

KOMISIJAS REGULA (ES) 2018/782**(2018. gada 29. maijs),****ar ko iedibina Regulā (EK) Nr. 470/2009 minētos riska izvērtēšanas un riska pārvaldības ieteikumu metodiskos principus****(Dokuments attiecas uz EEZ)**

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes 2009. gada 6. maija Regulu (EK) Nr. 470/2009, ar ko nosaka Kopienas procedūras farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku pieļaujamo daudzumu noteikšanai dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos un atceļ Padomes Regulu (EEK) Nr. 2377/90 un groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/82/EK un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 ⁽¹⁾, un jo īpaši tās 13. panta 2. punkta a) apakšpunktu,

tā kā:

- (1) Regula (EK) Nr. 470/2009 paredz, ka izņemot gadījumus, kad piemēro *Codex Alimentarius* procedūru, par visām farmakoloģiski aktīvajām vielām, kas Savienībā paredzētas izmantošanai produktīvajiem dzīvniekiem ievadāmās veterinārās zālēs, jāsaņem Eiropas Zāļu aģentūras ("Aģentūra") atzinums par maksimālo atlieku līmeni ("MAL") farmakoloģiski aktīvajām vielām, kuras izmanto vai kuras paredzēts izmantot veterinārajās zālēs. Aģentūras atzinumā būtu jāietver zinātnisks riska izvērtējums un riska pārvaldības ieteikumi.
- (2) Regula (EK) Nr. 470/2009 pilnvaro Komisiju pieņemt pasākumus, kas iedibina riska izvērtēšanas un riska pārvaldības ieteikumu metodiskos principus attiecībā uz farmakoloģiski aktīvo vielu MAL noteikšanu.
- (3) Lai attiecībā uz MAL noteikšanas procesu nodrošinātu juridisko noteiktību, skaidrību un paredzamību, šajā regulā ir lietderīgi paredzēt kritērijus, pēc kuriem Aģentūrai vērtēt pieteikumus.
- (4) Riska izvērtēšanas un riska pārvaldības ieteikumu metodisko principu mērķim jābūt nodrošināt augstu cilvēka veselības aizsardzības līmeni, turklāt nodrošinot arī, ka piemērotu veterināro zāļu trūkums negatīvi neietekmē cilvēka veselību, dzīvnieku veselību un dzīvnieku labturību.
- (5) Ievērojot Regulas (EK) Nr. 470/2009 6. pantā noteiktās prasības, šajā regulā būtu jānosaka sīki izstrādāti noteikumi par metodiskajiem principiem attiecībā uz zinātniskā riska izvērtējumu, kas ir Aģentūras atzinuma daļa.
- (6) Ievērojot Regulas (EK) Nr. 470/2009 7. pantā noteiktās prasības, šajā regulā būtu jānosaka sīki izstrādāti noteikumi par metodiskajiem principiem attiecībā uz riska pārvaldības ieteikumiem, kas ir Aģentūras atzinuma daļa. Riska pārvaldības ieteikumos Aģentūrai arī jāapsver alternatīvu vielu pieejamība un citi legītimi faktori, piemēram, pārtikas un dzīvnieku barības ražošanas tehnoloģiskie aspekti vai kontroļu iespējamība. Tāpēc ir lietderīgi noteikt noteikumus attiecībā uz šo prasību.
- (7) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Veterināro zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIENĒMUSI ŠO REGULU.

1. pants**Priekšmets**

1. Šī regula nosaka Regulas (EK) Nr. 470/2009 6. un 7. pantā minētos riska izvērtēšanas un riska pārvaldības ieteikumu metodiskos principus, kurus Aģentūra piemēro, gatavojot atzinumus par farmakoloģiski aktīvo vielu MAL, kas pieļaujami dzīvnieku izcelsmes pārtikā saskaņā ar minēto regulu.

⁽¹⁾ OVL 152, 16.6.2009., 11. lpp.

2. Zinātniskā riska izvērtēšanas metodiskie principi ir izklāstīti I pielikumā.
3. Riska pārvaldības ieteikumu metodiskie principi ir izklāstīti II pielikumā.

2. pants

Definīcijas

Papildus Regulā (EK) Nr. 470/2009 noteiktajām definīcijām šajā regulā piemēro šādas definīcijas:

- “galvenie metabolīti” ir metabolīti, kuru īpatsvars ir ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vai ≥ 10 % no kopējā atlieku daudzuma paraugā, kas metabolisma pētījumā ievākts no mērķsugu dzīvniekiem,
- “marķieratliekas” ir atliekas, kuru koncentrācija kādos ēdamos audos ir jau zināmā sakarībā ar atlieku kopējā daudzuma koncentrāciju tajos,
- “piena produktu ierauga kultūras” ir sagatavotas mikroorganismu kultūras, ko izmanto dažādu piena produktu, tostarp sviesta, siera, jogurta un fermentēta piena, ražošanā.

3. pants

Stāšanās spēkā

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2018. gada 29. maijā

*Komisijas vārdā –
priekšsēdētājs*
Jean-Claude JUNCKER

I PIELIKUMS

Regulas (EK) Nr. 470/2009 6. pantā norādītās zinātniskās riska izvērtēšanas metodiskie principi

I. VISPĀRĪGI PRINCIPI

- I.1. Lai noteiktu maksimālo atlieku līmeni (MAL), nekaitīguma un atlieku testus veic saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2004/10/EK ⁽¹⁾ noteiktajiem labas laboratoriju prakses (LLP) noteikumiem.

Ja ir pieejami dati, kas nav iegūti saskaņā ar LLP nosacījumiem, ir jāizvērtē to iespējamā ietekme.

- I.2. Izmēģinājuma dzīvniekus nekaitīguma un atlieku testos izmanto saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2010/63/ES ⁽²⁾.

- I.3. Dokumentos, kas iesniegti saistībā ar nekaitīguma un atlieku testiem, norāda darbu veikušās laboratorijas nosaukumu, un tiem ir jābūt parakstītiem un datētiem. Pētījumu kopsavilkumi, kam nav pievienoti nekādi izejas dati, netiek uzskatīti par derīgu dokumentāciju.

Testēšanas pārskatos skaidri norāda pētījuma plānu, metodes un gaitu, pētnieka vārdu un kvalifikāciju, pētījuma veikšanas vietu un laikposmu. Izmēģinājumu paņēmienus apraksta tik sīki, lai tos varētu reproducēt, un pētnieks nosaka to derīgumu. Visiem saīsinājumiem un kodiem neatkarīgi no tā, vai tie ir vai nav starptautiski atzīti, sniedz atšifrējumu.

- I.4. Attiecīgā gadījumā visus iesniegtajā pētījumā iegūtos rezultātus novērtē ar atbilstīgu statistikas metodi un apspriež saistībā ar citiem pieejamiem pētījumiem. Visu pētījumu rezultātus iesniedz tādā formātā, lai tos būtu vieglāk pārskatīt.

- I.5. Testēšanas pārskatos ir jāiekļauj šāda informācija (attiecīgā gadījumā):

- a) testējamās farmakoloģiski aktīvās vielas ķīmiskā identifikācija, tostarp attiecīgā gadījumā izomēru attiecība un enantiomēri;
- b) testējamās vielas tīrība;
- c) lietotā medikamenta formula un devas sagatavošanas metode;
- d) stabilitāte, tostarp tā stabilitāte nesējā un barībā, ja nozīmēta lietošana tādā veidā;
- e) devas ievadīšanas režīms (deva [izteikta mg/kg ķermeņa svara], devas došanas biežums un ārstēšanas ilgums);
- f) ja testējamā viela tiek ievadīta citādi, nevis ar ēdienu vai dzeramo ūdeni: nesēja raksturojums, tostarp toksikoloģiskais raksturojums;
- g) izmantoto testa dzīvnieku suga, dzimta un avots, īpašu dzīvnieku bez patogēniem izmantošana, kāda dzimuma dzīvniekiem ir ievadītas devas, kāds ir dzīvnieku vecums devu ievadīšanas sākumā, cik daudziem dzīvniekiem ir dotas devas;
- h) devas līmenis un ievadīšanas veids un biežums (devu norāda mg/kg ķermeņa svara/dienā), testēšanas periods, kādi parametri novēroti, novērošanas biežums; dzīvnieku turēšanas apstākļi, tostarp vides apstākļi, ūdens un barības patēriņš (jo īpaši, ja medikamenti tiek ievadīti ar dzeramo ūdeni un/vai barību);
- i) paraugu ņemšanas laiki;
- j) attiecīgā gadījumā toksiskuma izpausmes apraksts, norādot izpausmes sākšanās laiku, pakāpi un ilgumu (nekaitīguma testiem);

⁽¹⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2004. gada 11. februāra Direktīva 2004/10/EK par normatīvo un administratīvo aktu saskaņošanu attiecībā uz labas laboratoriju prakses principu piemērošanu un šo principu piemērošanas pārbaudi attiecībā uz ķīmisku vielu testēšanu (OV L 50, 20.2.2004., 44. lpp.).

⁽²⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2010. gada 22. septembra Direktīva 2010/63/ES par zinātniskiem mērķiem izmantojamo dzīvnieku aizsardzību (OV L 276, 20.10.2010., 33. lpp.).

- k) klīnisko novērojumu rezultāti, attiecīgā gadījumā liķa sekcijas, histopatoloģijas rezultāti un visi citi izmeklētie parametri (nekaitīguma testiem);
 - l) attiecīgā gadījumā provizoriski nosaka līmeni, kurā nav novērojama (nelabvēlīga) ietekme (NO(A)EL) vai ir novērojama necīgākā (nelabvēlīga) ietekme (LO(A)EL), vai nosaka etalondevas apakšējo robežu (BMDL) (nekaitīguma testiem);
 - m) svars dzīvniekiem, kam ievadītas devas;
 - n) piena un olu ražošana (attiecīgā gadījumā);
 - o) iezīmētu vielu īpašā iedarbība un radioaktīvā tīrība (atlieku testiem);
 - p) paraugu vākšana, paraugu izmērs un paraugu uzglabāšana;
 - q) analītiskās metodes: pilnīgs procedūras apraksts, tostarp analīzes paraugu sagatavošana, aprīkojums un dati, kas iegūti no standartiem, kontrolaudiem, bagātinātiem audiem un audiem, kuros ir radušās atliekas; ir jāsniedz analītiskās metodes validācijas dati, tostarp noteikšanas robeža, kvantitatīvās noteikšanas robeža, linearitāte attiecīgajā koncentrāciju diapazonā un ap to, stabilitāte, precizitāte, pareizība un jutība pret traucējumiem;
 - r) visu testa rezultātu izejas dati, tostarp analītiskās metodes dati, kas izmantoti, lai noteiktu atliekas ēdamajos audos vai produktos, aprēķina metodes.
- I.6. Bioloģiskām vielām, izņemot tām, kas noteiktas Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 470/2009 ⁽¹⁾ 1. panta 2. punkta a) apakšpunktā:
- a) jābūt ar normālo maksimālo atlieku līmeni (MAL), ja bioloģiskā viela līdzinās ķīmiskai tādā ziņā, ka to var saražot ķīmiskās sintēzes procesā, un tādējādi tā rada līdzīgas bažas, kādas rada ķīmiskās vielas, un var gaidīt, ka tā atstās atliekas tādā pašā veidā kā ķīmiskās vielas (piemēram, citokīni, hormoni);
 - b) veic novērtējumu katrā atsevišķā gadījumā, ja bioloģiskā viela nelīdzinās ķīmiskai tādā ziņā, ka tā ir sarežģītāka nekā ķīmiski sintezētās farmakoloģiski aktīvās vielas un tādējādi var ietvert vairākus ķīmiskos veidus, kuru atliekas vispārīgi var būt šūnas, aminoskābes, lipīdi, ogļhidrāti, nukleīnskābes un to sadalīšanās produkti.
- I.7. Attiecībā uz bioloģiskajām vielām, kas nelīdzinās ķīmiskajām vielām, jāsatavo pārskats, kurā aprakstīts zinātniskais pamatojums, kāpēc pilnais MAL novērtējums tiek vai arī netiek prasīts, kā arī jāsniedz šāda informācija:
- a) bioloģiskās vielas specifika (piemēram, šūna, audi, dzīvs vai nogalināts organisms) un salīdzinājums ar līdzīgām bioloģiskām vielām, par kurām zināms, ka to ekspozīcijai patērētāji ir ikdienā pakļauti;
 - b) vielas terapeitiskās iedarbības pamatā esošā mehānisma apraksts un informācija par tās potenciālu, ja pieejama;
 - c) vielas sadalīšanās to saņēmušā dzīvnieka organismā (t. i., vai viela ir biopieejama, vai pārtikas produktos ir gaidāmas atliekas);
 - d) kādas darbības viela var izraisīt cilvēka zarnu traktā (vai atliekas ir neaktīvas vai arī rada lokālu iedarbību);
 - e) atlieku sistēmiska pieejamība, kad patērētāji šīs atliekas ir uzņēmuši ar pārtiku, kā arī provizoriski nosaka sliktāko patērētāju eksponētības scenāriju.
- Minēto informāciju novērtē saskaņā ar Eiropas Zāļu aģentūras ("Aģentūra") publicētajām vadlīnijām, lai noteiktu, vai ir nepieciešamība veikt MAL novērtējumu. Bioloģiskās vielas, attiecībā uz kurām ir secināts, ka MAL novērtējums nav nepieciešams, Aģentūra publicē šo vielu sarakstā.

