

VERORDENING (EU) 2018/782 VAN DE COMMISSIE**van 29 mei 2018****tot vaststelling van de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomangement als bedoeld in Verordening (EG) nr. 470/2009****(Voor de EER relevante tekst)**

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad en tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾, en met name artikel 13, lid 2, onder a),

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) In Verordening (EG) nr. 470/2009 is bepaald dat, behalve in gevallen waarin de procedure van de Codex Alimentarius van toepassing is, voor elke farmacologisch werkzame stof die bedoeld is voor gebruik in de Unie in geneesmiddelen die aan voedselproducerende dieren worden toegediend, een advies van het Europees Geneesmiddelenbureau („het bureau”) moet worden opgesteld betreffende de maximumwaarden voor residuen („MRL's”) van farmacologisch werkzame stoffen die worden toegepast of bestemd zijn om te worden toegepast in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Het advies van het bureau moet een wetenschappelijke risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomangement omvatten.
- (2) Verordening (EG) nr. 470/2009 verleent de Commissie de bevoegdheid om maatregelen te nemen tot vaststelling van de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomangement met betrekking tot de vaststelling van de MRL's van farmacologisch werkzame stoffen.
- (3) Met het oog op de rechtszekerheid, duidelijkheid en voorspelbaarheid van het proces tot vaststelling van MRL's is het passend dat deze verordening voorziet in de criteria aan de hand waarvan het bureau de aanvragen beoordeelt.
- (4) Met de methodologische beginselen voor de risicobeoordeling en de aanbevelingen inzake risicomangement moet ernaar worden gestreefd een hoog niveau van bescherming van de gezondheid van de mens te waarborgen en tegelijkertijd ervoor te zorgen dat de gezondheid van mensen en dieren en het dierenwelzijn niet negatief worden beïnvloed doordat geen geschikte geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik beschikbaar zijn.
- (5) In deze verordening moeten de gedetailleerde regels betreffende de methodologische beginselen voor de wetenschappelijke risicobeoordeling in het advies van het bureau worden vastgesteld, rekening houdend met de eisen in artikel 6 van Verordening (EG) nr. 470/2009.
- (6) In deze verordening moeten de gedetailleerde regels betreffende de methodologische beginselen voor de aanbevelingen inzake risicomangement in het advies van het bureau worden vastgesteld, rekening houdend met de eisen in artikel 7 van Verordening (EG) nr. 470/2009. Bij de aanbevelingen inzake risicomangement moet het bureau ook rekening houden met de beschikbaarheid van alternatieve stoffen en met andere legitieme factoren, zoals de technologische aspecten van de levensmiddelen- en diervoederproductie en de uitvoerbaarheid van controles. Daarom is het passend regels vast te stellen met betrekking tot dat vereiste.
- (7) De in deze verordening vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

*Artikel 1***Onderwerp**

1. In deze verordening worden de methodologische beginselen vastgesteld voor de wetenschappelijke risicobeoordeling en aanbevelingen inzake risicomangement zoals bedoeld in de artikelen 6 en 7 van Verordening (EG) nr. 470/2009, die door het bureau worden toegepast bij het opstellen van adviezen over de maximumwaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen die uit hoofde van die verordening in levensmiddelen van dierlijke oorsprong toelaatbaar zijn.

⁽¹⁾ PBL 152 van 16.6.2009, blz. 11.

2. De methodologische beginselen voor de wetenschappelijke risicobeoordeling zijn opgenomen in bijlage I.
3. De methodologische beginselen voor de aanbevelingen inzake risicomanagement zijn opgenomen in bijlage II.

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze verordening gelden, naast de in Verordening (EG) nr. 470/2009 vastgestelde definities, de volgende definities:

- „belangrijkste metabolieten”: metabolieten die $\geq 100 \mu\text{g/kg}$ of $\geq 10 \%$ uitmaken van de totale hoeveelheid residu in een monster afkomstig van de doeldiersoorten in het metabolismeonderzoek;
- „indicatorresidu”: een residu waarvan de concentratie in een bekende relatie staat tot de concentratie van het totale residugehalte in een eetbaar weefsel;
- „startculturen voor zuivelproducten”: bereide culturen van micro-organismen die worden gebruikt voor de vervaardiging van een verscheidenheid aan zuivelproducten waaronder boter, kaas, yoghurt en gegiste melk.

Artikel 3

Inwerkingtreding

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel, 29 mei 2018.

Voor de Commissie
De voorzitter
Jean-Claude JUNCKER

BIJLAGE I

Methodologische beginselen voor de wetenschappelijke risicobeoordeling als bedoeld in artikel 6 van Verordening (EG) nr. 470/2009

I. ALGEMENE BEGINSELEN

- I.1. De onschadelijkheids- en residuproeven voor de vaststelling van maximumwaarden voor residuen („MRL's”) worden uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen van goede laboratoriumpraktijken („GLP”) zoals vastgelegd in Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾.

Als er gegevens beschikbaar zijn die niet volgens de GLP zijn verkregen, worden de mogelijke gevolgen hiervan in acht genomen.

- I.2. Het gebruik van proefdieren in onschadelijkheids- en residuproeven voldoet aan de voorwaarden van Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad ⁽²⁾.
- I.3. Alle documentatie die in verband met onschadelijkheids- en residuproeven wordt ingediend, vermeldt de naam van het laboratorium waar de proeven werden uitgevoerd en is gedateerd en ondertekend. Samenvattingen van studies die niet vergezeld gaan van de ruwe gegevens worden niet aanvaard als geldige documentatie.

Uit de testverslagen blijken duidelijk de opzet, de methoden en de wijze van uitvoering van de studies, de naam en de kwalificaties van de onderzoeker en de plaats en periode waarin de studie is uitgevoerd. De onderzoekstechnieken worden zodanig beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker toont hun wetenschappelijke waarde aan. Alle afkortingen en codes, ongeacht of ze internationaal geaccepteerd zijn of niet, gaan vergezeld van een sleutel.

- I.4. Voor zover van toepassing, worden alle vastgestelde resultaten van de ingediende studies met een geschikte statistische methode geëvalueerd en in samenhang met de andere beschikbare studies besproken. De resultaten van alle onderzoeken worden gepresenteerd in een vorm waarin zij gemakkelijk kunnen worden geëvalueerd.

- I.5. De testverslagen bevatten de volgende gegevens (voor zover van toepassing):

- a) chemische identificatiegegevens van de geteste farmacologisch werkzame stof, met inbegrip van de isomeerverhouding en de enantiomeren, indien van toepassing;
- b) zuiverheid van de teststof;
- c) formulering van het toegediende geneesmiddel en wijze van dosisbereiding;
- d) stabiliteit, inclusief de stabiliteit in transportstof en diervoeders als de stof zo wordt toegediend;
- e) wijze van toediening (dosis (in mg/kg lichaamsgewicht), frequentie van de toediening en duur van de behandeling);
- f) voor toediening van de teststof anders dan in de voeding of het drinkwater: de eigenschappen van de transportstof, met inbegrip van de toxicologische eigenschappen;
- g) diersoort, stam en bron van de gebruikte proefdieren, gebruik van specifiek pathogeenvrije dieren, geslacht van de proefdieren, leeftijd van de dieren bij het begin van de toediening, aantal proefdieren;
- h) doseringsniveaus en toedieningsfrequentie (met dosering in mg/kg lichaamsgewicht/dag), testperiode, gevolgde parameters, waarnemingsfrequentie; omstandigheden waarin de dieren gehouden worden, met inbegrip van de omgevingsomstandigheden en de water- en voedselinname (met name voor geneesmiddelen die in drinkwater en/of diervoeders worden toegediend);
- i) monsternemingstijdstippen;
- j) beschrijving van vergiftigingsverschijnselen met het begintijdstip, de ernst en de duur ervan (voor onschadelijkheidsproeven), voor zover van toepassing;

⁽¹⁾ Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44).

⁽²⁾ Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33).

- k) resultaten van de klinische waarnemingen, macroscopische obductie, histopathologie en van alle andere onderzochte parameters (voor onschadelijkheidsproeven), voor zover van toepassing;
 - l) voor zover van toepassing, een raming van een niveau zonder waarneembaar (schadelijk) effect („NO(A)EL”), van het laagste niveau zonder waarneembaar (schadelijk) effect („LO(A)EL”) of van de ondergrens van de benchmarkdosis („BMDL”) (voor onschadelijkheidsproeven);
 - m) gewicht van de gebruikte proefdieren;
 - n) productie van melk en eieren (indien van toepassing);
 - o) de specifieke werkzaamheid en de radiologische zuiverheid van gemarkeerde stoffen (voor residu-proeven);
 - p) monsterneming, steekproefgrootte en opslag van de monsters;
 - q) analysemethoden: een volledige beschrijving van de procedure, met inbegrip van de voorbereiding van de analysemonsters, de instrumentatie en de aan normen ontleende gegevens, controleweefsels, versterkte weefsels en weefsels die residuen bevatten; gegevens voor de validering van de analyse-methode worden vermeld, waaronder de aantoonbaarheidsgrens, de bepaalbaarheidsgrens, de lineariteit in en rond het relevante concentratiebereik, stabiliteit, nauwkeurigheid, precisie en gevoeligheid voor interferentie;
 - r) de ruwe gegevens van alle testresultaten, waaronder die van de analysemethode die gebruikt is voor de bepaling van de residuen in eetbare weefsels of producten, berekeningsmethoden.
- I.6. Andere biologische stoffen dan die welke worden vermeld in artikel 1, lid 2, onder a), van Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad (1):
- a) kennen een normale MRL wanneer de biologische stof op een chemische stof lijkt voor zover zij door chemische synthese kan worden geproduceerd en daardoor soortgelijke zorgen oproept als chemische stoffen en kan worden verwacht op dezelfde wijze als chemische stoffen residuen achter te laten (bv. cytokinen, hormonen);
 - b) worden per geval beoordeeld wanneer de biologische stof niet op een chemische stof lijkt voor zover zij complexer is dan chemisch gesynthetiseerde farmacologisch werkzame stoffen en daardoor meerdere soorten chemische stoffen kan bevatten, waarvan de residuen in het algemeen kunnen bestaan uit cellen, aminozuren, lipiden, koolhydraten, nucleïne-zuren en de afbraakproducten daarvan.
- I.7. Voor biologische stoffen die niet op chemische stoffen lijken, wordt een verslag gevraagd waarin de wetenschappelijke basis wordt beschreven voor de aanvraag of een volledige MRL-beoordeling vereist is of niet, vergezeld van de volgende informatie:
- a) de aard van de biologische stof (bv. cel, weefsel, levend of gedood organisme) en een vergelijking met soortgelijke biologische stoffen waarvan bekend is dat consumenten er met een zekere regelmaat aan worden blootgesteld;
 - b) een beschrijving van het werkingsmechanisme waarop de therapeutische werking van de stof gebaseerd is en, indien beschikbaar, informatie over de werkzaamheid van de stof;
 - c) een beschrijving van wat met de stof in het behandelde dier gebeurt (d.w.z. of de stof biologisch beschikbaar is, of residuen in levensmiddelen te verwachten zijn);
 - d) elke werkzaamheid die de stof in het menselijk darmstelsel zou kunnen hebben (of de residuen inactief zijn of lokale effecten veroorzaken);
 - e) de systemische beschikbaarheid van residuen na de inname van residuen door de consument, samen met een raming van de blootstelling van consumenten in het slechtste geval.
- De hierboven vermelde informatie wordt aan de hand van de leidraad van het Europees Geneesmiddelenbureau („het bureau”) beoordeeld om na te gaan of een MRL-beoordeling noodzakelijk is. Biologische stoffen waarvoor een MRL volgens die beoordeling niet noodzakelijk is, worden door het agentschap in een lijst van dergelijke stoffen bekendgemaakt.

(1) Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 tot vaststelling van communautaire procedures voor het vaststellen van grenswaarden voor residuen van farmacologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, tot intrekking van Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad en tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad en van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 152 van 16.6.2009, blz. 11).

