritinės santraukos prieduose turi būti:
- a) nuorodų sąrašas – pateiktas visų nuorodų sąrašas laikantis tarptautiniu mastu pripažintų standartų. Pačios nuorodos turi būti įtrauktos į dokumentų rinkinį;
 - b) tyrimų ataskaitos lentelių forma – pateiktas prie išsamios kritinės santraukos pridedamų tyrimų ataskaitų lentelių forma apibendrinimas. Be to, dokumentų rinkinyje turi būti visos tyrimų ataskaitų rinkinys.

III.3. **Metabolizmas ir liekanų kinetika tikslinių rūšių gyvūnų organizmuose**

- III.3.1. Metabolizmo ir liekanų duomenų reikalaujama siekiant apibūdinti atitinkamuose maisto produktuose esančias liekanas, parodyti jų kiekio mažėjimo iki saugaus kiekio (paprastai grindžiamo LPD) eigą laiko atžvilgiu ir taip sudaryti galimybę apskaičiuoti DLK.
- III.3.2. Pateikiami visiško liekanų pasiūalinimo tyrimo duomenys, įskaitant kiekybinius pirminio vaisto ir jo pagrindinių metabolitų atitinkamuose maisto produktuose duomenis, ir šių kiekių pokyčiai laiko atžvilgiu. Visiško liekanų pasiūalinimo tyrimuose paprastai naudojami radioizotopais pažymėti vaistai, nors, jei tinkama, gali būti pateikti ir tyrimų nenaudojant žymėtųjų radioizotopų duomenys (pavyzdžiui, jeigu žinoma, kad medžiagos apykaita nevyksta). Dažnai turi būti pateikti ir atskiro žymeklio liekanos kiekio mažėjimo tyrimo naudojant nežymėtą vaistą ir stebint žymeklio liekanos kiekio atitinkamuose maisto produktuose mažėjimą per tam tikrą laiką duomenys. Visiško liekanų pasiūalinimo ir žymeklio liekanos tyrimų duomenys gali būti pateikti kaip vieno žymėtojo radioizotopo tyrimo, kurį atliekant taikomas ir tinkamai patvirtintas ne žymėtųjų radioizotopų metodas žymeklio liekanų kiekio mažėjimui stebėti, duomenys.
- III.3.3. Tiriamojoje medžiagoje turi būti tipinė susirūpinimą keliančios cheminės medžiagos koncentracija. Ji pasiekama taikant numatytą pasiūlyto vaisto naudojimo būdą, didžiausią numatomą dozę ir didžiausią numatytą gydymo trukmę arba laikotarpį, reikalingą stabiliai koncentracijai valgomuosiuose audiniuose pasiekti. Tyrimai turi būti atliekami su gyvūnais, kurie yra tipiniai pasiūlytos tikslinės populiacijos atstovai.
- III.3.4. Siekiant stebėti (kiekybiškai) visišką liekanų ir pagrindinių metabolitų pasiūalinimą laiko atžvilgiu turi būti laikomasi gairių, pateiktų VICH GL46: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ⁽¹⁾. Šie tyrimai paprastai atliekami naudojant radioizotopu pažymėtą vaistą.
- III.3.5. Siekiant parodyti analitinių metodų standartus ir gauti priimtinos kokybės žymeklio liekanos kiekio mažėjimo duomenis turi būti laikomasi gairių, pateiktų VICH GL49: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies* ⁽²⁾.
- III.3.6. Turi būti laikomasi specialių gairių, susijusių su liekanų tyrimais, kurie turi būti atlikti su medžiagomis, numatomomis naudoti bitėms, pateiktų VICH GL56: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods* ⁽³⁾.
- III.3.7. Atliekant visiško liekanų pasiūalinimo tyrimą (paprastai su radioizotopu pažymėtu vaistu) pateikiama informacija apie:
- liekanų iš atitinkamų maisto produktų, gautų iš gydytų gyvūnų, pasiūalinimą laiko atžvilgiu;
 - liekanų atitinkamuose maisto produktuose pagrindinių komponentų tapatumą;
 - kiekybinį liekanų pagrindinių komponentų ir bendro liekanų kiekio sąryšį.
- Šie duomenys naudojami žymeklio liekanos kiekiui ir žymeklio ir suminio liekanų kiekio santykiui nustatyti kiekviename atitinkamame maisto produkte.