⁽¹⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2009. gada 6. maija Regula (EK) Nr. 470/2009, ar ko nosaka Kopienas procedūras farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku pieļaujamo daudzumu noteikšanai dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos, ar ko atceļ Padomes Regulu (EEK) Nr. 2377/90 un groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/82/EK un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 (OV L 152, 16.6.2009., 11. lpp.).

- I.8. Ja viela paredzēta šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām, var samazināt prasības attiecībā uz datiem, kas iesniedzami MAL novērtējuma saņemšanai, salīdzinājumā ar prasībām, kuras piemērojamas vielai, kas neietilpst šajā kategorijā. Novērtējumu veic, pamatojoties uz datu prasībām, kas noteiktas Aģentūras vadlīnijās “*Nekaitīguma vadlīnijas un atlieku datiem piemērojamās prasības farmaceutiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS) / ierobežotam tirgum*”⁽¹⁾.
- I.9. Vispārīgie MAL atvasināšanas principi lopkopībā izmantotajām bioloģiskām vielām, kā noteikts Regulā (EK) Nr. 470/2009 10. pantā, ir tādi paši kā veterinārajām zālēm.
- II. NEKAITĪGUMA LIETAS MATERIĀLI
- II.1. Lai vielām, kas iepriekš nav izmantotas produktīvajiem dzīvniekiem, novērtētu MAL, ir nepieciešama pilna šajā sadaļā raksturotā nekaitīguma datu pakete.
- II.2. Ja ir pieejami atbilstīgi un kvalitatīvi literatūras dati, kas sniedz sīku pētījuma aprakstu, var pamatoties uz šiem datiem, nevis sniegt pilnu pētījuma pārskatu, ko pasūtījis pieteikuma iesniedzējs.
- II.3. Ja dati nav sniegti par standarta beigupunktiem, ir nepieciešams pilnīgs pamatojums.
- II.4. **Sīki izstrādāts un kritisks kopsavilkums**
- II.4.1. Nepieciešams sīki izstrādāts un kritisks nekaitīguma lietas materiālu kopsavilkums.
- II.4.2. Šajā sīki izstrādātajā un kritiskajā kopsavilkumā ir:
- jāiekļauj skaidra nostāja par sniegto datu atbilstību, ņemot vērā šā brīža zinātnes atziņas;
 - jāsniedz ievads, kurā aprakstīta faktiskā vai ierosinātā vielas lietošanas shēma, ņemot vērā lopkopībā veikto analīzi un jebkādas citas lietošanas pieredzes apkopojumu;
 - jāizvērtē, kādā apmērā attiecīgā viela līdzinās citām zināmām vielām, kas varētu attiekties uz novērtējumu;
 - jāiekļauj visas standarta prasības attiecībā uz datiem, kas noteiktas Komisijas Īstenošanas regulā (ES) 2017/12⁽²⁾, jāsniedz pieejamo izmēģinājuma pētījumu novērtējums un rezultātu interpretācija;
 - jāsniedz zinātnisks pamatojums, ja trūkst kādu šajā sadaļā aprakstīto pētījumu;
 - jāapspriež papildu pētījumiem piemērojamās prasības;
 - par katru pētījumu jāsniedz apraksts un galveno konstatējumu skaidrojums. Jāapspriež šādi jautājumi: kādas dzīvnieku sugas ir izmantotas, izmantoto dzīvnieku skaits, ievadīšanas veids(-i), deva(-as), vielas lietošanas ilgums, panāktā ekspozīcija, devas un atbildes reakcijas sakarība, blakņu specifika (izpaušmes sākums un ilgums, blakņu atkarība no devas un atgriezeniskums, kā arī atšķirības atkarībā no sugas vai dzimuma), jau zināmas nozīmīgas struktūras un darbības sakarības un tas, vai rezultāti ir būtiski cilvēkiem, kuri ir patērētāji;
 - jāsniedz pamatojums par katram pētījumam piedāvāto NO(A)EL vai LO(A)EL, vai BMDL;
 - jāapkopo un jāapspriež attiecīgā zinātniskā literatūra, tostarp citu zinātnisko iestāžu (piem., Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes (EFSA), Eiropas Ķimikāliju aģentūras (ECHA) un Apvienotās Pārtikas un lauksaimniecības organizācijas (FAO)/Pasaules Veselības organizācijas (PVO) pārtikas piedevu ekspertu komitejas (JECFA)) novērtējumu ziņojumi. Ja izmanto sīkas atsauces uz publicēto zinātnisko literatūru, iespēju robežās ir jāizpilda visas I.5. punktā noteiktās prasības;

⁽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⁾ Komisijas 2017. gada 6. janvāra Īstenošanas regula (ES) 2017/12 par formu un saturu pieteikumiem un pieprasījumiem attiecībā uz maksimālo atlieku līmeņu noteikšanu saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 470/2009 (OV L 4, 7.1.2017., 1. lpp.).

- j) jāiekļauj informācija par nekaitīguma pētījumos izmantoto testējamo vielu partiju kvalitāti. Jānorāda konstatējumu sasaiste ar testējamo vielu un/vai zāļu kvalitāti. Vajadzības gadījumā jāsniedz aktīvajā sastāvdaļā esošo piemaisījumu kritisks novērtējums un informācija par to iespējamo bioloģisko ietekmi. Jāapspriež visas hirālītātes, ķīmiskās formas un piemaisījumu sastāva atšķirības starp nekaitīguma pētījumos izmantoto vielu un tirgū laižamo formu;
- k) jāapspriež iesniegto pētījumu labas laboratoriju prakses statuss;
- l) jāapspriež iespējamās pētījumu plānošanas un veikšanas nepilnības un to dokumentācija, sniedzot atsauci uz publicētajām Aģentūras un citu iestāžu vadlīnijām. Jāuzsver un zinātniski jāpamato jebkādas atkāpes no piemērojamām vadlīnijām un jāapspriež šo atkāpju ietekme;
- m) jāsniedz piezīmes par izmēģinājumu dzīvnieku izmantošanu pētījumos un to, vai šie pētījumi ir veikti saskaņā ar Direktīvu 2010/63/ES;
- n) jāpamato kritiskā NO(A)EL vai BMDL izvēle un atkāpes no pieļaujamās diennakts devas (PDD), pamatojot nenoteiktības koeficienta izvēli. Ja netiek piedāvāta PDD vai ja ir izraudzīta alternatīva toksikoloģiskā atsauces vērtība, tas ir rūpīgi jāpamato.

II.4.3. Sīki izstrādātā un kritiskā kopsavilkuma pielikumos jāiekļauj:

- a) atsauču saraksts, proti, visu atsauču sarakstu sniedz saskaņā ar starptautiski atzītiem standartiem, bet pašas atsauces iekļauj lietas materiālos;
- b) pētījumu pārskatu tabula, proti, pētījumu pārskatu kopsavilkums tabulas veidā. Papildus lietas materiālos ir jāiekļauj pilnīgs pētījuma pārskatu kopums.

II.5. Precīza tās vielas identifikācija, uz kuru attiecas pieteikums

II.5.1. Datiem ir jāapliecina, ka viela ir precīzi noteikta un raksturota, lai nodrošinātu, ka nekaitīguma pētījumos izmantotā viela ir tā pati viela, kas jāizmanto praksē.

II.5.2. Ir jāidentificē nekaitīguma pētījumos izmantotās partijas un jāsniedz atbilstošas specifikācijas, tostarp tīrība (piemaisījumu koncentrācija), izomēru attiecības un enantiomēri, šķīdība un visi citi faktori, kas var ietekmēt vielas iedarbību.

II.5.3. Informācija par vielas ķīmiskajām un fizikāli ķīmiskajām īpašībām var ļaut identificēt bažas un/vai tās risināt, pamatojoties uz zināšanām par to, kādas īpašības ir citām vielām, kurām ir līdzīgas ķīmiskās un fizikāli ķīmiskās īpašības.

II.6. Farmakoloģija

II.6.1. Farmakodinamika

II.6.1.1. Farmakodinamikas pētījumu datu mērķis ir nodrošināt, ka tiek identificēts un raksturots, kādā veidā un ar kādiem mehānismiem tiek panākts gan paredzētais terapeitiskais efekts, gan rodas nelabvēlīgā ietekme/blanknes. Šos pētījumus plāno katrā atsevišķā gadījumā, ņemot vērā pieejamo informāciju par vielas iespējamo farmakoloģisko iedarbību.

II.6.1.2. Īpaši jāapsver, kādu farmakodinamisko iedarbību viela var radīt devās, kas ir zemākas par to, kas nepieciešama toksikoloģiskās iedarbības radišanai, pievēršot uzmanību vajadzībai noteikt farmakoloģisko PDD.

II.6.1.3. Pētījumos, kas tiek veikti, lai noteiktu farmakoloģisko PDD, ja iespējams, identificē vai raksturo iedarbības veidu un devas un atbildes reakcijas sakarību un nosaka NOEL vai BMDL, ko izmanto kā sākuma punktu, lai atvasinātu farmakoloģisko PDD. Ja ir pieejami attiecīgi dati no pētījumiem ar cilvēkiem (piemēram, dati par vielām, kas ir lietotas cilvēku ārstēšanā), parasti tie ir visnoderīgākie farmakoloģiskā NOEL vai BMDL noteikšanā. Jāievēro Aģentūras publicētās vadlīnijas par farmakoloģiskās PDD noteikšanu ⁽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. Datiem par vielas farmakodinamisko iedarbību ir jābūt tādiem, lai:
- varētu noteikt/raksturot vielas iedarbības veidu/mehānismu;
 - varētu raksturot devas un atbildes reakcijas sakarību attiecīgajiem farmakoloģiskajiem beigupunktiem;
 - sniegtu ieskatu par vielas iespējamām toksiskajām sekām, pamatojoties uz zināšanām par to, kādas sekas rada vielas, kurām ir līdzīgas farmakodinamiskās īpašības;
 - palīdzētu izprast toksikoloģijas pētījumos redzamās nelabvēlīgās ietekmes mehānismus;
 - noteiktos gadījumos sniegtu informāciju par to, kā laboratorijas dzīvniekiem novērotās sekas attiecas uz cilvēkiem.
- II.6.1.5. Ja farmakodinamiskie dati nav sniegti, ir zinātniski jāpamato to neesība un jāapspriež, kādas sekas var radīt to neesība.
- II.6.1.6. Ja nav atvasināta farmakoloģiskā PDD, zinātniski jāpamato tās neesība.
- II.6.2. *Farmakokinētika*
- II.6.2.1. Farmakokinētiskie pētījumi sniedz informāciju par vielas absorbēšanu, tās izplatību un klātbūtni audos, tās metabolismu un izvadīšanu. Farmakokinētiskajos pētījumos perorālais ievadīšanas ceļš ir galvenais ievadīšanas ceļš, jo tas ir patērētāju eksponētības ceļš.
- II.6.2.2. Metabolīti, kas izstrādājas izmēģinājumu dzīvnieku sugām, ir jāsalīdzina ar dzīvnieku mērksugām novērotajiem metabolītiem saskaņā ar vadlīnijām, kas sniegtas programmā “Starptautiskā sadarbība veterināro zāļu reģistrācijas tehnisko prasību saskaņošanā” (VICH) – VICH GL47: *Produktīvajos dzīvniekos esošo veterināro zāļu metabolisma un atlieku kinētikas novērtēšanas pētījumi: izmēģinājuma dzīvnieku salīdzinošā metabolisma pētījumi* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Farmakokinētiskie dati, kas iegūti izmēģinājuma dzīvnieku pētījumos, jāizmanto, lai modelētu ar pārtiku uzņemtās vielas sadalīšanos cilvēka organismā.
- II.6.2.4. Izmēģinājuma dzīvnieku farmakokinētiskie dati ir jāizmanto arī tam, lai noteiktu, vai metabolīti, ko patērētāji uzņems ar dzīvnieku izcelsmes pārtiku, izstrādājas arī izmēģinājuma dzīvniekos, kas izmantoti nekaitīguma testēšanā. Tas ir nepieciešams, lai noteiktu toksikoloģijas pētījumos iegūtās toksikoloģiskās iedarbības un NO(A)EL vai BMDL samērīgumu. Ja izmēģinājumu dzīvniekiem izstrādājs tādi paši metabolīti kā produktīvajiem dzīvniekiem, uzskatāms, ka izmēģinājuma dzīvnieki ir paši eksponēti metabolītiem, ko varētu patērēt cilvēki. Tas parasti tiek uzskatīts par pierādījumu, ka toksikoloģijas pētījumos metabolītu nekaitīgums ir pienācīgi novērtēts. Ja metabolīti, kas izstrādājas dzīvnieku mērksugām, netiek iegūti izmēģinājuma dzīvnieku pētījumos, dažkārt ir jāveic nekaitīguma pētījumi, izmantojot galvenos metabolītus, kas izstrādājas mērķa dzīvniekiem.
- II.6.2.5. Farmakokinētiskie dati var arī palīdzēt izskaidrot neparastus rezultātus, kas iegūti toksicitātes pētījumos, piemēram, ja medikaments nav labi absorbējies, acīmredzami nav reakcijas uz devu.
- II.6.3. *Toksikoloģija*
- II.6.3.1. *Vispārīgi principi*
- II.6.3.1.1. Pētījumos ar dzīvniekiem izmanto perorālo ievadīšanas ceļu, jo tas ir patērētāju eksponētības ceļš.
- II.6.3.1.2. Pētījumos ar dzīvniekiem veic, izmantojot vispārārstītas izmēģinājumu dzīvnieku dzimtas, par kurām ir pieejami vēsturiski dati. Katru vielu testē tādu dzīvnieku sugām un dzimtām, kuras ir labākais vielas iedarbības uz cilvēku paraugs.