- I.8. In het geval van MRL-aanvragen voor stoffen die bedoeld zijn voor gebruik bij minder gangbare diersoorten of voor minder frequente indicaties, kunnen bepaalde aspecten van de ter ondersteuning van de aanvraag in te dienen gegevens worden beperkt in vergelijking met de vereisten voor stoffen die niet tot deze categorie behoren. De beoordeling wordt uitgevoerd op basis van de gegevensvereisten in het door het bureau uitgegeven document „*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*” ⁽¹⁾ („richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residuproeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten/een beperkte markt”).
- I.9. De in artikel 10 van Verordening (EG) nr. 470/2009 vastgestelde algemene beginselen voor de vaststelling van MRL's voor stoffen in biociden die in de veehouderij worden gebruikt, gelden ook voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.
- II. VEILIGHEIDSDOSSIER
- II.1. Een volledig pakket aan veiligheidsgegevens zoals omschreven in deze afdeling is vereist voor de MRL-beoordeling van stoffen die niet eerder bij voedselproducerende soorten zijn gebruikt.
- II.2. Als er relevante en hoogwaardige gegevens uit de literatuur beschikbaar zijn, waarbij alle bijzonderheden van de studie worden beschreven, mag een beroep worden gedaan op die gegevens in plaats van een volledig verslag van een studie waartoe de aanvrager opdracht heeft gegeven.
- II.3. Als er geen gegevens zijn verstrekt voor standaardindpunten, is een grondige motivering vereist.
- II.4. **Gedetailleerde en kritische samenvatting**
- II.4.1. Een gedetailleerde en kritische samenvatting van het veiligheidsdossier is vereist.
- II.4.2. De gedetailleerde en kritische samenvatting:
- bevat een duidelijk standpunt over de deugdelijkheid van de gepresenteerde gegevens in het licht van de huidige wetenschappelijke kennis;
 - heeft een inleiding waarin het daadwerkelijke of voorgestelde gebruikspatroon van de onderzochte stof in de veehouderij wordt beschreven en een samenvatting van alle eventuele andere ervaringen met het gebruik ervan;
 - bevat een analyse van de mate waarin de betrokken stof lijkt op andere bekende stoffen, hetgeen van belang zou kunnen zijn voor de beoordeling;
 - voldoet aan alle standaard gegevensvereisten zoals vastgesteld in Uitvoeringsverordening (EU) 2017/12 van de Commissie ⁽²⁾, bevat een kritische beoordeling van de beschikbare experimentele studies en een interpretatie van de resultaten;
 - omvat een wetenschappelijke motivering voor het weglaten van eventuele studies die in deze afdeling worden beschreven;
 - bevat een bespreking van voorschriften voor aanvullende studies;
 - bevat een beschrijving van en toelichting bij de belangrijkste bevindingen van elke studie. De volgende onderwerpen worden besproken: de gebruikte diersoorten, de aantallen gebruikte dieren, de wijze(n) van toediening, de dosering(en), de duur van de behandeling, de bereikte blootstelling, de dosis-responsrelatie, de aard van de schadelijke effecten (begin en duur, dosisafhankelijkheid en omkeerbaarheid, eventuele soort- of geslachtsgebonden verschillen), bekende relevante structuur-activiteitsrelaties en de relevantie van de bevindingen voor menselijke consumptie;
 - omvat een motivering voor de NO(A)EL, LO(A)EL of BMDL die voor elke studie wordt voorgesteld;
 - bevat een bespreking en samenvatting van relevante wetenschappelijke literatuur, waaronder verslagen van beoordelingen door andere wetenschappelijke organen (zoals de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid („EFSA”), het Europees Agentschap voor chemische stoffen („ECHA”) en het Gezamenlijk Comité van deskundigen voor levensmiddelenadditieven van de FAO/WHO („JECFA”). Als gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur worden gebruikt, wordt voor zover als mogelijk aan alle vereisten van punt I.5 voldaan;

⁽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⁾ Uitvoeringsverordening (EU) 2017/12 van de Commissie van 6 januari 2017 betreffende de vorm en de inhoud van aanvragen en verzoeken voor het vaststellen van maximumwaarden voor residuen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 4 van 7.1.2017, blz. 1).

- j) bevat informatie over de kwaliteit van de batches van de teststoffen die in de veiligheidsonderzoeken worden gebruikt. Alle eventuele verbanden tussen de resultaten en de kwaliteit van de teststoffen en/of de geneesmiddelen worden vermeld. Indien nodig wordt een kritische evaluatie van de onzuiverheden in de werkzame stof gepresenteerd en wordt informatie verstrekt over hun eventuele biologische effecten. Er wordt besproken wat de gevolgen kunnen zijn van mogelijke verschillen in chiraliteit, chemische vorm en onzuiverheidsprofiel tussen de bij het veiligheidsonderzoek gebruikte stof en de vorm waarin het in de handel wordt gebracht;
 - k) bevat een bespreking van de mate waarin de ingediende studies de GLP naleven;
 - l) bevat een bespreking van mogelijke tekortkomingen in de opzet en uitvoering van de studies en de bijbehorende documentatie, onder verwijzing naar gepubliceerde richtsnoeren van het bureau en andere soortgelijke documenten. Eventuele afwijkingen van de toepasselijke richtsnoeren worden onder de aandacht gebracht en de gevolgen ervan worden besproken en wetenschappelijk onderbouwd;
 - m) bevat opmerkingen over het gebruik van proefdieren in de studies en over de vraag of de studies in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU zijn uitgevoerd;
 - n) geeft een onderbouwing voor de keuze van kritische NO(A)EL's of BMDL's en voor de vaststelling van de aanvaardbare dagelijkse inname („ADI”), waarbij de keuze van de onzekerheidsfactoren wordt gemotiveerd. Als er geen ADI wordt voorgesteld of als een alternatieve toxicologische referentiewaarde wordt gekozen, wordt dit grondig verantwoord.
- II.4.3. De bijlagen bij de gedetailleerde en kritische samenvatting bevatten:
- a) een lijst van referenties — alle referenties worden verzameld in een lijst die voldoet aan internationaal aanvaarde normen. De referenties zelf worden in het dossier opgenomen;
 - b) studieverlagen in tabelvorm — in de vorm van tabellen samengevatte studieverlagen. Daarnaast wordt in het dossier een volledige reeks studieverlagen opgenomen.
- II.5. **Nauwkeurige beschrijving van de stof waarop de aanvraag betrekking heeft**
- II.5.1. De gegevens tonen aan dat de stof nauwkeurig is geïdentificeerd en gekarakteriseerd, zodat gewaarborgd is dat de in de veiligheidsonderzoeken gebruikte stof representatief is voor de stof die in de praktijk wordt gebruikt.
- II.5.2. De in veiligheidsonderzoeken gebruikte batches worden geïdentificeerd en relevante specificaties worden vermeld, zoals de zuiverheid (concentraties van onzuiverheden), isomeerverhoudingen en enantiomeren, oplosbaarheid en alle andere factoren die op de werkzaamheid van invloed kunnen zijn.
- II.5.3. Aan de hand van de informatie over de chemische en fysisch-chemische eigenschappen van de stof kunnen mogelijk problemen worden geïdentificeerd en/of aangepakt op basis van bekende eigenschappen van stoffen met soortgelijke chemische en fysisch-chemische eigenschappen.
- II.6. **Farmacologie**
- II.6.1. *Farmacodynamiek*
- II.6.1.1. De gegevens van farmacodynamische studies zijn gericht op de identificatie en karakterisering van de werking/werkingsmechanismen die ten grondslag liggen aan zowel de beoogde therapeutische effecten als aan de schadelijke en neveneffecten. Deze studies worden per geval opgezet, waarbij rekening wordt gehouden met de informatie die beschikbaar is over de farmacologische werking van de desbetreffende stof.
- II.6.1.2. Er wordt bijzondere aandacht besteed aan de farmacodynamische effecten van de stof die zich kunnen voordoen bij lagere doseringen dan de dosering waarbij zich toxicologische effecten voordoen, waarbij aandacht wordt besteed aan de noodzaak tot het vaststellen van een farmacologische ADI.
- II.6.1.3. In studies die relevant zijn voor de vaststelling van een farmacologische ADI, worden het werkingsmechanisme en de dosis-responsrelatie bepaald of gekarakteriseerd en wordt zo mogelijk een NOEL of BMDL vastgesteld; deze studies worden bij de bepaling van een farmacologische ADI als uitgangspunt gebruikt. Wanneer gegevens beschikbaar zijn uit studies bij mensen (bv. voor stoffen met een gebruiksgeschiedenis in de menselijke geneeskunde), zijn deze gewoonlijk het nuttigst voor het bepalen van een farmacologische NOEL of BMDL. De door het bureau gepubliceerde richtsnoeren voor de vaststelling van een farmacologische ADI ⁽¹⁾ worden gevolgd.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) („Methode voor de vaststelling van een farmacologische aanvaardbare dagelijkse inname (ADI)”) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Gegevens over de farmacodynamische effecten van een stof:
- a) maken het mogelijk de werking/het werkingsmechanisme van de stof te bepalen/karakteriseren;
 - b) maken het mogelijk de dosis-responsrelatie voor relevante farmacologische eindpunten te karakteriseren;
 - c) verschaffen inzicht in de mogelijke toxische effecten van de stof op basis van de bekende effecten van andere stoffen met soortgelijke farmacodynamische eigenschappen;
 - d) helpen meer inzicht te krijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de in toxicologisch onderzoek geobserveerde schadelijke effecten;
 - e) verschaffen in sommige gevallen informatie over de relevantie van de bij proefdieren geobserveerde effecten voor mensen.
- II.6.1.5. Als er geen farmacodynamische gegevens zijn verstrekt, wordt het ontbreken ervan wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen ervan besproken.
- II.6.1.6. Als er geen farmacologische ADI is vastgesteld, wordt het ontbreken daarvan wetenschappelijk gemotiveerd.
- II.6.2. *Farmacokinetica*
- II.6.2.1. Farmacokinetische onderzoeken verschaffen informatie over de absorptie, de verspreiding en persistentie in de weefsels, het metabolisme en de uitscheiding van de stof. In de farmacokinetische studies is de orale route de belangrijkste wijze van toediening, aangezien dit de blootstellingsroute voor de consumenten is.
- II.6.2.2. De in de proefdiersoorten geproduceerde metabolieten worden vergeleken met die van de doeldiersoorten, in overeenstemming met de richtsnoeren van de Internationale samenwerking voor de harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik („VICH”) — VICH GL47: *Studies ter beoordeling van het metabolisme en de kinetica van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in voedselproducerende dieren: comparatieve studies van metabolisme in proefdieren* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. De farmacokinetische gegevens verkregen uit studies bij proefdieren worden gebruikt om te modelleren wat er met de stof na inname door de mens gebeurt.
- II.6.2.4. Farmacokinetische gegevens bij proefdieren worden ook gebruikt om vast te stellen of de metabolieten die consumenten binnenkrijgen in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong ook in de voor de onschadelijkheidsproeven gebruikte proefdieren worden geproduceerd. Dit is nodig om de relevantie te bepalen van de in de toxicologische studies vastgestelde toxicologische effecten en van de NO(A)EL's of BMDL's. Als de proefdieren dezelfde metabolieten produceren als de voedselproducerende dieren, worden de proefdieren geacht te zijn blootgesteld aan dezelfde, door henzelf geproduceerde metabolieten als die welke mensen zouden binnenkrijgen. Dit geldt gewoonlijk als bewijs dat de veiligheid van de metabolieten in de toxicologische studie afdoende is beoordeeld. Als de door de doeldiersoorten geproduceerde metabolieten niet in de studies met proefdieren worden geproduceerd, kan het nodig zijn onschadelijkheidsonderzoeken uit te voeren met de voornaamste, in de doeldiersoort geproduceerde, metaboliet(en).
- II.6.2.5. Farmacokinetische gegevens kunnen ook behulpzaam zijn bij het verklaren van ongewone resultaten uit toxiciteitsstudies, zoals de ogenschijnlijke afwezigheid van een dosis-responsrelatie wanneer het geneesmiddel niet goed wordt opgenomen.
- II.6.3. *Toxicologie*
- II.6.3.1. Algemene beginselen
- II.6.3.1.1. Dierproeven worden uitgevoerd via de orale route, aangezien dit de blootstellingsroute voor de consument is.
- II.6.3.1.2. Dierproeven worden uitgevoerd bij dieren die stammen van voor laboratoriumgebruik gefokte dieren waarvoor historische gegevens beschikbaar zijn. Elke stof wordt getest in de diersoort en op dieren van de stam die het effect ervan op de mens het dichtst benaderen.