⁽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. Turi būti nustatyta tinkama žymeklio liekana. Žymeklio liekana gali būti pirminis vaistas, koks nors jo metabolitas ar jų derinys. Žymeklio liekana turi pasižymėti šiomis savybėmis:
- a) žinomas sąryšis tarp jos kiekio ir suminės liekanų koncentracijos valgomuosiuose audiniuose ir (arba) susijusiam maisto produkte;
 - b) tinka naudoti tyrimui liekanoms aptikti bet kuriuo dominančiu laiko momentu;
 - c) yra praktiškai įmanomas analitinis metodas, kurį taikant jos kiekį įmanoma nustatyti DLK lygmeniu.
- III.3.9. Žymeklio liekanos ir suminio liekanų kiekio santykis parodo žymeklio liekanos ir suminio liekanų kiekio kiekviename atitinkamame maisto produkte sąryšį. Šis santykis gali skirtis įvairiuose maisto produktuose ir gali kisti laiko atžvilgiu, todėl jis turi būti nustatytas iki to momento, kai susirūpinimą keliančių liekanų kiekis taps mažesnis nei LPD. Žymeklio liekanos ir suminio liekanų kiekio santykis naudojamas su maistu gautam kiekiui apskaičiuoti, kad būtų galima apskaičiuoti galimą vartotojų patiriamą bendro liekanų kiekio ekspoziciją pagal su žymeklio liekana susijusius duomenis.
- III.3.10. Stebint visišką liekanų pašalinimą valgomuosiuose audiniuose (maisto produktuose) nustatomas laiko momentas, kada suminis liekanų kiekis tampa mažesnis nei LPD (arba taikytina LPD dalis). Kiekviename audinyje/maisto produkte esančios parinktos žymeklio liekanos koncentracija tuo laiko momentu laikoma atskaitos tašku, kuris naudojamas DLK apskaičiuoti.
- III.3.11. Atliekant metabolizmo tyrimą gauta informacija taip pat sudaro galimybę palyginti metabolitus, susidarantįs atliekant tyrimus su tikslinių rūšių gyvūnais, su metabolitais, susidarantįs atliekant tyrimus su laboratoriniais gyvūnais, kad būtų galima užtikrinti, jog pagrindinės liekanos, kurių ekspoziciją patirs vartotojai (t. y. pagrindiniai metabolitai, susidarantys atliekant tyrimus su tikslinių rūšių gyvūnais), būtų tinkamai ištyrtos atliekant toksiškumo tyrimus su laboratoriniais gyvūnais.
- III.3.12. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- III.4. **Stebėseną ir ekspozicijos duomenys, jei tinkama**
- III.4.1. Farmakologiškai aktyvios medžiagos stebėsenos arba ekspozicijos duomenų nereikalaujama. Tačiau, jei jie yra, tam tikrais atvejais galima gauti vertingos papildomos informacijos, t. y. duomenų apie aplinkoje jau esančias medžiagas (natūraliai esančias arba patekusias dėl naudojimo veterinarijoje ar kituose sektoriuose). Tokie duomenys gali būti naudingi nustatant foninę koncentraciją, kurios ekspoziciją vartotojai galbūt jau patiria. Jeigu tokie duomenys yra prieinami kaip paskelbti oficialios liekanų stebėsenos rezultatai arba kaip akademiniai ar kitų mokslinių tyrimų duomenys, jie turi būti pateikti.
- III.5. **Liekanų tyrimo analitiniai metodai**
- III.5.1. Pateikiama žymeklio liekanos kiekybiniam nustatymui taikyto analitinio metodo atliekant liekanų tyrimą tinkamumo patvirtinimo ataskaita. Tinkamumo patvirtinimu parodoma, kad analitinis metodas atitinka tinkamumo požymiams taikomus kriterijus. Turi būti laikomasi analitinių metodų tinkamumo patvirtinimo konkrečių gairių, pateiktų VICH GL49.
- III.5.2. Analitinis metodas nurodomas bent tiems maisto produktams ir toms gyvūnų rūšims, dėl kurių prašoma nustatyti DLK.
- III.5.3. Patvirtinama, ar yra standartai, ir pateikiami kontaktiniai duomenys, kad prirėkus ES atstovai bei nacionalinės etaloninės laboratorijos darbuotojai ir bendrovė galėtų keistis informacija.
- III.5.4. Bet kokie nukrypimai nuo minėtų reikalavimų turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- III.5.5. Įvertinama analitinio metodo atitiktis VICH GL49 ir minėtiems papildomiems reikalavimams. Be to, Agentūra konsultuojasi su tam tikro tipo medžiagos liekanų Europos etalonine laboratorija dėl esamų metodų tinkamumo ir tinkamumo patvirtinimo duomenų.

