

REGULAMENTO (UE) 2018/782 DA COMISSÃO**de 29 de maio de 2018****que estabelece os princípios metodológicos para a avaliação dos riscos e para as recomendações de gestão dos riscos referidas no Regulamento (CE) n.º 470/2009****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, que prevê procedimentos comunitários para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de substâncias farmacologicamente ativas nos alimentos de origem animal, que revoga o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho e que altera a Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 13.º, n.º 2, alínea a),

Considerando o seguinte:

- (1) O Regulamento (CE) n.º 470/2009 determina que, salvo nos casos em que seja aplicável o procedimento do *Codex Alimentarius*, qualquer substância farmacologicamente ativa destinada a ser utilizada na União em medicamentos veterinários para administração a animais produtores de géneros alimentícios está sujeita a um parecer da Agência Europeia de Medicamentos («Agência») sobre o limite máximo de resíduos (LMR) de substâncias farmacologicamente ativas usadas ou que se pretendam usar nos medicamentos veterinários. O parecer da Agência deve consistir numa avaliação científica dos riscos e em recomendações de gestão dos riscos.
- (2) O Regulamento (CE) n.º 470/2009 habilita a Comissão a adotar medidas que estabeleçam os princípios metodológicos para a avaliação dos riscos e as recomendações de gestão dos riscos no que se refere ao estabelecimento dos LMR das substâncias farmacologicamente ativas.
- (3) A fim de proporcionar certeza jurídica, clareza e previsibilidade em relação ao processo de estabelecimento dos LMR, é adequado que o presente regulamento estabeleça os critérios em função dos quais a Agência aprecia os pedidos.
- (4) Os princípios metodológicos para a avaliação dos riscos e as recomendações de gestão dos riscos devem destinar-se a assegurar um nível elevado de proteção da saúde humana, garantindo simultaneamente que a saúde humana, a saúde animal e o bem-estar dos animais não sejam prejudicados pela falta de disponibilidade de medicamentos veterinários adequados.
- (5) Atendendo aos requisitos constantes do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009, o presente regulamento deve conter as normas pormenorizadas dos princípios metodológicos para a parte do parecer da Agência relativa à avaliação científica dos riscos.
- (6) Atendendo aos requisitos constantes do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009, o presente regulamento deve conter as normas pormenorizadas dos princípios metodológicos para a parte do parecer da Agência relativa às recomendações de gestão dos riscos. Nas recomendações de gestão dos riscos, a Agência deve também considerar a disponibilidade de substâncias alternativas e outros fatores legítimos, tais como os aspetos tecnológicos da produção de géneros alimentícios e de alimentos para animais ou a viabilidade dos controlos. Assim, é adequado estabelecer regras aplicáveis a esse requisito.
- (7) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

*Artigo 1.º***Objeto**

1. O presente regulamento estabelece os princípios metodológicos para a avaliação científica dos riscos e as recomendações de gestão dos riscos referidas nos artigos 6.º e 7.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009 que a Agência deverá aplicar na elaboração dos seus pareceres sobre os LMR de substâncias farmacologicamente ativas que podem ser autorizadas nos alimentos de origem animal ao abrigo daquele regulamento.

⁽¹⁾ JO L 152 de 16.6.2009, p. 11.

2. Os princípios metodológicos para a avaliação científica dos riscos constam do anexo I.
3. Os princípios metodológicos para as recomendações de gestão dos riscos constam do anexo II.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, para além das definições constantes do Regulamento (CE) n.º 470/2009, aplicam-se as seguintes definições:

- por «metabolitos principais», entende-se os metabolitos que representam 100 µg/kg ou mais, ou 10 % ou mais, do resíduo total numa amostra colhida na espécie animal-alvo no estudo de metabolismo,
- por «resíduo marcador», entende-se um resíduo cuja concentração tem uma relação conhecida com a concentração do resíduo total num tecido comestível,
- por «culturas iniciadoras de produtos lácteos», entende-se culturas preparadas de microrganismos utilizados no fabrico de uma variedade de produtos lácteos, incluindo manteiga, queijo, iogurte e leite fermentado.

Artigo 3.º

Entrada em vigor

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 29 de maio de 2018.

Pela Comissão
O Presidente
Jean-Claude JUNCKER

ANEXO I

Princípios metodológicos para a avaliação científica dos riscos a que se refere o artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009

- I. PRINCÍPIOS GERAIS
- I.1. Os ensaios de segurança e de resíduos para o estabelecimento de limites máximos de resíduos (LMR) devem realizar-se em conformidade com as disposições relativas às Boas Práticas de Laboratório (BPL) estabelecidas na Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾.
- Se estiverem disponíveis dados que não tenham sido produzidos no respeito das BPL, deverá analisar-se o potencial impacto desta circunstância.
- I.2. A utilização de animais para fins experimentais nos ensaios de segurança e de resíduos deve cumprir o disposto na Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾.
- I.3. A documentação apresentada em relação aos ensaios de segurança e de resíduos deve referir qual o laboratório em que o trabalho foi efetuado e deve estar assinada e datada. Não podem ser aceites como documentação válida os resumos de quaisquer estudos que não estejam acompanhados dos dados em bruto.
- Os relatórios dos ensaios devem indicar claramente a conceção, os métodos e a realização dos estudos, o nome e as qualificações do investigador, assim como o local e o período de tempo durante o qual o estudo decorreu. As técnicas experimentais devem ser descritas com o pormenor necessário para permitir a sua reprodução e o investigador deve estabelecer a respetiva validade. Todas as abreviaturas e códigos devem estar explicitados numa legenda, independentemente de serem ou não internacionalmente aceites.
- I.4. Sempre que aplicável, todos os resultados observados dos estudos apresentados devem ser avaliados através de um método estatístico adequado e devem ser discutidos em conjugação com os outros estudos disponíveis. Os resultados de todos os estudos devem ser apresentados de uma forma que facilite a sua análise.
- I.5. Os relatórios de ensaio devem incluir as seguintes informações (quando aplicável):
- Identificação química da substância farmacologicamente ativa do ensaio, incluindo a razão dos isómeros e os enantiómeros, se for caso disso;
 - Pureza da substância de ensaio;
 - Formulação do medicamento administrado e método de preparação das doses;
 - Estabilidade, incluindo a estabilidade no veículo e nos alimentos para animais, quando for esta a via de administração;
 - Modo de administração da dose [dose (expressa em mg/kg de peso corporal), frequência da dosagem e duração do tratamento];
 - Se a substância de ensaio não for administrada através da alimentação nem da água de abeberamento: características do veículo, incluindo as características toxicológicas;
 - Espécie, estirpe e origem dos animais experimentais usados, utilização de animais indemnes de agentes patogénicos específicos, sexo dos animais tratados, idade dos animais no início do tratamento, número de animais tratados;
 - Níveis de dose e via e frequência de administração (com dosagem em mg/kg de peso corporal/dia), período de ensaio, parâmetros seguidos, frequência das observações; condições de criação de animais, incluindo as condições ambientais, consumo de água e alimentos (especialmente no caso dos medicamentos administrados na água de abeberamento e/ou nos alimentos);
 - Pontos temporais de amostragem;
 - Descrição dos sinais tóxicos com a inclusão do momento do surgimento, grau e duração (para os ensaios de segurança), sempre que adequado;

⁽¹⁾ Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de fevereiro de 2004, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas (JO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2010, relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos (JO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

- k) Resultados das observações clínicas, da autópsia macroscópica, da histopatologia e de todos os restantes parâmetros investigados (para os ensaios de segurança), sempre que adequado;
 - l) Se for caso disso, uma estimativa do nível sem efeitos (adversos) observáveis (NO(A)EL) ou do nível mínimo com efeitos (adversos) observáveis (LO(A)EL) ou do limite inferior da dose de referência (BMDL) (para os ensaios de segurança);
 - m) Peso dos animais tratados;
 - n) Produção de leite e ovos (se aplicável);
 - o) Atividade específica e radiopureza das substâncias marcadas (para os ensaios de resíduos);
 - p) Colheita de amostras, dimensão da amostra e armazenagem das amostras;
 - q) Métodos analíticos: descrição completa do procedimento, incluindo a preparação das amostras analíticas, instrumentação e dados derivados de padrões, tecidos de controlo, tecidos fortificados e tecidos que contêm resíduos reais; devem fornecer-se dados de validação para o método analítico, incluindo o limite de deteção, o limite de quantificação, a linearidade na gama relevante de concentrações e perto dela, a estabilidade, o rigor, a precisão e a suscetibilidade às interferências;
 - r) Dados em bruto de todos os resultados dos ensaios, incluindo os dos resultados analíticos usados para determinar os resíduos nos tecidos ou produtos comestíveis, métodos de cálculo.
- I.6. As substâncias biológicas diferentes das identificadas no artigo 1.º, n.º 2, alínea a), do Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾ devem ser:
- a) Sujeitas a um LMR normal se a substância biológica for semelhante a uma substância química, na medida em que poderia ser produzida por síntese química e, por isso, suscita uma preocupação semelhante à das substâncias químicas e pode esperar-se que produza resíduos da mesma forma que as substâncias químicas (por exemplo, citocinas, hormonas);
 - b) Avaliadas caso a caso, se a substância biológica não for semelhante a uma substância química, na medida em que é mais complexa do que as substâncias farmacologicamente ativas produzidas por síntese química e, por isso, pode conter tipos químicos múltiplos cujos resíduos podem ser, geralmente, células, aminoácidos, lípidos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos e seus produtos de degradação.
- I.7. Para as substâncias biológicas não semelhantes a substâncias químicas, deve exigir-se um relatório que descreve a base científica para a necessidade, ou não, de uma avaliação completa em termos de LMR, em conjunto com as seguintes informações:
- a) A natureza da substância biológica (por exemplo, célula, tecido, organismo vivo ou morto) e uma comparação com substâncias biológicas similares às quais se sabe que os consumidores estão habitualmente expostos;
 - b) Uma descrição do mecanismo de ação subjacente ao efeito terapêutico da substância e, se disponível, informações sobre a sua potência;
 - c) O destino da substância no animal tratado (ou seja, se está biodisponível, se se esperam resíduos nos produtos alimentares);
 - d) Qualquer atividade que a substância possa ter no sistema digestivo humano (se os resíduos estão inativos ou se produzem efeitos a nível local);
 - e) A disponibilidade sistémica dos resíduos após a ingestão dos resíduos pelos consumidores, juntamente com uma estimativa do pior cenário de exposição do consumidor.
- As informações acima referidas devem ser avaliadas em conformidade com as orientações publicadas pela Agência Europeia de Medicamentos («Agência») a fim de determinar se é necessária uma avaliação dos LMR. A Agência deve publicar uma lista das substâncias biológicas em relação às quais se conclua que não é necessário efetuar uma avaliação dos LMR.

⁽¹⁾ Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, que prevê procedimentos comunitários para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de substâncias farmacologicamente ativas nos alimentos de origem animal, que revoga o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho e que altera a Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 152 de 16.6.2009, p. 11).