⁽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. Jātestē viela, kas ir aktīvā viela. Tomēr, ja pārtikā, kas iegūta no vielu saņēmējiem dzīvniekiem, ir atliekas, kurās ir nozīmīgs daudzums metabolīta, kas neizstrādājas izmēģinājuma dzīvnieku sugām, var rasties vajadzība atsevišķi testēt metabolīta toksicitāti.
- II.6.3.1.4. *Jāievēro VICH GL33: Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: vispārēja testēšanas pieeja* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Vienas devas toksicitāte, ja pieejama
- II.6.3.2.1. Dažkārt akūtas toksicitātes pētījumi tiek veikti citu iemeslu dēļ, nevis tāpēc, lai novērtētu patērētāju drošību (piemēram, lai novērtētu produkta lietošanas nekaitīgumu), vai arī par tiem sniegts pārskats publicētajā literatūrā. Šādu pētījumu pārskatus pievieno nekaitīguma lietas materiāliem.
- II.6.3.2.2. Ja pieejami, ir jāsniedz akūtas toksicitātes dati, kas var veidot kopēju priekšstatu par vielas toksikoloģiskās iedarbības raksturojumu un akcentēt iedarbību, kas jānovēro ilgāka termiņa pētījumos.
- II.6.3.3. Atkārtotas devas toksicitāte
- II.6.3.3.1. *Atkārtotas devas (90 dienu) orālas toksicitātes testēšana*
- II.6.3.3.1.1. Atkārtotas devas (90 dienu) orālas toksicitātes pētījumu dati ir jāsniedz gan attiecībā uz grauzējiem, gan sugām, kas nav grauzēji, kā arī jānorāda attiecīgo sugu izvēles iemesli, izvērtējot visas pieejamās zināšanas par vielu metabolismu dzīvnieku un cilvēku organismā.
- II.6.3.3.1.2. Atkārtotas devas orālas toksicitātes testēšanas pētījumu datiem ir jānodrošina, ka:
- var novērtēt funkcionālas un morfoloģiskas izmaiņas, ko rada testējamās(-o) vielas(-u) atkārtota uzņemšana, un to, kā šīs izmaiņas ir saistītas ar devu;
 - var noteikt NO(A)EL vai LO(A)EL, vai BMDL;
 - var zināt, kādu devas līmeni izvēlēties hroniskiem pētījumiem, kā arī kādas piemērotākās sugas izvēlēties šiem hroniskiem pētījumiem.
- II.6.3.3.1.3. Norādījumi par atkārtotas devas (90 dienu) perorālas toksicitātes pētījumu plānošanu ir sniegti *VICH GL31: Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: atkārtotas devas (90 dienu) perorālas toksicitātes testēšana* ⁽²⁾, un tie ir jāievēro. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- II.6.3.3.1.4. Ja trūkst ar grauzējiem un/vai sugām, kas nav grauzēji, veiktu atkārtotas devas (90 dienu) orālas toksicitātes pētījumu, zinātniski jāpamato to neesība un jāapspriež pētījumu neesības ietekme.
- II.6.3.3.2. *Atkārtotas devas (hroniskas) toksicitātes testēšana*
- II.6.3.3.2.1. Hroniskas toksicitātes testēšanu veic vismaz vienai sugai. Tai ir jābūt visatbilstošākai sugai, ko izraugās, pamatojoties uz visiem pieejamiem zinātniskajiem datiem, tostarp 90 dienu pētījumu rezultātiem, – parasti šī suga ir žurka.
- II.6.3.3.2.2. Hroniskas orālas toksicitātes testēšanas datiem ir jānodrošina, ka:
- var novērtēt funkcionālas un morfoloģiskas izmaiņas, ko rada testējamās(-o) vielas(-u) atkārtota uzņemšana, un to, kā šīs izmaiņas ir saistītas ar devu;
 - var noteikt NO(A)EL vai LO(A)EL, vai 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. Norādījumi par atkārtotas devas (hroniskas) toksicitātes pētījumu plānošanu ir sniegti VICH GL37: *Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: atkārtotas devas (hroniskas) toksicitātes testēšana* ⁽¹⁾, un tie ir jāievēro. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- II.6.3.3.2.4. Ja nav sniegts atkārtotas devas (hroniskas) orālas toksicitātes pētījums, zinātniski jāpamato tā neesība un jāapspriež pētījuma neesības ietekme.
- II.6.3.4. Vietas panesamība mērķsugā, ja pieejama
- II.6.3.4.1. Lai novērtētu patērētāju drošību, netiek prasīti dati par to, kā vielu panes mērķsuga. Tomēr, ja attiecīgie dati ir ģenerēti vai sniegti publicētā literatūrā, tos pievieno nekaitīguma lietas materiāliem.
- II.6.3.4.2. Ja dati par toleranci mērķsugā ir pieejami, tie var veidot kopēju priekšstatu par vielas toksikoloģiskās iedarbības raksturojumu un akcentēt iedarbību, kas jānovēro toksicitātes pētījumos.
- II.6.3.5. Reproductīvā toksicitāte, tostarp ontogēnēzes toksicitāte
- II.6.3.5.1. *Pētījums par ietekmi uz reproductivitāti*
- II.6.3.5.1.1. Vispārējās reproductīvās toksicitātes testēšanu veic vismaz vienai sugai, kas parasti ir žurka. Izmanto perorālo ievadīšanas ceļu.
- II.6.3.5.1.2. Ietekmes uz reproductivitāti testus veic ar mērķi noteikt un raksturot testējamās vielas nelabvēlīgo ietekmi uz eksponēto pieaugušo īpatņu reproductīvo spēju, kā arī uz viņu pēcnācēju normālu attīstību.
- II.6.3.5.1.3. Testos ir jānosaka iespējamā ietekme uz tēviņu un mātīšu reproductīvo spēju, piemēram, dzimumdziedzeru funkciju, meklēšanas ciklu, pārošanās uzvedību, apaugļošanas, dzemdībām, laktāciju, pēcnācēju atšķiršanu, augšanu un attīstību. Šie pētījumi var sniegt informāciju arī par nelabvēlīgu ietekmi uz attīstību, piemēram, teratogēnēzi.
- II.6.3.5.1.4. Ja ir pierādījumi, kas liecina par to, ka tiek ietekmēta centrālās nervu sistēmas attīstība, var būt vajadzība īpaši izmeklēt šo ietekmi, piemēram, novērtēt citu testu rezultātus (sk. II.6.4.1. sadaļu).
- II.6.3.5.1.5. Datim ir jābūt tādiem, lai varētu noteikt NO(A)EL vai LO(A)EL, vai BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Norādījumi par reproductīvās toksicitātes testēšanas pētījumu plānošanu ir sniegti VICH GL22: *Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: reproductīvās toksicitātes testēšana* ⁽²⁾, un tie ir jāievēro. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- II.6.3.5.1.7. Ja nav sniegts reproductīvās toksicitātes pētījums, zinātniski jāpamato tā neesība un jāapspriež pētījuma neesības ietekme.
- II.6.3.5.2. *Ontogēnēzes toksicitātes pētījums*
- II.6.3.5.2.1. Ontogēnēzes toksicitātes pētījumu mērķis ir noteikt vielas nelabvēlīgo ietekmi uz grūsnām mātītēm un to, kā ekspozīcijas rezultātā tiek ietekmēta embrija un augļa attīstība no ieņemšanas brīža visu grūsnības periodu. Šāda ietekme var būt pastiprināta toksicitāte grūsnām mātītēm, embrija vai augļa bojāeja, augļa augšanas traucējumi un strukturālas augļa patoloģijas un kropļības.
- II.6.3.5.2.2. Ja izmēģinājumos ar žurkām ir skaidrs pierādījums par teratogenitāti, pētījums ar citas sugas dzīvniekiem nav nepieciešams, izņemot gadījumus, kad visu pamatpētījumu pārskats rāda, ka pieļaujamo dienas devu (PDD) varētu noteikt, pamatojoties uz teratogenitātes pētījumu žurkām. Testēšanu ar citas sugas dzīvniekiem (parasti trušiem) veic, ja testos ar žurkām nav gūti pierādījumi par teratogenitāti vai ir gūti divdomīgi rezultāti.

⁽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. Norādījumi par ontogēnes toksicitātes testēšanas pieeju ir sniegti VICH GL32: *Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: ontogēnes toksicitātes testēšana* ⁽¹⁾. Tajos ir sniegta daudzpakāpju pieeja, sākotnēji testēšanu veicot ar vienu sugu (žurkām). Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- II.6.3.5.2.4. Pētījumos izmanto perorālo ievadišanas ceļu.
- II.6.3.5.2.5. Datiem ir jābūt tādiem, lai varētu noteikt NO(A)EL vai LO(A)EL, vai BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Ja nav sniegts ontogēnes toksicitātes pētījums, zinātniski jāpamato tā neesība un jāapspriež pētījuma neesības ietekme.
- II.6.3.6. Genotoksicitāte
- II.6.3.6.1. Vairumā gadījumu testējamā viela ir tikai sākumsavienojums. Tomēr dažkārt papildus ir jātestē viens vai vairāki galvenie metabolīti atsevišķi. Tas varētu būt gadījumos, kad galvenais metabolīts, kas izstrādājas mērķsugas organismā, neizstrādājas izmēģinājuma dzīvnieku sugai.
- II.6.3.6.2. Jāievēro VICH GL23: *Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: genotoksicitātes testēšana* ⁽²⁾, kurā ir noteikts vielas genotoksicitātes potenciāla noteikšanai izmantojamo standarta testu kopums. Standarta kopumā iekļauti testi, kurus izmanto, lai noteiktu mutagēno, klastogēno un aneugēno ietekmi. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- II.6.3.6.3. Genotoksicitātes testu rezultātus izmanto, lai novērtētu, vai viela iespējami radīs ģenētiskus bojājumus, kas var pāriet no vecāku šūnas uz meitas šūnām dezoksiribonukleīnskābes (DNS) tiešas vai netiešas ietekmes rezultātā.
- II.6.3.6.4. Zināms, ka eksponētība noteiktām genotoksiskām vielām tieši saistīta ar kancerogēni, tāpēc uzskatāms, ka skaidri pozitīvi genotoksicitātes testu konstatējumi norāda, ka viela var būt kancerogēna. Turklāt, tā kā ir zināms, ka cilmes šūnu mutācijas ir saistītas ar slimību, uzskatāms, ka skaidri pozitīvi genotoksicitātes testu rezultāti norāda, ka viela var izraisīt iedzimtu slimību (reproduktīvā toksicitāte).
- II.6.3.6.5. Produktīvo dzīvnieku medikamentos nav pieļaujams apzināti lietot genotoksiskas vielas, kas tieši mijiedarbojas ar DNS.
- II.6.3.6.6. Genotoksicitātes testu rezultāti palīdz novērtēt, vai ir nepieciešami kancerogenitātes dati. Citi faktori, kas jāizvērtē, nosakot vajadzību iegūt kancerogenitātes datus, ir attiecīgo strukturālo traucēsmes signālu esība un preneoplastiskie rezultāti atkārtotas devas toksicitātes testos.
- II.6.3.6.7. Vielu, kas tieši ierosina skaidri pozitīvus genotoksicitātes testu rezultātus, drīkst atļaut lietot produktīvajiem dzīvniekiem tikai tad, ja rezultāti liecina, ka genotoksicitāte neskar patērētāju. Šāds apliecinājums var būt kancerogenitātes pētījumu rezultāti, kas liecina, ka nav neoplāzijas. Nepieciešami arī dati, kas apliecina, ka novēroto genotoksicitāti izraisošais mehānisms neskar patērētāju.
- II.6.3.6.8. Ja nav datu, kas apliecina, ka novērotā genotoksicitāte neskar patērētāju, skaidri pozitīvi rezultāti liek izdarīt secinājumu, ka PDD nevar noteikt un ka viela nav atbilstoša, lai to izmantotu produktīvām sugām.
- II.6.3.6.9. Skaidri negatīvi genotoksicitātes standarta testu kopuma rezultāti liek izdarīt secinājumu, ka viela nav genotoksiska.
- II.6.3.6.10. Ja genotoksicitātes testa rezultāti ir divdomīgi, izvērtē vajadzību turpināt testēšanu, ņemot vērā pieejamo datu kopējo pierādījumu svaru.