- III.5.6. Vadovaujantis Agentūros nuomone, tinkamumo patvirtinimo duomenimis galima dalytis su kitomis ES ir nacionalinėmis etaloninėmis laboratorijomis, kad būtų galima šioms institucijoms padėti tobulinti atitinkamus metodus.
- III.6. **Galimas poveikis mikroorganizmams, naudojamiems pramoninei maisto gamybai**
- III.6.1. Liekanų vertinimas apima galimo mikrobiologiškai aktyvių liekanų poveikio mikroorganizmams, naudojamiems pramoninei maisto gamybai, visų pirma pieno produktams gaminti, vertinimą.
- III.6.2. Šie duomenys naudojami liekanų koncentracijai, nedarančiai poveikio pradinėms kultūroms, nustatyti. Į tai atsižvelgiama nustatant DLK, kad būtų galima užtikrinti, jog liekanų atitinkamuose maisto produktuose (pieno) kiekis nebūtų toks, kuris darytų poveikį pradinėms pieno produktų kultūroms.
- III.6.3. Tyrimai atliekami laikantis Agentūros gairių dėl antimikrobinių medžiagų poveikio pradinėms pieno produktų kultūroms vertinimo ⁽¹⁾.
- III.6.4. Bet kokie nukrypimai nuo nustatytų gairių turi būti pagrįsti ir aptartas jų poveikis.
- III.6.5. Jeigu poveikio pramoninei maisto gamybai naudojamiems mikroorganizmams tyrimų duomenys nėra pateikti, jų nepateikimas turi būti mokslškai pagrįstas ir aptartas jų nepateikimo poveikis.
- III.7. **Kitų ES arba tarptautinių mokslinių įstaigų duomenys**
- III.7.1. Jeigu atitinkamų liekanų vertinimus atlikto kitos ES arba tarptautinės mokslinės įstaigos, įskaitant EFSA, ECHA, JECFA ir JMPR, jie pateikiami kartu su padarytomis išvadomis.

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

II PRIEDAS

Reglamento (EB) Nr. 470/2009 7 straipsnyje nurodytų rizikos valdymo rekomendacijų metodiniai principai

I. DLK NUSTATYMAS

I.1. Skaitinių DLK verčių apskaičiavimas

I.1.1. Jeigu pagal šį reglamentą laikoma esant tikslinga nustatyti skaitines DLK vertes, DLK paprastai rekomenduojama nustatyti toliau nurodytuose valgomuosiuose audiniuose:

- a) kitų nei kiaulės žinduolių: riebaluose, kepenyse ir inkstuose;
- b) kiaulių ir naminių paukščių: raumenyse, riebaluose ir odoje natūraliu santykiu, kepenyse ir inkstuose;
- c) pelekinių žuvų: raumenyse ir odoje natūraliu santykiu;
- d) jeigu medžiaga siūloma naudoti pieninių, kiaušinius dedančių ar medų nešančių rūšių gyvūnams gydyti, DLK rekomenduojama nustatyti atitinkamai piene, kiaušiniuose ir (arba) meduje, jei įmanoma. Rekomendacijos dėl DLK piene, kiaušiniuose ir meduje, kaip ir dėl DLK audiniuose, grindžiamos šiuose produktuose esančių liekanų pašalinimo ypatumus parodančiais duomenimis. Jeigu tokių duomenų nėra, svarstyti galimybė rezervuoti nepanaudotą LPD dalį būsimai DLK šiuose produktuose nustatyti (II.5 punktą).

I.1.2. Nustatant DLK apsvairstomi šie probleminiai klausimai:

- a) LPD (arba alternatyvi ribinė vertė, jei tinkama) – DLK vertės turi būti rekomenduojamos tokios, kad vartotojo patirta liekanų ekspozicija išliktų mažesnė nei LPD;
- b) pasiūlyta žymeklio liekana;
- c) žymeklio liekanos ir suminio liekanų kiekio santykis;
- d) liekanų pasiskirstymas valgomuosiuose audiniuose – atskiros DLK vertės, pasiūlytos nustatyti įvairiuose valgomuosiuose audiniuose, turi atspindėti liekanų pasiskirstymą šiuose audiniuose. Tais atvejais, kai liekanų kiekis audinyje greitai krenta žemiau analitinio metodo kiekybinės aptikimo ribos (mažiausio matuojamo analizės kiekio, kai analizė gali būti nustatyta nurodyto laipsnio tikslumu ir glaudumu), nėra įmanoma nustatyti DLK, kuri atspindėtų liekanų pasiskirstymą audiniuose. Jeigu taip įvyksta, DLK nustatoma dvigubai didesnė nei kiekybinio aptikimo riba siekiant, kad DLK tiktų liekanų stebėsenai. Jeigu įmanoma, pasirinktas liekanų stebėsenai audinys turi būti toks, kuriame DLK buvo nustatyta atsižvelgiant į liekanų pasiskirstymą audiniuose;
- e) bendra vartotojų patiriama liekanų ekspozicija – turi būti įrodyta, kad ji yra mažesnė nei LPD, remiantis liekanų kiekiu, stebėtu jų pašalinimo tyrimuose, ir naudojant standartinį maisto produktų krepšelį (žr. toliau).

I.1.3. Apskaičiuojant DLK daroma prielaida, kad vartotojas kasdien valgys standartinio krepšelio gyvūninius maisto produktus. Vartotojo sauga užtikrinama laikantis reikalavimo, kad bendras liekanų kiekis standartiniame maisto produktų krepšelyje neviršytų LPD.

Standartinis maisto produktų krepšelis sudaromas naudojant lentelėje nurodytą maisto produktų kiekį.

Žinduoliai		Naminiai paukščiai		Žuvis		Bitės	
Raumenys	0,300 kg	Raumenys	0,300 kg	Raumenys ir oda natūraliu santykiu	0,300 kg	Medus	0,020 kg
Riebalai	0,050 kg (!)	Riebalai ir oda natūraliu santykiu.	0,090 kg				

Žinduoliai		Naminiai paukščiai		Žuvis		Bitės	
Kepenys	0,100 kg	Kepenys	0,100 kg				
Inkstai	0,050 kg	Inkstai	0,010 kg				
Pienas	1,500 kg	Kiaušiniai	0,100 kg				

(¹) Riebalai ir oda natūraliu santykiu, jei tai kiaulės.