⁽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. De te onderzoeken stof is de werkzame stof. Als de residuen in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren echter aanzienlijke hoeveelheden bevatten van een metabool die in de gebruikte proefdiersoort niet wordt geproduceerd, kan het nodig zijn de toxiciteit van de metabool afzonderlijk te beoordelen.
- II.6.3.1.4. *VICH GL33: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: algemene benadering van het testen* ⁽¹⁾ wordt gevolgd.
- II.6.3.2. Toxiciteit bij eenmalige toediening (indien gegevens beschikbaar zijn)
- II.6.3.2.1. Studies naar acute toxiciteit kunnen zijn uitgevoerd om andere redenen dan de beoordeling van de veiligheid voor de consument (bijvoorbeeld voor de beoordeling van de gebruiksveiligheid van een product) of zijn vermeld in gepubliceerde literatuur. Verslagen van dergelijke studies worden ingediend als onderdeel van het veiligheidsdossier.
- II.6.3.2.2. Indien beschikbaar, worden gegevens over acute toxiciteit verstrekt die kunnen bijdragen tot het algemene beeld van het toxicologisch profiel van de stof en de aandacht kunnen vestigen op effecten waarop in langeretermijnstudies moet worden gelet.
- II.6.3.3. Toxiciteit bij herhaalde toediening
- II.6.3.3.1. *Test van orale toxiciteit bij herhaalde toediening (90 dagen)*
- II.6.3.3.1.1. Gegevens uit studies van orale toxiciteit bij herhaalde toediening (90 dagen) worden zowel voor een knaagdier- als een niet-knaagdiersoort verstrekt, onder vermelding van de redenen voor de keuze van de soorten, waarbij rekening wordt gehouden met alle beschikbare kennis van het metabolisme van de stof in dieren en mensen.
- II.6.3.3.1.2. Gegevens uit studies van orale toxiciteit bij herhaalde toediening:
- a) maken het mogelijk te beoordelen welke functionele en morfologische veranderingen het gevolg zijn van de herhaalde toediening van de teststof(fen) en wat het verband is tussen die veranderingen en de dosering;
 - b) maken de vaststelling van een NO(A)EL of LO(A)EL of BMDL mogelijk;
 - c) worden in overweging genomen bij de keuze van de doseringsniveaus voor studies van chronische toxiciteit en bij de keuze van de meest geschikte diersoort voor dergelijke studies.
- II.6.3.3.1.3. De richtsnoeren voor de opzet van studies met herhaalde toediening (90 dagen) uit *VICH GL31: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: toxiciteitstests bij herhaalde toediening (90 dagen)* ⁽²⁾ worden gevolgd. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- II.6.3.3.1.4. Ook het eventueel ontbreken van studies van orale toxiciteit bij herhaalde toediening (90 dagen) bij knaagdieren en/of niet-knaagdieren wordt wetenschappelijk gemotiveerd en de gevolgen van het ontbreken ervan worden besproken.
- II.6.3.3.2. *Toxiciteitstest bij herhaalde toediening (chronisch)*
- II.6.3.3.2.1. Het onderzoek naar chronische toxiciteit wordt bij ten minste één soort uitgevoerd. Dit is de meest geschikte soort, gekozen op basis van alle beschikbare wetenschappelijke gegevens (waaronder de resultaten van het 90-dagenonderzoek), waarbij de rat als standaardsoort geldt.
- II.6.3.3.2.2. Op basis van de gegevens uit studies van chronische orale toxiciteit:
- a) kunnen de functionele en morfologische veranderingen als gevolg van de herhaalde toediening van de teststof(fen) en de relatie daarvan met de dosering worden beoordeeld;
 - b) kan een NO(A)EL of LO(A)EL of BMDL worden vastgesteld.

⁽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. De richtsnoeren voor de opzet van studies bij herhaalde toediening (chronisch) uit *VICH GL37: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: toxiciteitstests bij herhaalde toediening (chronisch)* ⁽¹⁾ worden gevolgd. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- II.6.3.3.2.4. Als er geen studies van orale toxiciteit bij herhaalde toediening (chronisch) wordt verstrekt, wordt het ontbreken ervan wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen van het ontbreken ervan besproken.
- II.6.3.4. Tolerantie bij doelsoorten (indien gegevens beschikbaar zijn)
- II.6.3.4.1. Voor de evaluatie van de veiligheid van de consument zijn geen gegevens over de tolerantie bij doelsoorten vereist. Als er echter relevante gegevens zijn verzameld of in de gepubliceerde literatuur zijn vermeld, worden deze ingediend als onderdeel van het veiligheidsdossier.
- II.6.3.4.2. Als er gegevens over de tolerantie bij doelsoorten beschikbaar zijn, kunnen die bijdragen tot het algemene beeld van het toxicologische profiel van de stof en de aandacht vestigen op effecten waarop in toxiciteitsstudies moet worden gelet.
- II.6.3.5. Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit
- II.6.3.5.1. *Onderzoek naar de effecten op de reproductie*
- II.6.3.5.1.1. Onderzoek naar algemene reproductietoxiciteit wordt bij ten minste één soort uitgevoerd, met de rat als standaardsoort. Hierbij wordt de orale toedieningsroute gebruikt.
- II.6.3.5.1.2. Tests betreffende effecten op de voortplanting richten zich op de identificatie en karakterisering van schadelijke effecten van de teststof op zowel de voortplanting van daaraan blootgestelde volwassenen als op de normale ontwikkeling van hun nageslacht.
- II.6.3.5.1.3. De tests brengen potentiële effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfunctie in kaart, zoals de gonadale functie, de oestriscyclus, het paargedrag, de bevruchting, de geboorte, de lactatie en het spenen, en op de groei en ontwikkeling van de nakomelingen. Die onderzoeken kunnen ook informatie opleveren over nadelige effecten op de ontwikkeling, zoals teratogenese.
- II.6.3.5.1.4. Als er aanwijzingen zijn voor effecten op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, kunnen specifieke onderzoeken van die effecten vereist zijn, bijvoorbeeld via de beoordeling van de resultaten van andere tests (zie afdeling II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Op basis van de gegevens kan een NO(A)EL of LO(A)EL of BMDL worden vastgesteld.
- II.6.3.5.1.6. De richtsnoeren voor de opzet van studies op het gebied van reproductietoxiciteit uit *VICH GL22: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: voortplantingstests* ⁽²⁾ worden gevolgd. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- II.6.3.5.1.7. Als er geen studie van de reproductietoxiciteit wordt verstrekt, wordt het ontbreken ervan wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen van het ontbreken ervan besproken.
- II.6.3.5.2. *Onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit*
- II.6.3.5.2.1. Het onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit moet tot doel hebben om vast te stellen of de blootstelling, van de implantatie tot het einde van de draagtijd, schadelijke effecten heeft op het drachtige vrouwtje of op de ontwikkeling van het embryo en de foetus. Mogelijke effecten zijn: hogere toxiciteit in het drachtige vrouwtje, dood van het embryo of de foetus, groei-afwijkingen en structurele afwijkingen bij de foetus.
- II.6.3.5.2.2. Als er duidelijke aanwijzingen zijn voor teratogeniteit bij ratten, is geen onderzoek bij een tweede soort vereist, tenzij uit een overzicht van alle belangrijke studies blijkt dat de ADI op het onderzoek naar de teratogeniteit bij ratten zou worden gebaseerd. Als er bij ratten geen aanwijzingen zijn gevonden voor teratogeniteit of als de resultaten onduidelijk waren, wordt onderzoek bij een tweede soort (meestal konijnen) verwacht.

⁽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=WCo01ac058002dd37).

⁽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=WCo01ac058002dd37).

- II.6.3.5.2.3. Richtsnoeren voor de te hanteren benadering in studies op het gebied van ontwikkelingstoxiciteit zijn beschreven in *VICH GL32: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: ontwikkelingstoxiciteitstests* ⁽¹⁾. Hierin wordt een gefaseerde aanpak beschreven, waarbij de tests in eerste instantie op één soort (nl. ratten) worden uitgevoerd. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- II.6.3.5.2.4. Studies maken gebruik van de orale toedieningsroute.
- II.6.3.5.2.5. Op basis van de gegevens kan een NO(A)EL of LO(A)EL of BMDL worden vastgesteld.
- II.6.3.5.2.6. Als er geen studie van de ontwikkelingstoxiciteit wordt verstrekt, wordt het ontbreken ervan wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen van het ontbreken ervan besproken.
- II.6.3.6. Genotoxiciteit
- II.6.3.6.1. In de meeste gevallen wordt alleen de oorspronkelijke stof onderzocht. In sommige gevallen kan het echter nodig zijn om daarnaast een of meer van de belangrijkste metabolieten afzonderlijk te testen. Dit zou het geval zijn als een belangrijke metaboliet wel in de doelsoorten, maar niet in de proefdiersoorten wordt geproduceerd.
- II.6.3.6.2. *VICH GL23: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: genotoxiciteitstests* ⁽²⁾ bevat een standaardtestbatterij die wordt aanbevolen om inzicht te krijgen in de mogelijk genotoxische werking van een stof. De standaardbatterij omvat tests die gericht zijn op de opsporing van mutagene, clastogene en aneugene effecten. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- II.6.3.6.3. De resultaten van genotoxiciteitstests worden gebruikt om te beoordelen of het waarschijnlijk is dat een stof genetische schade veroorzaakt die van een moedercel op haar dochtercellen kan worden overgedragen door directe dan wel indirecte effecten op desoxyribonucleïnezuur (DNA).
- II.6.3.6.4. Van bepaalde genotoxische stoffen is bekend dat de blootstelling eraan in verband is gebracht met carcinogenese; daarom moeten duidelijk positieve resultaten van genotoxiciteitstests als aanwijzing worden beschouwd dat de stof kankerverwekkend kan zijn. Daarnaast moeten, vanwege het bekende verband tussen mutaties in geslachtscellen en ziekten, duidelijk positieve resultaten van genotoxiciteitstests als aanwijzing worden beschouwd dat de stof erfelijke ziekten kan veroorzaken (reproductietoxiciteit).
- II.6.3.6.5. Het welbewuste gebruik van genotoxische stoffen die rechtstreeks met DNA interageren, wordt niet geaccepteerd in geneesmiddelen voor voedselproducerende dieren.
- II.6.3.6.6. De resultaten van de genotoxiciteitstests worden in aanmerking genomen bij de beoordeling van de noodzaak van gegevens over carcinogeniteit. Andere factoren die in aanmerking moeten worden genomen bij het bepalen van de noodzaak van gegevens over carcinogeniteit zijn het bestaan van relevante structurele waarschuwingen en de aanwezigheid van pre-neoplastische resultaten in toxiciteitstests met herhaalde toediening.
- II.6.3.6.7. Een stof die in genotoxiciteitstests rechtstreeks tot duidelijk positieve resultaten leidt, kan slechts worden goedgekeurd voor gebruik in voedselproducerende dieren als van de bevindingen inzake genotoxiciteit is aangetoond dat zij niet relevant zijn voor de consument. Resultaten van carcinogeniteitsonderzoek waaruit de afwezigheid van neoplasie blijkt, kunnen deel uitmaken van een dergelijk bewijs. Ook mechanistische gegevens zijn vereist om aan te tonen dat het mechanisme dat aan de vastgestelde genotoxiciteit ten grondslag ligt, niet relevant is voor de consument.
- II.6.3.6.8. Als er geen gegevens zijn waaruit blijkt dat de genotoxiciteit niet relevant is voor de consument, leiden duidelijk positieve resultaten tot de conclusie dat er geen ADI kan worden vastgesteld en dat de stof niet geschikt is voor gebruik in voedselproducerende dieren.
- II.6.3.6.9. Duidelijk negatieve resultaten van een standaardbatterij van genotoxiciteitstests leiden tot de conclusie dat de stof niet genotoxisch is.
- II.6.3.6.10. Als genotoxiciteitstests tegenstrijdige resultaten te zien geven, wordt de noodzaak van verdere tests beoordeeld in het licht van de totale bewijskracht van de beschikbare gegevens.