⁽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. Kopumā uzskatāms, ka nozīmīgu metabolītu genotoksicitāte ir pienācīgi izskatīta pētījumos, kas veikti ar izejvielu. Tomēr, ja nozīmīgs metabolīts izstrādājas mērķsugai, bet neizstrādājas izmēģinājumu dzīvnieku sugai, ne vienmēr ir iespējams izdarīt secinājumus par atlieku genotoksicitāti, ja netiek ģenerēti papildu dati, izmantojot attiecīgo metabolītu.
- II.6.3.6.12. Būtībā otršķirīgi metabolīti nav jāidentificē.
- II.6.3.6.13. Otršķirīgi metabolīti ir tādi, kuru klātbūtne ir zem 100 µg/kg līmeņa vai kuru ir mazāk par 10 % no atlieku kopēja daudzuma, kā norādīts *VICH GL46: Produktīvajos dzīvniekos esošo veterināro zāļu metabolisma un atlieku kinētikas novērtēšanas pētījumi: metabolisma pētījums daudzuma noteikšanai un atlieku specifikas noteikšanai* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Ja ir zināma otršķirīgā metabolīta struktūra vai ja to var hipotētiski noteikt un ja metabolīts tieši mijiedarbojas ar DNS vai ja šāda mijiedarbība ir gaidāma, jāizvērtē iespējamais risks patērētājiem. Jāsniedz pierādījumi, lai apstiprinātu, ka metabolīta līmenis ir pietiekami zems, lai varētu uzskatīt, ka būtībā tas ir drošs, t. i., līmenim ir jābūt pietiekami zēmam, lai nodrošinātu, ka risks saslimt ar vēzi, ko rada patērētāju eksponētība vielai, ir mazāks par 1 no 10⁶. To sasniedz, vai nu izmantojot īpašus ķīmiskos datus, vai, ja šādu datu nav, izmantojot toksicitātes robežvērtību (TTC), proti, tas ir jēdziens, kas kvantitatīvi nosaka risku saistībā ar eksponētību konkrētai vielai. Jāievēro Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādes un PVO norādījumi par toksicitātes sliekšņa pieeju ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Līdzīgi, ja pastāv bažas, ka dzīvnieku izcelsmes pārtikā esošs otršķirīgs metabolīts turpina metabolizēties patērētāja organismā, veidojot DNS reaktīvu vielu, jāsniedz pierādījumi, lai apliecinātu, ka patērētāju eksponētība ir pietiekami zema, lai varētu uzskatīt, ka metabolīts ir būtībā drošs.
- II.6.3.6.16. Jānodrošina, ka visām šīm vielām (potenciāli genotoksiskiem otršķirīgiem metabolītiem, kas izstrādājas mērķsugas vai cilvēka, kurš ir patērētājs, organismā) dzīvnieku izcelsmes pārtikā esošo atlieku līmenis ir tāds, ka patērētāju eksponētība jebkurā laikā pēc vielas došanas sākuma nepārsniedz toksicitātes robežvērtību. Tā kā nevar izslēgt iespēju par eksponētību vielai pirms zāļu izdalīšanās perioda beigām, un ņemot vērā nopietnu iedarbību, ko rada viela bez robežvērtības, nepietiek tikai ar apliecinājumu, ka viela ir samazinājusies līdz līmenim, kas atbilst toksicitātes robežvērtībai brīdī, kad atlieku līmenis ir mazāks par ierosināto MAL.
- II.6.3.6.17. Ja vismaz divi otršķirīgi metabolīti ir DNS reaktīvi, ja nav apliecinājumu par pretējo, uzskatāms, ka visas DNS reaktīvās vielas darbojas vienādā veidā. Attiecīgi ar toksicitātes sliekšni ir jāsalīdzina kopējais DNS reaktīvo vielu līmenis (devas jāsaskaita).
- II.6.3.6.18. Var uzskatīt, ka vielām un metabolītiem, kas var izraisīt vēzi citādos veidos, nevis tieši mijiedarbojoties ar DNS, iedarbības mehānismu pamatā ir robežvērtības. Ja šādas vielas ir jāizmanto produktīvo dzīvnieku veterinārajos medikamentos, atbilstīgi pamatotos pētījumos ir jānosaka NO(A)EL vai BMDL attiecīgajai iedarbībai.
- II.6.3.7. Kancerogenitāte
- II.6.3.7.1. *Vielu atlases kritēriji kancerogenitātes testēšanai*
- II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: kancerogenitātes testēšana* ⁽³⁾ sniedz norādījumus par faktoriem, kas jāņem vērā, nosakot vajadzību veikt kancerogenitātes testēšanu, un par kancerogenitātes testēšanu, un šie norādījumi ir jāievēro. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspiež.

⁽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⁾ Pārskats par toksicitātes robežvērtības pieeju un jaunas lēmumu pieņemšanas shēmas izstrāde attiecībā uz toksicitātes robežvērtību (*Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree*) (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

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

- II.6.3.7.1.2. Gadījumos, kad uzskatāms, ka ir atbilstoši veikt kancerogenitātes testēšanu, pamatprasība ir divu gadu pētījums ar žurkām un 18 mēnešu pētījums ar pelēm, lai gan ir pieņemami dati, kas iegūti no vienas grauzēju sugas, ja tiek sniegts atbilstošs pamatojums.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksiskas kancerogēnas vielas nav pieļaujams izmantot produktīvajiem dzīvniekiem.
- II.6.3.7.1.4. Vielu, kas rada pozitīvus kancerogenitātes testu rezultātus, drīkst izmantot produktīvajiem dzīvniekiem vienīgi tad, ja tiek gūts apliecinājums, ka kancerogenitātes dati neattiecas uz patērētāju (piemēram, ja ir zināms, ka redzamā audzēja tips neattiecas uz cilvēkiem), vai ja tiek apliecināts, ka kancerogenitāte ir rezultāts iedarbības mehānismam, kas atkarīgs no robežvērtības. Pēdējā minētajā gadījumā attiecībā uz kancerogenitāti nosaka *NO(A)EL* vai *BMDL*.
- II.6.3.7.1.5. Ja kancerogenitātes testēšana netiek veikta, ir zinātniski jāpamato šādu datu neesība un jāapspriež, kādas sekas var radīt to neesība.
- II.6.4. *Citas prasības*
- II.6.4.1. *Vispārīgi principi*
- II.6.4.1.1. Katrā atsevišķā gadījumā nosaka, vai ir nepieciešami nekaitīguma dati, kas attiecas uz citu iespējamo iedarbību. *VICH GL33* ir aplūkota papildu testēšanas nepieciešamība.
- II.6.4.1.2. Faktori, kas jāņem vērā, izvērtējot vajadzību iegūt šādus datus, ir šādi:
- vielās struktūra un tās līdzība vielām, kurām ir jau zināma toksikoloģiska iedarbība;
 - vielās klase un citu šīs klases vielu zināmās toksiskās īpašības;
 - vielās iedarbības veids;
 - standarta toksicitātes pētījumos konstatētā iedarbība, kas liek veikt turpmāku izmeklēšanu (piemēram, imūntoksicitāte, neirotoksicitāte vai endokrīnā disfunkcija);
 - ir publicēta literatūra, kurā uzsvērti attiecīgie rezultāti, tostarp ir literatūra attiecībā uz sekām, ko rada vielas iedarbība uz tai eksponētiem cilvēkiem.
- II.6.4.2. *Īpaši pētījumi (piem., imūntoksicitāte, neirotoksicitāte)*
- II.6.4.2.1. *Imūntoksicitāte*
- II.6.4.2.1.1. Ja atkārtotas devas vai citos toksicitātes pētījumos ir redzama attiecīga iedarbība (piemēram, mainās limfoidālo orgānu svars un/vai histoloģija un mainās limfoidālo audu, kaula smadzeņu vai perifēro leukocītu šūnas), var būt vajadzība veikt papildu funkcionālo testēšanu. Pētītajam ir jāpamato papildu testēšanas specifika, ņemot vērā citos toksicitātes pētījumos konstatētos novērojumus.
- II.6.4.2.1.2. Noteiktām vielu klasēm (piemēram, beta laktāma antibiotikām), par kurām zināms, ka tās jutīgiem indivīdiem izraisa hipersensitivitātes (alerģiskas) reakcijas, ir jāsniedz dati par ekspozīcijas līmeni, kas tiek saistīts ar hipersensitivitātes reakcijām.
- II.6.4.2.1.3. Jāsniedz dati par visiem imunoloģijas pētījumiem, kas veikti ar vielu saistībā ar kādu novērtējuma aspektu (piemēram, sensibilizācijas testiem lietotāja drošībai vai imūnmodulāro vielu iedarbīguma pētījumiem). Jāsniedz arī pārskati par nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēkiem.
- II.6.4.2.1.4. Šādos pētījumos iegūtie dati ir jāņem vērā, nosakot toksikoloģisko PDD vai alternatīvu robežvērtību.
- II.6.4.2.2. *Neurotoksicitāte, ontogēneses neirotoksicitāte un kavēta neirotoksicitāte*
- II.6.4.2.2.1. Ja atkārtotas devas pētījumi norāda, ka var būt attiecīgas bažas, jāveic neirotoksicitātes testēšana.

- II.6.4.2.2.2. Neurotoksicitātes testus veic arī vielām, kas citās toksikoloģiskās analizēs parādījušas, ka rada nervu sistēmas histoloģiskas, biofiziskas vai biokīmiskas izmaiņas vai rada neiroloģiskas uzvedības izmaiņas. Fizikāli ķīmiskās īpašības, struktūras un iedarbības informācija un pierakstīti dati par nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēkiem var būt vēl viens faktors, kas nosaka, ka ir veicami neurotoksicitātes testi.
- II.6.4.2.2.3. Neurotoksicitātes testēšanu veic, izmantojot perorālo ievadīšanas ceļu un ievērojot norādes, kas sniegtas Ekonomiskās sadarbības un attīstības organizācijas (ESAO) ķīmisko vielu testēšanas vadlīnijās – 424. testa vadlīnijās ⁽¹⁾ par metodoloģiju, kas jāizmanto neurotoksicitātes pētījumos ar grauzējiem. Šo pētījumu var veikt kā atsevišķu pētījumu vai iekļaut citos atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.
- II.6.4.2.2.4. Lai gan ESAO 424. testa vadlīnijās nav īpaši skatītas acetilholīnesterāzes iedarbības sekas, šis beigupunkts ir jāiekļauj visos atkārtotas devas toksicitātes pētījumos konkrētām vielām, par kurām ir zināms vai ir aizdomas, ka tām ir šāda iedarbība (piemēram, organofosfātiem un karbamātiem). Testējot holīnesterāzes inhibīciju, iekļauj vismaz smadzeņu un eritrocītu mērījumus.
- II.6.4.2.2.5. Ja ir redzams, ka viela izraisa neiropatoloģiju vai neurotoksicitāti pieaugušiem īpatņiem vai rada citu veidu toksicitāti, kas norāda uz nervu sistēmas iesaistīšanos ontogēneses posmā, var uzskatīt, ka ir jāveic ontogēneses neurotoksicitātes testēšana. Šādā gadījumā jāievēro ESAO 426. testa vadlīnijas ⁽²⁾, kurās sniegti ieteikumi, kāda metodoloģija izmantojama ontogēneses neurotoksicitātes pētījumos. Paplašinātajā vienas paaudzes reproduktīvās toksicitātes pētījumā (ESAO 443. testa vadlīnijas ⁽³⁾) arī sniegta norāde par ontogēneses neurotoksicitātes testēšanu.
- II.6.4.2.2.6. Veic organofosfātu kavētās neurotoksicitātes testus vistām, iekļaujot neiropātiju kavējošās esterāzes mērījumus (NTE) galvas smadzeņu audos. Izvērtē gan vienreizēju ekspozīciju (ESAO 418. testa vadlīnijas ⁽⁴⁾), gan atkārtotu ekspozīciju (ESAO 419. testa vadlīnijas ⁽⁵⁾). Vienas devas pētījumi, kas veikti saskaņā ar ESAO 418. testa vadlīnijām, ļauj tikai identificēt kavētas neurotoksicitātes iedarbību, savukārt atkārtotu devu pētījumi (ESAO 419. testa vadlīnijas) ļauj identificēt NO(A)EL vai BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Neurotoksicitātes pētījumi ļauj noteikt NO(A)EL vai LO(A)EL, vai BMDL, kas jāņem vērā, nosakot toksikoloģisko PDD vai alternatīvu robežvērtību.
- II.6.4.3. Atlieku mikrobioloģiskās īpašības
- II.6.4.3.1. *Iespējamā iedarbība uz cilvēka zarnu floru*
- II.6.4.3.1.1. Vielas, kurām piemīt antimikrobiāla iedarbība, var antimikrobiāli iedarboties uz cilvēka gremošanas trakta floru, ja devas ir mazākas par tām, kas toksicitātes testos rada redzamu toksicitāti. Šādām vielām mikrobioloģisko PDD nosaka saskaņā ar VICH GL36: *Cilvēka pārtikā esošo veterināro zāļu atlieku nekaitīguma novērtēšanas pētījums: vispārēja pieeja mikrobioloģiskās PDD noteikšanai* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Datus izmanto, lai noteiktu mikrobioloģisko PDD.
- II.6.4.3.1.3. Riskus, ko rada atliekas, skaidri nošķir no iespējamā riska sabiedrības veselībai, ja tiek apēsta dzīvnieku izcelsmes pārtika, kas satur rezistentas baktērijas, kuras atlasītas antimikrobiālās terapijas spiediena dēļ.