I.1.4. Suminis liekanų kiekis standartiniame maisto produktų krepšelyje apskaičiuojamas pagal liekanų pasišalinimo duomenis, remiantis stebėtu liekanų kiekiu kiekvienu laiko momentu pagal liekanų pasišalinimo kreivę, kad būtų nustatytas laiko momentas, kai suminis liekanų kiekis tampa mažesnis nei LPD. Jeigu turima visa LPD, tada toks liekanų kiekis, atitinkamai suapvalintas (paprastai iki artimiausio 50 µg/kg audinių), laikomas potencialia DLK. Be to, išnagrinėjami veiksniai, nurodyti II skirsnio 1–7 punktuose ir, jei tinkama (pvz., turima ne visa LPD), tolesnis laiko momentas liekanų pasišalinimo kreivėje naudojamas kaip laiko atskaitos taškas, skirtas DLK apskaičiuoti.

I.1.5. Apskaičiavus DLK, naudojant standartinį maisto produktų krepšelį ir darant prielaidą, kad liekanų kiekis visuose maisto produktuose yra pasiūlytų DLK verčių dydžio, apskaičiuojama liekanų teorinė didžiausia leidžiama paros dozė (TDLPD). TDLPD apskaičiuojama sumuojant visuose audiniuose esančių liekanų ekspoziciją pagal šią formulę:

Kiekis valgomajame audinyje arba produkte = (pasiūlyta audinio ar produkto DLK x (dauginama) audinio ar produkto suvartojimas per parą)/(dalinama) žymeklio liekanos kiekio santykis su suminiu liekanų kiekiu audinyje ar produkte.

I.2. Klasifikacija „DLK nebūtina“

I.2.1. Klasifikacija „DLK nebūtina“ gali būti rekomenduojama tais atvejais, kai yra akivaizdu, kad DLK skaitinės vertės nustatymas nėra būtinas vartotojams apsaugoti. Kad būtų galima rekomenduoti klasifikaciją „DLK nebūtina“, vartotojo patiriama liekanų ekspozicija visada turi likti saugiose ribose (mažesnė už LPD arba alternatyvią ribinę vertę).

I.2.2. Medžiagos potencialiai gali būti laikomos tinkamomis, kad joms būtų taikoma klasifikacija „DLK nebūtina“, jeigu jos atitinka vieną ar kelis toliau nurodytus kriterijus. Pažymėtina, kad atitiktis vienam ar keliems šiems kriterijams nereiškia, kad automatiškai galima rekomenduoti taikyti klasifikaciją „DLK nebūtina“. Prieš darant išvadą turi būti išsamiai įvertinti šie (kiekvienos medžiagos) ypatumai:

- endogeninės kilmės medžiagos, ypač jei liekanų ekspozicija turi tik nedidelį poveikį bendrai medžiagos ekspozicijai;
- medžiagos, kurios yra pagrindinės maistingosios medžiagos ar sudedamosios dalys žmonių ir gyvūnų mityboje;
- medžiagos, kurių farmakologinis aktyvumas, laikytinas biologiškai svarbiu, nenustatytas;
- medžiagos, dėl kurių įrodyta, kad jų toksiškumas patyrus peroralinę ekspoziciją yra nedidelis;
- medžiagos, kurios nėra absorbuojamos arba prastai absorbuojamos virškinimo trakte arba vietinių jų aplikacijų vietose (pvz., per odą ar akis);
- greitai ir gausiai detoksikuojamos arba išskiriamos medžiagos;
- medžiagos, dėl kurių įrodyta, kad iš jų nesusidaro iš gydytų gyvūnų gautuose maisto produktuose aptinkamų liekanų.

I.2.3. Kai kuriais atvejais į rekomendaciją „DLK nebūtina“ gali būti įtraukti medžiagos naudojimo būdo apribojimai (pavyzdžiui, apribojimas „vartoti tik ant odos“ gali būti rekomenduojamas tada, kai taip naudojant medžiagą nesusidarys susirūpinimą keliančių liekanų, tačiau naudojant medžiagą kitu būdu žalingos liekanos gali susidaryti).