⁽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. In het algemeen wordt aangenomen dat de genotoxiciteit van belangrijke metabolieten adequaat is onderzocht door studies die met de oorspronkelijke stof zijn uitgevoerd. Als echter een belangrijke metaboliet wel in de doelsoorten, maar niet in de proefdiersoorten wordt geproduceerd, is het wellicht niet mogelijk om zonder aanvullende gegevens, verkregen aan de hand van de relevante metaboliet, conclusies te trekken over de genotoxiciteit van residuen.
- II.6.3.6.12. Identificatie van minder belangrijke metabolieten is in beginsel niet vereist.
- II.6.3.6.13. Minder belangrijke metabolieten zijn metabolieten met een concentratie van minder dan 100 µg/kg of minder dan 10 % van het totale residugehalte, zoals beschreven in *VICH GL46: Studies ter beoordeling van het metabolisme en de kinetika van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in voedselproducerende dieren: metabolismeonderzoek voor het kwantificeren en identificeren van residuen* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Als de structuur van een minder belangrijke metaboliet bekend is of kan worden geconstrueerd, en als vermoed wordt of bewezen is dat de metaboliet een rechtstreekse reactie met het DNA aangaat, dan wordt het potentiële risico voor consumenten onderzocht. Er wordt bewijs geleverd waaruit blijkt dat de concentratie ervan laag genoeg is om als nagenoeg veilig te worden beschouwd — d.w.z. de concentratie moet laag genoeg zijn om te waarborgen dat het verhoogde risico op kanker als gevolg van blootstelling van de consument aan de stof minder dan 1 op 10⁶ bedraagt. Hiervoor kan worden gebruikgemaakt van chemische specifieke gegevens of, als dergelijke gegevens ontbreken, van het concept „toxicologische drempelwaarde” (TTC, threshold of toxicological concern), dat een benadering biedt voor het kwantificeren van de risico's die verbonden zijn aan een bepaalde blootstelling aan een stof. Voor de benadering op basis van de toxicologische drempelwaarde worden de door de EFSA en de WHO daartoe gepubliceerde richtsnoeren gevolgd ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Op dezelfde wijze wordt, als het vermoeden bestaat dat een minder belangrijke metaboliet in levensmiddelen van dierlijke oorsprong na inname door de consument verder wordt gemetaboliseerd tot een DNA-reactieve stof, met bewijs aangetoond dat de blootstelling van de consument plaatsvindt op een niveau dat laag genoeg ligt om als nagenoeg veilig te worden beschouwd.
- II.6.3.6.16. Voor elk van deze stoffen (potentieel genotoxische minder belangrijke metabolieten die in de doeldiersoort of in de menselijke consument worden geproduceerd) moet het residugehalte in levensmiddelen van dierlijke oorsprong leiden tot een blootstelling van de consument die op alle tijdstippen na aanvang van de behandeling onder de TTC blijft. Als de mogelijkheid van blootstelling voor het einde van de wachttijd niet kan worden uitgesloten, en in het licht van het ernstige, niet-drempelgebonden effect, is het niet voldoende aan te tonen dat de depletie is gevorderd tot niveaus die voldoen aan de TTC op het moment dat de residuen tot onder de voorgestelde MRL's zijn gedaald.
- II.6.3.6.17. Als meer dan één minder belangrijke metaboliet DNA-reactief is, wordt er bij gebrek aan bewijs van het tegendeel van uitgegaan dat alle DNA-reactieve stoffen hetzelfde werkingsmechanisme hebben. Het totale gehalte aan DNA-reactieve stoffen (dosisadditie) wordt dus vergeleken met de TTC.
- II.6.3.6.18. Van stoffen en metabolieten die kanker kunnen veroorzaken via andere mechanismen dan directe interactie met DNA, kan worden aangenomen dat hun werkingsmechanismen drempelgebonden zijn. Als dergelijke stoffen moeten worden gebruikt in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik voor voedselproducerende dieren, worden NO(A)EL's of BMDL's voor de relevante effecten vastgesteld in naar behoren gemotiveerde studies.
- II.6.3.7. Carcinogeniteit
- II.6.3.7.1. *Criteria voor de selectie van stoffen voor carcinogeniteitstests*
- II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: carcinogeniteitstests* ⁽³⁾ bevat richtsnoeren voor de factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het bepalen van de noodzaak om op carcinogeniteit te testen en voor de wijze van testen; deze richtsnoeren worden gevolgd. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.

⁽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 („Bespreking van de benadering op basis van de toxicologische drempelwaarde (TTC) en ontwikkeling van een nieuwe TTC-beslisboom”) (<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. In gevallen waarin testen op carcinogeniteit passend wordt geacht, is de standaardvereiste een tweejarige studie bij ratten en een 18 maanden durende studie bij muizen, hoewel in bepaalde gevallen, met passende motivering, gegevens van een enkele knaagdiersoort kunnen worden aanvaard.
- II.6.3.7.1.3. Genotoxische carcinogenen worden niet toegelaten voor gebruik in voedselproducerende dieren.
- II.6.3.7.1.4. Een stof die positieve resultaten oplevert in carcinogeniteitstests, kan slechts voor gebruik in voedselproducerende dieren worden goedgekeurd als is gebleken dat de gegevens over carcinogeniteit niet relevant zijn voor de consument (bijvoorbeeld als bekend is dat het geconstateerde type tumor niet relevant is voor mensen), of als is aangetoond dat de carcinogeniteit voortkomt uit een drempelgebonden werkingsmechanisme. In het laatste geval wordt een NO(A)EL of BMDL voor carcinogeniteit vastgesteld.
- II.6.3.7.1.5. Als er geen carcinogeniteitstests zijn uitgevoerd, wordt het ontbreken van dergelijke gegevens wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen van het ontbreken ervan besproken.
- II.6.4. *Andere vereisten*
- II.6.4.1. Algemene beginselen
- II.6.4.1.1. De noodzaak van veiligheidsgegevens met betrekking tot andere potentiële effecten wordt per geval bepaald. In VICH GL33 wordt aandacht besteed aan de noodzaak van extra tests.
- II.6.4.1.2. Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de beoordeling van de noodzaak van dergelijke gegevens zijn onder meer:
- a) de structuur van de stof en de mate van overeenkomst met stoffen waarvan de toxicologische effecten bekend zijn;
 - b) de categorie van de stof en de bekende toxicologische eigenschappen van andere stoffen in dezelfde categorie;
 - c) het werkingsmechanisme van de stof;
 - d) eventuele bij standaard toxiciteitsstudies geobserveerde effecten die een nader onderzoek rechtvaardigen (bv. immunotoxiciteit, neurotoxiciteit of endocriene stoornissen);
 - e) het bestaan van gepubliceerde literatuur, waarbij relevante resultaten naar voren worden gehaald, met inbegrip van literatuur met betrekking tot effecten bij mensen die aan de stof worden blootgesteld.
- II.6.4.2. Speciale studies (immunotoxiciteit, neurotoxiciteit enz.)
- II.6.4.2.1. *Immunotoxiciteit*
- II.6.4.2.1.1. Als relevante effecten worden waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde toediening of andere toxiciteitsstudies (bv. veranderingen in het gewicht en/of de histologie van lymfeorganen en veranderingen in de ceileigenschappen van lymfeweefsels, beenmerg of perifere leukocyten) kunnen aanvullende functionele tests vereist zijn. De onderzoeker motiveert de aard van eventuele aanvullende tests en neemt daarbij de opmerkingen uit andere toxiciteitsstudies in acht.
- II.6.4.2.1.2. Voor bepaalde categorieën stoffen (zoals bèta-lactamantibiotica) waarvan bekend is dat zij bij gevoelige personen (allergische) overgevoelighedsreacties veroorzaken, worden gegevens verstrekt over blootstellingsniveaus die in verband zijn gebracht met overgevoelighedsreacties.
- II.6.4.2.1.3. Bij elk aspect van de beoordeling wordt gedetailleerde informatie verschaft over alle immunologische studies die met betrekking tot de stof zijn uitgevoerd (bijvoorbeeld sensibilisatiestudies met het oog op de veiligheid van de gebruiker of werkzaamheidsstudies met immunomodulerende stoffen). Ook alle meldingen van schadelijke effecten bij de mens worden vermeld.
- II.6.4.2.1.4. De uit deze studies verkregen gegevens worden in aanmerking genomen bij de bepaling van de toxicologische ADI of een alternatieve grenswaarde.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxiciteit, ontwikkelingsneurotoxiciteit en vertraagd intredende neurotoxiciteit*
- II.6.4.2.2.1. Neurotoxiciteitstests zijn vereist wanneer uit onderzoek bij herhaalde toediening blijkt dat er sprake kan zijn van een relevant punt van zorg.

- II.6.4.2.2.2. Stoffen waarvan in andere toxicologische tests is aangetoond dat zij histologische, biofysische of biochemische veranderingen aan het zenuwstelsel of gedragsneurologische veranderingen veroorzaken, worden eveneens getest op neurotoxiciteit. Fysisch-chemische eigenschappen, structuur-activiteitsinformatie en geregistreerde schadelijke effecten bij de mens kunnen meer aanwijzingen geven met betrekking tot de noodzaak van neurotoxiciteitstests.
- II.6.4.2.2.3. Neurotoxiciteitstests worden via de orale route uitgevoerd en volgen het advies van de richtsnoeren voor het testen van chemische stoffen — testrichtlijn 424 ⁽¹⁾ over de te gebruiken methode in neurotoxiciteitsstudies bij knaagdieren van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling („OESO”). Deze studie kan als zelfstandige studie worden uitgevoerd of worden samengevoegd met andere toxiciteitsstudies met herhaalde toediening.
- II.6.4.2.2.4. Hoewel OESO-testrichtlijn 424 niet specifiek ingaat op de effecten op de werking van acetylcholinesterase, wordt dit eindpunt opgenomen in alle toxiciteitsstudies met herhaalde toediening voor specifieke stoffen waarvan bekend is of wordt vermoed dat zij deze werking hebben (bijvoorbeeld organische fosfaten of carbamaten). Tests op cholinesteraseremming omvatten ten minste metingen in de hersenen en metingen van erythrocyten.
- II.6.4.2.2.5. Als van een stof is aangetoond dat deze bij volwassenen neuropathologie of neurotoxiciteit veroorzaakt, of andere vormen van toxiciteit die duiden op de betrokkenheid van het zenuwstelsel tijdens de ontwikkelingsfase, kunnen tests op ontwikkelingsneurotoxiciteit noodzakelijk worden geacht. In zo'n geval wordt OESO-testrichtlijn 426 ⁽²⁾ gevolgd, waarin advies wordt verstrekt over de te gebruiken methoden bij onderzoek naar ontwikkelingsneurotoxiciteit. Ook in de uitgebreide studie naar reproductietoxiciteit bij één generatie (OESO-testrichtlijn 443 ⁽³⁾) wordt getest op ontwikkelingsneurotoxiciteit.
- II.6.4.2.2.6. Organische fosfaten worden getest op vertraagd intredende neurotoxiciteit door middel van een test bij kippen met meting van NTE (neuropathy target esterase) in het hersenweefsel. Zowel eenmalige blootstelling (OESO-testrichtlijn 418 ⁽⁴⁾) als herhaalde blootstelling (OESO-testrichtlijn 419 ⁽⁵⁾) moeten worden overwogen. Op basis van studies met eenmalige toediening volgens OESO-testrichtlijn 418 kan slechts een eventueel effect van vertraagd intredende neurotoxiciteit worden vastgesteld, terwijl studies met herhaalde toediening (OESO-testrichtlijn 419) de vaststelling van een NO(A)EL of BMDL mogelijk kunnen maken.
- II.6.4.2.2.7. Op basis van de neurotoxiciteitsstudies worden NO(A)EL's of LO(A)EL's of BMDL's vastgesteld, waarmee rekening wordt gehouden bij de bepaling van de toxicologische ADI of een alternatieve grenswaarde.
- II.6.4.3. Microbiologische eigenschappen van residuen
- II.6.4.3.1. *Mogelijke effecten op de menselijke darmflora*
- II.6.4.3.1.1. Bij stoffen met antimicrobiële werking kunnen zich antimicrobiële effecten op de menselijke darmflora voordoen bij lagere doseringen dan die waarbij in de toxiciteitstests toxiciteit is waargenomen. Voor dergelijke stoffen wordt een microbiologische ADI vastgesteld volgens de bepalingen van VICH GL36: *Studies ter beoordeling van de veiligheid van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen: algemene benadering voor de vaststelling van een microbiologische ADI* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. De gegevens worden gebruikt voor het bepalen van een microbiologische ADI.
- II.6.4.3.1.3. De uit residuen voortvloeiende risico's worden duidelijk onderscheiden van het potentiële risico voor de volksgezondheid dat voortvloeit uit de consumptie van levensmiddelen van dierlijke oorsprong die resistente bacteriën bevatten, die onder de druk van een antimicrobiële therapie geselecteerd zijn.

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

⁽²⁾ OESO-test nr. 426: Developmental Neurotoxicity Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