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

⁽²⁾ ESAO tests Nr. 426: *Developmental Neurotoxicity Study* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

⁽³⁾ ESAO tests Nr. 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⁾ ESAO tests Nr. 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⁾ ESAO tests Nr. 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. Kā norādīts VICH GL36, attiecībā uz mikrobioloģiskās PDD noteikšanu ir jāaplūko šādi divi nozīmīgie beigupunkti:
- koloniju radītās aizsargbarjeras izjaukšana – pirmais nozīmīgais beigupunkts risina jautājumu, vai dzīvnieku izcelsmes pārtikā esošo mikrobioloģiski aktīvo atlieku apēšana rada risku cilvēka veselībai, jo tiek izjaukta zarnu floras normālā spēja veidot kolonijas aizsargbarjeras nodrošināšanai;
 - rezistentu baktēriju populācijas pieaugums – otrais nozīmīgais beigupunkts risina jautājumu, vai dzīvnieku izcelsmes pārtikā esošo mikrobioloģiski aktīvo atlieku apēšana rada risku cilvēka veselībai rezistentu baktēriju populācijas pieauguma dēļ, kas noticis vai nu tādēļ, ka iepriekš sensitīvas baktērijas ir ieguvušas rezistenci, vai arī tādēļ, ka pieaudzis mazāk sensitīvo organismu relatīvais īpatsvars.
- II.6.4.3.1.5. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- II.6.4.3.1.6. Ja cilvēka zarnu floras iedarbības testēšana netiek veikta, ir zinātniski jāpamato šādu datu neesība un jāapspriež, kādas sekas var radīt to neesība.
- II.6.4.4. Novērojumi attiecībā uz cilvēkiem
- II.6.4.4.1. Jāsniiedz visi pieejamie dati par ietekmi uz veselību, kas novērota cilvēkiem pēc eksponētības vielai. Šie dati var attiekties uz gadījumiem, kad cilvēks eksponēts vielai ar nodomu (piemēram, viela tiek izmantota cilvēkiem paredzētos medikamentos) vai eksponētība ir netīša (piemēram, eksponētība darbavietā). Šajos datos galveno uzmanību var pievērst epidemioloģiskiem, farmakoloģiskiem, toksikoloģiskiem vai klīniskiem rezultātiem.
- II.6.4.4.2. Dati par cilvēku eksponētību var sniegt vērtīgu papildu informāciju par vielas vispārējo toksikoloģiskās iedarbības raksturojumu, kā arī sniegt informāciju par cilvēku un dzīvnieku salīdzinošo jutību, pat ja šos datus nevar izmantot PDD atvasināšanai. Dažkārt šādi dati var noderēt, lai pamatotu noteiktu ar izmēģinājuma dzīvniekiem iegūtu rezultātu būtiskumu (vai būtiskuma trūkumu).
- II.6.5. *Citu ES vai starptautisko zinātnisko iestāžu konstatējumi*
- II.6.5.1. Ja attiecīgos vielas nekaitīguma novērtējumus ir veikušas citas ES vai starptautiskās zinātniskās iestādes, tostarp EFSA, ECHA, JECFA un FAO/PVO apvienotās sanāksmes pesticīdu atlieku jautājumos (JMPR), tas ir jānorāda kopā ar izdarītajiem secinājumiem.
- II.6.6. *PDD vai alternatīvas robežvērtības noteikšana*
- II.6.6.1. PDD noteikšana
- Kopumā PDD atvasina no farmakoloģiskajiem, toksikoloģiskajiem vai mikrobioloģiskajiem datiem, lai gan tos var iegūt arī no datiem par cilvēkiem, ja šādi dati ir.
- II.6.6.1.1. *Toksikoloģiskās PDD atvasināšana*
- II.6.6.1.1.1. Toksikoloģisko PDD iegūst, dalot izraudzīto toksikoloģisko NO(A)EL/BMDL ar nenoteiktības koeficientu, lai ņemtu vērā iespējamo atšķirību starp dažādām sugām (t. i., cilvēku un izmēģinājuma dzīvnieku jutības atšķirības) un atšķirību vienas sugas ietvaros (t. i., jutību cilvēku populācijā). Nenoteiktības koeficientu var pielāgot, lai vajadzības gadījumā ņemtu vērā citas nenoteiktības (sk. tālāk).
- II.6.6.1.1.2. Toksikoloģiskās PDD noteikšanai izmanto šādu formulu:
- $$\text{PDD (mg/kg ķermeņa svars/diena)} = \text{NOAEL vai BMDL (mg/kg ķermeņa svars/diena)} \text{ dalīts ar nenoteiktības koeficientu}$$
- II.6.6.1.1.3. NOAEL vai BMDL un nenoteiktības koeficienta izvēle ir jāpamato.
- II.6.6.1.1.4. Ja vien nav cita pamatojuma, toksikoloģisko PDD atvasina no zemākās NO(A)EL vai BMDL vērtības, kas novērota toksikoloģijas pētījumos jutīgākajām sugām. Noteiktos apstākļos ir iespējams sniegt pamatojumu, kāpēc ir izmantots alternatīvs sākuma punkts (piemēram, ja ir dati, kas apliecina, ka iedarbība, kas novērota LO(A)EL jutīgākajām sugām, neattiecas uz cilvēkiem).

- II.6.6.1.1.5. Ja izmanto etalondevas (BMD) pieeju, kā izejas punktu PDD noteikšanai izmanto etalondevas apakšējo robežu (BMDL). Vairumā gadījumu neatkarīgi no tā, vai tiek izmantota BMDL vai NO(A)EL pieeja, nav gaidāms, ka kritiskā beigupunkta izvēle mainīsies, ņemot vērā to, ka piemērojami vieni un tie paši bioloģiskie apsvērumi.
- II.6.6.1.1.6. Atlasot standartvērtības reakcijas apjomam, kuram BMDL tiek atvasināta (t. i., etalonreakcija (BMR)), ieteicamās devas un atbildes reakcijas modeļu izvēlē, kā arī BMD analīzes rezultātu ziņošanā ir jāievēro vadlīnijas, kas noteiktas EFSA Zinātniskajā atzinumā par etalondevas pieejas izmantošanu riska novērtējumā ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Attiecībā uz nenoteiktības koeficientiem parasti pieņem, ka cilvēks var būt līdz 10 reizēm jutīgāks par testa dzīvnieku sugām un jutības atšķirības cilvēku populācijā ir desmitkārtīgā diapazonā. Tāpēc, pieņemot, ka ir pieejami atbilstoši pētījumi, parasti piemēro nenoteiktības koeficientu 100.
- II.6.6.1.1.8. Ja dzīvnieku pētījumu rezultāti liecina par teratogēnu iedarbību devās, kas nerada maternālu toksicitāti, teratogenitātei NO(A)EL vai BMDL vērtībām piemēro kopējo nenoteiktības koeficientu līdz pat 1 000. Negenotoksiskām kancerogēnām vielām ar robežvērtību var izmantot nenoteiktības koeficientu līdz pat 1 000 atkarībā no iesaistītā mehānisma.
- II.6.6.1.1.9. Var gadīties, ka visjutīgākais beigupunkts ir novērots sugai un/vai pētījumā, kur visas devas grupas rada būtisku iedarbību salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šādos gadījumos ieteicams izmantot BMDL pieeju, lai noteiktu atskaites punktu (AP), no kura atvasināt PDD. Alternatīvi, ja ar mazāko devu novērotā ietekme ir pietiekami maznozīmīga reakcija, iespējams noteikt PDD, pamatojoties uz šo LO(A)EL. Šādā gadījumā izmanto papildu nenoteiktības koeficientu no 2 līdz 5, lai ņemtu vērā to, ka nav zināms, kādā attālumā LO(A)EL atskaites punkts ir virs "patiesās" robežvērtības.
- II.6.6.1.1.10. Nenoteiktības koeficientus, ko izmanto PDD atvasināšanai, izvēlas neatkarīgi no tā, vai par atskaites punktu tiek ņemta NO(A)EL vai BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Ja PDD nosaka, pamatojoties uz datiem, kas iegūti no cilvēkiem, ekstrapolācijai no dzīvniekiem uz cilvēkiem nav jāpiemēro nenoteiktības koeficients. Tādējādi, ja PDD atvasināšanai tiek izmantoti kvalitatīvi cilvēku dati, ieteicams piemērot nenoteiktības koeficientu 10, lai ņemtu vērā cilvēku individuālās reakcijas atšķirības.
- II.6.6.1.1.12. Nenoteiktības koeficientu atlases standarta pieeju var precizēt, ja tiek sniegts pienācīgs pamatojums. Piemēram, var izmantot (metabolisko) veidu saistībā ar nenoteiktības koeficientiem, lai precizētu standarta nenoteiktības koeficientu, ko izmanto atšķirībām starp dažādiem indivīdiem un atšķirībām vienas sugas ietvaros.
- II.6.6.1.1.13. Katrā atsevišķā gadījumā var sīkāk precizēt desmitkārtīgos nenoteiktības koeficientus atšķirībām starp dažādām sugām un atšķirībām vienas sugas ietvaros, ja šādus korekcijas koeficientus pamato ar toksikokinētiskiem un toksikodinamiskiem datiem.
- II.6.6.1.1.14. Nenoteiktības koeficientu reizināšanai var izmantot varbūtības pieejas.
- II.6.6.1.1.15. Standarta nenoteiktības koeficientu precizēšanai izmantotajām šīm un citām metodēm ir jābūt pilnīgi pamatotām.
- II.6.6.1.1.16. Ņemot vērā minētos apsvērumus, nenoteiktības koeficientam parasti ir jābūt robežās no 10 līdz 1 000. Citas vērtības var apsvērt, ja tam ir atbilstīgs pamatojums.
- II.6.6.1.2. *Farmakoloģiskās PDD atvasināšana*
- II.6.6.1.2.1. Farmakoloģiskā PDD nav jāatvasina visām farmakoloģiski aktīvām vielām, jo attiecīgie farmakoloģiskie beigupunkti var būt iekļauti toksikoloģijas pētījumos. Šādos gadījumos var nebūt nepieciešamas atsevišķas toksikoloģiskās un farmakoloģiskās PDD.

⁽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. Jāievēro norādījumi par vajadzību noteikt farmakoloģiskās PDD, kā noteikts Veterināro zāļu komitejas (CVMP) vadlīnijās par farmakoloģiskās PDD izstrādes pieeju ⁽¹⁾. Ja netiek atvasināta farmakoloģiskā PDD, ir jāpamato, kāpēc tas netiek darīts.

II.6.6.1.2.3. Ja ir nepieciešama farmakoloģiskā PDD, tās atvasināšanas pieejai ir jābūt tādai pašai, kāda tika raksturota iepriekš II.6.6.1.1. sadaļā attiecībā uz toksikoloģiskās PDD atvasināšanu. Vienīgā atšķirība ir tā, ka farmakoloģiskās PDD atvasināšanas sākuma punkts ir zemākā NOEL vai BMDL, kas farmakoloģijas pētījumos novērota jutīgākajai sugai.

II.6.6.1.3. Mikrobioloģiskās PDD atvasināšana

II.6.6.1.3.1. Kā aprakstīts II.6.4.3. sadaļā, mikrobioloģisko PDD atvasina antimikrobiāli aktīvām vielām. Mikrobioloģiskās PDD noteikšanas metodoloģija ir sniegta VICH GL36, un tā ir jāievēro.

II.6.6.1.4. Kopējā PDD

Attiecīgā gadījumā atvasina atsevišķi farmakoloģisko, toksikoloģisko un mikrobioloģisko PDD, un kopējā PDD (t. i., PDD, ko izmanto riska novērtējumā un MAL noteikšanā) kopumā ir zemākā farmakoloģiskā, toksikoloģiskā vai mikrobioloģiskā PDD vērtība.

II.6.6.1.5. Vielas, kuru iedarbība ir nesaistīta ar robežvērtību

Viela, kas var izraisīt ar robežvērtību nesaistītu iedarbību, piemēram, genotoksiskām kancerogēnām vielām, nav iespējams atvasināt NO(A)EL vai BMDL, jo nav iespējams ar noteiktību noteikt šīs iedarbības robežvērtību. Šādām vielām nevar atvasināt PDD.

II.6.6.2. PDD alternatīvas

Dažām vielām ne vienmēr ir iespējams vai jēgpilni noteikt PDD. Šādos apstākļos var izmantot PDD alternatīvas.

II.6.6.2.1. Vielas, kurām ir noteikts ieteicamais devas līmenis uzturā

II.6.6.2.1.1. Cilvēka organismā ir dabisks vairuma minerālvielu un mikroelementu bāzes līmenis, kas tiek nodrošināts, uzņemot šīs vielas ar pārtiku un no citiem vides avotiem, kā arī elementu specifiskos homeostatiskos vai akumulācijas procesos. Ir svarīgi nošķirt būtiskos mikroelementus, kuriem ir noteiktas gan minimālās diennakts devas prasības, gan augšējais pieļaujamais devas līmenis uzturā, kā arī nebūtiskos elementus, kas tiek uzskatīti par cilvēkam nevēlamiem vai pat toksiskiem.

II.6.6.2.1.2. Būtisko elementu novērtējumos PDD pieeja nav izmantojama, jo iedarbību var radīt ļoti zems ekspozīcijas līmenis, kas izpaužas kā šo vielu trūkums. Attiecīgās zinātniskās iestādes (piemēram, ES/EFSA; PVO) lielākai daļai minerālvielu un mikroelementu ir noteikušas ieteicamo devas līmeni uzturā. Būtisko elementu diennakts uzturēšanas aplēses var salīdzināt ar atbilstošām atsauces vērtībām, piemēram, ieteicamo diennakts devu (RDI), ar uzturu uzņemtās devas atsauces vērtībām (DRV, iepriekš – ieteicamās diennakts devas (RDA)), pieļaujamām diennakts devām (TDI) vai pieļaujamām nedēļas devām (TWI) un provizoriskām pieļaujamām nedēļas devām (PTWI). Šīs vērtības var izmantot riska novērtējumā analogā veidā kā PDD. Kombinētā ekspozīcija, ko rada ar ārstēšanu saistītās atliekas un ekspozīcija no uztura un citiem avotiem, nedrīkst pārsniegt attiecīgās atsauces vērtības.

II.6.6.2.1.3. Šī pieeja var būt piemērota attiecībā uz minerālvielām, elementiem, vitamīniem un citām dabiskām pārtikas sastāvdaļām, kurām ir noteikti attiecīgie ieteicamie devas līmeņi uzturā.

