

NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2018/782**z 29. mája 2018,****ktorým sa stanovujú metodické princípy týkajúce sa hodnotenia rizika a odporúčaní v oblasti riadenia rizika podľa nariadenia (ES) č. 470/2009****(Text s významom pre EHP)**

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 zo 6. mája 2009 o stanovení postupov Spoločenstva na určenie limitov rezíduí farmakologicky účinných látok v potravinách živočíšneho pôvodu, o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 a o zmene a doplnení smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES a nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ⁽¹⁾, a najmä na jeho článok 13 ods. 2 písm. a),

keďže:

- (1) V nariadení (ES) č. 470/2009 sa uvádza, že okrem prípadov, keď sa uplatňuje postup podľa *Codex Alimentarius*, sa na akúkoľvek farmakologicky účinnú látku určenú na použitie v Unii vo veterinárnych liekoch na podávanie zvieratám určeným na výrobu potravín vzťahuje stanovisko Európskej agentúry pre lieky (ďalej len „agentúra“) týkajúce sa maximálnych hladín rezíduí (ďalej len „MRL“) účinných látok používaných alebo určených na použitie vo veterinárnych liekoch. Stanovisko agentúry by malo pozostávať z vedeckého hodnotenia rizika a odporúčaní v oblasti riadenia rizika.
- (2) Nariadením (ES) č. 470/2009 sa Komisia splnomocňuje prijímať opatrenia, ktorými sa stanovujú metodické princípy týkajúce sa hodnotenia rizika a odporúčaní v oblasti riadenia rizika, pokiaľ ide o stanovovanie MRL účinných látok.
- (3) S cieľom zabezpečiť právnu istotu, jednoznačnosť a predvídateľnosť, pokiaľ ide o proces stanovovania MRL, je vhodné, aby sa v tomto nariadení uvádzali kritériá, na základe ktorých agentúra posudzuje žiadosti.
- (4) Metodické princípy týkajúce sa hodnotenia rizika a odporúčaní v oblasti riadenia rizika by mali byť zamerané na zabezpečenie vysokej úrovne ochrany zdravia ľudí, pričom by zároveň mala byť zabezpečená dostupnosť adekvátnych veterinárnych liekov tak, aby nemala negatívny vplyv na zdravie ľudí, zdravie zvierat a dobré životné podmienky zvierat.
- (5) Vzhľadom na požiadavky stanovené v článku 6 nariadenia (ES) č. 470/2009 by sa mali v tomto nariadení stanoviť podrobné pravidlá týkajúce sa časti stanoviska agentúry k metodickým princípom vedeckého hodnotenia rizika.
- (6) Vzhľadom na požiadavky stanovené v článku 7 nariadenia (ES) č. 470/2009 by sa mali v tomto nariadení stanoviť podrobné pravidlá týkajúce sa časti stanoviska agentúry k metodickým princípom týkajúcim sa odporúčaní v oblasti riadenia rizika. Pokiaľ ide o odporúčania v oblasti riadenia rizika, agentúra musí zväžiť aj dostupnosť alternatívnych látok, ako aj ďalšie legitímne faktory, akými sú napr. technologické aspekty výroby potravín a krmív alebo uskutočniteľnosť kontrol. Preto je vhodné stanoviť pravidlá týkajúce sa tejto požiadavky.
- (7) Opatrenia stanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre veterinárne lieky,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1**Predmet úpravy**

1. V tomto nariadení sa stanovujú metodické princípy týkajúce sa vedeckého hodnotenia rizika a odporúčaní v oblasti riadenia rizika uvedené v článkoch 6 a 7 nariadenia (ES) č. 470/2009, ktoré má uplatňovať agentúra pri vypracovávaní stanovísk k MRL účinných látok, ktoré môžu byť povolené v potravinách živočíšneho pôvodu podľa daného nariadenia.

⁽¹⁾ Ú. v. EÚ L 152, 16.6.2009, s. 11.

2. Metodické princípy vedeckého hodnotenia rizika sa stanovujú v prílohe I.
3. Metodické princípy týkajúce sa odporúčaní v oblasti riadenia rizika sa stanovujú v prílohe II.

Článok 2

Vymedzenie pojmov

Na účely tohto nariadenia platia okrem vymedzení pojmov uvedených v nariadení (ES) č. 470/2009 aj tieto vymedzenia pojmov:

- „hlavné metabolity“ sú metabolity obsahujúce ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alebo ≥ 10 % z celkového množstva rezíduí vo vzorke odobratej z cieľových druhov zvierat v štúdiu metabolizmu,
- „markér rezídua“ je rezíduum, ktorého koncentrácia je v známa vzhľadom na koncentráciu celkového množstva rezíduí v jedlých tkanivách,
- „mliečne štartovacie kultúry“ sú pripravené kultúry mikroorganizmov používané pri výrobe rôznych mliečnych výrobkov vrátane masla, syrov, jogurtov a kyslého mlieka.

Článok 3

Nadobudnutie účinnosti

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 29. mája 2018

Za Komisiu
predseda
Jean-Claude JUNCKER

PRÍLOHA I

Metodické princípy vedeckého hodnotenia rizika uvedené v článku 6 nariadenia (ES) č. 470/2009

- I. VŠEOBECNÉ ZÁSADY
- I.1. Skúšky bezpečnosti a rezíduí na stanovenie maximálnych hladín rezíduí (ďalej len „MRL“) sa vykonávajú v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe podľa smernice Európskeho parlamentu a Rady 2004/10/ES ⁽¹⁾.
- Ak sú k dispozícii údaje, ktoré neboli získané za podmienok správnej laboratórnej praxe, rieši sa ich možný vplyv.
- I.2. Používanie pokusných zvierat pri skúškach bezpečnosti a rezíduí je v súlade so smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2010/63/EÚ ⁽²⁾.
- I.3. V dokumentácii predloženej v súvislosti so skúškami bezpečnosti a rezíduí sa uvedie názov laboratória, v ktorom sa práce vykonali, a dokumentácia sa podpíše a datuje. Súhrny štúdií, ku ktorým nie sú priložené nespracované údaje, sa ako platná dokumentácia neprijímajú.
- Z protokolov o skúškach musia vyplývať návrh, metódy a vykonávanie štúdií, meno a kvalifikácia skúšajúceho, ako aj miesto a čas vykonania štúdie. Experimentálne techniky sa opisujú tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať, a skúšajúci musí stanoviť ich validitu. Všetky skratky a kódy, bez ohľadu nato, či sú medzinárodne uznávané, musia obsahovať kľúč.
- I.4. Všetky zaznamenané výsledky z predložených štúdií, ak existujú, sa vyhodnotia použitím vhodnej štatistickej metódy a prediskutujú v spojitosti s ostatnými dostupnými štúdiami. Výsledky všetkých štúdií sa predložia vo forme, ktorá uľahčuje ich preskúmanie.
- I.5. Protokoly o skúškach obsahujú tieto informácie (ak existujú):
- chemická identifikácia testovanej účinnej látky, v prípade potreby vrátane pomeru izomérov a enantiomérov;
 - čistota testovanej látky;
 - zloženie podávaného lieku a metóda prípravy dávky;
 - stabilita vrátane stability v nosiči a krmive, keď sa látka podáva týmto spôsobom;
 - spôsob podania dávky (dávka [vyjadrená v mg/kg body telesnej hmotnosti], frekvencia podávania dávok a dĺžka liečby);
 - v prípade podávania testovanej látky iným spôsobom ako v strave alebo v pitnej vode: vlastnosti nosiča vrátane toxikologických vlastností;
 - druh, kmeň a zdroj použitých pokusných zvierat, použitie zvierat bez špecifických patogénov, pohlavie zvierat, ktorým sa podáva dávka, vek zvierat na začiatku podávania dávky, počet zvierat, ktorým sa podáva dávka;
 - hladiny dávok a cesta a frekvencia podávania (v dávkovaní na mg/kg telesnej hmotnosti denne), obdobie testovania, dodržiavané parametre, frekvencia pozorovania; podmienky chovu zvierat vrátane environmentálnych podmienok, spotreby vody a potravy (najmä v prípade liekov podávaných v pitnej vode a/alebo krmive);
 - časy jednotlivých odberov vzoriek;
 - opis známkov toxicity, ktorý obsahuje aj čas nástupu, stupeň a trvanie (v prípade skúšok bezpečnosti), ak existujú;

⁽¹⁾ Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2004/10/ES z 11. februára 2004 o zosúlaďovaní zákonov, predpisov a správnych opatrení uplatňovaných na zásady správnej laboratórnej praxe a overovanie ich uplatňovania pri testoch chemických látok (Ú. v. EÚ L 50, 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2010/63/EÚ z 22. septembra 2010 o ochrane zvierat používaných na vedecké účely (Ú. v. EÚ L 276, 20.10.2010, s. 33).