⁽³⁾ OESO-test 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⁾ OESO-test 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⁾ OESO-test 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. Zoals beschreven in VICH GL36, worden de volgende twee zorgwekkende eindpunten onderzocht met betrekking tot de vaststelling van een microbiologische ADI:
- a) verstoring van de kolonisatiebarrière — bij het eerste zorgwekkende eindpunt wordt ingegaan op de vraag of de inname van residuen van antimicrobiologisch werkzame stoffen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong een risico vormt voor de menselijke gezondheid door een verstoring van de kolonisatiebarrièrefunctie van de normale darmflora;
 - b) toename van de populatie van resistente bacteriën — bij het tweede zorgwekkende eindpunt wordt ingegaan op de vraag of de inname van residuen van antimicrobiologisch werkzame stoffen een risico vormt voor de menselijke gezondheid als gevolg van een toename van het aantal resistente bacteriën, hetzij doordat voorheen gevoelige bacteriën resistent worden of doordat het aandeel van minder gevoelige organismen relatief toeneemt.
- II.6.4.3.1.5. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- II.6.4.3.1.6. Als er geen tests zijn uitgevoerd op de effecten voor de darmflora van de mens, wordt het ontbreken van dergelijke gegevens wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen van het ontbreken ervan besproken.
- II.6.4.4. Waarnemingen bij de mens
- II.6.4.4.1. Alle beschikbare gegevens over de gezondheidseffecten bij mensen na blootstelling aan de stof worden verstrekt. Die gegevens kunnen betrekking hebben op opzettelijke blootstelling van mensen (bijvoorbeeld wanneer de werkzame stof in de menselijke geneeskunde wordt gebruikt) of op onopzettelijke blootstelling (bijvoorbeeld verslagen van beroepsmatige blootstelling). De gegevens kunnen gericht zijn op epidemiologische, farmacologische, toxicologische of klinische bevindingen.
- II.6.4.4.2. Zelfs als zij niet kunnen worden gebruikt voor het bepalen van de ADI, kunnen de gegevens met betrekking tot de blootstelling van de mens belangrijke aanvullende informatie bieden over het toxicologische profiel van de stof, naast informatie over de relatieve gevoeligheid van mens en dier. In bepaalde gevallen kunnen dergelijke gegevens nuttig zijn als ondersteuning van argumenten betreffende de relevantie (of het ontbreken van relevantie) van bepaalde bevindingen bij proefdieren.
- II.6.5. *Onderzoeksresultaten van andere internationale wetenschappelijke organen of wetenschappelijke organen van de EU*
- II.6.5.1. Als er relevante veiligheidsbeoordelingen van de stof zijn uitgevoerd door andere EU-organen of internationale wetenschappelijke instanties, waaronder de EFSA, het ECHA, het JECFA en gezamenlijke vergaderingen van de FAO/WHO over residuen van bestrijdingsmiddelen (JMPR, Joint Meetings on Pesticide Residues), dan wordt dit benadrukt, samen met de bereikte conclusies.
- II.6.6. *Bepaling van een ADI of een alternatieve grenswaarde*
- II.6.6.1. Bepaling van een ADI
- In het algemeen wordt de ADI vastgesteld op basis van de farmacologische, toxicologische of microbiologische gegevens, hoewel zij, als geschikte gegevens beschikbaar zijn, ook kan worden afgeleid van gegevens over de mens.
- II.6.6.1.1. *Bepaling van de toxicologische ADI*
- II.6.6.1.1.1. De toxicologische ADI wordt berekend door de geselecteerde toxicologische NO(A)EL/BMDL te delen door een onzekerheidsfactor om rekening te houden met mogelijke interspecifieke verschillen (d.w.z. verschillen in gevoeligheid tussen mensen en proefdieren) en intraspecifieke verschillen (d.w.z. verschillen in gevoeligheid binnen de menselijke populatie). Zo nodig kan de onzekerheidsfactor worden aangepast om andere onzekerheden in aanmerking te nemen (zie hieronder).
- II.6.6.1.1.2. De formule voor het bepalen van de toxicologische ADI is als volgt:
- $$\text{ADI (mg/kg lichaamsgewicht/dag)} = \text{NOAEL of BMDL (mg/kg lichaamsgewicht/dag)} \text{ gedeeld door de onzekerheidsfactor}$$
- II.6.6.1.1.3. De keuze van het NO(A)EL of de BMDL en de onzekerheidsfactor worden gemotiveerd.
- II.6.6.1.1.4. Tenzij anderszins gerechtvaardigd, wordt de toxicologische ADI afgeleid van het laagste NO(A)EL of de laagste BMDL die in de toxicologische studies in de meest gevoelige soorten is waargenomen. In bepaalde omstandigheden kan het gebruik van een alternatief uitgangspunt gerechtvaardigd zijn (bijvoorbeeld als gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat het in de meest gevoelige soort op het LO(A)EL geobserveerde effect niet relevant is voor de mens).

- II.6.6.1.1.5. Als is gekozen voor de benadering op basis van de benchmarkdosis (BMD), wordt de BMDL gebruikt als uitgangspunt voor het bepalen van de ADI. Bij de keuze voor het kritische eindpunt zal het in de meeste gevallen naar verwachting niet uitmaken of de benadering op basis van de BMDL of die op basis van het NO(A)EL wordt gebruikt, aangezien dezelfde biologische overwegingen van toepassing zijn.
- II.6.6.1.1.6. Bij het bepalen van de standaardwaarden voor de grootte van de respons waarvoor de BMDL is vastgesteld (d.w.z. de benchmarkrespons („BMR")), de keuze van de aanbevolen dosis-responsmodellen en de rapportage van de resultaten van een BMD-analyse worden de richtsnoeren in het wetenschappelijk advies van de EFSA over het gebruik van de benadering op basis van de benchmarkdosis in risicobeoordelingen ⁽¹⁾ gevolgd.
- II.6.6.1.1.7. Wat de onzekerheidsfactoren betreft, is de standaardaanname dat mensen tot tienmaal gevoeliger kunnen zijn dan de testdiersoort en dat het verschil in gevoeligheid binnen de menselijke populatie een bereik van een factor tien heeft. Daarom wordt gewoonlijk een onzekerheidsfactor van 100 toegepast, ervan uitgaande dat geschikte studies beschikbaar zijn.
- II.6.6.1.1.8. Als de resultaten van dierproeven wijzen op het bestaan van teratogene effecten bij doses die niet leiden tot maternale toxiciteit, wordt bij het NO(A)EL of de BMDL voor teratogeniteit een totale onzekerheidsfactor van maximaal 1 000 toegepast. Voor niet-genotoxische drempelgebonden carcinogenen kan een onzekerheidsfactor tot 1 000 worden gebruikt, afhankelijk van het mechanisme dat in het spel is.
- II.6.6.1.1.9. Het kan gebeuren dat het gevoeligste eindpunt wordt waargenomen in een soort en/of studie waarbij alle doseringsgroepen significante effecten ten opzichte van de controlegroep te zien geven. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen het uitgangspunt (POD, point of departure) voor de vaststelling van een ADI te bepalen met de benadering op basis van de BMDL. Als het waargenomen effect bij de laagste dosering een voldoende geringe respons is, kan het als alternatief mogelijk zijn een ADI te bepalen op basis van dit LO(A)EL. In dat geval moet een bijkomende onzekerheidsfactor tussen 2 en 5 worden toegepast om rekening te houden met het feit dat het als referentiepunt gebruikte LO(A)EL op een onbekende afstand boven de „werkelijke” drempel ligt.
- II.6.6.1.1.10. De keuze van onzekerheidsfactoren voor het bepalen van de ADI mag niet afhankelijk zijn van de vraag of een NO(A)EL dan wel een BMDL als uitgangspunt is genomen.
- II.6.6.1.1.11. Als de ADI wordt vastgesteld op basis van gegevens over de mens, hoeft er geen onzekerheidsfactor te worden toegepast voor de extrapolatie van dier op mens. Als kwaliteitsvolle gegevens over de mens worden gebruikt voor de bepaling van de ADI, is het daarom passend slechts een onzekerheidsfactor van 10 toe te passen om rekening te houden met de variatie in individuele respons tussen mensen.
- II.6.6.1.1.12. Een verfijning van de standaardbenadering voor de keuze van onzekerheidsfactoren kan worden aanvaard indien een passende motivering wordt verstrekt. Zo kan het gebruik van onzekerheidsfactoren die verband houden met (metabole) wegen geschikt zijn om de standaardonzekerheidsfactor voor interindividuele (intraspecifieke) variatie te verfijnen.
- II.6.6.1.1.13. De intra- en interspecifieke onzekerheidsfactoren, die een bereik van een factor tien hebben, kunnen mogelijk per geval verder verfijnd worden, mits de toxicokinetische en toxicodynamische gegevens dergelijke aanpassingsfactoren ondersteunen.
- II.6.6.1.1.14. Bij het combineren van onzekerheidsfactoren kan het gebruik van probabilistische benaderingen geschikt zijn.
- II.6.6.1.1.15. Het gebruik van deze en andere methoden voor het verfijnen van standaardonzekerheidsfactoren wordt volledig onderbouwd.
- II.6.6.1.1.16. In relatie tot de bovenstaande overwegingen zal de onzekerheidsfactor gewoonlijk een waarde hebben tussen 10 en 1 000. Andere waarden kunnen worden overwogen mits zij op passende wijze worden onderbouwd.
- II.6.6.1.2. *Bepaling van de farmacologische ADI*
- II.6.6.1.2.1. Niet voor alle farmacologisch werkzame stoffen hoeven farmacologische ADI's te worden vastgesteld, aangezien de toxicologische studies relevante farmacologische eindpunten kunnen bevatten. In dergelijke gevallen zijn afzonderlijke toxicologische en farmacologische ADI's wellicht niet nodig.

⁽¹⁾ Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment („Richtsnoeren van het Wetenschappelijk Comité over het gebruik van de benadering op basis van de benchmarkdosis in risicobeoordelingen”) (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

II.6.6.1.2.2. De richtsnoeren over de noodzaak van een farmacologische ADI, zoals vastgelegd in de richtsnoeren betreffende de benadering voor het vaststellen van een farmacologische ADI ⁽¹⁾ van het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik („CVMP”), worden gevolgd. Als er geen farmacologische ADI is vastgesteld, wordt het ontbreken ervan gemotiveerd.

II.6.6.1.2.3. Als een farmacologische ADI vereist is, wordt die op vergelijkbare wijze vastgesteld zoals hierboven in afdeling II.6.6.1.1 is beschreven met betrekking tot het bepalen van de toxicologische ADI. Het enige verschil is dat als uitgangspunt voor het bepalen van de farmacologische ADI de laagste NOEL of BMDL wordt gebruikt die in de meest gevoelige soort in de farmacologische studies is waargenomen.

II.6.6.1.3. *Bepaling van een microbiologische ADI*

II.6.6.1.3.1. Zoals beschreven in afdeling II.6.4.3 worden microbiologische ADI's vastgesteld voor stoffen met antimicrobiële werking. Daarbij worden de methoden voor het bepalen van een microbiologische ADI uit VICH GL36 gevolgd.

II.6.6.1.4. *De totale ADI*

Voor zover van toepassing, worden afzonderlijke farmacologische, toxicologische en microbiologische ADI's vastgesteld, en als totale ADI (d.w.z. de ADI die bij de risicobeoordeling en bij de vaststelling van MRL's wordt gebruikt) geldt in het algemeen de laagste van de farmacologische, toxicologische en microbiologische ADI's.

II.6.6.1.5. *Stoffen met niet-drempelgebonden effecten*

Voor stoffen die niet-drempelgebonden effecten kunnen veroorzaken, zoals genotoxische carcinogenen, is het niet mogelijk een NO(A)EL of BMDL vast te stellen vanwege de onzekerheid bij het vaststellen van een drempel voor deze effecten. Voor dergelijke stoffen kan geen ADI worden vastgesteld.

II.6.6.2. *Alternatieven voor de ADI*

Voor sommige stoffen is het wellicht niet mogelijk, noch zinvol, om een ADI vast te stellen. In zulke situaties kan gebruik worden gemaakt van alternatieven voor een ADI.

II.6.6.2.1. *Stoffen waarvoor aanbevolen innameniveaus zijn vastgesteld*

II.6.6.2.1.1. De meeste mineralen en sporenelementen kennen natuurlijke basisniveaus in menselijke lichaamscompartimenten, die voortvloeien uit de opname ervan uit levensmiddelen en andere natuurlijke bronnen en elementspecifieke homeostatische of accumulatieprocessen. Het is belangrijk onderscheid te maken tussen essentiële sporenelementen, waarvoor zowel een minimale dagelijkse inname als een maximaal aanvaardbaar innameniveau bestaat, en niet-essentiële elementen, die worden beschouwd als ongewenst of zelfs giftig voor de mens.

II.6.6.2.1.2. De ADI-benadering is niet geschikt voor gebruik bij de beoordeling van essentiële elementen, omdat de effecten ervan kunnen optreden bij zeer lage blootstellingsniveaus die duiden op een tekort in de aanvoer. Voor de meeste mineralen en sporenelementen zijn aanbevolen innameniveaus vastgesteld door de relevante wetenschappelijke instanties (bijvoorbeeld EU/EFSA; WHO). Ramingen van de dagelijkse blootstelling voor essentiële elementen kunnen worden vergeleken met geschikte referentiewaarden, zoals de aanbevolen dagelijkse inname („RDI”), voedingsreferentiewaarden („DRV's”, vroeger: aanbevolen dagelijkse hoeveelheden („ADH”)), toelaatbare dagelijkse inname („TDI”) of toelaatbare wekelijkse inname („TWI”) en de voorlopige toelaatbare wekelijkse inname („PTWI”). Deze waarden mogen bij de risicobeoordeling worden gebruikt, op een wijze die vergelijkbaar is met de ADI. De combinatie van de blootstelling aan residuen die aan behandelingen gerelateerd zijn en de blootstelling uit voeding en andere natuurlijke bronnen mag niet boven de respectieve referentiewaarden liggen.

II.6.6.2.1.3. Deze benadering kan geschikt zijn voor mineralen, elementen, vitamines en andere natuurlijke bestanddelen van levensmiddelen waarvoor relevante aanbevolen innameniveaus zijn vastgesteld.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) („Methode voor de vaststelling van een farmacologische aanvaardbare dagelijkse inname (ADI)”) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.6.2.2. *Stoffen waaraan consumenten worden blootgesteld via levensmiddelen of andere bronnen en waarvoor geen aanbevolen innameniveaus zijn vastgesteld*

II.6.6.2.2.1. Als de blootstelling van consumenten aan residuen van de werkzame stof via levensmiddelen van dierlijke oorsprong te verwaarlozen is, of zeer laag in verhouding tot het niveau van blootstelling dat reeds het gevolg is van de aanwezigheid van het materiaal in het milieu of in basisproducten (met name levensmiddelen), kan worden gesteld dat de effecten van het voorgestelde gebruik in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (in termen van de blootstelling van de consument aan residuen) verwaarloosbaar is en dat de vaststelling van een ADI niet nodig is. Er wordt een „worst case”-raming verstrekt van de residugehalten die zich kunnen voordoen als gevolg van het voorgestelde gebruik van de stof, evenals een raming van de daaruit voortvloeiende blootstelling van de consument. Dit wordt vergeleken met het bekende niveau van blootstelling uit andere bronnen. Deze benadering kan in het bijzonder relevant zijn voor geneeskrachtige planten en plantenextracten, evenals voor natuurlijke organische zuren (bv. oxaalzuur).