II. ALTERNATYVIŲ VAISTŲ PRIEINAMUMAS IR KITI TEISĖTI VEIKSNIAI

II.1. Alternatyvių vaistų prieinamumas

Medžiagos naudojimo reikalingumas siekiant išvengti nebūtinų tikslinių gyvūnų kančios arba užtikrinti juos gydančių asmenų saugą gali būti svarbūs svarstyliniai veiksniai, kai praktinių gydymo alternatyvų pasirinkimo galimybių nėra. Tokie motyvai gali būti pagrindas pripažinti priimtina mažesnių duomenų rinkinį pagal Agentūros rekomendacijas, nustatytas *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* ⁽¹⁾. Šie veiksniai taip pat gali būti svarstyliniai vertinant poreikį nustatyti tokias DLK vertes, kurios leistų kurti vaistą, kurį naudojant išlauka yra praktiškai įmanoma, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2001/82/EB ⁽²⁾.

II.2. Technologiniai maisto ir pašarų gamybos aspektai

II.2.1. Jei aktualu, atsižvelgiama į galimą mikrobiologiškai aktyvių liekanų poveikį mikroorganizmams, naudojamiems pramoninei maisto gamybai, visų pirma pieno produktams gaminti.

II.2.2. Išsami informacija apie tyrimą, kurio atlikimas svarstytinas siekiant išnagrinėti šį klausimą, yra nurodyta I priedo III.6 punkte.

II.2.3. Siekiant išvengti neigiamo poveikio maisto gamybai (pvz., pieno produktų pradinėms kultūroms) nustatomos rekomenduojamos DLK vertės.

II.3. Kontrolės galimybės

II.3.1. Tai, ar įmanoma atlikti kai kurių medžiagų, kurių DLK skaitinių verčių nustatyti praktiškai neįmanoma (pvz., medžiagų, kurių natūraliai yra gyvūniniuose produktuose), liekanų kontrolę, turi būti apsvaistoma kiekvienu konkrečiu atveju. Tai nustatoma remiantis galimos vartotojui keliamos rizikos motyvais.

II.3.2. Tais atvejais, kai liekanų kiekiui sumažėti iki DLK reikalingas laikotarpis vieno (ar kelių) tipo audiniuose gali būti ilgesnis nei kituose, turi būti rekomenduojama, kad, jeigu turima išsami skerdena, liekanų stebėsenai pasirinkti audiniai turi būti tokie, kuriuose liekanų kiekio mažėjimas iki DLK yra lėčiausias, kadangi atitiktis DLK šiame audinyje rodytų atitiktį DLK ir kituose audiniuose. Tai ypač tikėtina tais atvejais, kai stebimas liekanų kiekis viename ar keliuose audiniuose visais laiko momentais yra nedidelis ir todėl rekomenduojamos DLK vertės šiame (arba šiuose) audinyje (-iuose) yra grindžiamos analitinio metodo kiekybine aptikimo riba.

II.4. Medžiagų naudojimo veterinariniuose vaistuose sąlygos, geroji naudojimo veterinariniuose vaistuose ir biocidiniuose produktuose patirtis, klaidingo ar neteisėto naudojimo tikimybė ir kiti svarbūs veiksniai

II.4.1. Jei tai medžiagos, siūlomos naudoti pieninių ar kiaušinių dedančių gyvūnų gydymui, apsvaistoma rekomenduojamų DLK verčių šiuose produktuose nustatymo galimybė. Jeigu DLK piene arba kiaušiniuose negalima rekomenduoti dėl saugos priežasčių, turi būti nurodyta, kad medžiaga naudojama tik tiems gyvūnams, kurių pienas ar kiaušiniai nenaudojami žmonių maistui, gydyti.

II.4.2. Jeigu tikslinga, apsvaistoma, ar reikia rekomenduoti riboti medžiagos naudojimą. Pavyzdžiui, jeigu pateikti su medžiagos naudojimu ant odos susiję liekanų duomenys ir nekyla abejonių, kad liekanų kiekis gyvūninės kilmės maiste būtų gerokai didesnis, jeigu medžiaga būtų naudojama kitu būdu, apsvaistoma, ar reikia rekomenduoti medžiagą naudoti tik ant odos.