- k) výsledky klinických pozorovaní, nekroptického makroskopického vyšetrenia, histopatológie a všetkých ostatných sledovaných parametrov (v prípade skúšok bezpečnosti), ak existujú;
 - l) v prípade potreby odhad hladiny bez pozorovaného (nepriaznivého) účinku [ďalej len „NO(A)EL“], najnižšej hladiny, pri ktorej dochádza k (nepriaznivým) účinkom [ďalej len „LO(A)EL“], alebo dolnej medze porovnávacej dávky (ďalej len „BMDL“) (v prípade skúšok bezpečnosti);
 - m) hmotnosť zvierata, ktorému bola podaná dávka;
 - n) produkcia mlieka a vajec (ak existuje);
 - o) špecifická aktivita a rádiočistota označených látok (v prípade skúšok rezíduí);
 - p) zber vzoriek, veľkosť vzoriek a uskladnenie vzoriek;
 - q) analytické metódy: celkový opis postupu vrátane prípravy analytických vzoriek, nástrojového vybavenia a údajov podľa noriem, kontrolné tkanivá, obohatené tkanivá a tkanivá, v ktorých sa nachádzajú dané rezíduá; poskytnú sa validačné údaje za analytickú metódu, ktoré obsahujú aj údaje o detekčnom limite, kvantifikačnom limite, linearite v príslušnom rozsahu koncentrácií a mimo neho, stabilita, správnosť, presnosť a citlivosť na interferencie;
 - r) nespracované údaje zo všetkých výsledkov skúšok vrátane výsledkov analytickej metódy použitej na stanovenie rezíduí v jedlých tkanivách alebo výrobkoch, spôsoby výpočtu.
- I.6. Biologické látky iné než látky identifikované v článku 1 ods. 2 písm. a) nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ⁽¹⁾:
- a) sú látky s normálnym MRL, v prípade ktorých je biologická látka chemického typu, pokiaľ ju možno vyrobiť chemickou syntézou, a ako také vzbudzujú podobné obavy ako chemické látky, pričom možno očakávať, že zanechajú rezíduá rovnako ako chemické látky (napr. cytokíny, hormóny);
 - b) sa hodnotia individuálne, ak je biologická látka iného ako chemického typu, pokiaľ je zložitejšia ako chemicky syntetizované účinné látky, a tak môže obsahovať viaceré chemické typy, ktorých rezíduami môžu byť vo všeobecnosti bunky, aminokyseliny, lipidy, uhl'ohydráty, nukleové kyseliny a ich produkty rozkladu.
- I.7. V prípade látok iných ako chemického typu sa vyžaduje správa s opisom vedeckého základu pre požiadavku týkajúcu sa toho, či sa vyžaduje úplné hodnotenie MRL, a to spoločne s týmito informáciami:
- a) povaha biologickej látky (napr. bunka, tkanivo, živý alebo usmrtený organizmus) a porovnanie s podobnými biologickými látkami, o ktorých sa vie, že sú im spotrebiteľia bežne vystavení;
 - b) opis mechanizmu, ktorým sa zdôrazňuje terapeutický účinok látok, a v prípade dostupnosti aj informácie o jeho potencii;
 - c) osud látky v ošetrovanom zvierati (t. j. či je biologicky dostupná, či sa v potravinových komoditách očakávajú rezíduá);
 - d) činnosť, ktorú látka vyvoláva v črevách človeka (či sú rezíduá neúčinné alebo majú lokálny účinok);
 - e) systematická dostupnosť rezíduí po ich požití spotrebiteľmi, spolu s najhorším možným prípadom expozície spotrebiteľov.
- Uvedené informácie sa hodnotia v súlade s usmernením vydaným Európskou agentúrou pre lieky (ďalej len „agentúra“) s cieľom stanoviť, či je potrebné vykonať hodnotenie MRL. Biologické látky, v prípade ktorých sa dospeje k záveru, že hodnotenie MRL nie je potrebné, uvedie agentúra v zozname takýchto látok.

⁽¹⁾ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 zo 6. mája 2009 o stanovení postupov Spoločenstva na určenie limitov rezíduí farmakologicky účinných látok v potravinách živočíšneho pôvodu, o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 a o zmene a doplnení smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES a nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 152, 16.6.2009, s. 11).

- I.8. Niektoré aspekty údajov, ktoré sa majú predložiť na podporu žiadosti týkajúcej sa MRL pre látku na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov alebo zriedkavého použitia je možné na základe požiadaviek týkajúcich sa látok, ktoré nepatria do danej kategórie, zmierniť. Hodnotenie sa vykonáva na základe požiadaviek na údaje stanovených v *Usmernení agentúry k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu* ⁽¹⁾.
- I.9. Všeobecné zásady odvodzovania MRL v prípade biocídnych látok používaných pri chove zvierat stanovené v článku 10 nariadenia (ES) č. 470/2009 sa týkajú aj veterinárnych liekov.
- II. SÚBOR BEZPEČNOSTNÝCH DOKUMENTOV
- II.1. Na hodnotenie MRL v prípade látok, ktoré sa predtým nepoužívali v druhoch zvierat určených na produkciu potravín, sa vyžaduje úplný balík bezpečnostných údajov opísaný v tomto oddiele.
- II.2. Ak sú k dispozícii relevantné a vysokokvalitné údaje z odbornej literatúry s opisom všetkých podrobností štúdie, môže byť možné spoľahnúť sa na tieto údaje a žiadateľ nemusí zadávať vypracovanie úplnej správy o štúdiu.
- II.3. Ak sa neposkytnú údaje k štandardným sledovaným parametrom, vyžaduje sa dôkladné odôvodnenie.
- II.4. **Podrobný a kritický súhrn**
- II.4.1. Vyžaduje sa podrobný a kritický súhrn súboru bezpečnostných dokumentov.
- II.4.2. Podrobný a kritický súhrn:
- obsahuje jednoznačné stanovisko k primeranosti predložených údajov vzhľadom na aktuálne vedecké poznatky;
 - obsahuje úvod, v ktorom sa opisuje skutočný alebo navrhovaný spôsob použitia skúmanej látky pri chove zvierat, a súhrn všetkých ostatných skúseností s jej použitím;
 - zohľadňuje rozsah, v ktorom je príslušná látka podobná iným známym látkam, ktoré môžu byť pre hodnotenie relevantné;
 - sa týka všetkých štandardných požiadaviek na údaje, ktoré sú stanovené vo vykonávacom nariadení Komisie (EÚ) 2017/12 ⁽²⁾, poskytuje kritické hodnotenie dostupných experimentálnych štúdií a interpretáciu výsledkov;
 - poskytuje vedecké zdôvodnenie vynechania štúdií, ktoré sú opísané v tomto oddiele;
 - zaoberá sa požiadavkami na ďalšie štúdie;
 - poskytuje opis a vysvetlenie kľúčových zistení každej štúdie. Rozoberajú sa tieto otázky: použité živočíšne druhy, počet použitých zvierat, cesta podania, dávkovanie, dĺžka liečby, dosiahnutá expozícia, vzťah dávky a účinku, povaha nežiaducich účinkov (ich nástup a trvanie, ich závislosť od dávky a vratnosť, ako aj všetky rozdiely súvisiace s druhom alebo pohlavím), známe relevantné vzťahy štruktúry a účinku a význam zistení pre ľudských spotrebiteľov;
 - obsahuje odôvodnenie NO(A)EL, LO(A)EL alebo BMDL navrhovaných pre každú štúdiu;
 - obsahuje súhrn príslušnej vedeckej literatúry, ku ktorej patria správy o hodnoteniach vykonaných inými vedeckými orgánmi [ako napríklad Európskym úradom pre bezpečnosť potravín (EFSA), Európskou chemickou agentúrou (ECHA) a Spoločným výbor odborníkov Organizácie OSN pre výživu a poľnohospodárstvo (FAO)/Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre prídavné látky v potravinách (JECFA)], a rozoberá ju. Ak sa uvádzajú podrobné odkazy na uverejnenú vedeckú literatúru, v čo najväčšej miere je potrebné splniť všetky požiadavky stanovené v bode I.5;

⁽¹⁾ Požiadavky na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

⁽²⁾ Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) 2017/12 zo 6. januára 2017 o forme a obsahu žiadostí o stanovenie maximálnych limitov rezíduí v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 (Ú. v. EÚ L 4, 7.1.2017, s. 1).

- j) obsahuje informácie o kvalite šarží testovaných látok použitých pri štúdiách bezpečnosti. Uvedie sa každá súvislosť medzi zisteniami a kvalitou testovaných látok a/alebo liekov. V prípade potreby sa predloží kritické hodnotenie nečistôt prítomných v účinnej látke a uvedú informácie o ich možných biologických účinkoch. Rozobrané majú byť dôsledky všetkých odchýlok chiralít, chemickej formy a obsahu nečistôt jednotlivých zlúčenín použitých v štúdiách bezpečnosti a formy určenej na trh.
- k) rozoberá správnu laboratórnu prax predložených štúdií;
- l) rozoberá možné nedostatky v návrhu a vykonávaní štúdií a ich dokumentácii na základe uverejneného usmernenia agentúry a iných usmernení. Každá odchýlka od platného usmernenia sa zvýrazní a jej vplyv sa rozoberie a vedecky odôvodní;
- m) obsahuje poznámky týkajúce sa použitia pokusných zvierat v štúdiách a toho, či sa štúdie vykonali v súlade so smernicou 2010/63/EÚ;
- n) poskytuje odôvodnenie výberu kritických NO(A)EL alebo BMDL a odvodenia prijateľného denného príjmu, ako aj odôvodnenie výberu faktorov neistoty. Ak sa prijateľný denný príjem nenavrhuje, alebo ak sa vyberie alternatívna toxikologická referenčná hodnota, musí sa to dôkladne odôvodniť.

II.4.3. Prílohy k podrobnému a kritickému súhrnu obsahujú:

- a) zoznam odkazov – zoznam všetkých odkazov sa uvedie v súlade s medzinárodne uznávanými normami. Odkazy samotné sa uvádzajú v dokumentácii;
- b) správy o štúdiách vo forme tabuliek – tabuľkové súhrny správ o štúdiách. Okrem toho dokumentácia obsahuje úplný súbor správ o štúdiách.