- I.8. Determinados aspetos dos dados a apresentar em apoio de um pedido de LMR para uma substância para utilização em espécies menores ou para utilizações menores podem ser reduzidos em comparação com os requisitos aplicáveis a uma substância que não se insere nesta categoria. A avaliação deve ser efetuada com base nos requisitos de dados estabelecidos no documento da Agência intitulado *Orientações sobre os requisitos em matéria de dados de segurança e relativos a resíduos para os medicamentos veterinários destinados a espécies menores ou para utilizações menores (MUMS)/mercado limitado* ⁽¹⁾.
- I.9. Os princípios gerais para a derivação de LMR para substâncias biocidas utilizadas na criação animal estabelecidos no artigo 10.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009 devem ser os mesmos que para os medicamentos veterinários.
- II. PROCESSO RELATIVO À SEGURANÇA
- II.1. Para a avaliação dos LMR relativos a substâncias que não tenham anteriormente sido usadas em espécies destinadas à produção de alimentos, é exigido um pacote completo de dados de segurança tal como se descreve na presente secção.
- II.2. Se estiverem disponíveis dados da literatura relevantes e de elevada qualidade em que estão descritos todos os pormenores do estudo, pode ser possível ter por base essas informações em vez de um relatório de estudo completo encomendado pelo requerente.
- II.3. Se não forem fornecidos dados relativos aos parâmetros padrão, é exigida uma justificação exaustiva.
- II.4. **Resumo pormenorizado e crítico**
- II.4.1. É necessário um resumo pormenorizado e crítico do processo relativo à segurança.
- II.4.2. O resumo pormenorizado e crítico deve:
- Incluir uma posição clara sobre a adequação dos dados apresentados, à luz dos conhecimentos científicos atuais;
 - Ter uma introdução que descreve o padrão de utilização real ou proposto da substância em causa na criação animal e um resumo de qualquer outra experiência da sua utilização;
 - Considerar em que medida a substância em questão apresenta semelhanças com outras substâncias conhecidas que possam ser pertinentes para a avaliação;
 - Abranger todos os requisitos em matéria de dados normalizados, tal como estabelecido no Regulamento de Execução (UE) 2017/12 da Comissão ⁽²⁾, proporcionar uma avaliação crítica dos estudos experimentais disponíveis e uma interpretação dos resultados;
 - Fornecer uma justificação científica para a omissão de quaisquer estudos que estejam descritos na presente secção;
 - Discutir os requisitos para estudos adicionais;
 - Fornecer uma descrição e explicação das principais constatações para cada estudo. Devem discutir-se os seguintes aspetos: a espécie animal utilizada, o número de animais usados, a ou as vias de administração, a ou as dosagens, a duração do tratamento, a exposição alcançada, a relação dose-resposta, a natureza dos efeitos adversos (o seu aparecimento e duração, a sua dependência da dose e reversibilidade, e quaisquer diferenças relacionadas com a espécie ou o sexo), as relações estrutura-atividade relevantes conhecidas, bem como a relevância das constatações para os consumidores humanos;
 - Apresentar uma justificação para o NO(A)EL, LO(A)EL ou BMDL proposto para cada estudo;
 - Resumir e discutir a literatura científica relevante, incluindo relatórios de avaliações efetuadas por outros organismos científicos (tais como a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), a Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA) e o Comité Misto FAO-OMS de Peritos em Aditivos Alimentares (JECFA). Se forem usadas referências pormenorizadas à literatura científica publicada, devem respeitar-se, na medida do possível, todos os requisitos estabelecidos no ponto I.5;

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

⁽²⁾ Regulamento de Execução (UE) 2017/12 da Comissão, de 6 de janeiro de 2017, relativo à forma e ao conteúdo dos pedidos de estabelecimento de limites máximos de resíduos em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 4 de 7.1.2017, p. 1).

- j) Incluir informações sobre a qualidade dos lotes das substâncias de ensaio usadas nos estudos de segurança. Deve indicar-se qualquer associação entre as constatações e a qualidade das substâncias de ensaio e/ou os medicamentos. Sempre que necessário, deve apresentar-se uma avaliação crítica das impurezas presentes no ingrediente ativo bem como informações sobre os seus potenciais efeitos biológicos. Devem ser discutidas as implicações de quaisquer diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impurezas entre a substância utilizada nos estudos de segurança e a forma a comercializar;
 - k) Discutir o estatuto em termos de BPL dos estudos apresentados;
 - l) Discutir as eventuais deficiências na conceção e na realização dos estudos e na respetiva documentação, fazendo referência às orientações publicadas da Agência e a outras orientações. Quaisquer desvios às orientações aplicáveis devem ser destacados e o impacto do desvio deve ser discutido e cientificamente justificado;
 - m) Comentar a utilização de animais experimentais nos estudos e se os estudos foram realizados em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE;
 - n) Fornecer uma justificação para a seleção de NO(A)EL ou de BMDL críticos e a derivação da dose diária admissível (DDA), justificando a seleção dos fatores de incerteza. Se não for proposta uma DDA, ou se for selecionado um valor toxicológico de referência alternativo, tal deve ser devidamente justificado.
- II.4.3. Os anexos do resumo pormenorizado e crítico devem incluir:
- a) Uma lista de referências - a lista de todas as referências deve ser fornecida em conformidade com as normas aceites a nível internacional. As próprias referências devem ser incluídas no dossiê;
 - b) Relatórios tabulares de estudos - tabelas com resumos de relatórios de estudos. Além disso, deve incluir-se no dossiê um conjunto completo de relatórios de estudos.
- II.5. **Identificação precisa da substância a que o pedido se refere**
- II.5.1. Os dados devem demonstrar que a substância foi identificada e caracterizada com precisão a fim de assegurar que a substância utilizada nos estudos de segurança reflete a substância a utilizar na prática.
- II.5.2. Os lotes utilizados nos estudos de segurança devem ser identificados e devem fornecer-se especificações adequadas, incluindo a pureza (concentrações das impurezas), razões de isómeros e enantiómeros, solubilidade e quaisquer outros fatores que possam afetar a sua atividade.
- II.5.3. As informações sobre as propriedades químicas e físico-químicas da substância podem permitir a identificação e/ou a abordagem de situações preocupantes, com base nas propriedades conhecidas de substâncias com propriedades químicas e físico-químicas semelhantes.
- II.6. **Farmacologia**
- II.6.1. *Farmacodinâmica*
- II.6.1.1. Os dados dos estudos de farmacodinâmica destinam-se a permitir a identificação e caracterização do modo/mecanismos de ação em que assentam os efeitos terapêuticos pretendidos, bem como dos efeitos adversos/colaterais subjacentes. Estes estudos devem ser concebidos caso a caso, tendo em conta a informação disponível no que diz respeito às ações farmacológicas prováveis da substância.
- II.6.1.2. Deve dedicar-se uma atenção especial aos efeitos farmacodinâmicos da substância que podem ocorrer com doses inferiores às necessárias para produzir efeitos toxicológicos, tendo ainda em conta a necessidade de derivação de uma DDA farmacológica.
- II.6.1.3. Os estudos relevantes para o estabelecimento de uma DDA farmacológica devem identificar ou caracterizar o modo de ação, a relação dose-resposta e identificar um NOEL ou um BMDL, sempre que possível, e devem ser usados como ponto de partida a partir do qual é derivada a DDA farmacológica. Quando existirem dados adequados de estudos com seres humanos (por exemplo, para substâncias com um historial de utilização em medicina humana), normalmente serão estes os mais úteis na identificação de um NOEL ou BMDL farmacológico. Devem seguir-se as diretrizes publicadas pela Agência relativas ao estabelecimento da DDA farmacológica ⁽¹⁾.

(¹) Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (Abordagem para o estabelecimento de uma dose diária admissível farmacológica) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Os dados relativos aos efeitos farmacodinâmicos de uma substância devem:
- Permitir identificar/caracterizar o modo/mecanismo de ação da substância;
 - Permitir a caracterização da relação dose-resposta para os parâmetros farmacológicos relevantes;
 - Proporcionar informações sobre os potenciais efeitos tóxicos da substância com base no conhecimento dos efeitos conhecidos de outras substâncias com propriedades farmacodinâmicas semelhantes;
 - Ajudar a compreender os mecanismos subjacentes aos efeitos adversos observados nos estudos toxicológicos;
 - Fornecer, em determinados casos, informações sobre a relevância para os humanos dos efeitos observados nos animais de laboratório.
- II.6.1.5. Se não forem fornecidos dados farmacodinâmicos, a sua ausência deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- II.6.1.6. Se não for derivada uma DDA farmacológica, a sua ausência deve ser justificada cientificamente.
- II.6.2. *Farmacocinética*
- II.6.2.1. As investigações farmacocinéticas devem fornecer informações sobre a absorção da substância, a sua distribuição e persistência nos tecidos, o seu metabolismo e excreção. A via oral deve ser a principal via de administração nos estudos farmacocinéticos, pois esta é a via pela qual os consumidores estão expostos.
- II.6.2.2. Os metabolitos produzidos nas espécies de animais de laboratório devem ser comparados com os que se observam nas espécies-alvo, de acordo com as orientações da *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (Cooperação internacional para a harmonização dos requisitos técnicos para o registo dos medicamentos veterinários) (VICH) – VICH GL47: *Estudos para avaliar o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos: estudos comparativos de metabolismo em animais de laboratório* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Os dados farmacocinéticos obtidos em estudos com animais de laboratório devem ser utilizados para modelizar o destino da substância ingerida pelos seres humanos.
- II.6.2.4. Os dados farmacocinéticos obtidos com animais de laboratório devem ser igualmente utilizados para determinar se os metabolitos que os consumidores ingerem com os produtos alimentares derivados de animais são também produzidos nos animais de laboratório utilizados nos ensaios de segurança. Tal é necessário para determinar a relevância dos efeitos toxicológicos e dos NO(A)EL ou BMDL obtidos nos estudos toxicológicos. Se os animais de laboratório produzirem os mesmos metabolitos que os produzidos pelo animal produtor de alimentos, os animais de laboratório devem ser considerados como tendo sido autoexpostos aos metabolitos que os humanos consumiriam. Regra geral, considera-se que isto é uma prova de que a segurança dos metabolitos foi adequadamente avaliada nos estudos toxicológicos. Se os metabolitos produzidos pelas espécies-alvo não forem produzidos nos estudos em animais de laboratório, pode ser necessário realizar estudos de segurança utilizando o(s) principal(is) metabolito(s) produzido(s) no animal-alvo.
- II.6.2.5. Os dados farmacocinéticos podem também ajudar a explicar resultados invulgares obtidos em estudos de toxicidade, como uma aparente ausência da resposta à dosagem, quando o medicamento não é bem absorvido.
- II.6.3. *Toxicologia*
- II.6.3.1. Princípios gerais
- II.6.3.1.1. Os estudos em animais devem ser realizados pela via oral, dado que esta será a via de exposição do consumidor.
- II.6.3.1.2. Os estudos em animais devem ser realizados em estirpes estabelecidas de animais de laboratório para os quais estão disponíveis dados históricos. Cada substância deve ser testada na espécie e estirpe de animais que constitui o melhor modelo para os seus efeitos nos seres humanos.