II.6.6.2.2.2. De chemische samenstelling van producten op kruiden-/plantenbasis (waaronder extracten) is doorgaans complex en kan sterk uiteenlopen naargelang de samenstelling van de residuen die overblijven in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren. Door de complexiteit van het uitgangsmateriaal is het in bepaalde gevallen niet praktisch of zelfs mogelijk om de resulterende residuen te identificeren. Voor dergelijke stoffen kan een alternatief voor de standaard, op ADI's gebaseerde benadering passend zijn.

II.6.6.2.2.3. Als voor deze benadering wordt gekozen, is het van belang om elke mogelijkheid van niet-drempelgebonden effecten, zoals genotoxiciteit, uit te sluiten.

II.6.6.2.3. *Endogene farmacologisch werkzame stoffen*

II.6.6.2.3.1. Als de farmacologisch werkzame stof gelijk is aan een endogeen geproduceerde molecuul, kan mogelijk worden aangetoond dat de mate van blootstelling van de consument als gevolg van de residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong te verwaarlozen is in vergelijking met het niveau van blootstelling van de mens aan de endogene stof.

II.6.6.2.3.2. Het is te verwachten dat de blootstelling van de mens aan dergelijke stoffen zowel voortkomt uit exogene bronnen (residuen die aan behandelingen zijn gerelateerd plus de natuurlijke niveaus in levensmiddelen van dierlijke oorsprong) als uit endogene (menselijke fysiologische) bronnen. De risicobeoordeling van de residuen wordt bemoeilijkt door de moeilijkheid de waarschijnlijke reactie bij inname van lage exogene niveaus te beoordelen wanneer mensen voortdurend worden blootgesteld aan relatief hoge en fluctuerende niveaus van de endogeen geproduceerde stof en aan fluctuerende niveaus uit voeding. Bovendien kan een exogene blootstelling bij veel werkzame stoffen (zoals hormonen, corticosteroiden) leiden tot regulering van de endogene productie, wat op zijn beurt de endogene hormoonniveaus en de algehele respons kan veranderen. Dit bemoeilijkt de interpretatie van conventionele toxicologische studies en het bepalen van een ADI. Daarnaast kunnen bevindingen bij proefdieren moeilijk te extrapoleren zijn naar de situatie bij de mens vanwege complexe specifieke verschillen in biochemische/farmacodynamische reguleringsmechanismen.

II.6.6.2.3.3. De blootstelling van consumenten aan residuen kan het best worden geraamd door de aan behandelingen gerelateerde overtollige inname van residuen uit levensmiddelen te vergelijken met de inname van de stof uit onbehandelde dieren (met natuurlijke achtergrondgehalten). Dit kan dan ook worden vergeleken met de endogene dagelijkse menselijke productie van de stof. Mogelijke soortspecifieke verschillen (analogen) worden besproken.

II.6.6.2.3.4. Deze benadering kan geschikt zijn voor hormonen en andere endogeen geproduceerde stoffen.

II.6.6.2.4. *Stoffen met beperkte biologische beschikbaarheid*

II.6.6.2.4.1. Voor stoffen die niet worden geabsorbeerd na orale inname, is de systemische blootstelling verwaarloosbaar (of zelfs non-existent). Voor dergelijke stoffen is het niet mogelijk een conventionele orale NO(A)EL of BMDL en een ADI vast te stellen. De risicobeoordeling voor dit soort stoffen is in de regel gebaseerd op het aantonen van de afwezigheid van orale biologische beschikbaarheid in geschikte modellen of, in voorkomend geval, op bewijs van de afbraak en/of inactivering ervan tijdens de spijsvertering (hetgeen waarschijnlijk met behulp van in-vitromodellen kan worden aangetoond). Bovendien worden voor dergelijke stoffen mogelijke plaatselijke effecten op het spijsverteringsstelsel (inclusief microbiologische effecten op de kolonisatiebarrière) onderzocht.

III. RESIDUOSSIER

III.1. In het algemeen is een volledig pakket aan residugegevens vereist. Als er geen gegevens zijn verstrekt voor standaard eindpunten, wordt dit grondig gemotiveerd.

III.2. **Gedetailleerde en kritische samenvatting**

III.2.1. Voor alle aanvragen is een gedetailleerde en kritische samenvatting van het residudossier vereist.

III.2.2. De gedetailleerde en kritische samenvatting:

- a) bevat een duidelijk standpunt over de deugdelijkheid van de gepresenteerde gegevens in het licht van de huidige wetenschappelijke kennis;
 - b) heeft een inleiding waarin het daadwerkelijke of voorgestelde gebruikspatroon van de onderzochte stof in de veehouderij wordt beschreven en een samenvatting van alle eventuele andere ervaringen met het gebruik ervan;
 - c) bevat een analyse van de mate waarin de betrokken stof lijkt op andere bekende stoffen, hetgeen van belang zou kunnen zijn voor de beoordeling;
 - d) voldoet aan alle standaard gegevensvereisten zoals vastgesteld in Uitvoeringsverordening (EU) 2017/12, bevat een kritische beoordeling van de beschikbare experimentele studies en een interpretatie van de resultaten;
 - e) omvat een wetenschappelijke motivering voor het eventueel weglaten van standaardstudies;
 - f) bevat een beschrijving van en toelichting bij de belangrijkste bevindingen van elke studie. De volgende onderwerpen worden besproken: de gebruikte diersoorten (soort, stam, geslacht, leeftijd, gewicht enz.), testomstandigheden (houderij, voeding enz.), tijdstippen en aantal dieren per tijdstip, productie van melk en eieren (indien van toepassing), monsterneming (steekproefgrootte, verzameling en opslag van de monsters), en gebruikte analysemethoden;
 - g) bevat een samenvatting en bespreking van relevante wetenschappelijke literatuur, met inbegrip van verslagen van beoordelingen door andere wetenschappelijke organen (zoals de EFSA of het JECFA). Als gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur worden gebruikt, wordt zo veel mogelijk voldaan aan alle vereisten zoals vermeld bij punt 5 van de algemene beginselen (I.5);
 - h) bevat informatie over de kwaliteit van de batches van de teststoffen die in de residustudies worden gebruikt. Alle eventuele verbanden tussen de resultaten en de kwaliteit van de teststoffen en/of de geneesmiddelen worden vermeld. Indien nodig wordt een kritische beoordeling verstrekt van de onzuiverheden in de werkzame stof, aangevuld met informatie over de mogelijke invloed daarvan op de farmacokinetica, het metabolisme, de kinetica van residuen en de analysemethoden voor de bepaling van residuen. Er wordt besproken wat de gevolgen kunnen zijn van mogelijke verschillen in chiraliteit, chemische vorm en onzuiverheidsprofiel tussen de bij de residustudies gebruikte stof en de vorm waarin de stof in de handel wordt gebracht;
 - i) bevat een bespreking van de mate waarin de ingediende studies de GLP naleven;
 - j) bevat een bespreking van mogelijke tekortkomingen in de opzet en uitvoering van de studies en de bijbehorende documentatie, onder verwijzing naar gepubliceerde richtsnoeren van het bureau en andere soortgelijke documenten. Eventuele afwijkingen van de toepasselijke richtsnoeren worden onder de aandacht gebracht en de gevolgen ervan worden besproken en wetenschappelijk onderbouwd;
 - k) bevat opmerkingen over het gebruik van proefdieren in de studies en over de vraag of de studies in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU zijn uitgevoerd;
 - l) motiveert het weglaten van bepaalde studies en bespreekt de eisen voor aanvullende studies;
 - m) omvat een afdeling met overwegingen inzake risicomanagement, waarin de in bijlage II beschreven kwesties aan de orde worden gesteld en de vaststelling van de voorgestelde MRL's wordt toegelicht.
- III.2.3. De bijlagen bij de gedetailleerde en kritische samenvatting bevatten:
- a) een lijst van referenties — alle referenties worden verzameld in een lijst die voldoet aan internationaal aanvaarde normen. De referenties zelf worden in het dossier opgenomen;
 - b) studieverslagen in tabelvorm — de studieverslagen bij de gedetailleerde en kritische samenvatting worden in de vorm van tabellen samengevat. Daarnaast wordt in het dossier een volledige reeks studieverslagen opgenomen.

III.3. **Metabolisme en kinetica van residuen in de doelsoorten**

- III.3.1. Gegevens over metabolisme en residuen zijn vereist voor de karakterisering van residuen in relevante levensmiddelen om het tijdsverloop van hun depletie tot een veilig niveau (meestal gebaseerd op de ADI) te tonen en de vaststelling van MRL's mogelijk te maken.
- III.3.2. De gegevens worden verstrekt in de vorm van een onderzoek naar de totale depletie van residuen, met kwantitatieve gegevens over de oorspronkelijke stof en de belangrijkste metaboliëten daarvan in de betrokken levensmiddelen, samen met de tijdgebonden ontwikkeling van de gehalten daarvan. In onderzoek naar het totale residugehalte worden gewoonlijk radioactief gemarkeerde geneesmiddelen gebruikt, maar ook gegevens afkomstig van studies zonder radioactieve markering kunnen worden verstrekt, voor zover van toepassing (bijvoorbeeld als bekend is dat de teststof niet wordt gemetaboliseerd). Vaak wordt ook een afzonderlijke studie van de depletie van het indicatorresidu verstrekt, die met behulp van ongemarkeerde geneesmiddelen is uitgevoerd en waarbij het tijdsverloop van de depletie van het indicatorresidu in de desbetreffende levensmiddelen is bijgehouden. Gegevens over het totale residugehalte en indicatorresiduen kunnen worden verstrekt in de vorm van een enkele studie met radioactieve markering die tevens gebruikmaakt van een naar behoren gevalideerde methode zonder radioactieve markering om de depletie van het indicatorresidu in kaart te brengen.
- III.3.3. Het testmateriaal bevat de zorgwekkende stof in een representatieve concentratie. Het wordt toegediend via de beoogde toedieningsroute van het product, in de hoogste beoogde dosering en voor de maximale duur van de behandeling of de tijd die nodig is om in eetbare weefsels de stationaire toestand te bereiken. Studies worden uitgevoerd bij dieren die representatief zijn voor de beoogde doelpopulaties.
- III.3.4. De richtsnoeren uit *VICH GL46: Studies ter beoordeling van het metabolisme en de kinetica van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in voedselproducerende dieren: metabolismeonderzoek voor het kwantificeren en identificeren van residuen* ⁽¹⁾ worden gevolgd om het tijdsverloop van de depletie van het totale residugehalte en de belangrijkste metaboliëten (kwantitatief) in kaart te brengen. Die studies worden in de regel uitgevoerd met radioactief gemarkeerde geneesmiddelen.
- III.3.5. De richtsnoeren uit *VICH GL49: Studies ter beoordeling van het metabolisme en de kinetica van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in voedselproducerende dieren: validering van analysemethoden die gebruikt worden in onderzoeken naar de depletie van residuen* ⁽²⁾ worden gevolgd om aan te tonen aan welke normen de analysemethode voldoet en om gegevens van aanvaardbare kwaliteit over de depletie van het indicatorresidu te verkrijgen.
- III.3.6. De specifieke richtsnoeren voor onderzoek naar stoffen bestemd voor gebruik in honingbijen uit *VICH GL56: Studies ter beoordeling van het metabolisme en de kinetica van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in voedselproducerende diersoorten: aanbevelingen voor de opzet van studies naar residuen in honing voor de vaststelling van MRL's en wachttijden* ⁽³⁾ worden gevolgd.
- III.3.7. De studie naar het totale residugehalte (gewoonlijk uitgevoerd met radioactief gemarkeerde geneesmiddelen) verstrekt informatie over:
- a) het tijdsverloop van de depletie van residuen in relevante levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren;
 - b) de identiteit van de belangrijkste bestanddelen van het totale residugehalte in de desbetreffende levensmiddelen;
 - c) de kwantitatieve relaties tussen de belangrijkste residucomponenten en het totale residugehalte.
- Deze gegevens worden gebruikt voor de vaststelling van het indicatorresidu en om voor elk van de desbetreffende levensmiddelen de verhouding te bepalen tussen het indicatorresidu en het totale residugehalte.