II.5. **Presná identifikácia látky, na ktorú sa vzťahuje žiadosť**

- II.5.1. Z údajov musí vyplývať, že látka bola presne identifikovaná a charakterizovaná, aby sa zabezpečilo, že látka použitá v štúdiách bezpečnosti zodpovedá látke, ktorá sa použije v praxi.
- II.5.2. Identifikujú sa šarže v štúdiách bezpečnosti a poskytnú sa primerané špecifikácie vrátane čistoty (koncentrácií nečistôt), pomeru izomérov a enantiomérov, rozpustnosti a všetkých ostatných faktorov, ktoré môžu mať vplyv na jej účinnosť.
- II.5.3. Informácie o chemických a fyzikálno-chemických vlastnostiach látky môžu umožniť identifikáciu a/alebo riešenie obáv na základe známych vlastností látok s podobnými chemickými a fyzikálno-chemickými vlastnosťami.

II.6. **Farmakológia**

II.6.1. *Farmakodynamika*

- II.6.1.1. Údaje z farmakodynamických štúdií so zameraním na identifikáciu a charakterizáciu spôsobu/mechanizmu účinku, ktoré sú základom pre zamýšľané terapeutické účinky, ako aj takých, ktoré sú základom pre nežiaduce/vedľajšie účinky. Tieto štúdie sa navrhujú jednotlivito pre konkrétne prípady pri zohľadnení dostupných informácií vzhľadom na pravdepodobné farmakologické účinky látky.
- II.6.1.2. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať farmakodynamickým účinkom látky, ktoré sa môžu vyskytovať pri dávkach nižších, než sú dávky požadované na dosiahnutie toxikologických účinkov, pričom sa zohľadní potreba odvodenia farmakologického prijateľného denného príjmu.
- II.6.1.3. V štúdiách, ktoré sú významné pri stanovení farmakologického prijateľného denného príjmu, sa identifikuje alebo charakterizuje spôsob účinku, vzťah dávky a účinku a, ak je to možné, identifikuje NOEL alebo BMDL. Štúdia sa využíva ako východisko, na základe ktorého sa odvodzuje farmakologický prijateľný denný príjem. Keď sú k dispozícii vhodné údaje zo štúdií na ľuďoch (napr. v prípade látok, ktoré sa už v minulosti používali v humánnej medicíne), na identifikáciu farmakologickej NOEL alebo BMDL sú zvyčajne najužitočnejšie. Je potrebné dodržať usmernenie uverejnené agentúrou, ktoré sa týka stanovenia farmakologického prijateľného denného príjmu ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Prístup k stanovovaniu farmakologického prijateľného denného príjmu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Údaje o farmakodynamických účinkoch látky:
- umožňujú identifikovať/charakterizovať spôsob/mechanizmus účinku látky;
 - umožňujú charakterizovanie vzťahu dávky a účinku pre príslušné farmakologické sledované parametre;
 - poskytujú prehľad o možných toxických účinkoch látky na základe poznatkov o známych účinkoch iných látok s podobnými farmakodynamickými vlastnosťami;
 - pomáhajú pochopiť mechanizmy, ktoré sú základom pre nežiaduce účinky vyplývajúce z toxikologických štúdií;
 - v niektorých prípadoch poskytujú informácie o význame účinkov pozorovaných na laboratórnych zvieratách pre ľudí.
- II.6.1.5. Ak sa farmakodynamické údaje neposkytnú, je potrebné vedecky odôvodniť ich neprítomnosť a rozobrať, aký bude mať vplyv.
- II.6.1.6. Ak sa neodvodí farmakologický prijateľný denný príjem, jeho neprítomnosť je potrebné vedecky odôvodniť.
- II.6.2. *Farmakokinetika*
- II.6.2.1. Z farmakokinetického testovania vyplývajú informácie o vstrebávaní látky, jej distribúcií a stálosti v tkanive, jej metabolizme a vylučovaní. Orálna cesta podávania predstavuje hlavnú cestu podávania pri farmakokinetických štúdiách, keďže táto cesta sa pri spotrebiteľoch využíva najčastejšie.
- II.6.2.2. Metabolity, ktoré produkujú laboratórne druhy zvierat, sa porovnávajú s metabolitmi pozorovanými v prípade cieľových druhov zvierat v súlade s usmernením uvedeným v medzinárodnej spolupráci pri harmonizácii technických požiadaviek na povoľovanie veterinárnych liekov (ďalej len „VICH“) – VICH GL47: *Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: komparatívne štúdie metabolizmu laboratórnych zvierat* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Farmakokinetické údaje získané zo štúdií vykonávaných na laboratórnych zvieratách sa používajú na modelovanie osudu látky konzumovanej ľuďmi.
- II.6.2.4. Farmakokinetické údaje získané z laboratórnych zvierat sa používajú aj na určenie toho, či metabolity, ktoré ľudia požívajú v potravinových komoditách pochádzajúcich zo zvierat, produkujú aj laboratórne zvieratá používané na uskutočňovanie štúdií bezpečnosti. Je to potrebné na určenie relevantnosti toxikologických účinkov a NO(A)EL alebo BMDL získaných z toxikologických štúdií. Ak laboratórne zvieratá produkujú rovnaké metabolity ako zviera určené na produkciu potravín, laboratórne zvieratá sa považujú za automaticky vystavené metabolitom, ktoré konzumujú ľudia. Zvyčajne sa to považuje za dôkaz, že bezpečnosť metabolitov bola v toxikologických štúdiách primerane posúdená. Ak sa metabolity produkované cieľovými druhmi zvierat v rámci štúdií vykonávaných na laboratórnych zvieratách neproduktujú, môže byť potrebné vykonať štúdie bezpečnosti pomocou hlavných metabolitov produkovaných cieľovým zvieratom.
- II.6.2.5. Farmakokinetické údaje môžu pomôcť aj pri chápaní nezvyčajných výsledkov získaných z toxikologických štúdií, akým je zjavne nedostatočný vzťah dávky a účinku, keď sa liek dostatočne nevstrebe.
- II.6.3. *Toxicológia*
- II.6.3.1. *Všeobecné zásady*
- II.6.3.1.1. Štúdie na zvieratách sa vykonávajú orálnou cestou podávania, keďže toto je spôsob expozície aj v prípade spotrebiteľa.
- II.6.3.1.2. Štúdie na zvieratách sa vykonávajú na zavedených kmeňoch laboratórnych zvierat, pri ktorých sú k dispozícii historické údaje. Každá látka sa testuje na druhoch a kmeňoch zvierat, ktoré predstavujú najlepší model pre jej účinky na ľuďoch.

⁽¹⁾ VICH GL47 Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: komparatívne štúdie metabolizmu laboratórnych zvierat (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.1.3. Testovať sa musí účinná látka. Ak však rezíduá v potravinách pochádzajúcich z ošetrovaných zvierat obsahujú významné množstvá metabolitu, ktoré sa neprodukovali v prípade laboratórnych druhov zvierat, môže byť potrebné samostatne posúdiť toxicitu metabolitu.
- II.6.3.1.4. *VICH GL33: Je potrebné dodržať štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: všeobecný prístup k testovaniu* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Toxicita po jednorazovom podaní, ak je k dispozícii
- II.6.3.2.1. Štúdie akútnej toxicity sa môžu vykonávať aj z iných dôvodov než hodnotenie bezpečnosti spotrebiteľov (napr. z dôvodu hodnotenia bezpečnosti používateľa produktu) alebo sa môžu uvádzať v uverejnenej literatúre. Správy o všetkých takýchto štúdiách sa predkladajú v rámci súboru bezpečnostných dokumentov.
- II.6.3.2.2. Ak sú dostupné, poskytnú sa údaje o akútnej toxicite, ktoré môžu prispieť k vytvoreniu celkového obrazu o toxikologickom profile látky a zdôrazniť účinky, na ktoré je potrebné sa zamerať v dlhodobějších štúdiách.
- II.6.3.3. Toxicita po opakovanom podaní
- II.6.3.3.1. *Skúšky orálnej toxicity po opakovanom podaní (90 dní)*
- II.6.3.3.1.1. Údaje zo štúdií orálnej toxicity po opakovanom podaní (90 dní) sa poskytujú za druhy hlodavcov aj iné druhy než hlodavce, a to spolu s odôvodnením výberu druhov, pričom sa zväžia všetky dostupné poznatky o metabolizme látky v prípade zvierat aj ľudí.
- II.6.3.3.1.2. Údaje zo štúdií orálnej toxicity po opakovanom podaní:
- umožňujú hodnotenie funkčných a morfológických zmien v dôsledku opakovaného podania testovanej látky (testovaných látok) a spôsobu, akým tieto zmeny súvisia s dávkou;
 - umožňujú stanovenie NO(A)EL, LO(A)EL alebo BMDL;
 - potvrdzujú výber hladín dávky pre chronické štúdie, ako aj výber najvhodnejších druhov pre chronické štúdie.
- II.6.3.3.1.3. Usmernenie týkajúce sa návrhu štúdií po opakovanom podaní (90 dní) sa uvádza vo *VICH GL31: Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky toxicity po opakovanom podaní (90 dní)* ⁽²⁾ a je potrebné ho dodržať. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- II.6.3.3.1.4. Neexistencia štúdií orálnej toxicity po opakovanom podaní (90 dní) v prípade hlodavcov a/alebo iných druhov ako hlodavcov sa takisto musí vedecky odôvodniť a musí sa prediskutovať vplyv jej chýbania.
- II.6.3.3.2. *Skúšky (chronickej) toxicity po opakovanom podaní*
- II.6.3.3.2.1. Skúšky chronickej toxicity sa vykonávajú minimálne na jednom druhu. Musí ísť o najvhodnejší druh, ktorý bol vybraný na základe všetkých dostupných vedeckých údajov vrátane výsledkov 90-dňových štúdií, pričom štandardným druhom je potkan.
- II.6.3.3.2.2. Údaje pochádzajúce zo štúdií skúšok chronickej orálnej toxicity umožňujú:
- hodnotenie funkčných a morfológických zmien v dôsledku opakovaného podania testovanej látky (testovaných látok) a spôsobu, akým tieto zmeny súvisia s dávkou;
 - stanovenie NO(A)EL, LO(A)EL alebo BMDL.