⁽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. A substância a testar deve ser a substância ativa. No entanto, se os resíduos nos alimentos derivados de animais tratados contiverem quantidades significativas de um metabolito que não é produzido nos animais de laboratório, pode ser necessário avaliar separadamente a toxicidade do metabolito.
- II.6.3.1.4. Deve seguir-se a orientação VICH GL33: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: abordagem geral para os ensaios* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Toxicidade por dose única, quando disponível
- II.6.3.2.1. Podem ter sido realizados estudos de toxicidade aguda por razões diferentes da avaliação da segurança dos consumidores (por exemplo, para a avaliação da segurança dos utilizadores de um produto) ou esses estudos podem constar de literatura publicada. Os relatórios desses eventuais estudos devem ser apresentados como parte do processo relativo à segurança.
- II.6.3.2.2. Se estiverem disponíveis, devem apresentar-se os dados de toxicidade aguda que possam contribuir para o quadro geral sobre o perfil toxicológico da substância e possam destacar os efeitos a pesquisar em estudos de mais longo prazo.
- II.6.3.3. Toxicidade por dose repetida
- II.6.3.3.1. *Ensaio de toxicidade oral por dose repetida (90 dias)*
- II.6.3.3.1.1. Devem fornecer-se dados de estudos de toxicidade oral por dose repetida (90 dias) para uma espécie roedora e uma espécie não roedora, juntamente com os motivos da escolha das espécies, considerando todos os conhecimentos disponíveis sobre o metabolismo da substância em animais e seres humanos.
- II.6.3.3.1.2. Os dados dos ensaios de toxicidade oral por dose repetida devem:
- Permitir a avaliação das alterações funcionais e morfológicas devidas à administração repetida da(s) substância(s) em estudo e do modo como estas alterações se relacionam com a dose;
 - Permitir o estabelecimento de um NO(A)EL, um LO(A)EL ou um BMDL;
 - Prestar informações sobre a escolha dos níveis de dose para os estudos crónicos, bem como a escolha da espécie mais adequada para os estudos crónicos.
- II.6.3.3.1.3. No documento VICH GL31: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: ensaios de toxicidade por dose repetida (90 dias)* ⁽²⁾ constam orientações sobre a conceção dos estudos de dose repetida (90 dias) que devem ser seguidas. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- II.6.3.3.1.4. A ausência de estudos de toxicidade oral por dose repetida (90 dias) em roedores e/ou não roedores deve também ser cientificamente justificada e o impacto da sua ausência deve ser discutido.
- II.6.3.3.2. *Ensaio de toxicidade por dose repetida (crónica)*
- II.6.3.3.2.1. Os ensaios de toxicidade crónica devem efetuar-se em pelo menos uma espécie. Deverá ser a espécie mais adequada, escolhida com base em todos os dados científicos disponíveis, incluindo os resultados dos estudos de 90 dias, sendo o rato a espécie por defeito.
- II.6.3.3.2.2. Os dados dos estudos de toxicidade oral crónica devem permitir efetuar:
- A avaliação das alterações funcionais e morfológicas devidas à administração repetida da(s) substância(s) em estudo e do modo como estas alterações se relacionam com a dose;
 - O estabelecimento de um NO(A)EL, um LO(A)EL ou um BMDL.

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

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

- II.6.3.3.2.3. No documento VICH GL37: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: ensaios de toxicidade por dose repetida (crónica)* ⁽¹⁾ constam orientações sobre a conceção dos estudos de dose repetida (crónica) que devem ser seguidas. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- II.6.3.3.2.4. Se não for fornecido um estudo de toxicidade oral por dose repetida (crónica), a sua ausência deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- II.6.3.4. Tolerância nas espécies-alvo, quando disponível
- II.6.3.4.1. Para a avaliação da segurança dos consumidores, não são exigidos dados relativos à tolerância nas espécies-alvo. No entanto, quando tiverem sido gerados dados relevantes ou os mesmos constarem de literatura publicada, devem ser apresentados como parte do processo relativo à segurança.
- II.6.3.4.2. Se estiverem disponíveis, devem apresentar-se os dados de tolerância nas espécies-alvo que possam contribuir para o quadro geral sobre o perfil toxicológico da substância e possam destacar os efeitos a pesquisar em estudos de toxicidade.
- II.6.3.5. Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento
- II.6.3.5.1. *Estudo dos efeitos na reprodução*
- II.6.3.5.1.1. Deve efetuar-se um ensaio para a toxicidade geral para a função reprodutora em pelo menos uma espécie, sendo o rato a espécie por defeito. Deve usar-se a via oral de administração.
- II.6.3.5.1.2. Os ensaios dos efeitos sobre a reprodução devem ter por objetivo identificar e caracterizar os efeitos adversos da substância de ensaio no desempenho reprodutivo de adultos expostos assim como no desenvolvimento normal da sua progenitura.
- II.6.3.5.1.3. Os ensaios devem identificar os potenciais efeitos sobre o desempenho reprodutivo de machos e fêmeas, como a função gonadal, o ciclo do estro, o comportamento de acasalamento, a conceção, a parturição, a lactação e o desmame, bem como sobre o crescimento e o desenvolvimento dos descendentes. Estes estudos podem também fornecer informações acerca de efeitos adversos para o desenvolvimento, como a teratogénese.
- II.6.3.5.1.4. Se os indícios sugerirem a ocorrência de efeitos sobre o desenvolvimento do sistema nervoso central, podem ser necessárias investigações específicas de tais efeitos, por exemplo mediante a avaliação dos resultados de outros ensaios (ver a secção II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Os dados devem permitir o estabelecimento de um NO(A)EL, um LO(A)EL ou um BMDL.
- II.6.3.5.1.6. No documento VICH GL22: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: toxicidade para a função reprodutora* ⁽²⁾ constam orientações sobre a conceção dos estudos de toxicidade para a função reprodutora que devem ser seguidas. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- II.6.3.5.1.7. Se não for fornecido um estudo de toxicidade para a função reprodutora, a sua ausência deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- II.6.3.5.2. *Estudo da toxicidade para o desenvolvimento*
- II.6.3.5.2.1. O objetivo dos estudos de toxicidade para o desenvolvimento é o de detetar quaisquer efeitos adversos para a fêmea grávida e o desenvolvimento do embrião e do feto em consequência da exposição, desde a implantação e durante todo o período de gestação. Tais efeitos podem incluir o aumento da toxicidade nas fêmeas grávidas, a morte do feto/embrião, a alteração do crescimento fetal e malformações e anomalias estruturais no feto.
- II.6.3.5.2.2. Se o estudo no rato fornecer provas claras de teratogenicidade, não é necessário um estudo numa segunda espécie, exceto se um exame de todos os estudos principais indicar que a DDA se basearia no estudo de teratogenicidade no rato. Se não se observarem provas de teratogenicidade no rato ou os resultados forem ambíguos, espera-se que se façam ensaios numa segunda espécie (normalmente o coelho).

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

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

- II.6.3.5.2.3. No documento VICH GL32: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: ensaios de toxicidade para o desenvolvimento* ⁽¹⁾ constam orientações para a abordagem dos ensaios de toxicidade para o desenvolvimento. A abordagem apresentada é faseada, com ensaios inicialmente numa única espécie (rato). Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- II.6.3.5.2.4. Os estudos devem usar a via de administração oral.
- II.6.3.5.2.5. Os dados devem permitir o estabelecimento de um NO(A)EL, um LO(A)EL ou um BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Se não for fornecido um estudo de toxicidade para o desenvolvimento, a sua ausência deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- II.6.3.6. Genotoxicidade
- II.6.3.6.1. Na maioria dos casos, a substância a testar deve ser apenas o composto parental. No entanto, nalguns casos poderá ser necessário testar igualmente um ou vários dos principais metabolitos separadamente. Seria este o caso se um metabolito principal produzido na espécie-alvo não fosse produzido na espécie de animais de laboratório.
- II.6.3.6.2. No documento VICH GL23: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: ensaios de genotoxicidade* ⁽²⁾ identifica-se uma bateria de ensaios normalizados recomendados para abordar o potencial genotóxico de uma substância. A bateria de ensaios normalizados inclui ensaios destinados a detetar efeitos mutagénicos, clastogénicos e aneugénicos. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- II.6.3.6.3. Os resultados dos ensaios de genotoxicidade devem ser usados para avaliar se uma substância é suscetível de causar danos genéticos que possam ser transferidos de uma célula progenitora para as suas células filhas, através de efeitos quer diretos quer indiretos sobre o ácido desoxirribonucleico (ADN).
- II.6.3.6.4. A exposição a determinadas substâncias genotóxicas está notoriamente associada à carcinogénese e, conseqüentemente, deve considerar-se que resultados claramente positivos nos ensaios de genotoxicidade indicam que a substância pode ser cancerígena. Além disso, dado que se sabe que as mutações em células germinativas estão associadas a doenças, deve considerar-se que resultados claramente positivos nos ensaios de genotoxicidade indicam que a substância pode provocar doenças hereditárias (toxicidade para a função reprodutora).
- II.6.3.6.5. A utilização deliberada de substâncias genotóxicas que interagem diretamente com o ADN não é aceite nos medicamentos para animais produtores de géneros alimentícios.
- II.6.3.6.6. Os resultados dos ensaios de genotoxicidade devem contribuir para a avaliação da necessidade de dados de carcinogenicidade. Outros fatores que devem ser tidos em conta para determinar a necessidade de dados de carcinogenicidade são a existência de alertas estruturais relevantes e a constatação de ocorrências pré-neoplásicas em ensaios de toxicidade por dose repetida.
- II.6.3.6.7. Uma substância que induz claramente resultados positivos em ensaios de genotoxicidade só pode ser aceite para utilização em animais produtores de alimentos se se demonstrar que as constatações de genotoxicidade não são relevantes para o consumidor. Os resultados de estudos de carcinogenicidade que demonstrem a ausência de neoplasia podem fazer parte dessa demonstração. São igualmente necessários dados mecanísticos para demonstrar que o mecanismo subjacente à genotoxicidade observada não é relevante para o consumidor.
- II.6.3.6.8. Na ausência de dados que demonstrem que a genotoxicidade observada não é relevante para o consumidor, a existência de resultados claramente positivos deve levar a concluir que não se pode estabelecer uma DDA e que a substância não é adequada para utilização em espécies produtoras de alimentos.
- II.6.3.6.9. Resultados claramente negativos numa bateria de ensaios normalizados de genotoxicidade devem conduzir à conclusão de que a substância não é genotóxica.
- II.6.3.6.10. Se se observarem resultados ambíguos nos ensaios de genotoxicidade, deve considerar-se a necessidade de realizar ensaios suplementares à luz da suficiência global da prova oferecida pelos dados disponíveis.