⁽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. *Vielas, kurām patērētājs ir eksponēti ar pārtikas vai citu avotu starpniecību un kurām nav noteikta ieteicamā dienas deva*
- II.6.6.2.2.1. Ja patērētāju eksponētība dzīvnieku izcelsmes pārtikā esošām aktīvās vielas atliekām ir niecīga vai ļoti zema salīdzinājumā ar eksponētības līmeni, kāds jau tiek saņemts tā iemesla dēļ, ka šis materiāls atrodas vidē vai precēs (pārsvārā pārtikā), var pamatoti uzskatīt, ka ietekme (proti, patērētāju eksponētībai atliekām), ko rada piedāvātais vielas lietojums veterinārajās zālēs, ir niecīga un nav jānosaka PDD. Jāsniedz aplēse par atlieku līmeni sliktākajā scenārijā, kas var notikt, lietojot vielu piedāvātajā veidā, kā arī aplēse par patērētāju eksponētību, kas izriet no minētā līmeņa. Aplēses salīdzina ar zināmo ekspozīcijas līmeni, ko rada citi avoti. Šī pieeja varētu īpaši attiekties uz augu izcelsmes medikamentiem un dārzeņu ekstraktiem, kā arī uz dabiskām organiskām skābēm (piemēram, skābeņskābi).
- II.6.6.2.2.2. Uz augu/dārzeņu bāzes izstrādāto produktu (tostarp ekstraktu) ķīmiskais sastāvs parasti ir sarežģīts, un var būt visai atšķirīgs atlieku sastāvs, kas paliek pārtikas produktos, kuri iegūti no vielu saņēmumiem dzīvniekiem. Izcelsmes materiāla sarežģītības dēļ ne vienmēr ir praktiski vai pat iespējami identificēt tā atliekas. Attiecībā uz šādām vielām varētu izmantot nevis standarta PDD, bet alternatīvo pieeju.
- II.6.6.2.2.3. Izmantojot šo pieeju, ir svarīgi izslēgt visas ar robežvērtību nesaistītas iedarbības iespējas, piemēram, genotoksicitāti.
- II.6.6.2.3. *Endogēnas farmakoloģiski aktīvas vielas*
- II.6.6.2.3.1. Ja farmakoloģiski aktīvā viela ir identiska endogēni izstrātai molekulai, var būt iespējams pierādīt, ka patērētāju eksponētības līmenis, ko rada dzīvnieku izcelsmes pārtikas atliekas, ir nenozīmīgs salīdzinājumā ar cilvēka eksponētību endogēnai vielai.
- II.6.6.2.3.2. Var būt sagaidāma cilvēka eksponētība šādām vielām, kurām ir gan eksogēna izcelsme (ar ārstēšanu saistītas atliekas un dabiskais līmenis dzīvnieku izcelsmes pārtikā), gan endogēna izcelsme (cilvēka fizioloģija). Atlieku riska novērtēšanu sarežģī tas, ka ir grūti novērtēt, kādu reakciju varētu izraisīt zema līmeņa eksogēnu atlieku uzņemšana ar barību, ja cilvēks ir pastāvīgi eksponēts relatīvi augsta un svārstīga līmeņa endogēni izstrādātas vielas un svārstīgas ar uzturu uzņemtās devas iedarbībai. Turklāt daudzām aktīvām vielām (piemēram, hormoniem, kortikosteroīdiem) eksogēnas ekspozīcijas rezultātā var tikt regulēta endogēnā izstrāde, kas savukārt var mainīt endogēnā hormona līmeni un kopējo reakciju. Tas sarežģī tradicionālo toksikoloģijas pētījumu interpretāciju un PDD atvasināšanu. Turklāt ar izmēģinājuma dzīvniekiem iegūtos rezultātus dažkārt ir grūti ekstrapolēt uz cilvēku, ņemot vērā bioķīmisko/farmakodinamisko regulējošo mehānismu kompleksās specifiskās atšķirības.
- II.6.6.2.3.3. Patērētāju eksponētību atliekām vislabāk var novērtēt, salīdzinot ar pārtiku pārmērīgi uzņemto atlieku daudzumu, ja pārtika ir iegūta no vielu saņēmēja dzīvnieka, un uzņemto vielu daudzumu, ja pārtika iegūta no dzīvnieka, kas nav vielu saņēmējs (atlieku dabiskais fona līmenis). Šo eksponētību var salīdzināt arī ar vielas endogēno izstrādi cilvēka organismā diennaktī. Jāapspriež iespējamās sugai raksturīgās atšķirības (analogi).
- II.6.6.2.3.4. Šī pieeja varētu būt atbilstīga attiecībā uz hormoniem un citām endogēni izstrādātām vielām.
- II.6.6.2.4. *Vielas, kurām nav biopieejamības*
- II.6.6.2.4.1. Vielām, kas neabsorbējas, ja tiek uzņemtas perorāli, sistēmiskā ekspozīcija ir niecīga (vai tās nav vispār). Šādām vielām nav iespējams noteikt tradicionālo orālo NO(A)EL vai BMDL un PDD. Šādām vielām risku parasti nosaka, demonstrējot orālās biopieejamības neesību piemērotos modeļos vai attiecīgā gadījumā pierādot, ka barības pārstrādes apstākļos vielas noārdās un/vai deaktivējas (visticamāk to demonstrē *in vitro* modeļos). Turklāt attiecībā uz šādām vielām ir jāaplūko to iespējamā lokālā iedarbība uz gastroenteroloģisko sistēmu (tostarp mikrobioloģiskā iedarbība uz koloniju aizsargbarjeru).

III. ATLIEKU LIETA

III.1. Kopumā ir nepieciešama pilna atlieku dokumentācija. Ja dati nav sniegti par standarta beigupunktiem, ir jāsniedz pilnīgs pamatojums.

III.2. **Sīki izstrādāts un kritisks kopsavilkums**

III.2.1. Par katru lietojumu ir nepieciešams sīki izstrādāts un kritisks atlieku lietas kopsavilkums.

III.2.2. Šajā sīki izstrādātajā un kritiskajā kopsavilkumā ir:

- a) jāiekļauj skaidra nostāja par sniegto datu atbilstību, ņemot vērā šā brīža zinātnes atziņas;
- b) jāsniedz ievads, kurā aprakstīta faktiskā vai ierosinātā vielas lietošanas shēma, ņemot vērā lopkopībā veikto analīzi un jebkādas citas lietošanas pieredzes apkopojumu;
- c) jāizvērtē, kādā apmērā attiecīgā viela līdzinās citām zināmām vielām, kas varētu attiekties uz novērtējumu;
- d) jāiekļauj visas standartprasības attiecībā uz datiem, kas noteiktas Īstenošanas regulā (ES) 2017/12, jāsniedz pieejamo izmēģinājuma pētījumu novērtējums un rezultātu interpretācija;
- e) jāsniedz zinātnisks pamatojums, ja kāds standartizēts pētījums netiek ietverts;
- f) par katru pētījumu jāsniedz apraksts un galveno konstatējumu skaidrojums. Jāapspriež šādi jautājumi: izmantotās dzīvnieku sugas (suga, paveids, dzimums, vecums, svars utt.), testa apstākļi (dzīvnieku turēšanas apstākļi, uzturs utt.), laika intervāli un dzīvnieku skaits katrā laika brīdī, piena un olu ražošana attiecīgā gadījumā, paraugu ņemšana (parauga lielums, vākšana un uzglabāšana) un izmantotās analītiskās metodes;
- g) jāapkopo un jāapspriež attiecīgā zinātniskā literatūra, tostarp citu zinātnisko iestāžu (piemēram, EFSA vai JECFA) veikto novērtējumu pārskati. Ja izmanto sīkas atsauces uz publicēto zinātnisko literatūru, iespēju robežās ir jāizpilda visas 5. punktā "Vispārīgi principi" (I.5.) noteiktās prasības;
- h) jāiekļauj informācija par atlieku pētījumos izmantoto testējamo vielu partiju kvalitāti. Jānorāda konstatējumu sasaiste ar testējamo vielu un/vai zāļu kvalitāti. Vajadzības gadījumā jāsniedz aktīvajā sastāvdaļā esošo piemaisījumu kritisks novērtējums un informācija par to iespējamo bioloģisko ietekmi uz farmakokinētiku, metabolismu, atlieku kinētiku un atlieku noteikšanas analītiskajām metodēm. Jāapspriež visas hiralitātes, ķīmiskās formas un piemaisījumu sastāva atšķirības starp atlieku pētījumos izmantoto vielu un tirgū laižamo formu;
- i) jāapspriež iesniegto pētījumu labas laboratoriju prakses statuss;
- j) jāapspriež iespējamās pētījumu plānošanas un veikšanas nepilnības un to dokumentācija, sniedzot atsauci uz publicētajām Aģentūras un citu iestāžu vadlīnijām. Jāuzsver un zinātniski jāpamato jebkādas atkāpes no piemērojamām vadlīnijām un jāapspriež šo atkāpju ietekme;
- k) jāsniedz piezīmes par izmēģinājumu dzīvnieku izmantošanu pētījumos un to, vai šie pētījumi ir veikti saskaņā ar Direktīvu 2010/63/ES;
- l) jāpamato konkrētu pētījumu neveikšana un jāapspriež papildu pētījumiem piemērojamās prasības;
- m) jāsniedz riska pārvaldības apsvērumu sadaļa, kurā skatīti tālāk II pielikumā izklāstītie jautājumi un skaidrota ierosināto MAL atvasināšana.

III.2.3. Sīki izstrādātā un kritiskā kopsavilkuma pielikumos jāiekļauj

- a) atsauču saraksts, proti, visu atsauču sarakstu sniedz saskaņā ar starptautiski atzītiem standartiem, bet pašas atsauces iekļauj lietas materiālos;
- b) pētījumu pārskatu tabula, proti, sīki izstrādātajam un kritiskajam kopsavilkumam jāpievieno pētījumu pārskatu kopsavilkums tabulas veidā. Papildus lietas materiālos ir jāiekļauj pilnīgs pētījuma pārskatu kopums.

III.3. **Metabolisms un atlieku kinētika mērķsugas organismā**

- III.3.1. Lai raksturotu attiecīgajās pārtikas precēs esošās atliekas, ir nepieciešami metabolisma un atlieku dati, kas ļauj demonstrēt, cik ilgā laikā atliekas izzūd līdz drošam līmenim (parasti pamatojoties uz PDD), un tādējādi dod iespēju atvasināt MAL.
- III.3.2. Dati jāsniedz atlieku kopējā daudzuma izzušanas pētījuma veidā, norādot kvantitatīvus datus par pamatvielu un tās būtiskajiem metabolītiem attiecīgajās pārtikas precēs un to līmeņu izmaiņām laika gaitā. Atlieku kopējuma pētījumos parasti izmanto radioaktīvi iezīmētu medikamentu, lai arī attiecīgā gadījumā var sniegt datus, kas iegūti pētījumos, kuros nav izmantoti radioaktīvi iezīmēti medikamenti (piemēram, ja ir zināms, ka viela netiek metabolizēta). Bieži vien ir jāiesniedz arī atsevišķs marķieratlieku izzušanas pētījums, kurā izmantots neiezīmēts medikaments un novērota marķieratlieku izzušana attiecīgajās pārtikas precēs laika gaitā. Atlieku kopējuma un marķieratlieku datus var sniegt, izmantojot atsevišķu radioaktīvi iezīmētu pētījumu, kurā izmanto arī atbilstīgi validētu radioaktīvi neiezīmētu metodi, lai uzraudzītu marķieratlieku izzušanu.
- III.3.3. Testa materiālā pētāmajai vielai ir jābūt reprezentatīvā koncentrācijā. Vielas augstāko paredzēto devu ievada tādā veidā, kā paredzēts ievadīt piedāvāto produktu, vielu lietojot maksimālo paredzēto ārstēšanas laiku vai tik ilgi, cik nepieciešams, lai ēdamajos audos tiktu sasniegts stabils šīs vielas stāvoklis. Pētījumus veic ar dzīvniekiem, kas reprezentē mērķa populāciju.
- III.3.4. Lai uzraudzītu (kvantitatīvi noteiktu) atlieku kopējā daudzuma izzušanu un galvenos metabolītus laika gaitā, jāievēro norādījumi, kas sniegti VICH GL46: *Produktīvajos dzīvniekos esošo veterināro zāļu metabolisma un atlieku kinētikas novērtēšanas pētījumi: metabolisma pētījums daudzuma noteikšanai un atlieku specifiskas noteikšanai* ⁽¹⁾. Šos pētījumus parasti veic, izmantojot radioaktīvi iezīmētu medikamentu.
- III.3.5. Lai demonstrētu analīzes metodes standartus un iegūtu pieņemamas kvalitātes datus par marķieratlieku izzušanu, jāievēro norādījumi, kas sniegti VICH GL49: *Produktīvajos dzīvniekos esošo veterināro zāļu metabolisma un atlieku kinētikas novērtēšanas pētījumi: atlieku noārīšanās pētījumos izmantoto analītisko metožu validēšana* ⁽²⁾.
- III.3.6. Attiecībā uz atlieku pētījumiem, kurus veic lietošanai medus bitēm paredzētajām vielām, jāievēro īpaši norādījumi, kas sniegti VICH GL56: *Produktīvajos dzīvniekos esošo veterināro zāļu metabolisma un atlieku kinētikas novērtēšanas pētījumi: pētījuma plānošanas ieteikumi medū esošo atlieku pētījumiem, ko veic, lai noteiktu MAL un zāļu izdalīšanās periodu* ⁽³⁾.
- III.3.7. Atlieku kopējā daudzuma pētījumā (ko parasti veic ar radioaktīvi iezīmētu medikamentu) ir jāsniedz šāda informācija:
- atlieku izzušanas laika gaitā no attiecīgajām pārtikas precēm, kuru ražošanā izmantoti vielu saņēmušie dzīvnieki;
 - attiecīgajās pārtikas precēs esošā atlieku kopējā daudzuma galveno komponentu identifikācija;
 - kvantitatīvas sakarības starp galvenajiem atlieku komponentiem un atlieku kopējo daudzumu.
- Šos datus izmanto, lai katrai attiecīgajai pārtikas precei noteiktu marķieratliekas un šo marķieratlieku attiecību pret atlieku kopējo daudzumu.