⁽¹⁾ VICH GL33 Štúdie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: všeobecný prístup k testovaniu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL31 Štúdie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky toxicity po opakovanom podaní (90 dní) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.3.2.3. Usmernenie týkajúce sa návrhu chronických štúdií po opakovanom podaní sa uvádza vo VICH GL37: *Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky (chronickej) toxicity po opakovanom podaní* ⁽¹⁾ a je potrebné ho dodržať. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- II.6.3.3.2.4. Ak sa neposkytnú štúdia (chronickej) orálnej toxicity po opakovanom podaní, jej neexistencia sa musí vedecky odôvodniť a vplyv jej neexistencie rozobrať.
- II.6.3.4. Znášanlivosť v prípade cieľových druhov, ak je k dispozícii
- II.6.3.4.1. Na hodnotenie bezpečnosti spotrebiteľov sa nevyžadujú údaje o znášanlivosti v prípade cieľových druhov. Ak však boli vygenerované alebo v uverejnenej literatúre uvedené relevantné údaje, predložia sa v rámci súboru bezpečnostných dokumentov.
- II.6.3.4.2. Ak sú údaje o znášanlivosti v prípade cieľových druhov dostupné, môžu prispieť k vytvoreniu celkového obrazu o toxikologickom profile látky a zdôrazniť účinky, na ktoré je potrebné sa zamerať v štúdiách toxicity.
- II.6.3.5. Reprodukčná toxicita vrátane vývojovej toxicity
- II.6.3.5.1. Štúdie účinkov na reprodukciu
- II.6.3.5.1.1. Skúšky všeobecnej reprodukčnej toxicity sa vykonávajú minimálne na jednom druhu, pričom štandardným druhom je potkan. Použije sa orálna cesta podania.
- II.6.3.5.1.2. Skúšky účinkov na reprodukciu sa zameriavajú na identifikovanie a charakterizáciu nežiaducich účinkov testovanej látky na reprodukčnú úžitkovosť dospelých jedincov, ktorí jej boli vystavení, ako aj na normálny vývoj ich potomstva.
- II.6.3.5.1.3. Pri skúškach sa identifikujú možné účinky na samčiu a samicu reprodukčnú úžitkovosť, ako sú funkcie pohlavných žliaz, estrálny cyklus, rozmnožovacie správanie, počatie, pôrod, laktácia, a odstavenie, ako aj na rast a vývoj potomstva. Tieto štúdie môžu poskytnúť aj informácie o nežiaducich účinkoch na vývoj, ako je teratogenita.
- II.6.3.5.1.4. Ak z dôkazov vyplýva výskyt účinkov na vývoj centrálnej nervovej sústavy, môže sa vyžadovať konkrétne preskúmanie týchto účinkov, napríklad prostredníctvom vyhodnotenia výsledkov iných skúšok (pozri oddiel II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Údaje umožňujú stanovenie NO(A)EL, LO(A)EL alebo BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Usmernenie týkajúce sa návrhu štúdií skúšok reprodukčnej toxicity sa uvádza vo VICH GL22: *Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: reprodukčné testovanie* ⁽²⁾ a je potrebné ho dodržať. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- II.6.3.5.1.7. Ak sa neposkytnú štúdia reprodukčnej toxicity, jej neexistencia sa musí vedecky odôvodniť a vplyv jej neexistencie rozobrať.
- II.6.3.5.2. Štúdia vývojovej toxicity
- II.6.3.5.2.1. Cieľom štúdií vývojovej toxicity je odhaliť všetky nežiaduce účinky na gravidné samice a vývoj embrya a plodu v dôsledku expozície od implantácie počas celého obdobia gravidity. Takéto účinky môžu zahŕňať vyššiu toxicitu v prípade gravidných samíc, smrť embrya/plodu, zmenený rast plodu a štrukturálne abnormality a anomálie plodu.
- II.6.3.5.2.2. Ak sa pri potkanoch jednoznačne pozorovala teratogenita, štúdia iných druhov zvierat nie je potrebná s výnimkou prípadu, keď z preskúmania všetkých základných štúdií vyplýva, že prijateľný denný príjem by sa zakladal na štúdiu teratogenity pri potkanoch. Testovanie na ďalšom druhom (zvyčajne králikovi) sa očakáva vtedy, ak sa v prípade potkanov jednoznačne nepozorovala teratogenita alebo boli výsledky nejednoznačné.

⁽¹⁾ VICH GL37 Štúdie bezpečnosti veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky (chronickej) toxicity po opakovanom podaní (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL22 Štúdie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: reprodukčné štúdie (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.5.2.3. Usmernenie týkajúce sa prístupu k skúškam vývojovej toxicity sa uvádza vo VICH GL32: *Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky vývojovej toxicity* ⁽¹⁾. Poskytuje sa ním viacúrovňový prístup, pri ktorom sa skúšky vykonávajú pôvodne na jednom druhu (potkan). Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- II.6.3.5.2.4. V štúdiách sa používa orálna cesta podania.
- II.6.3.5.2.5. Údaje umožňujú stanovenie NO(A)EL, LO(A)EL alebo BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Ak sa neposkytne štúdia vývojovej toxicity, jej neexistencia sa musí vedecky odôvodniť a vplyv jej neexistencie rozobrať.
- II.6.3.6. Genotoxicita
- II.6.3.6.1. Vo väčšine prípadov je látkou, ktorá sa má testovať, iba materská zlúčenina. V niektorých prípadoch však môže byť okrem toho potrebné ešte samostatne testovať jeden alebo viacero hlavných metabolitov. Je to tak napríklad vtedy, ak hlavný metabolit produkovaný cieľovými druhmi nie je produkovaný laboratornými druhmi zvierat.
- II.6.3.6.2. VICH GL23: *Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky genotoxicity* ⁽²⁾ slúžia na identifikáciu štandardného súboru skúšok odporúčaných na riešenie genotoxického potenciálu látky. Štandardný súbor obsahuje skúšky zamerané na odhaľovanie mutagénnych, klastogénnych a aneugénnych účinkov. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- II.6.3.6.3. Výsledky skúšok genotoxicity sa použijú na hodnotenie pravdepodobnosti, s akou látka spôsobí genetické poškodenie, ktoré sa môže preniesť z materskej bunky na dcérske, a to buď priamym alebo nepriamym pôsobením na kyselinu deoxyribonukleovú (ďalej len „DNA“).
- II.6.3.6.4. Expozícia účinkom niektorých genotoxických látok je zvyčajne spojená s karcinogézou, a preto treba jednoznačne pozitívne nálezy v skúškach genotoxicity považovať za dôkaz možnej karcinogenity látky. Navyše s týmto ochorením zvyčajne súvisia mutácie zárodočných buniek, preto treba jednoznačne pozitívne nálezy v skúškach genotoxicity považovať za dôkaz možnej príčiny dedičného ochorenia (reprodukčná toxicita).
- II.6.3.6.5. Zámerné použitie genotoxických látok, ktoré priamo interagujú s DNA, sa v liekoch pre zvieratá určené na produkciu potravín neakceptuje.
- II.6.3.6.6. Výsledky skúšok genotoxicity prispievajú k vyhodnoteniu potreby údajov o karcinogenite. Medzi ďalšie faktory, ktoré je potrebné zvážiť pri určovaní potreby údajov o karcinogenite, patrí existencia príslušných štruktúrnych jednotiek spojených s biologickou aktivitou a výskyt preneoplastických nálezov pri skúškach toxicity po opakovanom podaní.
- II.6.3.6.7. Látka, ktorá priamo zapríčiňuje jednoznačne pozitívne nálezy v skúškach genotoxicity, sa môže akceptovať na použitie v prípade zvierat určených na produkciu potravín len vtedy, ak genotoxické nálezy preukázateľne nie sú pre spotrebiteľa dôležité. Súčasťou takýchto dôkazov môžu byť výsledky štúdií karcinogenity, z ktorých jasne vyplýva neprítomnosť neoplázie. Na dôkaz toho, že mechanizmus, z ktorého vyplýva pozorovaná genotoxicita, nie je pre spotrebiteľa dôležitý, sú potrebné aj mechanistické údaje.
- II.6.3.6.8. Ak neexistujú údaje, na základe ktorých by sa dokázalo, že pozorovaná genotoxicita nie je pre spotrebiteľa dôležitá, jednoznačne pozitívne nálezy vedú k záveru, že prijateľný denný príjem nemožno stanoviť a že látka nie je vhodná na použitie v prípade zvierat určených na produkciu potravín.
- II.6.3.6.9. Jednoznačne negatívne výsledky zo štandardného súboru skúšok genotoxicity vedú k záveru, že látka nie je genotoxická.
- II.6.3.6.10. Ak zo skúšok genotoxicity vyplývajú nejednoznačné výsledky, potreba ďalších skúšok sa zväzi vzhľadom na celkovú analýzu váhy dôkazov dostupných údajov.