⁽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. Em geral, considera-se que a genotoxicidade dos principais metabolitos está a ser adequadamente abordada através de estudos realizados com a substância parental. No entanto, se um metabolito principal for produzido na espécie-alvo mas não na espécie de animais de laboratório, pode não ser possível tirar conclusões acerca da genotoxicidade dos resíduos sem dados adicionais gerados com o metabolito relevante.
- II.6.3.6.12. Em princípio, a identificação dos metabolitos secundários não é exigida.
- II.6.3.6.13. Os metabolitos secundários são os que estão presentes em níveis inferiores a 100 µg/kg, ou que representam menos de 10 % do total de resíduos, tal como descrito em VICH GL46: *Estudos para avaliar o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos: estudo de metabolismo para determinar a quantidade e identificar a natureza dos resíduos* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Se a estrutura de um metabolito secundário for conhecida ou se puderem formular hipóteses sobre a mesma, e se o metabolito interagir diretamente com o ADN ou se esperar que tal possa acontecer, deverá nesse caso abordar-se o potencial risco para os consumidores. Devem fornecer-se provas para confirmar que o seu nível é suficientemente baixo para ser considerado virtualmente seguro – ou seja, o nível deve ser suficientemente baixo para garantir que o risco aumentado de cancro que resultaria da exposição dos consumidores à substância seria inferior a 1 em 10⁶. Para tal, recorre-se quer a dados químicos específicos quer, na ausência desses dados, ao conceito de limiar de preocupação a nível toxicológico (TTC) que proporciona uma abordagem para quantificar o risco associado a uma determinada exposição a uma substância. Devem seguir-se as diretrizes publicadas pela EFSA e pela OMS sobre a abordagem do TTC ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. De igual modo, se existir a preocupação de que um metabolito secundário presente num alimento de origem animal é subsequentemente metabolizado no consumidor para produzir uma substância reativa ao ADN, devem ser fornecidas provas para demonstrar que a exposição do consumidor ocorre a níveis suficientemente baixos para ser considerada virtualmente segura.
- II.6.3.6.16. Para qualquer destas substâncias (metabolitos secundários potencialmente genotóxicos produzidos nas espécies-alvo ou no consumidor humano), o nível de resíduos presentes nos alimentos de origem animal deve resultar numa exposição dos consumidores abaixo do TTC em todos os momentos após o início do tratamento. Dado que não se pode excluir a possibilidade de exposição antes do fim do intervalo de segurança, e à luz de efeitos graves não sujeitos a um limiar, não será suficiente demonstrar a depleção até níveis compatíveis com o TTC no momento em que os resíduos caem abaixo dos LMR propostos.
- II.6.3.6.17. Se mais de um metabolito secundário for reativo com o ADN, na ausência de provas em contrário deve assumir-se que todas as substâncias reativas com o ADN agem segundo o mesmo modo de ação. Consequentemente, o nível total de substâncias reativas com o ADN (adição de doses) deve ser comparado com o TTC.
- II.6.3.6.18. As substâncias e os metabolitos que podem provocar o cancro através de mecanismos diferentes da interação direta com o ADN podem ser considerados como apresentando mecanismos de ação baseados num limiar. Se essas substâncias forem usadas em medicamentos veterinários destinados a animais produtores de alimentos, devem estabelecer-se NO(A)EL ou BMDL para os efeitos relevantes através de estudos devidamente fundamentados.
- II.6.3.7. Carcinogenicidade
- II.6.3.7.1. *Crítérios para a seleção de substâncias para os ensaios de carcinogenicidade*
- II.6.3.7.1.1. Devem seguir-se as orientações contidas no documento VICH GL28: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: ensaios de carcinogenicidade* ⁽³⁾ relativas aos fatores a considerar quando se determina a necessidade dos ensaios de carcinogenicidade e à realização desses ensaios. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.

⁽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⁾ Revisão da abordagem do limiar de preocupação a nível toxicológico (TTC) e desenvolvimento de uma nova árvore de decisão do TTC (<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. Nos casos em que os ensaios de carcinogenicidade são considerados adequados, o requisito padrão será o da realização de um estudo de dois anos em ratos e um estudo de 18 meses em ratinhos, embora, quando devidamente justificado, se possam aceitar dados proveniente de uma única espécie de roedores.
- II.6.3.7.1.3. As substâncias cancerígenas genotóxicas não devem ser aceites para utilização em animais produtores de alimentos.
- II.6.3.7.1.4. Uma substância que induz resultados positivos nos ensaios de carcinogenicidade só pode ser aceite para utilização em animais produtores de alimentos se ficar demonstrado que os dados de carcinogenicidade não são relevantes para os consumidores (por exemplo, se se souber que o tipo de tumor observado não é relevante para os seres humanos) ou se se demonstrar que a carcinogenicidade resulta de um mecanismo de ação dependente de um limiar. Neste último caso, deve estabelecer-se um NO(A)EL ou BMDL para a carcinogenicidade.
- II.6.3.7.1.5. Se não se realizarem os ensaios de carcinogenicidade, a ausência desses dados deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- II.6.4. *Outros requisitos*
- II.6.4.1. *Princípios gerais*
- II.6.4.1.1. Deve determinar-se, numa base caso a caso, a necessidade de dados de segurança relativos a outros potenciais efeitos. A orientação VICH GL33 aborda a necessidade de ensaios adicionais.
- II.6.4.1.2. Entre os fatores a ter em conta ao considerar a necessidade desses dados incluem-se:
- a) A estrutura da substância e a sua semelhança com substâncias com efeitos toxicológicos conhecidos;
 - b) A classe da substância e as propriedades toxicológicas conhecidas de outras substâncias nessa classe;
 - c) O modo de ação da substância;
 - d) Quaisquer efeitos observados nos estudos de toxicidade normalizados que exijam investigações adicionais (por exemplo, imunotoxicidade, neurotoxicidade ou disfunção endócrina);
 - e) A existência de literatura publicada que destaque constatações relevantes, incluindo literatura relativa aos efeitos observados em seres humanos expostos à substância.
- II.6.4.2. *Estudos especiais (por exemplo, de imunotoxicidade ou de neurotoxicidade)*
- II.6.4.2.1. *Imunotoxicidade*
- II.6.4.2.1.1. Se se observarem efeitos relevantes nos estudos de dose repetida ou noutros estudos de toxicidade (por exemplo, alterações no peso e/ou na histologia dos órgãos linfoides e alterações na celularidade dos tecidos linfoides, medula óssea ou leucócitos periféricos) podem ser necessários ensaios funcionais suplementares. O investigador deve justificar a natureza dos ensaios adicionais, tendo em conta as observações de outros estudos de toxicidade.
- II.6.4.2.1.2. Para determinadas classes de substâncias (como os antibióticos beta-lactâmicos) conhecidas por desencadear reações de hipersensibilidade (alérgicas) em indivíduos sensíveis, devem apresentar-se dados sobre os níveis de exposição associados às respostas de hipersensibilidade.
- II.6.4.2.1.3. Devem ser fornecidos pormenores sobre todos os estudos imunológicos realizados com a substância como parte de qualquer aspeto da avaliação (por exemplo, ensaios de sensibilização para a segurança dos utilizadores ou estudos de eficácia efetuados em substâncias imunomoduladoras). Também devem ser fornecidos quaisquer relatos de efeitos adversos em seres humanos.
- II.6.4.2.1.4. Os dados obtidos por meio desses estudos devem ser tidos em conta ao determinar a DDA toxicológica ou um limite alternativo.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxicidade, neurotoxicidade para o desenvolvimento e neurotoxicidade retardada*
- II.6.4.2.2.1. Devem ser requeridos ensaios de neurotoxicidade sempre que os estudos de dose repetida indicarem que pode haver uma preocupação relevante.

- II.6.4.2.2.2. As substâncias que, noutros ensaios toxicológicos, tenham revelado causar alterações histológicas, bioquímicas ou biofísicas no sistema nervoso central ou provocar alterações neurocomportamentais também devem ser submetidas a ensaios de neurotoxicidade. As propriedades físico-químicas, informações sobre estrutura/atividade e registos de efeitos adversos nos seres humanos podem dar mais indicações sobre a necessidade de ensaios de neurotoxicidade.
- II.6.4.2.2.3. Os ensaios de neurotoxicidade devem ser realizados por via oral e devem seguir as diretrizes da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económicos (OCDE) para o ensaio de produtos químicos – Diretriz de ensaio 424 ⁽¹⁾ sobre a metodologia a utilizar nos estudos de neurotoxicidade em roedores. Este estudo pode ser efetuado como um estudo independente ou ser integrado noutros estudos de toxicidade por dose repetida.
- II.6.4.2.2.4. Embora a Diretriz de ensaio n.º 424 da OCDE não esteja especificamente orientada para os efeitos sobre a atividade da acetilcolinesterase, este parâmetro deve ser incluído em todos os estudos de toxicidade por dose repetida para substâncias específicas que se suspeite terem essa atividade ou que a tenham comprovadamente (por exemplo, os organofosforados ou os carbamatos). Os ensaios de inibição da colinesterase devem incluir, pelo menos, medições no cérebro e nos eritrócitos.
- II.6.4.2.2.5. Se se tiver demonstrado que uma substância provoca uma neuropatologia ou neurotoxicidade nos adultos, ou causa outros tipos de toxicidade indicativa de um envolvimento do sistema nervoso numa fase de desenvolvimento, pode considerar-se necessário realizar ensaios de neurotoxicidade para o desenvolvimento. Neste caso, deve seguir-se a Diretriz de ensaio n.º 426 da OCDE ⁽²⁾ que aconselha sobre a metodologia a utilizar nos estudos de neurotoxicidade para o desenvolvimento. O estudo alargado da toxicidade para a função reprodutora numa geração (Diretriz de ensaio n.º 443 da OCDE ⁽³⁾) também versa sobre os ensaios da neurotoxicidade para o desenvolvimento.
- II.6.4.2.2.6. Deve proceder-se ao ensaio de neurotoxicidade retardada dos organofosforados em galinhas, incorporando medições da esterase envolvida na neuropatia (NTE - *neuropathy target esterase*) em tecido cerebral. Devem considerar-se tanto os estudos de exposição única (Diretriz de ensaio n.º 418 da OCDE ⁽⁴⁾) como de exposição repetida (Diretriz de ensaio n.º 419 da OCDE ⁽⁵⁾). Enquanto os estudos de dose única efetuados de acordo com a Diretriz de ensaio n.º 418 da OCDE podem permitir apenas a identificação de um efeito de neurotoxicidade retardado, os estudos de dose repetida (Diretriz de ensaio n.º 419 da OCDE) podem permitir a identificação de um NO(A)EL ou um BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Os estudos de neurotoxicidade devem permitir o estabelecimento de NO(A)EL, LO(A)EL ou BMDL, os quais devem ser tidos em conta aquando da determinação da DDA toxicológica ou de um limite alternativo.
- II.6.4.3. Propriedades microbiológicas dos resíduos
- II.6.4.3.1. *Potenciais efeitos na flora intestinal humana*
- II.6.4.3.1.1. As substâncias com atividade antimicrobiana podem provocar efeitos antimicrobianos na flora intestinal humana em doses inferiores às observadas para induzir a toxicidade nos ensaios de toxicidade. Para essas substâncias, deve estabelecer-se uma DDA microbiológica de acordo com VICH GL36: *Estudos para avaliar a segurança de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos para consumo humano: abordagem geral para o estabelecimento de uma DDA microbiológica* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Os dados devem ser usados para derivar uma DDA microbiológica.
- II.6.4.3.1.3. Os riscos resultantes dos resíduos devem ser claramente distinguidos dos potenciais riscos para a saúde pública associados à ingestão de alimentos de origem animal que contêm bactérias resistentes selecionadas sob a pressão de uma terapia antimicrobiana.

⁽¹⁾ Diretriz de ensaio n.º 424 da OCDE: *Neurotoxicity Study in Rodents* (estudo de neurotoxicidade em roedores) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

⁽²⁾ Diretriz de ensaio n.º 426 da OCDE: *Developmental Neurotoxicity Study* (estudo da neurotoxicidade para o desenvolvimento) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

⁽³⁾ Diretriz de ensaio n.º 443 da OCDE: *Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study* (estudo alargado da toxicidade para a função reprodutora numa geração) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).

⁽⁴⁾ Diretriz de ensaio n.º 418 da OCDE: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure* (neurotoxicidade retardada de substâncias organofosforadas após exposição aguda) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).