⁽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. Er wordt een geschikt indicatorresidu aangewezen. Het indicatorresidu kan de oorspronkelijke stof zijn, of een metaboliet of combinatie van metaboliëten daarvan. Het indicatorresidu heeft de volgende eigenschappen:
- a) de relatie tussen het indicatorresidu en het totale residugehalte in de onderzochte eetbare weefsels/levensmiddelen is bekend;
 - b) het indicatorresidu is geschikt om op het onderzochte tijdstip te kunnen testen op de aanwezigheid van residuen;
 - c) er is een praktische analysemethode beschikbaar om het indicatorresidu op het niveau van de MRL te kunnen meten.
- III.3.9. De verhouding indicatorresidu/totaal residugehalte beschrijft de relatie tussen het indicatorresidu en het totale residugehalte in elk van de betrokken levensmiddelen. Die verhouding kan van levensmiddel tot levensmiddel verschillen en moet, omdat zij in de tijd kan variëren, worden vastgesteld tot het tijdstip waarop de zorgwekkende residuen naar verwachting tot onder de ADI zijn gedaald. De verhouding indicatorresidu/totaal residugehalte wordt bij de berekening van de inname gebruikt om de potentiële blootstelling van consumenten aan de totale hoeveelheid residuen af te leiden uit gegevens over het indicatorresidu.
- III.3.10. Door de depletie van het totale residugehalte in de eetbare weefsels/levensmiddelen te volgen, wordt het tijdstip vastgesteld waarop de totale hoeveelheid residuen onder de ADI (of het voor gebruik beschikbare deel van de ADI) uitkomt. In elk weefsel/levensmiddel wordt het gehalte van het geselecteerde indicatorresidu op dit tijdstip als uitgangspunt genomen voor de vaststelling van de MRL.
- III.3.11. De informatie uit het metabolismeonderzoek moet ook een vergelijking mogelijk maken tussen de in de doelsoort en de in de proefdieren geproduceerde metaboliëten, om te waarborgen dat de belangrijkste residuen waaraan consumenten worden blootgesteld (d.w.z. de belangrijkste metaboliëten die in de doelsoort worden geproduceerd) in de toxiciteitsstudies met proefdieren afdoende zijn getest.
- III.3.12. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- III.4. **Gegevens over monitoring en blootstelling (indien van toepassing)**
- III.4.1. Gegevens over monitoring of over de blootstelling aan de farmacologisch werkzame stof zijn niet vereist. Als hierover echter gegevens beschikbaar zijn, kan dit in bepaalde gevallen belangrijke aanvullende informatie verschaffen, namelijk voor stoffen die al in de leefomgeving aanwezig zijn (hetzij van nature, hetzij als gevolg van het gebruik ervan in de veterinaire sector of in andere sectoren). Zulke gegevens kunnen nuttig zijn bij het bepalen van de achtergrondgehalten waaraan consumenten mogelijk reeds worden blootgesteld. Als dergelijke gegevens beschikbaar zijn, in de vorm van gepubliceerde resultaten van officiële toezichthoudende instanties op het gebied van residuen of als resultaten van academisch of ander onderzoek, worden deze verstrekt.
- III.5. **Analysemethode voor residuen**
- III.5.1. Een validatieverslag van de in de residustudie gebruikte analysemethode voor de kwantificatie van het indicatorresidu wordt verstrekt. In de validatie moet worden aangetoond dat de analysemethode voldoet aan de criteria voor de desbetreffende prestatiekenmerken. De specifieke richtsnoeren voor de validatie van analysemethoden in VICH GL49 worden gevolgd.
- III.5.2. Analysemethoden worden in ieder geval verstrekt voor de levensmiddelen en soorten waarvoor MRL's zijn aangevraagd.
- III.5.3. Als normen beschikbaar zijn, wordt dit bevestigd en contactgegevens worden verstrekt om indien nodig de uitwisseling van informatie mogelijk te maken tussen vertegenwoordigers van de EU, medewerkers van nationale referentielaboratoria en het bedrijf.
- III.5.4. Eventuele afwijkingen van de bovenstaande vereisten worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- III.5.5. De analysemethode wordt beoordeeld op overeenstemming met VICH GL49 en de aanvullende punten hierboven. Bovendien raadpleegt het bureau het Europees referentielaboratorium voor de controle van residuen van de desbetreffende stof over de geschiktheid van de beschikbare methoden en validatiegegevens.

- III.5.6. Nadat het bureau zijn advies heeft uitgebracht, mogen de validatiegegevens met andere referentielaboratoria op EU- en nationaal niveau worden uitgewisseld om de ontwikkeling van geschikte methoden door die autoriteiten te vergemakkelijken.
- III.6. **Mogelijke effecten op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt**
- III.6.1. De residubeoordeling omvat een beoordeling van de potentiële effecten van microbiologisch werkzame residuen op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt, met name in relatie tot de vervaardiging van zuivelproducten.
- III.6.2. De gegevens worden gebruikt voor de vaststelling van een residugehalte zonder effect op startculturen. Hiermee moet bij de vaststelling van MRL's rekening worden gehouden om te waarborgen dat de residuen in de desbetreffende levensmiddelen (d.w.z. melk) niet aanwezig zijn in concentraties die gevolgen hebben voor de startculturen voor zuivelproducten.
- III.6.3. Bij de te verrichten studies worden de richtsnoeren van het bureau voor de beoordeling van het effect van antimicrobiële stoffen voor startculturen voor zuivelproducten ⁽¹⁾ gevolgd.
- III.6.4. Eventuele afwijkingen van de vastgestelde richtsnoeren worden gemotiveerd en de gevolgen ervan worden besproken.
- III.6.5. Als er geen tests zijn uitgevoerd op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt, wordt het ontbreken van dergelijke gegevens wetenschappelijk gemotiveerd en worden de gevolgen van het ontbreken ervan besproken.
- III.7. **Onderzoeksresultaten van andere internationale wetenschappelijke organen of wetenschappelijke organen van de EU**
- III.7.1. Als er relevante residubeoordelingen van de stof zijn uitgevoerd door andere EU-organen of internationale wetenschappelijke instanties, waaronder de EFSA, het ECHA, het JECFA en JMPR, dan wordt dit vermeld, samen met de bereikte conclusies.

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

BIJLAGE II

Methodologische beginselen voor de aanbevelingen inzake risicomanagement zoals bedoeld in artikel 7 van Verordening (EG) nr. 470/2009

I. VASTSTELLING VAN MRL'S

I.1. Vaststelling van numerieke MRL's

I.1.1. Wanneer het in overeenstemming met deze verordening passend wordt geacht numerieke MRL's vast te stellen, worden MRL's routinematig aanbevolen voor de volgende eetbare weefsels:

- a) voor andere zoogdieren dan varkens: spier, vetweefsel, lever en nieren;
- b) voor varkens en pluimvee: spier, vet en huid in natuurlijke verhoudingen, lever en nieren;
- c) voor vis: spier en huid in natuurlijke verhoudingen;
- d) als de stof wordt voorgesteld voor gebruik in een melk-, eier- of honingproducerende soort, worden MRL's waar mogelijk aanbevolen voor respectievelijk melk, eieren en/of honing. Wat weefsels betreft, zijn de aanbevelingen voor MRL's in melk, eieren en honing gebaseerd op gegevens waaruit het depletieprofiel van residuen in deze producten blijkt. Als dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn, kan het noodzakelijk worden geacht een ongebruikt deel van de ADI te reserveren voor de toekomstige vaststelling van MRL's in deze producten (afdeling II.5).

I.1.2. Bij de vaststelling van MRL's wordt rekening gehouden met de volgende punten:

- a) de ADI (of in voorkomend geval een alternatieve grenswaarde) — met het niveau van de aanbevolen MRL's wordt gewaarborgd dat de blootstelling van consumenten aan de zorgwekkende residuen onder de ADI blijft;
- b) het voorgestelde indicatorresidu;
- c) de verhouding tussen het indicatorresidu en het totale residugehalte;
- d) de verdeling van residuen over eetbare weefsels — de voorgestelde MRL's voor de verschillende eetbare weefsels moeten een afspiegeling vormen van deze verdeling van residuen over die weefsels. In gevallen waarin residuen in een weefsel snel onder de bepaalbaarheidsgrens van de analysemethode uitkomen (het laagste gemeten gehalte van een analyt waarboven de analyt met een gegeven mate van nauwkeurigheid en precisie kan worden gedetermineerd), kunnen geen MRL's worden vastgesteld die een afspiegeling vormen van de verdeling van residuen over weefsels. Als dit het geval is, worden de MRL's vastgesteld op tweemaal de bepaalbaarheidsgrens om een MRL te verkrijgen voor gebruik bij het toezicht op residuen. Het weefsel dat voor de monitoring van residuen wordt geselecteerd, is waar mogelijk hetzelfde weefsel als dat waarin de MRL, met inachtneming van de verdeling van residuen over weefsels, is vastgesteld;
- e) de totale blootstelling van de consument aan residuen — hiervan moet op basis van de residugehalten in de depletiestudies, en met gebruikmaking van een standaard voedselpakket (zie hieronder) worden aangetoond dat zij onder de ADI ligt.

I.1.3. Bij de vaststelling van MRL's wordt ervan uitgegaan dat de consument een standaard voedselpakket van dierlijke producten per dag eet. De veiligheid voor de consument wordt gewaarborgd door het totale gehalte aan residuen in het standaard voedselpakket onder de ADI te houden.

Het standaard voedselpakket is samengesteld uit de in onderstaande tabel weergegeven hoeveelheden levensmiddelen:

Zoogdieren		Pluimvee		Vis		Bijen	
Spier	0,300 kg	Spier	0,300 kg	Spier en huid in natuurlijke verhoudingen	0,300 kg	Honing	0,020 kg
Vet	0,050 kg ⁽¹⁾	Vet en huid in natuurlijke verhoudingen	0,090 kg				

Zoogdieren		Pluimvee		Vis		Bijen	
Lever	0,100 kg	Lever	0,100 kg				
Nier	0,050 kg	Nier	0,010 kg				
Melk	1,500 kg	Eieren	0,100 kg				

(¹) Vet en huid in natuurlijke verhoudingen voor varkens.

- I.1.4. Met gebruikmaking van de gegevens over de depletie van residuen wordt de totale residulast in het standaard voedselpakket berekend op basis van de waargenomen residugehalten op elk tijdstip tijdens de depletiecurve van de residuen, zodat het tijdstip wordt vastgesteld waarop de totale residulast onder de ADI uitkomt. Als de volledige ADI beschikbaar is, worden die residugehalten — voor zover nodig naar boven afgerond (doorgaans tot de dichtstbijzijnde 50 µg/kg voor weefsels) — als potentiële MRL's beschouwd. Ook wordt aandacht besteed aan de factoren in de punten 1 tot en met 7 van afdeling II, en indien van toepassing (bijvoorbeeld als niet de volledige ADI beschikbaar is) wordt een later tijdstip op de depletiecurve van de residuen gebruikt als het tijdstip voor de vaststelling van de MRL's.
- I.1.5. Zodra de MRL-niveaus zijn vastgesteld, wordt een theoretische maximale dagelijkse inname (TMDI, Theoretical Maximum Daily Intake) van residuen berekend op basis van het standaard voedselpakket en ervan uitgaande dat residuen in alle levensmiddelen op het niveau van de voorgestelde MRL's aanwezig zijn. De TMDI wordt berekend door de blootstelling aan residuen uit alle verkregen weefsels met behulp van de volgende formule bij elkaar op te tellen:

$$\text{gehalte per eetbaar weefsel of product} = (\text{voorgestelde MRL voor weefsel of product} \times (\text{aantal keer} \text{ dagelijkse consumptie van het weefsel of product}) / (\text{gedeeld door}) \text{ verhouding tussen indicatorresidu en totaal residu in het weefsel of product.}$$

I.2. De classificatie „Geen MRL nodig”

- I.2.1. Een classificatie „Geen MRL nodig” kan worden aanbevolen wanneer duidelijk is dat het voor de bescherming van de consument niet nodig is numerieke MRL's vast te stellen. De blootstelling van de consument aan residuen moet altijd op een veilig niveau blijven (onder de ADI of een alternatieve grenswaarde) om een classificatie „Geen MRL nodig” aan te kunnen bevelen.
- I.2.2. Om in aanmerking te kunnen komen voor een classificatie als „Geen MRL nodig”, moet een stof voldoen aan een of meer van de onderstaande criteria. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat het voldoen aan een of meer van die criteria niet automatisch betekent dat de classificatie „Geen MRL nodig” wordt aanbevolen. De volgende specifieke kenmerken van elke afzonderlijke stof moeten volledig worden beoordeeld alvorens tot een conclusie te komen:
- stoffen van endogene oorsprong, met name wanneer de blootstelling aan residuen slechts een beperkt effect heeft op de totale blootstelling aan de stof;
 - stoffen die essentiële nutriënten of normale voedingsbestanddelen zijn bij mensen en dieren;
 - stoffen waarvoor geen farmacologische werkzaamheid is vastgesteld die als biologisch relevant wordt beschouwd;
 - stoffen waarvan is aangetoond dat zij een beperkt toxisch effect hebben na blootstelling via de orale route;
 - stoffen die niet of slecht worden opgenomen uit het maag-darmkanaal of uit de zones van plaatselijk gebruik (bijvoorbeeld de huid of de ogen);
 - stoffen die snel en op grote schaal worden gezuiverd of uitgescheiden;
 - stoffen waarvan is aangetoond dat zij niet leiden tot aantoonbare residuen in levensmiddelen afkomstig van behandelde dieren.
- I.2.3. In sommige gevallen kan een aanbeveling voor de classificatie „Geen MRL nodig” vergezeld gaan van een beperking van de manier waarop de stof mag worden gebruikt (zo kan bijvoorbeeld een beperking „alleen voor cutaan gebruik” worden aanbevolen wanneer duidelijk is dat cutaan gebruik niet zal leiden tot zorgwekkende residuen, maar de mogelijkheid van schadelijke residuen niet kan worden uitgesloten na toediening van de stof via een andere route).