⁽¹⁾ VICH GL32 Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky vývojovej toxicity (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL23 Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky genotoxicity (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.6.11. Vo všeobecnosti musí byť genotoxicita hlavných metabolitov primerane zohľadnená v štúdiách vykonaných na materskej látke. Ak však hlavný metabolit produkujú cieľové druhy, ale nie laboratórne druhy zvierat, k záveru o genotoxicite rezíduí nemusí byť možné dospieť bez ďalších údajov získaných pomocou relevantného metabolitu.
- II.6.3.6.12. V zásade sa nevyžaduje identifikácia vedľajších metabolitov.
- II.6.3.6.13. Vedľajšie metabolity sú metabolity prítomné v objeme do 100 µg/kg alebo tvoriace maximálne 10 % celkového objemu rezíduí, ako je to opísané vo VICH GL46: *Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: štúdia metabolizmu na určenie množstva a identifikovanie povahy rezíduí* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Ak je štruktúra vedľajšieho metabolitu známa alebo ju možno hypoteticky odhadnúť a ak metabolit interaguje, alebo sa očakáva, že bude interagovať, priamo s DNA, rieši sa možné riziko pre spotrebiteľov. Poskytnú sa dôkazy, ktorými sa potvrdí, že jeho množstvo je dostatočne nízke, aby sa mohol považovať za prakticky bezpečný, t. j. jeho množstvo je dostatočne nízke, aby zaručovalo, že zvýšené riziko rakoviny, ktoré by vyplývalo z expozície spotrebiteľov účinkom danej látky, bude menšie ako 1 k 10⁶. Dosiahne sa to buď použitím údajov o konkrétnej chemickej látke, alebo v prípade neexistencie takýchto údajov použitím metódy prahu toxikologického rizika (ďalej len „TTC“), ktorá umožňuje kvantifikáciu rizika súvisiaceho s expozíciou účinkom danej látky. Je potrebné dodržať usmernenie uverejnené úradom EFSA a organizáciou WHO, ktoré sa týka prístupu prahu toxikologického rizika ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Dôkazy je potrebné poskytnúť aj v prípade rizika, že vedľajší metabolit prítomný v potravinách živočíšneho pôvodu bude v spotrebiteľovi ďalej metabolizovať a vytvárať látku reagujúcu s DNA, a tým potvrdiť, že miera expozície spotrebiteľa je dostatočne nízka nato, aby sa mohla považovať za prakticky bezpečnú.
- II.6.3.6.16. V prípade každej z týchto látok (potenciálne genotoxické vedľajšie metabolity produkované v cieľovom zvierati alebo v spotrebiteľovi) musí hladina rezíduí prítomných v potravinách živočíšneho pôvodu viesť k expozícii spotrebiteľa, ktorá je vo všetkých časových bodoch po začatí liečby pod úrovňou TTC. Keďže nie je možné vylúčiť možnosť expozície pred ochrannou lehotou a vzhľadom na závažný neprahový účinok, nestačí dokázať depléciu na hladiny v súlade s TTC v čase, keď rezíduá klesnú pod úroveň navrhovaných MRL.
- II.6.3.6.17. Ak s DNA reaguje viac ako jeden vedľajší metabolit a neexistujú dôkazy, ktoré by potvrdzovali opak, predpokladá sa, že všetky látky reagujúce s DNA majú rovnaký spôsob účinku. Následne sa celková úroveň látok reagujúcich s DNA (zvyšovanie dávky) porovná s TTC.
- II.6.3.6.18. Látky a metabolity, ktoré môžu spôsobovať rakovinu inými mechanizmami než priamou interakciou s DNA, možno považovať za látky a metabolity s prahovými mechanizmami účinku. Ak sa majú takéto látky použiť vo veterinárnych liekoch pre zvieratá určené na produkciu potravín, v náležite odôvodnených štúdiách sa stanovujú hodnoty NO(A)EL alebo BMDL zodpovedajúce príslušným účinkom.
- II.6.3.7. Karcinogenita
- II.6.3.7.1. *Kritériá výberu látok na skúšanie karcinogenity*
- II.6.3.7.1.1. VICH GL28: *Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: skúšky karcinogenity* ⁽³⁾ obsahujú usmernenie o faktoroch, ktoré je potrebné zvážiť pri určovaní potreby skúšok karcinogenity, a usmernenie o skúškach karcinogenity, ktoré sa majú vykonať. Tieto usmernenia je potrebné dodržať. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.

⁽¹⁾ VICH GL46 Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: štúdia metabolizmu na určenie množstva a identifikovanie povahy rezíduí (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ Preskúmanie prístupu prahu toxikologického rizika (TTC) a vypracovanie nového rozhodovacieho stromu TTC (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

⁽³⁾ VICH GL28 Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách určených ľuďom: skúšky karcinogenity (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.7.1.2. V prípadoch, keď sa skúšky karcinogenity považujú za vhodné, je štandardnou požiadavkou dvojročná štúdia na potkanoch a 18-mesačná štúdia na myšiach, hoci na základe náležitého odôvodnenia sa môžu prijať aj údaje za jeden druh hlodavca.
- II.6.3.7.1.3. Genotoxické karcinogény sa na použitie v prípade zvierat určených na produkciu potravín neakceptujú.
- II.6.3.7.1.4. Látka, ktorá zapríčiňuje pozitívne nálezy v skúškach karcinogenity, sa môže akceptovať na použitie v prípade zvierat určených na produkciu potravín len vtedy, ak údaje o karcinogenite preukázateľne nie sú pre spotrebiteľa dôležité (napríklad ak je známe, že pozorovaný druh tumoru nie je pre ľudí dôležitý) alebo ak je karcinogenita preukázateľne dôsledkom mechanizmu účinku závislého od prahovej hodnoty. V druhom prípade sa stanoví NO(A)EL alebo BMDL pre karcinogenitu.
- II.6.3.7.1.5. Ak sa skúšky karcinogenity neuskutočnia, je potrebné vedecky odôvodniť neexistenciu daných údajov a rozobrať, aký bude mať vplyv.
- II.6.4. *Iné požiadavky*
- II.6.4.1. Všeobecné zásady
- II.6.4.1.1. To, či je potrebné, aby sa v bezpečnostných údajoch uvádzali ostatné možné účinky, sa určí individuálne na základe konkrétneho prípadu. Potreba ďalšieho skúšania sa rieši vo VICH GL33.
- II.6.4.1.2. Medzi faktory, ktoré je potrebné zohľadniť pri zvažovaní potreby takýchto údajov, patria:
- a) štruktúra látky a jej podobnosť s látkami so známymi toxikologickými účinkami;
 - b) trieda látky a známe toxikologické vlastnosti ostatných látok v triede;
 - c) spôsob účinku látky;
 - d) všetky účinky pozorované v štandardných štúdiách toxicity, ktorými sa zaručuje ďalšie skúmanie (napr. imunotoxicita, neurotoxicita alebo porucha endokrinného systému);
 - e) existencia uverejnenej literatúry, v ktorej sa zdôrazňujú relevantné zistenia, vrátane literatúry týkajúcej sa účinkov pozorovaných na ľuďoch exponovaných účinkom danej látky.
- II.6.4.2. Osobitné štúdie (napr. imunotoxicita, neurotoxicita)
- II.6.4.2.1 *Imunotoxicita*
- II.6.4.2.1.1. Ak sa v štúdiu po opakovanom podaní alebo ostatných štúdiách toxicity pozorujú relevantné účinky (napr. zmeny hmotnosti lymfatických orgánov a/alebo histológie a zmeny bunkovej štruktúry lymfatických tkanív, kostnej drene alebo periférnych leukocytov), môže sa vyžadovať ďalšie funkčné skúšanie. Výskumník odôvodní povahu každej ďalšej skúšky, pričom zohľadní pozorovania uvedené v ostatných štúdiách toxicity.
- II.6.4.2.1.2. V prípade niektorých tried látky (ako napríklad beta-laktámových antibiotík), o ktorých je známe, že citlivým jedincom spôsobujú hypersenzitívne (alergické) reakcie, sa poskytujú údaje o úrovniach expozície, ktoré súvisia s hypersenzitívnymi reakciami.
- II.6.4.2.1.3. Za všetky imunologické štúdie uskutočnené na látke v rámci každého aspektu posúdenia sa poskytnú podrobnosti (napr. o skúškach senzibilizácie uskutočnených z dôvodu bezpečnosti používateľa alebo o štúdiách účinnosti uskutočnených na látkach vplyvujúcich na imunitu). Poskytnú sa aj všetky správy o nežiaducich účinkoch na ľudí.
- II.6.4.2.1.4. Údaje získané z takýchto štúdií sa zohľadnia pri určovaní toxikologického prijateľného denného príjmu alebo alternatívneho limitu.
- II.6.4.2.2. *Neurotoxicita, vývojová neurotoxicita a oneskorená neurotoxicita*
- II.6.4.2.2.1. Testovanie neurotoxicity sa vyžaduje vtedy, keď zo štúdií po opakovanom podaní vyplývajú oprávnené obavy.