⁽⁵⁾ Diretriz de ensaio n.º 419 da OCDE: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study* (neurotoxicidade retardada de substâncias organofosforadas: estudo de dose repetida de 28 dias) (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. Tal como descrito em VICH GL36, os dois parâmetros de interesse enunciados a seguir devem ser abordados em relação ao estabelecimento de uma DDA microbiológica:
- Quebra da barreira à colonização - o primeiro parâmetro de interesse deve abordar a questão de saber se a ingestão de resíduos de substâncias com atividade antimicrobiológica nos alimentos de origem animal representa um risco para a saúde humana resultante da quebra da função de barreira à colonização da flora intestinal normal;
 - Aumento da população de bactérias resistentes – o segundo parâmetro de interesse deve abordar a questão de saber se a ingestão de resíduos de substâncias com atividade antimicrobiológica constitui um risco para a saúde humana resultante de um aumento da população de bactérias resistentes, quer devido à aquisição de resistência por bactérias anteriormente sensíveis quer a um aumento relativo da proporção dos organismos menos sensíveis.
- II.6.4.3.1.5. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- II.6.4.3.1.6. Se não se realizarem ensaios dos efeitos na flora intestinal humana, a ausência desses dados deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- II.6.4.4. Observações no ser humano
- II.6.4.4.1. Devem ser fornecidos todos os dados disponíveis sobre os efeitos para a saúde observados em seres humanos após exposição à substância. Esses dados podem estar relacionados com uma exposição intencional dos seres humanos (por exemplo, quando a substância é usada em medicina humana) ou exposição não intencional (por exemplo, relatos de exposição profissional). Esses dados podem centrar-se em constatações epidemiológicas, farmacológicas, toxicológicas ou clínicas.
- II.6.4.4.2. Os dados relativos à exposição de seres humanos podem proporcionar informações adicionais valiosas sobre o perfil toxicológico geral da substância, bem como informações sobre a sensibilidade comparativa de humanos e animais, mesmo que não possam ser usados para derivar uma DDA. Nalguns casos, esses dados podem ser úteis em apoio de argumentos relativos à pertinência (ou falta dela) de certas constatações em animais de laboratório.
- II.6.5. *Constatações de outros organismos científicos da UE ou internacionais*
- II.6.5.1. Se outros organismos científicos da UE ou internacionais, nomeadamente EFSA, ECHA, JECFA e reuniões conjuntas FAO/OMS sobre resíduos de pesticidas (JMPR), tiverem efetuado avaliações de segurança relevantes da substância, tal circunstância deve ser salientada, a par das conclusões alcançadas.
- II.6.6. *Determinação da DDA ou de um limite alternativo*
- II.6.6.1. Determinação da DDA
- Regra geral, a DDA deve ser derivada a partir dos dados farmacológicos, toxicológicos ou microbiológicos, mas, se existirem dados adequados, pode ser derivada a partir de dados com humanos.
- II.6.6.1.1. *Derivação da DDA toxicológica*
- II.6.6.1.1.1. A DDA toxicológica é derivada dividindo o NO(A)EL/BMDL toxicológico selecionado por um fator de incerteza, a fim de ter em conta a possível variação interespecie (ou seja, as diferenças de sensibilidade entre os seres humanos e os animais de laboratório) e a variação intraespecie (ou seja, diferenças de sensibilidade dentro da população humana). O fator de incerteza pode ser ajustado de modo a ter em conta outras incertezas, se necessário (ver *infra*).
- II.6.6.1.1.2. A fórmula utilizada para determinar a DDA toxicológica é a seguinte:
- $$\text{DDA (mg/kg de peso corporal/dia)} = \text{NOAEL ou BMDL (mg/kg de peso corporal/dia)} \text{ dividido pelo fator de incerteza}$$
- II.6.6.1.1.3. A escolha do NO(A)EL ou do BMDL e do fator de incerteza devem ser justificadas.
- II.6.6.1.1.4. Salvo justificação em contrário, a DDA toxicológica deve ser derivada do NO(A)EL ou do BMDL mais baixo observado na espécie mais sensível nos estudos toxicológicos. Em determinadas circunstâncias, pode ser possível uma justificação para a utilização de um ponto de partida alternativo (por exemplo, quando existem dados que demonstram que os efeitos observados ao LO(A)EL na espécie mais sensível não são relevantes para o ser humano).

- II.6.6.1.1.5. Quando se usa a abordagem da dose de referência (BMD), o BMDL deve ser usado como ponto de partida para a derivação da DDA. Na maioria dos casos, não se espera que a escolha do parâmetro crítico mude ao usar a abordagem do BMDL ou do NO(A)EL, uma vez que se aplicam as mesmas considerações biológicas.
- II.6.6.1.1.6. Ao selecionar os valores por defeito para a magnitude da resposta para a qual se deriva o BMDL (ou seja, a resposta de referência – BMR), devem seguir-se as orientações constantes do parecer científico da EFSA sobre a utilização da abordagem da dose de referência na avaliação dos riscos ⁽¹⁾ para a escolha dos modelos dose-resposta recomendados, bem como para a comunicação dos resultados de uma análise BMD.
- II.6.6.1.1.7. Em relação aos fatores de incerteza, o pressuposto por defeito é que os seres humanos podem ser até 10 vezes mais sensíveis do que as espécies de animais experimentais e que a diferença de sensibilidade dentro da população humana pode variar numa escala de 1 a 10. Assim, assumindo que estão disponíveis estudos adequados, deve aplicar-se, regra geral, um fator de incerteza de 100.
- II.6.6.1.1.8. Sempre que os resultados dos estudos com animais indiquem efeitos teratogénicos a doses que não causam toxicidade materna, deve aplicar-se um fator global de incerteza até 1 000 ao NO(A)EL ou ao BMDL para a teratogenicidade. Para as substâncias cancerígenas não genotóxicas sujeitas a um limiar, pode usar-se um fator de incerteza até 1 000, dependendo do mecanismo envolvido.
- II.6.6.1.1.9. Pode acontecer que o parâmetro mais sensível seja observado numa espécie e/ou num estudo em que todos os grupos de dosagem produzem efeitos significativos comparativamente ao grupo de controlo. Nesses casos, deve recomendar-se a abordagem do BMDL para estabelecer o ponto de partida a partir do qual se deriva a DDA. Alternativamente, se o efeito observado com a dose mais baixa for uma resposta suficientemente reduzida, pode ser possível estabelecer uma DDA com base neste LO(A)EL. Neste caso, deve usar-se um fator de incerteza adicional de 2 a 5, a fim de ter em conta que o ponto de referência do LO(A)EL está a uma distância desconhecida acima do limiar «verdadeiro».
- II.6.6.1.1.10. A escolha dos fatores de incerteza para a derivação da DDA é independente de o ponto de partida ser o NO(A)EL ou o BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Se a DDA for estabelecida com base em dados humanos, não é necessário aplicar um fator de incerteza para a extrapolação dos animais para o ser humano. Portanto, ao usar dados de boa qualidade respeitantes a seres humanos para derivar uma DDA, é adequado aplicar apenas um fator de incerteza de 10, a fim de ter em conta as variações nas respostas individuais entre seres humanos.
- II.6.6.1.1.12. Pode aceitar-se um refinamento da abordagem padrão para a seleção de fatores de incerteza, desde que se forneça uma justificação adequada. Por exemplo, a utilização de fatores de incerteza relativos à via (metabólica) pode ser adequada para refinar o fator de incerteza padrão utilizado para a variabilidade interindividual (intraespécie).
- II.6.6.1.1.13. É possível um posterior refinamento dos fatores de incerteza interespécies e intraespécie, que variam por um fator de 1 para 10, numa base caso a caso, sempre que esses fatores de ajustamento sejam apoiados por dados toxicocinéticos e toxicodinâmicos.
- II.6.6.1.1.14. Para a multiplicação dos fatores de incerteza, pode ser adequada a utilização de abordagens probabilísticas.
- II.6.6.1.1.15. A utilização destas e de outras abordagens para o refinamento dos fatores de incerteza padrão deve ser devidamente fundamentada.
- II.6.6.1.1.16. Tendo em conta as anteriores considerações, o fator de incerteza utilizado deve, de um modo geral, ter um valor entre 10 e 1 000. Podem ser considerados outros valores com a devida justificação.
- II.6.6.1.2. *Derivação da DDA farmacológica*
- II.6.6.1.2.1. Não é necessário derivar uma DDA farmacológica para todas as substâncias farmacologicamente ativas, dado que os estudos toxicológicos podem conter parâmetros farmacológicos pertinentes. Nesses casos, pode não ser necessário ter uma DDA toxicológica e uma DDA farmacológica separadas.

⁽¹⁾ Orientações do Comité Científico sobre a utilização da abordagem da dose de referência na avaliação dos riscos (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

- II.6.6.1.2.2. Devem seguir-se as orientações relativas à necessidade de uma DDA farmacológica contidas na Abordagem para o estabelecimento de uma dose diária admissível farmacológica ⁽¹⁾ do Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMUV). Se não for derivada uma DDA farmacológica, a sua ausência deve ser justificada.
- II.6.6.1.2.3. Se for necessária uma DDA farmacológica, a abordagem para a sua derivação é análoga à descrita *supra* na secção II.6.6.1.1 em relação à derivação da DDA toxicológica. A única diferença é que o ponto de partida utilizado na derivação da DDA farmacológica é o NOAEL ou BMDL mais baixo observado na espécie mais sensível nos estudos de farmacologia.
- II.6.6.1.3. *Derivação de uma DDA microbiológica*
- II.6.6.1.3.1. Tal como descrito na secção II.6.4.3, a DDA microbiológica deve ser derivada para as substâncias com atividade antimicrobiana. As metodologias para o estabelecimento de uma DDA microbiológica constam do documento VICH GL 36 e devem ser respeitadas.
- II.6.6.1.4. *DDA global*
- Devem derivar-se, conforme adequado, DDA farmacológicas, toxicológicas e microbiológicas distintas, e a DDA global (ou seja, a DDA utilizada na avaliação dos riscos e na fixação dos LMR) deve, em geral, ser a mais baixa das DDA farmacológica, toxicológica e microbiológica.
- II.6.6.1.5. *Substâncias com efeitos não sujeitos a um limiar*
- Para as substâncias que podem produzir efeitos não sujeitos a um limiar, como é o caso das substâncias cancerígenas genotóxicas, a derivação de um NO(A)EL ou de um BMDL não é possível devido à incerteza no estabelecimento de um limiar para esses efeitos. Para essas substâncias não se pode derivar uma DDA.
- II.6.6.2. Alternativas à DDA
- Para algumas substâncias, pode não ser possível nem significativo estabelecer uma DDA. Em tais situações, podem ser utilizadas alternativas à DDA.
- II.6.6.2.1. *Substâncias relativamente às quais foram estabelecidos níveis de ingestão alimentar recomendados*
- II.6.6.2.1.1. Para a maioria dos minerais e oligoelementos, há um nível natural de base nos compartimentos do organismo humano resultante da sua captação a partir dos alimentos e de outras fontes ambientais, bem como processos de acumulação ou homeostáticos específicos para cada elemento. É importante distinguir entre os oligoelementos essenciais para os quais existe uma necessidade alimentar diária mínima e um nível superior de ingestão aceitável e os elementos não essenciais que são considerados indesejáveis ou mesmo tóxicos para o ser humano.
- II.6.6.2.1.2. A abordagem da DDA não é adequada para utilização na avaliação dos elementos essenciais, dado que podem ocorrer efeitos a níveis de exposição muito baixos, que representam uma deficiência de fornecimento. Para a maioria dos minerais e oligoelementos, os organismos científicos pertinentes (por exemplo, UE/EFSA; OMS) estabeleceram níveis de ingestão alimentar recomendados. As estimativas de exposição alimentar diária para elementos essenciais podem ser comparadas com valores de referência adequados, tais como a dose diária recomendada (DDR), os valores dietéticos de referência [VDR, anteriormente: porções diárias recomendadas (PDR)], as doses diárias toleráveis (DDT) ou as doses semanais admissíveis (DSA) e as doses semanais admissíveis provisórias (DSAP). Estes valores podem ser usados na avaliação dos riscos, da mesma forma que a DDA. A exposição combinada resultante de resíduos relacionados com um tratamento e da exposição por via alimentar e a fontes naturais não deve ultrapassar os respetivos valores de referência.
- II.6.6.2.1.3. Esta abordagem pode ser adequada para os minerais, os elementos, as vitaminas e outros constituintes naturais dos alimentos para os quais tenham sido estabelecidos níveis de ingestão alimentar recomendados.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (Abordagem para o estabelecimento de uma dose diária admissível farmacológica) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.6.2.2. *Substâncias a que os consumidores estão expostos através dos alimentos ou de outras fontes e para as quais não foram estabelecidos níveis de ingestão recomendados*

II.6.6.2.2.1. Quando a exposição do consumidor aos resíduos da substância ativa nos alimentos de origem animal é negligenciável ou muito baixa quando comparada com o nível de exposição que já ocorre em consequência da presença do material no ambiente ou nos bens de consumo (essencialmente nos alimentos), então será possível argumentar que o impacto (em termos de exposição do consumidor aos resíduos) da utilização proposta em medicamentos veterinários é negligenciável e que não é necessário estabelecer uma DDA. Deve fornecer-se uma estimativa do pior cenário possível que pode ocorrer em termos de resíduos em resultado da utilização proposta, juntamente com uma estimativa da exposição do consumidor daí resultante. A estimativa deve ser comparada com o nível de exposição conhecido através de outras fontes. Esta abordagem pode ser especialmente relevante para os medicamentos à base de plantas e os extratos vegetais, bem como para os ácidos orgânicos naturais (por exemplo, o ácido oxálico).