⁽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. Jānosaka piemērotas marķieratliekas. Marķieratliekas var būt pamatviela, jebkurš tās metabolīts vai to abu apvienojums. Marķieratliekām piemīt šādas īpašības:
- a) to daudzumam ir jau zināma sakarība ar atlieku kopējā daudzuma koncentrāciju attiecīgajos ēdamajos audos/pārtikas precē;
 - b) tās ir piemērotas izmantošanai testēšanā, kurā nosaka atlieku klātbūtni noteiktā laika brīdī;
 - c) attiecībā uz tām ir praktiski lietojama analītiskā metode, lai atliekas varētu izmērīt MAL līmenī.
- III.3.9. Marķieratlieku daudzuma attiecība pret atlieku kopējo daudzumu raksturo sakarību starp marķieratlieku daudzumu katrā attiecīgajā pārtikas precē un atlieku kopējo daudzumu tajā. Dažādās pārtikas precēs šī attiecība var atšķirties, un, ņemot vērā, ka tā var mainīties laika gaitā, tā ir jānosaka, kamēr vēl nav pienācis brīdis, kurā pētāmo atlieku daudzums ir mazāks par PDD. Marķieratlieku attiecību pret atlieku kopējo daudzumu izmanto uzņemtās devas aprēķināšanai, lai no datiem, kas attiecas uz marķieratlieku, aprēķinātu patērētāju potenciālo eksponētību atlieku kopējam daudzumam.
- III.3.10. Novērojot atlieku kopējā daudzuma izžušanu ēdamajos audos/pārtikas precēs, nosaka brīdi, kurā atlieku kopējais daudzums sarūk tiktāl, ka ir mazāks par PDD (vai izmantošanai pieejamās PDD daļai). Ēdamajos audos/pārtikas precē esošo izraudzīto marķieratlieku koncentrāciju izmanto par sākuma punktu, no kura izstrādā MAL.
- III.3.11. Metabolisma pētījumā gūtā informācija arī ļauj salīdzināt metabolītus, kas izstrādājas dzīvnieku mērķsugu organismā, ar metabolītiem, kas izstrādājas izmēģinājuma dzīvnieku sugu organismā, lai nodrošinātu, ka izmēģinājuma dzīvnieku toksicitātes pētījumos ir pienācīgi testētas nozīmīgākās atliekas, kurām patērētāji būs eksponēti (proti, būtiskākie metabolīti, kas izstrādājas mērķsugas organismā).
- III.3.12. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- III.4. **Attiecīgā gadījumā dati par monitoringu un ekspozīciju**
- III.4.1. Farmakoloģiski aktīvo vielu monitoringa vai ekspozīcijas dati netiek prasīti. Tomēr, ja tie ir pieejami, tie noteiktos gadījumos var sniegt vērtīgu papildu informāciju, t. i., attiecībā uz vielām, kas jau ir vidē (vai nu dabiski, vai kā rezultāts tam, ka tiek lietotas veterinārijā vai citās nozarēs). Šādi dati var noderēt, lai noteiktu fona līmeni, kam patērētāji jau ir eksponēti. Ja šādi dati ir pieejami vai nu kā atlieku kontroles oficiālo iestāžu publicētie rezultāti, vai kā akadēmisko vai citu pētījumu rezultāti, tie ir jāsniedz.
- III.5. **Atlieku analītiskā metode**
- III.5.1. Ir jāsniedz validācijas pārskats par analītisko metodi, kas izmantota marķieratlieku kvantitatīvai noteikšanai atlieku pētījumā. Validēšana pierāda, ka analīzes metode atbilst kritērijiem, kas piemērojami attiecīgajiem veiktspējas rādītājiem. Jāievēro īpašie norādījumi par analītisko metožu validāciju, kas sniegti VICH GL49.
- III.5.2. Analītiskās metodes sniedz vismaz attiecībā uz tām pārtikas precēm un sugām, kurām tiek prasīts MAL.
- III.5.3. Jāpastiprina standartu pieejamība un jāsniedz kontaktinformācija, lai vajadzības gadījumā nodrošinātu informācijas apmaiņu starp ES pārstāvjiem un valsts references laboratorijas personālu un uzņēmumu.
- III.5.4. Jebkādas atkāpes no noteiktajām prasībām ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- III.5.5. Jānovērtē, vai analītiskā metode atbilst VICH GL49 un iepriekš aplūkotajiem papildu punktiem. Turklāt Aģentūra konsultē Eiropas references laboratoriju saistībā ar konkrētas vielas tipa atlieku kontroli par pieejamo metožu un validācijas datu atbilstību.

- III.5.6. Kad Aģentūra ir sniegusi savu atzinumu, validācijas datus var izplatīt citām ES un valsts references laboratorijām, lai palīdzētu šīm iestādēm pilnveidot attiecīgās metodes.
- III.6. **Iespējamā iedarbība uz pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē izmantotajiem mikroorganismiem**
- III.6.1. Atlieku novērtējumā ietver mikrobioloģiski aktīvo atlieku iespējamo ietekmi uz mikroorganismiem, kas tiek izmantoti pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē, jo īpaši attiecībā uz piena produktu ražošanu.
- III.6.2. Šos datus izmanto, lai noteiktu atlieku koncentrāciju, kas neietekmē ierauga kultūras. To ņem vērā, atvasinot MAL, lai nodrošinātu, ka attiecīgajās pārtikas precēs (t. i., pienā) esošās atliekas ir tādā līmenī, kas neietekmē piena produktu ierauga kultūras.
- III.6.3. Pētījumi ir jāveic, ievērojot Aģentūras vadlīnijas par antimikrobiālo vielu ietekmes uz piena produktu ierauga kultūrām novērtēšanu ⁽¹⁾.
- III.6.4. Jebkādas atkāpes no noteiktajiem norādījumiem ir jāpamato un to ietekme jāapspriež.
- III.6.5. Ja pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē izmantojamo mikroorganismu testēšana netiek veikta, ir zinātniski jāpamato šādu datu neesība un jāapspriež, kādas sekas var radīt to neesība.
- III.7. **Citu ES vai starptautisko zinātnisko iestāžu konstatējumi**
- III.7.1. Ja attiecīgos vielas atlieku novērtējumus ir veikušas citas ES vai starptautiskās zinātniskās iestādes, tostarp EFSA, ECHA, JECFA un JMPR, tie ir jāiesniedz kopā ar izdarītajiem secinājumiem.

⁽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 PIELIKUMS

Regulas (EK) Nr. 470/2009 7. pantā norādīto riska pārvaldības ieteikumu metodiskie principi

I. MAL IZSTRĀDE

I.1. Skaitliska MAL atvasināšana

I.1.1. Ja saskaņā ar šo regulu uzskatāms, ka ir atbilstoši noteikt skaitliskas MAL vērtības, ieteicams regulāri noteikt MAL šādiem ēdamajiem audiem:

- a) zīdītājiem, izņemot mājas cūkām: muskuļaudiem, taukiem, aknām un nierēm;
- b) mājas cūkām un mājputniem: muskuļaudiem, taukiem un ādai dabiskās proporcijās, aknām un nierēm;
- c) zivīm: muskuļaudiem un ādai dabīgās proporcijās;
- d) ja vielu piedāvā izmantošanai sugām, kas ražo pienu, olas vai medu, MAL iespēju robežās ieteicams noteikt attiecīgi pienam, olām un/vai medum. Attiecībā uz audiem MAL ieteikumus pienam, olām un medum izstrādā, pamatojoties uz datiem, kas atspoguļo atlieku izžušanas raksturojumu šajās precēs. Ja šādi dati nav pieejami, var uzskatīt, ka ir svarīgi rezervēt PDD neizmantoto daļu turpmākai MAL noteikšanai šajās precēs (II.5. sadaļa).

I.1.2. Nosakot MAL, jāizvērtē šādi jautājumi:

- a) PDD (vai attiecīgā gadījumā alternatīva robežvērtība) – MAL ir ieteicams visos līmeņos, kas nodrošina, ka patērētāju eksponētība attiecīgajām atliekām saglabājas zemāka par PDD;
- b) piedāvātās marķieratliekas;
- c) marķieratlieku attiecība pret atlieku kopējo daudzumu;
- d) atlieku izplatība ēdamajos audos – atsevišķs MAL, kas ierosināts dažādiem ēdamajiem audiem, atspoguļo atlieku izplatību šajos audos. Gadījumos, kad audos atliekas strauji nokrītas zem analītiskās metodes kvantitatīvās noteikšanas robežas (analizējamās vielas mazākais izmērāmais saturs, kuru pārsniedzot analizējamo vielu var noteikt ar noteiktu precizitāti un pareizi), nav iespējams noteikt MAL, kas parāda atlieku izplatību audos. Ja tas tā notiek, pieņem, ka MAL ir divreiz lielāks par kvantitatīvās noteikšanas robežu, lai nodrošinātu, ka MAL var izmantot atlieku uzraudzībā. Ja iespējams, atlieku monitoringa vajadzībām izvēlas tādus audus, kuros MAL noteikts, ņemot vērā atlieku izplatību audos;
- e) patērētāju kopējā eksponētība atliekām – jāpierāda, ka tā ir zemāka par PDD, pamatojoties uz atlieku izžušanas pētījumos konstatēto atlieku līmeni un izmantojot standarta pārtikas grozu (sk. tālāk).

I.1.3. Atvasinot MAL, pieņem, ka patērētājs katru dienu uzturā lieto standarta pārtikas grozu, kurā ir dzīvnieku izcelsmes produkti. Patērētāju drošību garantē, panākot, ka atlieku kopējais standarta pārtikas grozā ir mazāks par PDD.

Standarta pārtikas grozā ietilpst tabulā norādīto pārtikas preču daudzumi.

Zīdītāji		Mājputni		Zivis		Bites	
Muskuļaudi	0,300 kg	Muskuļaudi	0,300 kg	Muskuļaudi un āda dabīgās proporcijās	0,300 kg	Medus	0,020 kg
Tauki	0,050 kg (!)	Tauki un āda dabiskās proporcijās	0,090 kg				

Zīdītāji		Mājputni		Zivis		Bites	
Aknas	0,100 kg	Aknas	0,100 kg				
Nieres	0,050 kg	Nieres	0,010 kg				
Piens	1,500 kg	Olas	0,100 kg				

(¹) Tauki un āda dabiskās proporcijās cukām.

- I.1.4. Izmantojot atlieku izžušanas datus, aprēķina standarta pārtikas groza atlieku kopējā daudzuma slogu, pamatojoties uz atlieku līmeni konkrētā laika brīdī, ko atzīmē atlieku izžušanas līknē, līdz tiek sasniegts punkts, kurā atlieku kopējā daudzuma slogs ir zemāks par PDD. Ja ir pieejama pilna PDD, tad uzskatāms, ka iespējamais MAL ir šis atlieku līmenis, kas pēc vajadzības ir noapaļots (parasti līdz tuvākajiem 50 µg/kg audiem). Jāizvērtē arī II sadaļas 1.–7. punktā norādītie faktori, un attiecīgā gadījumā (piemēram, ja pieejama PDD, kas ir mazāka par pilno PDD) kā laika brīdi, pamatojoties uz kuru atvasina MAL, izmanto nākamo laika brīdi uz atliekas izžušanas līknes.
- I.1.5. Tiklīdz ir noteikti MAL līmeņi, aprēķina atlieku teorētisko maksimālo diennakts devu (TMDD), izmantojot standarta pārtikas grozu un pieņemot, ka visās pārtikas precēs atlieku līmenis ir piedāvātā MAL robežās. TMDD aprēķina, saskaitot eksponētību atliekām no visiem audiem, un to iegūst, izmantojot šādu aprēķinu:

summa katram ēdamo audu veidam vai produktam = (piedāvātais MAL katram audu veidam vai produktam x (reizināts ar) audu vai produkta diennakts patēriņu)/(dalīts ar) marķieratlieku attiecību pret atlieku kopējo daudzumu audos vai produktā.