- II.6.4.2.2.2. Na neurotoxicku sa skúšajú aj látky, v prípade ktorých sa pri toxikologických testoch ukázalo, že spôsobujú histologické, biofyzikálne alebo biochemické zmeny nervovej sústavy alebo neurobehaviorálne zmeny. Ďalšie informácie, na základe ktorých sa rozhodne o potrebe skúšok neurotoxicity, môžu poskytnúť fyzikálno-chemické vlastnosti, informácie o štruktúre a účinku a zaznamenané nežiaduce účinky na ľudí.
- II.6.4.2.2.3. Skúšky neurotoxicity sa vykonávajú orálnou cestou podania a na základe pokynov uvedených v usmerneniach Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (ďalej len „OECD“) týkajúcich sa skúšania chemických látok – usmernenia na vykonávanie skúšky č. 424 ⁽¹⁾, ktoré sa týka metodiky používanej pri štúdiách neurotoxicity uskutočňovaných na hlodavcoch. Táto štúdia sa môže vykonať samostatne alebo ako súčasť iných štúdií toxicity po opakovanom podaní.
- II.6.4.2.2.4. Hoci sa v usmernení OECD na vykonávanie skúšky č. 424 konkrétne neriešia účinky na činnosť acetylcholinesterázy, tento sledovaný parameter sa začlení do všetkých štúdií toxicity po opakovanom podaní, ktoré sa týkajú konkrétnych látok, o ktorých je známe alebo sa predpokladá, že majú takýto účinok (napríklad organofosfátov alebo karbamátov). Skúšky inhibície cholinesterázy zahŕňajú minimálne merania v mozgu a erytrocytoch.
- II.6.4.2.2.5. Ak sa ukázalo, že látka spôsobuje v prípade dospelých jedincov neuropatológiu alebo neurotoxicku, alebo iné druhy toxicity svedčiacie o účinku na nervovú sústavu v štádiu vývinu, môže sa považovať za potrebné vykonanie skúšok vývojovej neurotoxicity. V takom prípade sa dodrží usmernenie OECD na vykonávanie skúšky č. 426 ⁽²⁾, ktoré obsahuje pokyny týkajúce sa metodiky používanej pri štúdiách vývojovej neurotoxicity. Rozšírená jednogeneračná štúdia reprodukčnej toxicity (usmernenie OECD na vykonávanie skúšok č. 443 ⁽³⁾) sa takisto týka skúšok vývojovej neurotoxicity.
- II.6.4.2.2.6. Organofosfáty sa testujú na oneskorenú neurotoxicku skúškou na sliepkach, ktorá obsahuje merania neuropatiou postihnutej esterázy (ďalej len „NTE“) v mozgovom tkanive. Zváži sa jednorazová [usmernenie OECD na vykonávanie skúšky č. 418 ⁽⁴⁾] aj opakovaná expozícia [usmernenie OECD na vykonávanie skúšky č. 419 ⁽⁵⁾]. Hoci štúdie jednej dávky vykonávané podľa usmernenia OECD na vykonávanie skúšky č. 418 môžu umožňovať iba identifikáciu účinku oneskorenej neurotoxicity, štúdie po opakovanom podaní (usmernenie OECD na vykonávanie skúšky č. 419) môžu umožňovať identifikáciu NO(A)EL alebo BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Štúdie neurotoxicity umožňujú stanovenie NO(A)EL, LO(A)EL alebo BMDL, ktoré je potrebné zohľadniť pri určovaní toxikologického prijateľného denného príjmu alebo alternatívneho limitu.
- II.6.4.3. Mikrobiologické vlastnosti rezíduí
- II.6.4.3.1. *Možné účinky na črevnú flóru človeka*
- II.6.4.3.1.1. V prípade látok s antimikrobiálnou aktivitou sa môžu vyskytnúť antimikrobiálne účinky na črevnú flóru ľudí pri dávkach v objeme nižšom, než je objem, ktorý podľa pozorovaní v skúškach toxicity spôsobuje toxicitu. V prípade takýchto látok sa mikrobiálny prijateľný denný príjem stanoví v súlade s VICH GL36: *Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: všeobecný prístup na stanovenie mikrobiálneho prijateľného denného príjmu* ⁽⁶⁾.
- II.6.4.3.1.2. Údaje sa používajú na odvodenie mikrobiálneho prijateľného denného príjmu.
- II.6.4.3.1.3. Riziká vyplývajúce z rezíduí sa jednoznačne odlišia od možného ohrozenia verejného zdravia spojeného s požitím potravín živočíšneho pôvodu, ktoré obsahujú rezistentné baktérie, na ktoré vplýva selektívny tlak antimikrobiálnej liečby.

⁽¹⁾ Skúška OECD č. 424: Štúdia neurotoxicity uskutočňovaná na hlodavcoch (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

⁽²⁾ Skúška OECD č. 426: Štúdia vývojovej neurotoxicity (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

⁽³⁾ Skúška OECD č. 443: Rozšírená jednogeneračná štúdia reprodukčnej toxicity (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).

⁽⁴⁾ Skúška OECD č. 418: Oneskorená neurotoxicku organofosforových látok po akútnej expozícii (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).

⁽⁵⁾ Skúška OECD č. 419: Oneskorená neurotoxicku organofosforových látok: 28-dňová štúdia po opakovanom podaní (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en).

⁽⁶⁾ VICH GL36 Štúdie na hodnotenie bezpečnosti rezíduí veterinárnych liekov v potravinách pre ľudí: všeobecný prístup na stanovenie mikrobiálneho prijateľného denného príjmu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.4.3.1.4. Ako je opísané vo VICH GL36, v súvislosti so stanovením mikrobiálneho prijateľného denného príjmu sa riešia tieto dva sledované parametre:
- narušená kolonizačná bariéra – prvý sledovaný parameter rieši otázku, či požitie rezíduí antimikrobiálne účinných látok v potravinách živočíšneho pôvodu predstavuje riziko pre zdravie ľudí vyplývajúce z narušenia funkcie kolonizačnej bariéry normálnej črevnej flóry;
 - nárast počtu rezistentných baktérií – druhý sledovaný parameter rieši otázku, či požitie rezíduí antimikrobiálne účinných látok predstavuje riziko pre zdravie ľudí vyplývajúce z nárastu počtu rezistentných baktérií buď z dôvodu získania rezistencie na základe predtým citlivej baktérie, alebo z dôvodu relatívneho nárastu podielu menej citlivých organizmov.
- II.6.4.3.1.5. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- II.6.4.3.1.6. Ak sa skúšky účinkov na črevnú flóru ľudí neuskutočnia, je potrebné vedecky odôvodniť neexistenciu daných údajov a rozobrať, aký bude mať vplyv.
- II.6.4.4. Pozorovania uskutočnené na ľuďoch
- II.6.4.4.1. Poskytnú sa všetky dostupné údaje o účinkoch na zdravie pozorovaných na ľuďoch po ich expozícii účinkom danej látky. Takéto údaje sa môžu týkať úmyselnej expozície ľudí (napr. keď sa látka používa v humánnej medicíne) alebo neúmyselnej expozície (napr. správy o pracovnom ožiarení). Takéto údaje sa môžu zameriavať na epidemiologické, farmakologické, toxikologické alebo klinické zistenia.
- II.6.4.4.2. Údaje súvisiace s expozíciou ľudí môžu poskytovať cenné dodatočné informácie o celkovom toxikologickom profile látky, ako aj informácie o porovnaní citlivosti medzi ľuďmi a zvieratami, a to aj vtedy, ak sa nemôžu použiť na odvodenie prijateľného denného príjmu. V niektorých prípadoch môžu byť takéto údaje užitočné pri podpore argumentácie týkajúcej sa dôležitosti (alebo nedôležitosti) niektorých nálezov v laboratórnych zvieratách.
- II.6.5. *Zistenia iných vedeckých orgánov EÚ alebo medzinárodných vedeckých orgánov*
- II.6.5.1. Ak príslušné hodnotenia bezpečnosti látky vykonali iné vedecké orgány EÚ alebo medzinárodné vedecké orgány, ako sú napríklad EFSA, ECHA, JECFA a spoločné zasadnutia FAO/WHO týkajúce sa rezíduí pesticídov, zdôrazní sa to spolu s prijatými závermi.
- II.6.6. *Určenie prijateľného denného príjmu alebo alternatívneho obmedzenia*
- II.6.6.1. *Určenie prijateľného denného príjmu*
- Vo všeobecnosti sa prijateľný denný príjem odvodzuje z farmakologických, toxikologických alebo mikrobiálnych údajov, aj keď v prípade, že existujú vhodné údaje, sa môžu odvodzovať aj z údajov o ľuďoch.
- II.6.6.1.1. *Odvodenie toxikologického prijateľného denného príjmu*
- II.6.6.1.1.1. Toxikologický prijateľný denný príjem sa odvodzuje vydelením vybratej toxikologickej NO(A)EL/BMDL faktorom neistoty, aby sa zohľadnil možný medzidruhový rozdiel (t. j. rozdiely v citlivosti ľudí a laboratórnych zvierat) a vnútrodruhový rozdiel (rozdiely v citlivosti v rámci ľudskej populácie). Faktor neistoty možno upraviť tak, že sa podľa potreby zohľadnia aj ďalšie neistoty (pozri ďalej).
- II.6.6.1.1.2. Vzorec použitý na určenie toxikologického prijateľného denného príjmu je takýto:
- $$\text{prijateľný denný príjem (mg/kg telesnej hmotnosti/deň)} = \text{NOAEL alebo BMDL (mg/kg telesnej hmotnosti/deň)} \text{ vydelené faktorom neistoty}$$
- II.6.6.1.1.3. Výber NO(A)EL alebo BMDL a faktora neistoty má byť odôvodnený.
- II.6.6.1.1.4. Pokiaľ nie je odôvodnené inak, toxikologický prijateľný denný príjem sa odvodzuje od najnižšej hladiny NO(A)EL alebo BMDL zistenej u najcitlivejších druhov v rámci toxikologických štúdií. Za istých okolností sa môže stať, že odôvodnenie na použitie alternatívneho východiska nebude možné (ak napríklad existujú údaje, podľa ktorých účinok pozorovaný pri LO(A)EL u najcitlivejších druhov nie je z hľadiska humánneho použitia relevantný).