II.6.6.2.2.2. A composição química dos produtos à base de plantas/vegetais (incluindo extratos) é normalmente complexa e pode ser bastante diferente da composição dos resíduos que permanecem nos alimentos derivados de animais tratados. Devido à complexidade do material de base, pode não ser exequível ou mesmo possível identificar os resíduos resultantes. Para estas substâncias, poderá ser adequada uma alternativa à abordagem normal com base na DDA.

II.6.6.2.2.3. Ao utilizar esta abordagem, é importante excluir qualquer possibilidade de efeitos não sujeitos a um limiar, como a genotoxicidade.

II.6.6.2.3. *Substâncias endógenas farmacologicamente ativas*

II.6.6.2.3.1. Se a substância farmacologicamente ativa for idêntica a uma molécula produzida por via endógena, pode ser possível demonstrar que o nível de exposição dos consumidores resultante dos resíduos nos géneros alimentícios de origem animal é insignificante em comparação com o nível de exposição humana à substância endógena.

II.6.6.2.3.2. A exposição humana a essas substâncias pode ter uma origem tanto exógena (resíduos relacionados com o tratamento mais os níveis naturais nos géneros alimentícios de origem animal) como endógena (fisiologia humana). A avaliação dos riscos dos resíduos é dificultada pela complexidade da avaliação da resposta provável da ingestão de níveis exógenos reduzidos quando os seres humanos estão constantemente expostos a níveis relativamente elevados e irregulares da substância produzida de modo endógeno e a níveis alimentares irregulares. Além disso, para muitas substâncias ativas (como as hormonas ou os corticosteroides), a exposição exógena pode conduzir a uma regulação da produção endógena que, por sua vez, pode alterar os níveis hormonais endógenos e a resposta global. A interpretação dos estudos toxicológicos convencionais e a derivação de uma DDA ficam assim dificultados. Adicionalmente, pode ser difícil extrapolar as constatações em animais de laboratório para a situação em seres humanos devido a diferenças específicas complexas nos mecanismos reguladores bioquímicos/farmacodinâmicos.

II.6.6.2.3.3. A melhor forma de estimar a exposição dos consumidores aos resíduos pode ser a comparação entre um excesso de ingestão de resíduos por via alimentar devido ao tratamento e a ingestão da substância a partir de animais não tratados (através dos níveis naturais). Pode posteriormente comparar-se este resultado com a produção diária endógena da substância pelos seres humanos. Devem discutir-se eventuais diferenças específicas das espécies (análogos).

II.6.6.2.3.4. Esta abordagem pode ser adequada para hormonas e outras substâncias produzidas endogenamente.

II.6.6.2.4. *Substâncias com reduzida biodisponibilidade*

II.6.6.2.4.1. No caso das substâncias que não são absorvidas após ingestão oral, a exposição sistémica é negligenciável (ou mesmo inexistente). Para essas substâncias, não é possível estabelecer um NO(A)EL ou BMDL nem uma DDA pela via oral convencional. A avaliação dos riscos deste tipo de substâncias deve normalmente assentar na demonstração da ausência de biodisponibilidade oral em modelos adequados ou, se for caso disso, através de provas de degradação e/ou inativação sob condições gástricas (suscetível de ser demonstrada em modelos *in vitro*). Além disso, para estas substâncias, devem abordar-se os eventuais efeitos locais no sistema gastrointestinal (incluindo os efeitos microbiológicos sobre a barreira de colonização).

III. PROCESSO RELATIVO AOS RESÍDUOS

III.1. Em geral, será exigido um pacote completo de dados relativos aos resíduos. Se não forem fornecidos dados relativos aos parâmetros padrão, deve fornecer-se uma justificação exaustiva.

III.2. **Resumo pormenorizado e crítico**

III.2.1. É necessário, para todos os pedidos, um resumo pormenorizado e crítico do processo relativo aos resíduos.

III.2.2. O resumo pormenorizado e crítico deve:

- a) Incluir uma posição clara sobre a adequação dos dados apresentados, à luz dos conhecimentos científicos atuais;
- b) Ter uma introdução que descreve o padrão de utilização real ou proposto da substância em causa na criação animal e um resumo de qualquer outra experiência da sua utilização;
- c) Considerar em que medida a substância em questão apresenta semelhanças com outras substâncias conhecidas que possam ser pertinentes para a avaliação;
- d) Abranger todos os requisitos em matéria de dados normalizados, tal como estabelecido no Regulamento de Execução (UE) 2017/12, proporcionar uma avaliação crítica dos estudos experimentais disponíveis e uma interpretação dos resultados;
- e) Fornecer uma justificação científica para a omissão de quaisquer estudos padrão;
- f) Fornecer uma descrição e explicação das principais constatações para cada estudo. Devem discutir-se os seguintes aspetos: espécies animais usadas (espécie, estirpe, sexo, idade, peso, etc.), condições de ensaio (criação, alimentação, etc.), pontos temporais e número de animais por ponto temporal, produção de leite e ovos, se aplicável, amostragem (dimensão da amostra, colheita e armazenagem), e métodos analíticos utilizados;
- g) Resumir e discutir a literatura científica relevante, incluindo relatórios de avaliações efetuadas por outros organismos científicos (como a EFSA ou o JECFA). Se forem usadas referências pormenorizadas à literatura científica publicada, devem respeitar-se, na medida do possível, todos os requisitos estabelecidos no ponto 5 da secção I, princípios gerais;
- h) Incluir informações sobre a qualidade dos lotes das substâncias de ensaio usadas nos estudos de resíduos. Deve indicar-se qualquer associação entre as constatações e a qualidade das substâncias de ensaio e/ou os medicamentos. Quando necessário, deve apresentar-se uma avaliação crítica das impurezas presentes no ingrediente ativo e devem prestar-se informações sobre a sua potencial influência na farmacocinética, metabolismo, cinética dos resíduos e métodos analíticos para a determinação dos resíduos. Devem ser discutidas as implicações de quaisquer diferenças verificadas na quiralidade, na forma química e no perfil de impurezas entre a substância utilizada nos estudos de resíduos e a forma a comercializar;
- i) Discutir o estatuto em termos de BPL dos estudos apresentados;
- j) Discutir as eventuais deficiências na conceção e na realização dos estudos e na respetiva documentação, fazendo referência às orientações publicadas da Agência e a outras orientações. Quaisquer desvios às orientações aplicáveis devem ser destacados e o impacto do desvio deve ser discutido e cientificamente justificado;
- k) Comentar a utilização de animais experimentais nos estudos e se os estudos foram realizados em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE;
- l) Justificar a omissão de estudos específicos e discutir os requisitos para estudos suplementares;
- m) Conter uma secção com considerações sobre a gestão dos riscos, tratando os temas descritos no anexo II *infra* e explicando a derivação dos LMR propostos.

III.2.3. Os anexos do resumo pormenorizado e crítico devem incluir:

- a) Uma lista de referências – a lista de todas as referências deve ser fornecida em conformidade com as normas aceites a nível internacional. As próprias referências devem ser incluídas no dossiê;
- b) Relatórios tabulares de estudos – devem fornecer-se tabelas com resumos de relatórios de estudos no resumo pormenorizado e crítico. Além disso, deve incluir-se no dossiê um conjunto completo de relatórios de estudos.

III.3. **Metabolismo e cinética de resíduos nas espécies-alvo**

- III.3.1. Os dados relativos ao metabolismo e aos resíduos são necessários para caracterizar os resíduos presentes nos produtos alimentares relevantes, a fim de demonstrar a sua depleção ao longo do tempo até atingir um nível seguro (geralmente com base na DDA) e, deste modo, permitir a derivação de um LMR.
- III.3.2. Os dados devem ser fornecidos sob a forma de estudo de depleção de resíduos totais que forneça dados quantitativos sobre o princípio ativo e sobre os seus principais metabolitos nos produtos alimentares relevantes, e a variação dos respetivos níveis ao longo do tempo. Os estudos de resíduos totais usam geralmente medicamentos marcados radioativamente, embora se possam fornecer, sempre que adequado, dados de estudos sem marcação radioativa (por exemplo se se souber que a substância não é metabolizada). Frequentemente, é necessário fornecer também um estudo separado de depleção do resíduo marcador, usando o medicamento não marcado e monitorizando o resíduo marcador nos produtos alimentares relevantes ao longo do tempo. Os dados relativos aos resíduos totais e ao resíduo marcador podem ser fornecidos através de um único estudo com marcação radioativa que também utilize um método devidamente validado sem marcação radioativa para monitorizar a depleção do resíduo marcador.
- III.3.3. O material de ensaio deve conter a substância de interesse numa concentração representativa. Esta deve ser administrada pela via de administração pretendida para o produto proposto, à dose mais elevada prevista e pela maior duração prevista para o tratamento ou pelo tempo necessário para se atingir o estado estacionário nos tecidos comestíveis. Os estudos devem ser realizados em animais representativos das populações-alvo propostas.
- III.3.4. Devem seguir-se as orientações VICH GL46: *Estudos para avaliar o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos: estudo de metabolismo para determinar a quantidade e identificar a natureza dos resíduos* ⁽¹⁾ a fim de monitorizar (quantificar) a depleção dos resíduos totais e dos metabolitos principais ao longo do tempo. Regra geral, esses estudos devem ser realizados com o medicamento marcado radioativamente.
- III.3.5. Devem seguir-se as orientações VICH GL49: *Estudos para avaliar o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos: validação dos métodos analíticos usados nos estudos de depleção de resíduos* ⁽²⁾ a fim de demonstrar os padrões dos métodos analíticos e para obter dados de depleção do resíduo marcador de qualidade aceitável.
- III.3.6. Devem seguir-se as orientações específicas relacionadas com estudos de resíduos a realizar para as substâncias a usar em abelhas constantes do documento VICH GL56: *Estudos para avaliar o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos: recomendações para a conceção de estudos de resíduos em mel para o estabelecimento de LMR e de intervalos de segurança* ⁽³⁾.
- III.3.7. O estudo de resíduos totais (normalmente realizado com o medicamento marcado radioativamente) deve proporcionar informações sobre:
- a) A depleção de resíduos ao longo do tempo a partir de produtos alimentares relevantes de animais tratados;
 - b) A identidade dos principais componentes dos resíduos totais nos produtos alimentares relevantes;
 - c) A relação quantitativa entre os principais componentes dos resíduos e os resíduos totais.
- Estes dados devem ser utilizados para estabelecer o resíduo marcador e o rácio marcador-resíduos totais para cada produto alimentar relevante.