II.4.3. Jeigu DLK nustatymas gali padidinti medžiagos klaidingo ar neteisėto naudojimo (pavyzdžiui, kaip augimą skatinančių medžiagų) tikimybę, tai turi būti aiškiai nurodyta. Jei DLK nustatymas gali pagerinti medžiagos naudojimo praktiką ir apriboti jos klaidingą ar neteisėtą naudojimą, tai irgi gali būti nurodyta.

⁽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⁾ 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 1).

II.4.4. Kiekvienu konkrečiu atveju, kai yra įrodymų, kad esama konkrečių susirūpinimą keliančių klausimų dėl farmakologiškai aktyvios medžiagos naudojimo, gali būti apsvarstyti ir kiti veiksniai. Paprastai atliekant DLK vertinimą nėra nagrinėjamas maisto perdirbimo (ypač virimo) poveikis liekanoms. Tačiau, jeigu yra duomenų, rodančių, kad dėl maisto perdirbimo gali padidėti susirūpinimą keliančių liekanų kiekis, turi būti apsvarstytas galimas poveikis vartotojų sveikatai.

II.5. Nepanaudotos LPD dalies reikalingumas

II.5.1. Atsižvelgiant į tai, kad tiksliai numatyti būsimą medžiagos naudojimą kitų rūšių gyvūnams gydyti nėra įmanoma, taip pat siekiant didinti veterinarinių vaistų prieinamumą, paprastai laikoma, kad tinkama LPD dalis turi likti nepanaudota, nebent DLK pasiūlyta nustatyti visuose į standartinį maisto krepšelį įtrauktuose maisto produktuose.

II.5.2. DLK paprastai prašoma nustatyti audiniuose, tačiau apsvarstomas ir galimas būsimas nustatymas piene, kiaušiniuose ir meduje. Apskritai dalis LPD turi būti rezervuota būsimoms naudojimo paskirtims ir tik išimtiniais atvejais gali būti pripažinta DLK, kuriai nustatyti panaudojama visa LPD.

II.5.3. Svarstant poreikį išlaikyti nepanaudotą LPD dalį turi būti išnagrinėti keli su medžiaga susiję specifiniai veiksniai, tarp jų:

- a) informacija, susijusi su tikėtina medžiagos nauda kitų rūšių gyvūnams (pvz., indikacija skirti pirminės rūšies gyvūnams, veikimo mechanizmas, žinomas medžiagos toksiškumas įvairių rūšių gyvūnams);
- b) fizikiniai ir cheminiai, taip pat farmakokinetiniai duomenys, kurie gali rodyti tikėtiną medžiagos pasiskirstymą piene, kiaušiniuose ar meduje;
- c) tai, ar pagal numatomą medžiagos naudojimo paskirtį reikalinga DLK, kuriai nustatyti naudojama beveik visa LPD, ir, ar esama ypatingų motyvų (pavyzdžiui, dėl prieinamumo), kuriais būtų galima pagrįsti rekomendaciją nustatyti tokią DLK, kuri ribotų būsimo medžiagos tobulinimo galimybę;
- d) kitų nei veterinarija medžiagos naudojimo sričių ir vartotojų patiriamos ekspozicijos dėl tokio naudojimo atvejų aptarimas (nurodyta II.6 punkte).

II.6. Ekspozicija iš kitų šaltinių (kombinuota ekspozicija naudojant medžiagas pagal dvejopą paskirtį)

II.6.1. Siekiant užtikrinti, kad būtų įvertinta vartotojų patiriama medžiagos ekspozicija iš visų šaltinių, atsižvelgiama į visas žinomas medžiagos naudojimo paskirtis ir įvertinama vartotojų dėl šių naudojimo atvejų patiriama ekspozicija. Turi būti siūlomos tokios DLK vertės, kurios užtikrina, kad bendras tikėtinas liekanų iš visų šaltinių kiekis, kuris, tikėtina, gali būti gautas su maistu, neviršytų LPD.