- II.6.6.1.1.5. Pri použití prístupu porovnávacej dávky (ďalej len „BMD“) sa ako východiskový bod na odvodenie prijateľného denného príjmu použije BMDL. Vo väčšine prípadov sa pri použití prístupu BMDL v porovnaní s prístupom NO(A)EL neočakáva zmena výberu kritického sledovaného parametra, keďže sa uplatňujú rovnaké biologické faktory.
- II.6.6.1.1.6. Pri voľbe štandardných hodnôt sily reakcie, z ktorých sa odvodzuje hodnota BMDL (t. j. referenčnej reakcie – BMR), výbere odporúčaného modelu vzťahu dávky a účinku, ako aj oznamovaní výsledkov analýzy BMD sa postupuje podľa usmernenia dostupného vo vedeckom stanovisku EFSA k používaniu prístupu referenčnej dávky pri posudzovaní rizika ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Pokiaľ ide o faktory neistoty, základný predpoklad je, že ľudia môžu byť až 10-krát citlivejší ako testované druhy zvierat a že rozdiel v citlivosti v ľudskej populácii má desaťnásobný rozsah. Za predpokladu existencie vhodných štúdií sa teda zvyčajne používa faktor neistoty 100.
- II.6.6.1.1.8. Ak z výsledkov štúdie na zvieratách vyplýva teratogénny účinok pri dávkach, ktoré nespôsobujú materskú toxicitu, na účely teratogenosti sa pri NO(A)EL alebo BMDL uplatní celkový faktor neistoty až v hodnote 1 000. Pre negenotoxické prahové karcinogény sa môže použiť faktor neistoty až v hodnote 1 000 v závislosti od príslušného mechanizmu.
- II.6.6.1.1.9. Môže sa stať, že najcitlivejší sledovaný parameter bude pozorovaný pri druhoch a/alebo v štúdiu, kde vo všetkých dávkových skupinách vznikne v porovnaní s kontrolnou skupinou významný účinok. V takýchto prípadoch sa na stanovenie východiskového bodu, z ktorého sa odvodzuje prijateľný denný príjem, odporúča použitie prístupu BMDL. Ak účinok pozorovaný pri najnižšej dávke predstavuje dostatočne malú reakciu, prijateľný denný príjem možno určiť na základe tohto LO(A)EL. V takomto prípade sa použije dodatočný faktor neistoty v hodnote 2 až 5 s cieľom zohľadniť, že referenčná hodnota LO(A)EL je v neznámom odstupe nad „skutočnou“ prahovou hodnotou.
- II.6.6.1.1.10. Výber faktorov neistoty na použitie pri odvodzovaní prijateľného denného príjmu by nemal závisieť od toho, či sa ako východiskový bod použije NO(A)EL alebo BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Ak sa má prijateľný denný príjem určiť na základe údajov o ľuďoch, na extrapoláciu zo zvierat na ľudí nie je potrebné použiť žiaden faktor neistoty. Pri použití kvalitných údajov o ľuďoch, z ktorých sa má odvodiť prijateľný denný príjem, je teda vhodné použiť faktor neistoty len v hodnote 10, čím sa zohľadnia odchýlky v individuálnych reakciách ľudí.
- II.6.6.1.1.12. Ak sa poskytne vhodné odôvodnenie, môže byť pri výbere faktorov neistoty prípustné aj vylepšenie štandardného prístupu. Na vylepšenie štandardného faktora neistoty použitého pri variabilite medzi jednotlivcami (v rámci druhov) napríklad môže byť vhodné použiť faktory neistoty súvisiace s (metabolickou) cestou.
- II.6.6.1.1.13. Ďalšie vylepšenie desaťnásobných faktorov neistoty v rámci druhov a medzi druhmi je možné v jednotlivých prípadoch, keď sú takéto faktory úpravy podložené toxikokinetickými a toxikodynamickými údajmi.
- II.6.6.1.1.14. Na znásobenie faktorov neistoty môže byť vhodné použiť pravdepodobnostné prístupy.
- II.6.6.1.1.15. Použitie týchto a iných prístupov na vylepšenie štandardných faktorov neistoty je potrebné riadne odôvodniť.
- II.6.6.1.1.16. S ohľadom na predchádzajúce úvahy má použitý faktor neistoty zvyčajne hodnotu v rozsahu od 10 do 1 000. Iné hodnoty možno zväziť, ak sú náležite odôvodnené.
- II.6.6.1.2. *Odvodenie farmakologického prijateľného denného príjmu*
- II.6.6.1.2.1. Farmakologický prijateľný denný príjem sa neodvodzuje pre všetky účinné látky, keďže relevantné farmakologické sledované parametre môžu byť súčasťou toxikologických štúdií. V takýchto prípadoch nemusia byť samostatné toxikologické a farmakologické prijateľné denné príjmy potrebné.

⁽¹⁾ Usmernenie vedeckého výboru k používaniu prístupu referenčnej dávky pri posudzovaní rizika (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

- II.6.6.1.2.2. Je potrebné postupovať podľa usmernenia o potrebe farmakologického prijateľného denného príjmu, ako sa uvádza v usmerneniach Výboru pre lieky na veterinárne použitie týkajúcich sa prístupu k stanoveniu farmakologického prijateľného denného príjmu⁽¹⁾. Ak sa farmakologický prijateľný denný príjem neodvodzuje, je potrebné túto skutočnosť odôvodniť.
- II.6.6.1.2.3. Ak je potrebné určiť farmakologický prijateľný denný príjem, prístup k jeho odvodeniu je analogický k postupu uvedenému vyššie v oddiele II.6.6.1.1 o odvodzovaní toxikologického prijateľného denného príjmu. Jediným rozdielom je to, že východiskovým bodom použitým na odvodenie farmakologického denného prijateľného príjmu je najnižšia hladina NOEL alebo BMDL pozorovaná u najcitlivejšieho druhu vo farmakologických štúdiách.
- II.6.6.1.3. *Odvodenie mikrobiologického prijateľného denného príjmu*
- II.6.6.1.3.1. Ako sa uvádza v oddiele II.6.4.3, mikrobiologický prijateľný denný príjem sa odvodzuje pre látky s antimikrobiálnou aktivitou. Metodiky na stanovenie mikrobiologického prijateľného denného príjmu sú podrobne uvedené v usmerneniach VICH GL 36 a je potrebné podľa nich postupovať.
- II.6.6.1.4. *Celkový prijateľný denný príjem*
- Podľa potreby sa odvodzujú samostatné farmakologické, toxikologické a mikrobiologické prijateľné denné príjmy, pričom celkový prijateľný denný príjem (t. j. prijateľný denný príjem používaný pri posudzovaní rizika a stanovovaní MRL) je všeobecne najnižší prijateľný denný príjem spomedzi farmakologického, toxikologického a mikrobiologického prijateľného denného príjmu.
- II.6.6.1.5. *Látky s bezprahovými účinkami*
- V prípade látok, ktoré môžu vyvolať bezprahové účinky, ako napríklad genotoxické karcinogény, nie je možné vzhľadom na neistotu pri stanovaní prahu týchto účinkov odvodiť NO(A)EL ani BMDL. Prijateľný denný príjem nie je pre takéto látky možné odvodiť.
- II.6.6.2. *Alternatívy prijateľného denného príjmu*
- Môže sa stať, že stanovenie prijateľného denného príjmu pre niektoré látky nie je možné alebo zmysluplné. V takýchto prípadoch možno použiť alternatívy prijateľného denného príjmu.
- II.6.6.2.1. *Látky, pre ktoré boli určené odporúčané úrovne príjmu z potravy*
- II.6.6.2.1.1. Pre väčšinu minerálov a stopových prvkov existuje v ľudskom tele prirodzená základná úroveň vyplývajúca z ich príjmu z potravín a z iných zdrojov v životnom prostredí a z osobitných homeostatických a akumulčných procesov. Je dôležité rozlišovať základné stopové prvky, pri ktorých existuje minimálna denná požiadavka na príjem a horná prípustná hranica príjmu, a nepodstatné prvky, ktoré sa považujú za nežiaduce alebo dokonca toxické pre ľudí.
- II.6.6.2.1.2. Prístup na základe prijateľného denného príjmu nie je vhodné použiť na posúdenie základných prvkov, keďže účinky sa môžu vyskytovať už pri veľmi nízkych úrovniach expozície, čo predstavuje ich nedostatočný prísun. Pre väčšinu minerálov a stopových prvkov boli odporúčané denné úrovne príjmu z potravy stanovené príslušnými vedeckými orgánmi (napr. EÚ/EFSA; WHO). Odhady dennej expozície v potrave pre základné prvky možno porovnať s vhodnými referenčnými hodnotami, napríklad odporúčaným denným príjmom, výživovými referenčnými hodnotami (predtým odporúčanými dennými dávkami), prípustným denným príjmom alebo prípustným týždenným príjmom a dočasným prípustným týždenným príjmom. Tieto hodnoty sa môžu použiť pri posudzovaní rizika analogicky ako hodnoty prijateľného denného príjmu. Kombinovaná expozícia vyplývajúca zo zostatkových látok po liečbe a expozície zo zdrojov potravy a prírodných zdrojov by nemala prekročiť príslušné referenčné hodnoty.
- II.6.6.2.1.3. Tento prístup môže byť vhodný pre minerály, prvky, vitamíny a iné prírodné zložky potravín, pre ktoré boli určené príslušné odporúčané denné úrovne príjmu z potravy.