⁽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. Deve ser identificado um resíduo marcador adequado. O resíduo marcador pode ser o princípio ativo, qualquer dos seus metabolitos ou uma combinação dos mesmos. O resíduo marcador deve possuir as seguintes características:
- Ter uma relação conhecida com a concentração de resíduos totais no tecido comestível/produto alimentar de interesse;
 - Ser adequado para utilização em ensaios para detetar a presença de resíduos no ponto temporal de interesse;
 - Ter um método analítico praticável para o medir ao nível do LMR.
- III.3.9. A razão entre o resíduo marcador e os resíduos totais descreve a relação entre o resíduo marcador e os resíduos totais em cada produto alimentar relevante. Esta razão pode ser diferente para cada produto alimentar e, como pode variar ao longo do tempo, deve ser estabelecida até ao momento em que se espera que os resíduos de interesse se situem abaixo da DDA. A razão entre o resíduo marcador e os resíduos totais deve ser usada no cálculo da ingestão para determinar a exposição potencial do consumidor aos resíduos totais a partir de dados relativos ao resíduo marcador.
- III.3.10. Através da monitorização da depleção dos resíduos totais nos tecidos comestíveis/produtos alimentares, deve estabelecer-se o momento em que a quantidade de resíduos totais cai abaixo da DDA (ou da fração da DDA disponível para utilização). Em cada tecido/produto alimentar, a concentração, nesse momento, do resíduo marcador selecionado deve ser tomada como ponto de partida a partir do qual se deve desenvolver o LMR.
- III.3.11. As informações com origem no estudo de metabolismo devem também permitir a comparação dos metabolitos produzidos nas espécies-alvo com os que são produzidos nas espécies de animais de laboratório, a fim de assegurar que os resíduos principais a que os consumidores estarão expostos (ou seja, os metabolitos principais produzidos nas espécies-alvo) foram adequadamente testados nos estudos de toxicidade nos animais de laboratório.
- III.3.12. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- III.4. **Dados relativos à monitorização e à exposição, se relevantes**
- III.4.1. Não devem ser exigidos dados de monitorização e de exposição da substância farmacologicamente ativa. No entanto, se estiverem disponíveis, podem proporcionar informações adicionais valiosas em certos casos, nomeadamente para substâncias que já estão presentes no ambiente (quer naturalmente quer em resultado da utilização no setor veterinário ou noutros setores). Esses dados podem ser úteis para a determinação dos níveis de base a que os consumidores podem estar já expostos. Se esses dados estiverem disponíveis, quer sob a forma de resultados publicados por organismos oficiais de monitorização de resíduos quer sob a forma de resultados de investigação académica ou outra, devem ser apresentados.
- III.5. **Método de análise dos resíduos**
- III.5.1. Deve ser fornecido um relatório de validação do método analítico utilizado para a quantificação do resíduo marcador no estudo de resíduos. A validação deve demonstrar que o método analítico dá cumprimento aos critérios aplicáveis às características relevantes do desempenho. Devem seguir-se as orientações específicas sobre a validação dos métodos analíticos contidas em VICH GL49.
- III.5.2. Devem fornecer-se métodos analíticos pelo menos para os produtos alimentares e espécies em que são solicitados LMR.
- III.5.3. A disponibilidade de padrões deve ser confirmada e devem fornecer-se dados de contacto a fim de permitir um intercâmbio de informações, se necessário, entre representantes da UE, o pessoal do laboratório nacional de referência e a empresa.
- III.5.4. Quaisquer desvios aos requisitos acima referidos devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- III.5.5. Os métodos analíticos devem ser avaliados a fim de verificar a sua conformidade com as orientações VICH GL49 e com os pontos adicionais referidos *supra*. Além disso, a Agência deve consultar o laboratório europeu de referência para o controlo dos resíduos do tipo de substância em questão acerca da adequação dos métodos disponíveis e dos dados de validação.

- III.5.6. Após parecer da Agência, os dados de validação podem ser partilhados com outros laboratórios de referência da UE e nacionais, a fim de facilitar o desenvolvimento de métodos adequados por essas autoridades.
- III.6. **Potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios**
- III.6.1. A avaliação dos resíduos deve incluir uma avaliação dos potenciais efeitos dos resíduos microbiologicamente ativos sobre os microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios, em especial no que se refere ao fabrico de produtos lácteos.
- III.6.2. Os dados devem ser utilizados para estabelecer uma concentração de resíduos sem efeitos sobre as culturas iniciadoras. Esta circunstância também deve ser tomada em consideração ao derivar os LMR, a fim de assegurar que os resíduos contidos nos produtos alimentares relevantes (ou seja, o leite) não estão presentes em níveis que afetem as culturas iniciadoras de produtos lácteos.
- III.6.3. Os estudos a realizar devem seguir as orientações da Agência para a avaliação dos efeitos das substâncias antimicrobianas nas culturas iniciadoras de produtos lácteos ⁽¹⁾.
- III.6.4. Quaisquer desvios às orientações estabelecidas devem ser justificados e o respetivo impacto deve ser discutido.
- III.6.5. Se não se realizarem ensaios dos microrganismos usados para o processamento industrial de alimentos, a ausência desses dados deve ser justificada cientificamente e o impacto da sua falta deve ser discutido.
- III.7. **Constatações de outros organismos científicos da UE ou internacionais**
- III.7.1. Se outros organismos científicos da UE ou internacionais, nomeadamente EFSA, ECHA, JECFA e JMPR, tiverem efetuado avaliações de resíduos relevantes da substância, tal deve ser apresentado, a par das conclusões alcançadas.

⁽¹⁾ Nota de orientação para a avaliação dos efeitos das substâncias antimicrobianas nas culturas iniciadoras de produtos lácteos (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc).

ANEXO II

Princípios metodológicos para as recomendações de gestão dos riscos a que se refere o artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 470/2009

I. ELABORAÇÃO DE LMR

I.1. Derivação de LMR numéricos

I.1.1. Sempre que, em conformidade com o presente regulamento, se considerar adequado estabelecer LMR numéricos, os mesmos devem ser sistematicamente recomendados para os seguintes tecidos comestíveis:

- a) Para mamíferos que não suínos: músculo, tecido adiposo, fígado e rim;
- b) Para suínos e aves de capoeira: músculo, tecido adiposo e pele em proporções naturais, fígado e rim;
- c) Para peixes de barbatana: músculo e pele em proporções naturais;
- d) Se a substância for proposta para utilização numa espécie produtora de leite, ovos ou mel, devem ser recomendados LMR para o leite, os ovos e/ou o mel, respetivamente, sempre que possível. Tal como para os tecidos, as recomendações de LMR no leite, nos ovos e no mel devem basear-se em dados que demonstrem o perfil de depleção dos resíduos naqueles produtos. Se esses dados não estiverem disponíveis, pode considerar-se necessário reservar uma parte não utilizada da DDA para o futuro estabelecimento de LMR nestes produtos (secção II.5).

I.1.2. Ao determinar os LMR, devem ter-se em conta os seguintes aspetos:

- a) A DDA (ou um limite alternativo, se for caso disso) — os LMR devem ser recomendados a níveis que assegurem que a exposição dos consumidores aos resíduos preocupantes permanece abaixo da DDA;
- b) O resíduo marcador proposto;
- c) A razão entre o resíduo marcador e os resíduos totais;
- d) A distribuição dos resíduos nos tecidos comestíveis — os LMR individuais propostos para os diferentes tecidos comestíveis devem refletir a distribuição dos resíduos entre esses tecidos. Nos casos em que os resíduos presentes num tecido diminuem rapidamente para valores inferiores ao limite de quantificação (a quantidade mais baixa do analito que se pode medir, e acima da qual se pode efetuar a medição do analito com um determinado grau de rigor e precisão) do método analítico, não é possível estabelecer LMR que reflitam a distribuição dos resíduos nos tecidos. Nesse caso, os LMR devem ser fixados num valor igual a duas vezes o limite de quantificação, a fim de proporcionar um LMR para utilização na vigilância dos resíduos. Sempre que possível, o tecido selecionado para efeitos de monitorização de resíduos deve ser um tecido em que o LMR foi definido tendo em conta a distribuição dos resíduos nos tecidos;
- e) A exposição global do consumidor aos resíduos — deve demonstrar-se que é inferior à DDA com base nos níveis de resíduos observados nos estudos de depleção e utilizando o cabaz alimentar padrão (ver *infra*).

I.1.3. Ao derivar os LMR, deve assumir-se que o consumidor vai ingerir diariamente um cabaz alimentar padrão de produtos de origem animal. A segurança dos consumidores é garantida ao manter abaixo da DDA a quantidade total de resíduos no cabaz alimentar padrão.

O cabaz alimentar padrão é constituído pelas quantidades de produtos alimentares que constam do quadro seguinte:

Mamíferos		Aves de capoeira		Peixe		Abelhas	
Músculo	0,300 kg	Músculo	0,300 kg	Músculo e pele em proporções naturais	0,300 kg	Mel	0,020 kg
Tecido adiposo	0,050 kg (!)	Tecido adiposo e pele em proporções naturais	0,090 kg				

Mamíferos		Aves de capoeira		Peixe		Abelhas	
Fígado	0,100 kg	Fígado	0,100 kg				
Rim	0,050 kg	Rim	0,010 kg				
Leite	1,500 kg	Ovos	0,100 kg				

(¹) Tecido adiposo e pele em proporções naturais no caso dos suínos.

I.1.4. Recorrendo aos dados de depleção de resíduos, deve calcular-se a carga total de resíduos do cabaz alimentar padrão, com base nos níveis observados de resíduos em cada ponto da curva de depleção de resíduos, por forma a determinar o momento em que a carga total de resíduos cai abaixo da DDA. Se estiver disponível a totalidade da DDA, estes níveis de resíduos, arredondados se for caso disso (regra geral para os 50 µg/kg mais próximos nos tecidos), devem ser considerados como LMR potenciais. Devem também ter-se em conta os fatores enumerados na secção II, pontos 1 a 7, e, se for caso disso (por exemplo, se não estiver disponível a totalidade da DDA), deve utilizar-se, como ponto de partida para derivar os LMR, um ponto subsequente da curva da depleção de resíduos.

I.1.5. Depois de derivados os LMR, deve calcular-se a dose diária máxima teórica (DDMT) de resíduos, utilizando o cabaz alimentar padrão e assumindo que os resíduos estão presentes em todos os produtos alimentares ao nível dos LMR propostos. A DDMT é calculada adicionando a exposição aos resíduos de todos os tecidos obtida através do seguinte cálculo:

Quantidade por tecido comestível ou produto = (LMR proposto para o tecido ou produto x (vezes) consumo diário do tecido ou produto)/(a dividir pela) razão entre o resíduo marcador e os resíduos totais no tecido ou produto.

I.2. Classificação «LMR não exigido»

I.2.1. Pode ser recomendada uma classificação «LMR não exigido» nos casos em que seja claro que não é necessário, para a proteção do consumidor, estabelecer LMR numéricos. A exposição do consumidor aos resíduos deve permanecer sempre a níveis seguros (abaixo da DDA ou de um limite alternativo), a fim de permitir a recomendação de uma classificação «LMR não exigido».