II. BESCHIKBAARHEID VAN ALTERNATIEVE GENEESMIDDELEN EN ANDERE LEGITIEME FACTOREN

II.1. Beschikbaarheid van alternatieve geneesmiddelen

De overweging dat het gebruik van de stof noodzakelijk is om onnodig leed bij de doeldieren te voorkomen of om de veiligheid van de behandelaars te waarborgen, kan een relevante factor zijn wanneer praktische alternatieve behandelingen ontbreken. Dergelijke overwegingen kunnen rechtvaardigen dat een beperkt pakket aan gegevens wordt aanvaard, in overeenstemming met de aanbevelingen van het door het bureau uitgegeven document „*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*” ⁽¹⁾ („richtsnoer over gegevensvereisten bij onschadelijkheids- en residu-proeven voor geneesmiddelen bestemd voor minder frequente indicaties of voor gebruik in minder gangbare diersoorten/een beperkte markt”). Dezelfde factoren kunnen ook in aanmerking worden genomen als het gaat om de noodzaak MRL's vast te stellen op een niveau dat verenigbaar is met de ontwikkeling van producten met een redelijke wachttijd, zoals gedefinieerd in Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽²⁾.

II.2. Technologische aspecten van de levensmiddelen- en diervoederproductie

II.2.1. Voor zover relevant, wordt rekening gehouden met de mogelijkheid dat microbiologisch werkzame residuen een uitwerking hebben op micro-organismen die bij de industriële verwerking van levensmiddelen worden gebruikt, met name in relatie tot de vervaardiging van zuivelproducten.

II.2.2. Informatie over tests die in aanmerking wordt genomen om dit probleem aan te pakken, is opgenomen in afdeling III.6 van bijlage I.

II.2.3. De aanbevolen MRL's worden vastgesteld op niveaus die waarborgen dat de verwerking van levensmiddelen niet negatief wordt beïnvloed (bijvoorbeeld startculturen voor zuivelproducten).

II.3. Uitvoerbaarheid van controles

II.3.1. Voor een aantal stoffen waarvoor de vaststelling van numerieke MRL's niet praktisch uitvoerbaar is (bijvoorbeeld stoffen die van nature in dierlijke producten aanwezig zijn), wordt de praktische uitvoerbaarheid van de controle op residuen per geval bekeken. Dit wordt bepaald op basis van een beoordeling van de mogelijke risico's voor de consument.

II.3.2. Wanneer het in een bepaald weefsel (of in meerdere weefsels) langer kan duren voordat de residuen tot de aanbevolen MRL zijn afgebroken dan in andere, wordt aanbevolen om, als het hele karkas beschikbaar is, voor de monitoring van residuen die weefsels te selecteren waarin de depletie van residuen tot het niveau van de MRL het langzaamst verloopt, aangezien naleving van de MRL in dit weefsel automatisch inhoudt dat ook in andere weefsels aan de MRL's wordt voldaan. Dit is met name waarschijnlijk wanneer het residugehalte in een of meer weefsels op alle tijdstippen laag is gebleken en de aanbevolen MRL-waarden voor dit weefsel (of deze weefsels) dus gebaseerd zijn op de bepaalbaarheids grens van de analysemethode.

II.4. Gebruiksvoorwaarden en toepassing van de stoffen in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, goede praktijken bij het gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en biociden, kans op verkeerd of onrechtmatig gebruik en andere relevante factoren

II.4.1. Voor stoffen die worden aangeboden voor gebruik in soorten die melk of eieren produceren, moet de mogelijkheid worden overwogen om voor die voedingsmiddelen MRL's voor te stellen. Als het om veiligheidsredenen niet mogelijk is om MRL's in melk of eieren aan te bevelen, wordt aangegeven dat het gebruik van de stof moet worden beperkt tot dieren die geen melk of eieren voor menselijke consumptie produceren.

II.4.2. In voorkomend geval moet worden overwogen een beperking op het gebruik van de stof aan te bevelen. Als de verstrekte gegevens over residuen bijvoorbeeld alleen betrekking hebben op cutaan gebruik van de stof, en de vrees bestaat dat de residugehalten in levensmiddelen van dierlijke oorsprong aanzienlijk hoger zouden zijn als de stof via een andere route zou worden toegediend, moet worden overwogen aan te bevelen dat het gebruik van die stof tot cutaan gebruik moet worden beperkt.

II.4.3. Als de vaststelling van MRL's de kans op verkeerd of onrechtmatig gebruik van de stof kan verhogen (bijvoorbeeld met betrekking tot gebruik als groeibevorderaar), moet dit duidelijk worden vermeld. Op dezelfde wijze moet het ook worden vermeld als de vaststelling van MRL's de toepassing van goede praktijken kan bevorderen en verkeerd of onrechtmatig gebruik kan tegengaan.

⁽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⁾ Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (PB L 311 van 28.11.2001, blz. 1).

II.4.4. Wanneer er aanwijzingen zijn voor een specifiek punt van zorg met betrekking tot het gebruik van de farmacologisch werkzame stof, kunnen andere factoren per geval worden overwogen. Als algemeen beginsel geldt dat bij MRL-beoordelingen geen rekening wordt gehouden met de effecten van de verwerking van levensmiddelen (met name koken) op residuen. Als echter gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat de verwerking van levensmiddelen tot een verhoging van het gehalte aan zorgwekkende residuen kan leiden, moet rekening worden gehouden met de eventuele gevolgen voor de gezondheid van de consument.

II.5. Noodzaak om een deel van de ADI ongebruikt te laten

II.5.1. Aangezien het niet mogelijk is het toekomstige gebruik van een stof in andere soorten met zekerheid te voorspellen, en met het oog op het bevorderen van de beschikbaarheid van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, geldt als algemeen beginsel dat, tenzij voor alle levensmiddelen in het standaard voedselpakket MRL's zijn voorgesteld, een toereikend deel van de ADI ongebruikt moet blijven.

II.5.2. MRL-aanvragen hebben doorgaans betrekking op weefsels, maar er moet rekening worden gehouden met een potentieel toekomstig gebruik in melk, eieren en honing. In het algemeen wordt een deel van de ADI gereserveerd voor toekomstig gebruik en worden MRL's die de volledige ADI benutten slechts bij wijze van uitzondering aanvaard.

II.5.3. Wanneer de noodzaak wordt overwogen om een deel van de ADI ongebruikt te laten, moeten een aantal stofspecifieke factoren in aanmerking worden genomen, zoals:

- a) informatie over het vermoedelijke nut van de stof in andere soorten (bijvoorbeeld: indicatie in de oorspronkelijke soorten, werkingsmechanisme, bekende toxiciteit van de stof in verschillende soorten);
- b) fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens die kunnen wijzen op de mogelijke overbrenging van de stof naar melk, eieren of honing;
- c) de vraag of voor het voorgenomen gebruik van de stof MRL's nodig zijn die bijna de volledige ADI benutten, en eventuele bijzondere overwegingen (zoals zorgen met betrekking tot de beschikbaarheid) die het zouden rechtvaardigen MRL's aan te bevelen waarmee de mogelijkheden voor de toekomstige ontwikkeling van de stof worden beperkt;
- d) bestaande toepassingen van de stof in andere gebieden dan de diergeneeskunde, en de blootstelling van de consument die daarvan het gevolg zou kunnen zijn (aangegeven in afdeling II.6).

II.6. Blootstelling uit andere bronnen (gecombineerde blootstelling aan stoffen voor tweërlei gebruik)

II.6.1. Om ervoor te zorgen dat alle bronnen van blootstelling van de consument aan de stof in de overwegingen worden betrokken, moet rekening worden gehouden met alle bekende toepassingen van de stof en moet een raming worden gemaakt van de blootstelling van de consument als gevolg daarvan. Het niveau van de voorgestelde MRL's moet waarborgen dat de totale hoeveelheid residuen die naar verwachting uit alle bronnen wordt ingenomen, niet boven de ADI uitkomt.

II.6.2. Bij stoffen die ook als gewasbeschermingsmiddel worden gebruikt, geldt als algemeen richtsnoer dat 45 % van de ADI voor diergeneeskundig gebruik kan worden gereserveerd.

II.6.3. Als de bestaande toelating van het bestrijdingsmiddel dit toestaat en er voldoende gegevens beschikbaar zijn over de inname uit gebruik als gewasbeschermingsmiddel, kan mogelijk een groter deel aan diergeneeskundig gebruik worden toegewezen zonder dat de ADI wordt overschreden. Om het beschikbare deel van de ADI vast te stellen, wordt de goedgekeurde MRL voor het gewasbeschermingsmiddel in aanmerking genomen.

II.6.4. Omdat de methoden die worden gebruikt voor de vaststelling van MRL's in eetbare weefsels voor gewasbeschermingsmiddelen verschillen van die voor diergeneeskundig gebruik, moet bij het combineren van de geraamde blootstellingsrisico's uit de verschillende methoden de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen.

II.6.5. Voor stoffen voor tweërlei gebruik die als biocide in de veehouderij worden gebruikt, wordt het CVMP-richtsnoer betreffende risicokarakterisering en -beoordeling van de maximumwaarden voor residuen (MRL's) voor biociden⁽¹⁾ gevolgd.

II.6.6. Met betrekking tot toevoegingsmiddelen voor diervoeding wordt het repertorium van toevoegingsmiddelen voor diervoeding van de Europese Unie geraadpleegd om vast te stellen of de stof is toegelaten voor gebruik in diervoeding. Bij de beoordeling van dergelijke stoffen wordt de EFSA geraadpleegd.

⁽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. Residuen op de injectieplaats

- II.7.1. De MRL voor spierweefsel wordt vastgesteld op een niveau dat passend is voor het toezicht op residuen in spierweefsel dat niet afkomstig is van de injectieplaats, aangezien consumenten gewoonlijk dergelijk spierweefsel nuttigen en zelden spierweefsel afkomstig van de injectieplaats.
- II.7.2. Ook voor injecteerbare stoffen waarvoor een vergelijking van de depletie van residuen op de injectieplaats in vergelijking met de MRL voor spierweefsel zou leiden tot verlengde (buitensporige) wachttijden, wordt door het bureau een referentiewaarde voor residuen op de injectieplaats (ISRRV — Injection Site Residue Reference Value) vastgesteld. De ISRRV wordt vastgesteld op een niveau waarop wordt gewaarborgd dat, uitgaande van de waarschijnlijke wachttijd, de residuen in een standaard voedselpakket dat 300 g spierweefsel van de injectieplaats bevat, onder de ADI blijven.
- II.7.3. De ISRRV wordt niet bekendgemaakt in de bijlage bij Verordening (EU) nr. 37/2010; de waarde is alleen beschikbaar in het Europese openbare beoordelingsverslag voor MRL's (EPMAR — European Public MRL Assessment Report) en moet worden gebruikt bij het vaststellen van een wachttijd voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik.

III. OVERWEGINGEN BETREFFENDE DE MOGELIJKE EXTRAPOLATIE VAN MRL'S

- III.1. Bij beslissingen over de extrapolatie van MRL's worden de vereisten zoals vastgelegd in Verordening (EU) 2017/880 van de Commissie ⁽¹⁾ gevolgd.
- III.2. Als er gegevens beschikbaar zijn die nuttig kunnen zijn voor de overwegingen inzake extrapolatie, worden die ingediend als onderdeel van het dossier.

⁽¹⁾ Verordening (EU) 2017/880 van de Commissie van 23 mei 2017 tot vaststelling van voorschriften voor het toepassen van maximumwaarden voor residuen vastgesteld voor een farmacologisch werkzame stof in een bepaald levensmiddel op een ander levensmiddel dat afkomstig is van dezelfde diersoort, en het toepassen van maximumwaarden voor residuen, vastgesteld voor een farmacologisch werkzame stof in een of meer diersoorten op andere diersoorten, overeenkomstig Verordening (EG) nr. 470/2009 van het Europees Parlement en de Raad (PB L 135 van 24.5.2017, blz. 1).