II.6.2. Jei tai medžiagos, naudojamos ir kaip augalų apsaugos produktai, bendra rekomenduojama LPD dalies, kuri gali būti rezervuota naudoti veterinarijoje, vertė yra 45 % LPD.

II.6.3. Jeigu pagal esamą pesticido produkto registraciją leidžiama ir yra pakankamai duomenų apie suvartojamą kiekį po naudojimo augalams apsaugoti, gali būti įmanoma skirti didesnę dalį naudoti veterinarijoje neviršijant LPD. Siekiant nustatyti turimą LPD dalį atsižvelgiama į augalų apsaugos produkto patvirtintą DLK.

II.6.4. Kadangi augalų apsaugos produktų ir naudojamos veterinarijoje medžiagos DLK nustatymo valgomuosiuose audiniuose metodikos skiriasi, vertinant kombinuotos bendros ekspozicijos riziką į tai turi būti atsižvelgta.

II.6.5. Jei tai dvejopos paskirties medžiagos, naudojamos kaip biocidai gyvulininkystėje, turi būti laikomasi Veterinarinių vaistų komiteto gairių dėl biocidų rizikos apibūdinimo ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos (DLK) vertinimo ⁽¹⁾.

II.6.6. Jei tai pašarų priedai, Europos Sąjungos pašarų priedų registre nurodoma, ar medžiaga buvo leista naudoti pašaruose. Vertinant tokias medžiagas konsultuojamasi su EFSA.

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

II.7. Injekcijos vietos liekanos

- II.7.1. DLK raumenyse nustatoma tokia, kad būtų galima stebėti liekanas ne tame raumenyje, į kurį suleisti vaistai, nes vartotojai dažniausiai suvartoja ne injekcijos vietos raumenį, o injekcijos vietos raumuo suvartojamas retai.
- II.7.2. Tų švirksčiamų medžiagų, kurių injekcijos vietos liekanų kiekio mažėjimas, palyginti su DLK raumenyse, gali sukelti ilgą (draudžiamą) išlauką, injekcijos vietos liekanų pamatinę vertę (IVLPV) taip pat nustato Agentūra. IVLPV nustatoma tokia, kad būtų užtikrinta, kad esant tikėtina išlaukai standartinio krepšelio maisto produktuose, įskaitant 300 g injekcijos vietos raumenų, liekanų kiekis neviršytų LPD.
- II.7.3. IVLPV nėra skelbiama Reglamento (ES) Nr. 37/2010 priede; vertė gali būti pateikta tik Europos viešoje DLK vertinimo ataskaitoje ir turi būti naudojama apskaičiuojant veterinarinio vaisto išlauką.

III. PASTABOS DĖL GALIMO DLK EKSTRAPOLIAVIMO

- III.1. DLK ekstrapoliavimas turi būti svarstomas laikantis Komisijose reglamente (ES) 2017/880 ⁽¹⁾ nustatytų reikalavimų.
- III.2. Duomenys, kurie gali būti naudingi siejant su ekstrapoliavimo galimybe, pateikiami kaip dokumentų rinkinio dalis, jeigu jų turima.

⁽¹⁾ 2017 m. gegužės 23 d. Komisijos reglamentas (ES) 2017/880, kuriuo, vadovaujantis Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (EB) Nr. 470/2009, nustatomos taisyklės, kuriomis reglamentuojamas konkrečiam maisto produktui nustatytos didžiausios leidžiamosios farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų koncentracijos taikymas kitam maisto produktui, gaunamam iš tos pačios rūšies gyvūno, ir vienai ar kelioms gyvūnų rūšims nustatytos didžiausios leidžiamosios farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų koncentracijos taikymas kitoms rūšims (OL L 135, 2017 5 24, p. 1).