I.2.2. Pode considerar-se que uma substância é candidata a uma classificação «LMR não exigido» se preencher um ou vários dos critérios enunciados a seguir. Todavia, deve notar-se que o cumprimento de um ou mais destes critérios não deve ser considerado como implicando automaticamente que deve ser recomendado um estatuto de «LMR não exigido». As seguintes especificidades de cada substância individual devem ser plenamente avaliadas antes de se chegar a uma conclusão:

- a) Substâncias de origem endógena, em especial se a exposição aos resíduos tiver apenas um impacto reduzido na exposição total à substância;
- b) Substâncias que são nutrientes essenciais ou constituintes normais da dieta de seres humanos e animais;
- c) Substâncias para as quais não se identificou qualquer atividade farmacológica considerada biologicamente relevante;
- d) Substâncias cuja toxicidade reduzida após exposição por via oral tenha sido demonstrada;
- e) Substâncias que não são absorvidas ou são mal absorvidas pelo trato gastrointestinal ou pelos locais de aplicação tópica (por exemplo, pele ou olhos);
- f) Substâncias que são rápida e extensamente purificadas ou excretadas;
- g) Substâncias para as quais se demonstrou que não dão origem a resíduos detetáveis nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados.

I.2.3. Em alguns casos, uma recomendação «LMR não exigido» pode incorporar uma restrição sobre a forma de utilização da substância (por exemplo, pode recomendar-se uma restrição «exclusivamente para uso cutâneo» em casos em que seja claro que, após uma utilização cutânea, não serão produzidos resíduos preocupantes, mas não se possa excluir a possibilidade de produção de resíduos nocivos após a administração da mesma substância através de outra via).

II. DISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS E OUTROS FATORES LEGÍTIMOS

II.1. Disponibilidade de medicamentos alternativos

A necessidade da substância para evitar um sofrimento desnecessário dos animais-alvo ou para garantir a segurança das pessoas que os tratam podem ser fatores relevantes a considerar nos casos em que não existem alternativas práticas de tratamento. Estas considerações podem justificar a aceitação de um pacote de dados reduzido, de acordo com as recomendações contidas no documento da Agência intitulado *Orientações sobre os requisitos em matéria de dados de segurança e relativos a resíduos para os medicamentos veterinários destinados a espécies menores ou para utilizações menores (MUMS)/mercado limitado* ⁽¹⁾. Estes fatores podem também ser considerados em relação à necessidade de fixar LMR a níveis que permitam o desenvolvimento de um produto com um intervalo de segurança exequível, tal como definido na Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾.

II.2. Aspetos tecnológicos da produção de alimentos para consumo humano e animal

II.2.1. Sempre que relevante, deve atender-se à possibilidade de os resíduos microbiologicamente ativos terem um impacto sobre os microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios, em especial no que se refere ao fabrico de produtos lácteos.

II.2.2. As informações sobre os ensaios a considerar para abordar esta questão são apresentadas em pormenor no anexo I, secção III.6.

II.2.3. Os LMR recomendados devem ser fixados a níveis que assegurem que a transformação dos alimentos não é negativamente afetada (por exemplo, culturas iniciadoras de produtos lácteos).

II.3. Viabilidade dos controlos

II.3.1. No caso de algumas substâncias, para as quais não é exequível fixar LMR numéricos (por exemplo, substâncias que podem estar naturalmente presentes nos produtos de origem animal), a viabilidade da realização do controlo de resíduos deve ser considerada caso a caso. Para tal, há que ponderar o potencial risco para o consumidor.

II.3.2. Nos casos em que a depleção dos resíduos até atingir o LMR recomendado é mais demorada num tipo de tecidos (ou vários) do que noutros, deve recomendar-se que, se a totalidade da carcaça estiver disponível, os tecidos selecionados para a monitorização dos resíduos sejam aqueles em que a depleção dos resíduos até ao LMR seja mais lenta, dado que o cumprimento do LMR neste tecido indicará o cumprimento também nos outros tecidos. Esta situação é especialmente provável nos casos em que os resíduos apresentam um valor reduzido em toda a curva para um ou vários tecidos e, por conseguinte, os LMR recomendados nesses tecidos se baseiam no limite de quantificação do método analítico.

II.4. Condições de utilização e aplicação das substâncias em medicamentos veterinários, boas práticas de utilização de medicamentos veterinários e produtos biocidas, probabilidade de utilização indevida ou ilegal e outros fatores relevantes

II.4.1. No caso das substâncias propostas para utilização em espécies produtoras de leite ou ovos, deve ter-se em conta a possibilidade de recomendar LMR nestes produtos. Se não se puderem recomendar LMR no leite ou nos ovos por motivos de segurança, deve declarar-se que a utilização da substância fica restringida aos animais não produtores de leite ou ovos para consumo humano.

II.4.2. Se for caso disso, deve ponderar-se a recomendação de uma restrição relativa à utilização da substância. Por exemplo, se os dados sobre resíduos fornecidos referirem apenas a aplicação cutânea da substância e existirem preocupações de que os níveis de resíduos nos géneros alimentícios de origem animal pudessem ser consideravelmente superiores se a substância fosse aplicada através de outra via, deve nesse caso ponderar-se recomendar a utilização da substância exclusivamente para uso cutâneo.

II.4.3. Se o estabelecimento de LMR puder aumentar a probabilidade de utilização indevida ou ilegal da substância (por exemplo, em relação à utilização como promotor do crescimento) tal deve ser claramente mencionado. De igual modo, se o estabelecimento de LMR puder aumentar as boas práticas e limitar a utilização indevida ou ilegal, tal deve também ser claramente indicado.

⁽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⁾ Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários (JO L 311 de 28.11.2001, p. 1).

II.4.4. Outros fatores podem ser considerados numa base caso a caso, sempre que existam provas de que há uma preocupação relevante específica quanto à utilização da substância farmacologicamente ativa. Como princípio geral, a avaliação dos LMR não considera os efeitos da transformação dos alimentos (em especial, a cozedura) sobre os resíduos. No entanto, se estiverem disponíveis dados que indiquem poder esperar-se que a transformação alimentar aumente os níveis dos resíduos preocupantes, deve ter-se em consideração o potencial impacto sobre a saúde dos consumidores.

II.5. Necessidade de uma parte não utilizada da DDA

II.5.1. Dado que não é possível prever, com certeza, a utilização futura de uma substância noutras espécies, e tendo em vista aumentar a disponibilidade de medicamentos veterinários, deve considerar-se, como princípio geral, que uma parte adequada da DDA deve permanecer inutilizada, a menos que sejam propostos LMR em todos os produtos alimentares incluídos no cabaz alimentar padrão.

II.5.2. Os pedidos de fixação de LMR referem-se habitualmente aos tecidos, mas devem no entanto considerar-se as potenciais futuras utilizações em leite, ovos e mel. Em geral, uma parte da DDA deve ficar reservada para futuras utilizações e os LMR que usam a totalidade da DDA só devem ser aceites em casos excecionais.

II.5.3. Ao considerar a necessidade de manter uma parte não utilizada da DDA, devem considerar-se diversos fatores específicos para cada substância, nomeadamente:

- a) Informações relativas à utilidade provável da substância noutras espécies (por exemplo, indicação na espécie original, mecanismo de ação, toxicidade conhecida da substância em diferentes espécies);
- b) Dados físico-químicos e farmacocinéticos que possam indicar a distribuição provável da substância no leite, nos ovos ou no mel;
- c) Se a utilização pretendida da substância requer LMR que usam quase toda a DDA e se existem considerações específicas (como preocupações de disponibilidade) que justifiquem a recomendação de LMR que limitem a possibilidade de um futuro desenvolvimento da substância;
- d) Utilizações existentes da substâncias em domínios que não a medicina veterinária, e a exposição do consumidor que possa resultar destas utilizações (indicadas na secção II.6).

II.6. Exposição a outras fontes (exposição combinada a substâncias de dupla utilização)

II.6.1. A fim de assegurar que são consideradas todas as fontes de exposição do consumidor à substância, deve atender-se a todas as utilizações conhecidas da substância e estimar-se a exposição do consumidor resultante dessas utilizações. Devem propor-se LMR a níveis que assegurem que a quantidade total de resíduos provenientes de todas as fontes suscetíveis de serem ingeridas não ultrapassa a DDA.

II.6.2. No caso das substâncias que também são usadas como produtos fitofarmacêuticos, o valor geral de orientação para a parte da DDA que pode ser reservada para as utilizações veterinárias é de 45 % da DDA.

II.6.3. Se a autorização do produto pesticida existente o permitir e estiverem disponíveis dados suficientes sobre a ingestão proveniente da utilização no domínio fitossanitário, pode ser possível afetar uma parte maior para a utilização veterinária sem ultrapassar a DDA. Para identificar a proporção da DDA disponível, deve ter-se em conta o LMR aprovado para o produto fitofarmacêutico.

II.6.4. Uma vez que a metodologia utilizada para estabelecer LMR de produtos fitofarmacêuticos em tecidos comestíveis é diferente da metodologia relativa aos medicamentos veterinários, deve ser tido especial cuidado ao combinar os riscos estimados da exposição a partir das diferentes metodologias.

II.6.5. Para as substâncias de dupla utilização usadas como biocidas na criação animal, devem seguir-se as orientações do CMUV sobre a caracterização dos riscos e a avaliação dos limites máximos de resíduos (LMR) para os biocidas ⁽¹⁾.

II.6.6. Em relação aos aditivos para a alimentação animal, a consulta do Registo da União Europeia dos Aditivos para a Alimentação Animal deve indicar se a substância foi autorizada para utilização na alimentação animal. Ao avaliar essas substâncias, deve consultar-se a EFSA.

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

II.7. Resíduos nos locais de injeção

- II.7.1. O LMR em músculo deve ser fixado a um nível para a monitorização dos resíduos fora do local de injeção, dado que os consumidores ingerem normalmente músculo onde não se deu a injeção e apenas raramente o músculo do local da injeção.
- II.7.2. No caso das substâncias injetáveis relativamente às quais a depleção dos resíduos no local de injeção, quando comparados com o LMR em músculo, resultaria em intervalos de segurança extensos (proibitivos), a Agência deve igualmente estabelecer um valor de referência de resíduos no local de injeção (VRRLI). O VRRLI deve ser fixado a um nível que garanta que, com o intervalo de segurança provável, um cabaz alimentar padrão com 300 g de músculo do local da injeção conteria resíduos a um valor inferior à DDA.
- II.7.3. O VRRLI não deve ser publicado no anexo do Regulamento (UE) n.º 37/2010; esse valor só deve estar disponível no Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do LMR e deve ser usado na derivação de um intervalo de segurança para o medicamento veterinário.

III. CONSIDERAÇÕES SOBRE A EVENTUAL EXTRAPOLAÇÃO DE LMR

- III.1. A extrapolação de LMR deve ser considerada em consonância com os requisitos do Regulamento (UE) 2017/880 da Comissão ⁽¹⁾.
- III.2. Devem ser apresentados como parte do dossiê os dados que possam ser úteis para a análise das extrapolações, se estiverem disponíveis.

⁽¹⁾ Regulamento (UE) 2017/880 da Comissão, de 23 de maio de 2017, que estabelece regras sobre a utilização de um limite máximo de resíduos estabelecido para uma substância farmacologicamente ativa num determinado género alimentício para outro género alimentício derivado da mesma espécie e de um limite máximo de resíduos estabelecido para uma substância farmacologicamente ativa numa ou mais espécies para outras espécies, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 135 de 24.5.2017, p. 1).