I.2. Klasifikācija “MAL nav nepieciešams”

- I.2.1. Klasifikāciju “MAL nav nepieciešams” var ieteikt gadījumos, kad ir skaidrs, ka patērētāju aizsardzībai nav nepieciešamība noteikt skaitlisku MAL. Lai ieteiktu klasifikāciju “MAL nav nepieciešams”, jānodrošina, ka patērētāju eksponētība atliekām vienmēr ir drošā līmenī (mazāka par PDD vai alternatīvo robežu).
- I.2.2. Vielās var uzskatīt par statusa “MAL nav nepieciešams” kandidātēm, ja tiek izpildīts viens vai vairāki tālāk norādītie kritēriji. Tomēr jānorāda, ka viena vai vairāku šo kritēriju izpilde vēl nenozīmē, ka automātiski tiek ieteikts statuss “MAL nav nepieciešams”. Pirms secinājuma izdarīšanas katrai atsevišķai vielai ir pilnīgi jānovērtē šādas īpatnības:
- endogēnas izcelsmes vielas, jo īpaši, ja atliekas tikai nenozīmīgi ietekmē vielas kopējo ekspozīciju;
 - vielas, kas ir būtiskas barības vielas vai cilvēka un dzīvnieku uztura parastās sastāvdaļas;
 - vielas, kurām ir noteikts, ka to farmakoloģiskā iedarbība nav bioloģiski nozīmīga;
 - vielas, par kurām gūti apliecinājumi, ka tām ir zema toksicitāte pēc ekspozīcijas, ja tās ievada perorāli;
 - vielas, kas kuņģa un zarnu traktā vai lokālas uzlikšanas vietā (piemēram, uz ādas vai iepilinot acīs) neabsorbējas vai vāji absorbējas;
 - vielas, kas strauji un plaši detoksicējas vai izvadās;
 - vielas, par kurām gūti apliecinājumi, ka pārtikā, kas iegūta no vielu saņēmumiem dzīvniekiem, neveidojas konstatējamas atliekas.
- I.2.3. Dažkārt ieteikums “MAL nav nepieciešams” var ietvert vielas lietošanas ierobežojumu (piemēram, ierobežojumu “lietošanai tikai uz ādas” varētu ieteikt gadījumos, kad ir skaidrs, ka attiecīgās atliekas neveidosies tad, ja vielu lieto uz ādas, tomēr nevar izslēgt iespēju, ka kaitīgas atliekas var veidoties, ja viela tiek ievadīta citādi).

II. ALTERNATĪVO MEDIKAMENTU PIEEJAMĪBA UN CITI LEĢITĪMI FAKTORI

II.1. Alternatīvu medikamentu pieejamība

Gadījumos, kad trūkst praktisku ārstēšanas alternatīvu, var izvērtēt tādos būtiskus faktoros kā vajadzība izmantot vielu, lai izbeigtu nevajadzīgas mērķa dzīvnieku ciešanas vai lai nodrošinātu dzīvniekus ārstējošo personu drošību. Šos apsvērumus var izmantot kā pamatojumu, lai pieņemtu samazinātu datu paketi, saskaņā ar ieteikumiem, kas sniegti Aģentūras vadlīnijās “*Nekaitīguma vadlīnijas un atlieku datiem piemērojamās prasības farmaceutiskām veterinārām zālēm, kas paredzētas šaurākai lietošanai vai mazāk izplatītām sugām (MUMS) / ierobežotam tirgum*”⁽¹⁾. Šos faktoros var izmantot arī attiecībā uz vajadzību noteikt tādu MAL līmeni, kas ļaus izstrādāt produktu, kuram ir praktiski īstenojams zāļu izdalīšanās periods, kā noteikts Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/82/EK⁽²⁾.

II.2. Pārtikas un dzīvnieku barības ražošanas tehnoloģiskie aspekti

II.2.1. Attiecīgā gadījumā ir jāapsver iespēja, ka mikrobioloģiski aktīvās atliekas ietekmē mikroorganismus, kas tiek izmantoti pārtikas rūpnieciskajā pārstrādē, jo īpaši attiecībā uz piena produktu ražošanu.

II.2.2. Informācija par testēšanu, kas jāapsver, lai risinātu šo jautājumu, ir sniegta I pielikuma III.6. sadaļā.

II.2.3. Ieteicamo MAL nosaka tādu, lai nodrošinātu, ka netiek nelabvēlīgi ietekmēta pārtikas pārstrāde (piemēram, piena produktu ierauga kultūras).

II.3. Kontroles iespējāmība

II.3.1. Dažām vielām, kurām praktiski nevar noteikt skaitlisku MAL (piemēram, vielām, kas dabiski var atrasties dzīvnieku izcelsmes ražojumos), katrā atsevišķā gadījumā izvērtē iespēju veikt atlieku kontroli. To nosaka, pamatojoties uz apsvērumu par iespējamo risku patērētājam.

II.3.2. Gadījumos, kad viena (vai vairāku) audu veidiem laiks, kas nepieciešams, lai atliekas izzustu līdz ieteicamajam MAL, ir lielāks nekā citiem, ir ieteicams – ja ir pieejams viss kautķermenis – atlieku monitoringam izvēlēties tos audus, kuros atlieku izzušana līdz MAL līmenim notiek vislēnāk, jo atbilstība MAL šajos audos liecinās, ka atbilstība MAL tiek nodrošināta arī citos audos. Tas visticamāk notiek gadījumos, kad atlieku līmenis ir zems vienos vai vairākos audos visos laika brīžos un tādējādi ieteicamās MAL vērtības šim (šiem) audu veidam (veidiem) ir noteiktas, pamatojoties uz analītiskās metodes kvantitatīvās noteikšanas robežu.

II.4. Vielu lietošanas apstākļi un to piemērošana veterinārās zālēs, veterināro zāļu un biocīdu lietošanas labā prakse, ļaunprātīgas lietošanas vai nelikumīgas lietošanas varbūtība un citi svarīgi faktori

II.4.1. Attiecībā uz vielām, kas piedāvātas lietošanai sugām, kuras ražo pienu vai olas, jāizvērtē iespēja noteikt ieteicamo vielas MAL šajos produktos. Ja nekaitīguma iemeslu dēļ MAL nevar noteikt pienam vai olām, ir jānosaka, ka šīs vielas drīkst lietot tikai dzīvniekiem, kas neražo pārtikā lietojamu pienu vai olas.

II.4.2. Attiecīgā gadījumā jāizvērtē iespēja ieteikt vielas lietošanas ierobežojumu. Piemēram, ja sniegtie atlieku dati attiecas tikai vielas lietošanu uz ādas un ja pastāv bažas, ka atlieku līmenis dzīvnieku izcelsmes pārtikā varētu būt būtiski augstāks, ja viela tiktu ievadīta citādā veidā, tad ir jāapsver iespēja ieteikt ierobežojumu, ka vielu drīkst izmantot tikai uz ādas.

II.4.3. Ja MAL noteikšana var palielināt varbūtību, ka viela tiks izmantota ļaunprātīgi vai nelikumīgi (piemēram, saistībā ar vielas izmantošanu par augšanas stimulatoru), tas ir skaidri jānosaka. Ja MAL noteikšana var veicināt labu praksi un ierobežot ļaunprātīgu vai nelikumīgu izmantošanu, var norādīt arī to.

⁽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⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīva 2001/82/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp.).

II.4.4. Katrā atsevišķā gadījumā var izvērtēt arī citus faktoros, ja ir pierādījumi, kas liecina, ka ir īpašas būtiskas bažas saistībā ar farmakoloģiski aktīvās vielas lietošanu. Principā, novērtējot MAL, netiek izvērtēts, kā pārtikas pārstrāde (jo īpaši vārīšana) varētu ietekmēt atliekas. Tomēr, ja ir pieejami dati, kas norāda, ka pārtikas pārstrāde varētu palielināt attiecīgo atlieku līmeni, jāizvērtē iespējamā ietekme uz patērētāju veselību.

II.5. Vajadzība nodrošināt neizmantotas PDD daļas

II.5.1. Tā kā nav iespējams ticami prognozēt vielas turpmāku izmantošanu citām sugām un lai palielinātu veterināro zāļu pieejamību, parasti ieteicams pienācīgu PDD daļu atstāt neizmantotu, ja vien MAL nav ierosināts visām pārtikas precēm, kas iekļautas standarta pārtikas grozā.

II.5.2. Piemērojot MAL, parasti galveno uzmanību pievērš audiem, tomēr jāapsver iespēja turpmāk izmantot to pienam, olām un medum. Kopumā PDD daļu rezervē turpmākai lietošanai, un MAL, kurā izmanto visu PDD, ir pieļaujams tikai izņēmuma gadījumos.

II.5.3. Apsverot vajadzību saglabāt neizmantoto PDD daļu, jāizvērtē vielai raksturīgi faktori, tostarp:

- a) informācija par vielas iespējamo lietderību citām sugām (piemēram, norāda oriģinālsugu, iedarbības mehānismu, zināšanas par vielas toksicitāti dažādām sugām);
- b) fizikāli ķīmiskie un farmakokinētiskie dati, kas var liecināt par vielas varbūtējo izplatību pienā, olās vai medū;
- c) tas, vai vielas paredzētais lietojums paredz, ka, nosakot MAL, tiek izlietota gandrīz visa PDD, un ka ir īpaši apsvērumi (piemēram, pieejamības bažas), kas attaisnotu ieteikumu piemērot tādus MAL, kas varētu ierobežot iespēju turpināt pilnveidot vielu nākotnē;
- d) apsvērumi, ka viela tiek izmantota citās nozarēs, ne tikai veterinārmedicīnā, un ka no šiem lietojumiem varētu rasties patērētāju eksponētība (norādīts II.6. sadaļā).

II.6. Ekspozīcija no citiem avotiem (divējādi lietojamu vielu kombinētā ekspozīcija)

II.6.1. Lai nodrošinātu, ka tiek apsvērti visi patērētāju eksponētības avoti saistībā ar šo vielu, jāapsver visi zināmie vielas lietojuma veidi un jānovērtē no tiem izrietošā patērētāju eksponētība. Jāierosina tāds MAL līmenis, kas nodrošina, ka atlieku kopapjoms, kas nonāk organismā no visiem avotiem, nepārsniedz PDD.

II.6.2. Gadījumā, ja vielas tiek izmantotas arī kā augu aizsardzības līdzekļi, vispārīgi ieteicamā PDD apjoma rezerve lietošanai veterinārijā ir 45 % no PDD.

II.6.3. Ir iespējams piešķirt lielāku daļu veterinārai lietošanai, nepārsniedzot PDD, ja vien tas ir atļauts saskaņā ar esošo pesticīdu atļauju un ja ir pieejami pietiekami dati par devu, kas attiecas uz lietošanu augu aizsardzībai. Lai noteiktu, cik liela PDD daļa ir pieejama, jāņem vērā augu aizsardzības līdzeklim apstiprinātais MAL.

II.6.4. Tā kā metodoloģija, ko izmanto MAL noteikšanai ēdamiem audiem attiecībā uz augu aizsardzības līdzekļiem, atšķiras no metodoloģijas, ko izmanto veterinārijā, jāievēro piesardzība, kombinējot ar dažādām metodoloģijām prognozēto ekspozīcijas risku.

II.6.5. Attiecībā uz divējāda lietojuma vielām, ko lopkopībā izmanto kā biocīdus, ir jāievēro CVMP Vadlīnijas par riska faktoru aprakstu un maksimālā atlieku līmeņa (MAL) novērtēšanu biocīdiem ⁽¹⁾.

II.6.6. Attiecībā uz barības piedevām Eiropas Savienības Barības piedevu reģistrā ir jānoskaidro, vai vielu ir atļauts lietot dzīvnieku barībā. Novērtējot šādas vielas, jākonsultējas ar 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. **Atliekas injicēšanas vietā**

- II.7.1. Muskuļaudu MAL ir jābūt tādām, lai uzraudzītu atliekas muskulī vietā, kur netika veiktas injekcijas, jo patērētāji parasti ēd to muskuļa vietu, kurā neveic injekcijas, un reti ēd to muskuļa vietu, kurā veic injekcijas.
- II.7.2. Tām injicējamām vielām, kurām injicēšanas vietā atlieku noārdīšanās salīdzinājumā ar muskuļa MAL izraisa garāku (nepieļaujamu) zāļu izdalīšanās periodu, Aģentūra nosaka arī injekcijas vietā esošo atlieku atsauces vērtību (ISRRV). ISRRV nosaka tādā līmenī, lai nodrošinātu, ka prognozētajā zāļu izdalīšanās periodā standarta pārtikas grozs, ieskaitot injekcijas zonas muskuļaudus 300 g, saturētu atliekas, kas nepārsniedz PDD.
- II.7.3. ISRRV nav jāpublicē Regulas (ES) Nr. 37/2010 pielikumā; šai vērtībai ir jābūt pieejamai Eiropas Publiskajā MAL novērtējuma ziņojumā (EPMAR), un to izmanto, atvasinot veterināro zāļu izdalīšanās periodu.

III. **APSVĒRUMI ATTIECĪBĀ UZ IESPĒJAMU MAL EKSTRAPOLĀCIJU**

- III.1. MAL ekstrapolāciju izvērtē saskaņā ar prasībām, kas noteiktas Komisijas Regulā (ES) 2017/880 ⁽¹⁾.
- III.2. Ja ir pieejami, dati, kas var būt noderīgi saistībā ar ekstrapolācijas apsvērumiem, tie ir jāiesniedz kopā ar lietu.

⁽¹⁾ Komisijas 2017. gada 23. maija Regula (ES) 2017/880, ar ko saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 470/2009 nosaka noteikumus par kādai farmakoloģiski aktīvai vielai kādā konkrētā pārtikas produktā noteikto maksimālo atlieku līmeņu izmantošanu arī citam pārtikas produktam, kas iegūts no tās pašas sugas, vai kādai farmakoloģiski aktīvai vielai vienā vai vairākās sugās noteikto maksimālo atlieku līmeņu izmantošanu arī citām sugām (OV L 135, 24.5.2017., 1. lpp.).