⁽¹⁾ Prístup k stanoveniu farmakologického prijateľného denného príjmu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.6.2.2. *Látky, ktorým sú spotrebiteľia vystavení formou potravín a iných zdrojov a pre ktoré odporúčané úrovne príjmu neboli určené*
- II.6.6.2.2.1. Ak je expozícia spotrebiteľa voči rezíduám účinných látok v potravinách živočíšneho pôvodu zanedbateľná alebo veľmi nízka v porovnaní s úrovňou expozície, ktorá už existuje ako dôsledok prítomnosti materiálu v životnom prostredí alebo je už prítomná v komoditách (najmä potravinách), možno tvrdiť, že vplyv (z hľadiska expozície spotrebiteľa voči rezíduám) navrhovaného použitia vo veterinárnych liekoch je zanedbateľný a že prijateľný denný príjem nie je potrebné stanoviť. Najhoršia možnosť odhadu reziduálnej úrovne, ktorá môže vzniknúť ako dôsledok navrhovaného použitia látky, sa uvedie spoločne s odhadom výslednej expozície spotrebiteľa. Tá sa porovná s úrovňou expozície, o ktorej sa vie, že vzniká z iných zdrojov. Tento prístup môže byť mimoriadne relevantný pre rastlinné lieky a rastlinné výťažky, ako aj pre prírodné organické kyseliny (napr. kyselina šťavelová).
- II.6.6.2.2.2. Chemické zloženie rastlinných výrobkov (vrátane výťažkov) je zvyčajne zložité a môže sa značne líšiť od zloženia rezíduí, ktoré zostávajú v potravinových komoditách získaných z ošetrovaných zvierat. Vzhľadom na zložitosť základného materiálu sa môže stať, že identifikácia výsledných rezíduí nebude praktická či dokonca možná. Pri takýchto látkach môže byť vhodné použiť alternatívu štandardného prístupu na základe prijateľného denného príjmu.
- II.6.6.2.2.3. Pri využití tohto prístupu je dôležité vylúčiť akúkoľvek možnosť bezprahových účinkov, ako napríklad genotoxicity.
- II.6.6.2.3. *Endogénne účinné látky*
- II.6.6.2.3.1. Ak je účinná látka identická s endogénne vyprodukovanou molekulou, môže byť možné preukázať, že úroveň expozície spotrebiteľa v dôsledku rezíduí v potravinách živočíšneho pôvodu je v porovnaní s úrovňou expozície človeka voči endogénnej látke nevýznamná.
- II.6.6.2.3.2. Možno očakávať, že expozícia človeka voči takýmto látkam bude pochádzať zo zdrojov exogénneho (rezíduá po liečbe plus prirodzená úroveň v potravinách živočíšneho pôvodu) aj endogénneho (ľudského fyziologického) pôvodu. Posúdenie rizika rezíduí sťažujú problémy pri posudzovaní pravdepodobnej reakcie po požití potravín s nízkymi exogénnymi úrovňami, ak sú ľudia sústavne vystavení relatívne vysokým a kolísavým úrovňam endogénne vyprodukovanej látky a kolísavým úrovňam príjmu z potravy. Okrem toho v prípade mnohých účinných látok (ako sú hormóny, kortikosteroidy) môže exogénna expozícia viesť k obmedzeniu endogénnej produkcie, čo následne môže viesť k zmene endogénnej hormonálnej úrovne a celkovej reakcie. To sťažuje výklad konvenčných toxikologických štúdií a odvodzovanie denného prijateľného príjmu. Zistenia z laboratórnych zvierat môže byť navyše vzhľadom na zložité špecifické rozdiely v biochemických/farmakodynamických regulačných mechanizmoch ťažké extrapolovať na situáciu u ľudí.
- II.6.6.2.3.3. Expozíciu spotrebiteľa voči rezíduám možno najlepšie odhadnúť porovnaním nadmerného príjmu rezíduí z potravín v súvislosti s liečbou a príjmu látok z neošetrovaných zvierat (s prirodzenými východiskovými úrovňami). Následne túto hodnotu možno porovnať s endogénnou dennou ľudskou produkciou látky. Rozobrať je potrebné aj možné konkrétne rozdiely (podobnosti) medzi druhmi.
- II.6.6.2.3.4. Tento prístup môže byť vhodný pre hormóny a iné endogénne vyprodukované látky.
- II.6.6.2.4. *Látky bez biologickej dostupnosti*
- II.6.6.2.4.1. V prípade látok, ktoré sa po perorálnom požití neabsorbujú, je systémová expozícia zanedbateľná (alebo dokonca neexistuje). Pre takéto látky nie je možné určiť konvenčnú perorálnu hodnotu NO(A)EL ani BMDL a ani prijateľný denný príjem. Hodnotenie rizika pre tieto druhy látok by bežne malo vychádzať z preukázania absencie perorálnej biologickej dostupnosti pomocou vhodných modelov alebo podľa potreby preukázaním degradácie a/alebo inaktivácie v žalúdku (pravdepodobne pomocou modelov *in vitro*). Pri takýchto látkach navyše treba riešiť možný lokálny účinok na gastrointestinálny systém (vrátane mikrobiologických účinkov na kolonizačnú bariéru).

III. SÚBOR ÚDAJOV O REZÍDUÁCH

III.1. Všeobecne sa vyžaduje kompletný balík údajov o rezíduách. Ak sa pre štandardné sledované parametre takéto údaje neuvedú, musí to byť náležite odôvodnené.

III.2. **Podrobný a kritický súhrn**

III.2.1. Každá žiadosť musí obsahovať podrobný a kritický súhrn súboru údajov o rezíduách.

III.2.2. Podrobný a kritický súhrn:

- a) obsahuje jednoznačné stanovisko k primeranosti predložených údajov vzhľadom na aktuálne vedecké poznatky;
- b) obsahuje úvod, v ktorom sa opisuje skutočný alebo navrhovaný model použitia skúmanej látky v chove zvierat, a súhrn všetkých ostatných skúseností s jej použitím;
- c) zohľadňuje rozsah, v ktorom je príslušná látka podobná iným známym látkam, ktoré môžu byť pre hodnotenie relevantné;
- d) sa týka všetkých štandardných požiadaviek na údaje, ktoré sú stanovené vo vykonávacom nariadení (EÚ) 2017/12, poskytuje kritické hodnotenie dostupných experimentálnych štúdií a interpretáciu výsledkov;
- e) poskytuje vedecké zdôvodnenie vynechania niektorých štandardných štúdií;
- f) poskytuje opis a vysvetlenie kľúčových zistení pre každú štúdiu. Rozoberajú sa tieto otázky: použité živočíšne druhy (druhy, kmeň, pohlavie, vek, váha a pod.), testovacie podmienky (chov, strava a pod.), časové body a počet zvierat v časovom bode, prípadná produkcia mlieka a vajec, výber vzorky (veľkosť vzorky, zber a skladovanie) a použité analytické metódy;
- g) obsahuje súhrn príslušnej vedeckej literatúry, ku ktorej patria správy o hodnoteniach vykonaných inými vedeckými orgánmi (ako napríklad EFSA alebo JECFA). Ak sa uvádzajú podrobné odkazy na zverejnenú vedeckú literatúru, je potrebné splniť všetky požiadavky stanovené v bode 5 (I.5.) Všeobecné zásady;
- h) obsahuje informácie o kvalite šarží testovaných látok použitých v rámci štúdií rezíduí. Uvedie sa každá súvislosť medzi zisteniami a kvalitou testovaných látok a/alebo liekov. Podľa potreby sa uvedie kritické hodnotenie nečistôt prítomných v účinnej látke, pričom sa uvedú informácie o ich možnom vplyve na farmakokinetiku, metabolizmus, kinetiku rezíduí a analytické metódy na určenie rezíduí. Rozobrané majú byť dôsledky všetkých odchýlok chiralít, chemickej formy a obsahu nečistôt jednotlivých zlučenín použitých v štúdiách rezíduí a formy určenej na trh;
- i) rozoberá správnu laboratórnu prax predložených štúdií;
- j) rozoberá možné nedostatky v návrhu a vykonaní štúdií a ich dokumentácii na základe uverejneného usmernenia agentúry a iných usmernení. Každá odchýlka od platného usmernenia sa zvýrazní a jej vplyv sa rozoberie a vedecky odôvodní;
- k) obsahuje poznámky týkajúce sa použitia pokusných zvierat v štúdiách a toho, či sa štúdie vykonali v súlade so smernicou 2010/63/EÚ;
- l) obsahuje odôvodnenie vynechania konkrétnych štúdií a diskusiu o požiadavkách na ďalšie štúdie;
- m) obsahuje časť o faktoroch riadenia rizík, v ktorej sa riešia otázky opísané v prílohe II nižšie a vysvetľuje sa odvodenie navrhovaných hladín MRL.

III.2.3. Prílohy k podrobnému a kritickému súhrnu obsahujú:

- a) zoznam odkazov – zoznam všetkých odkazov sa poskytne uvedie v súlade s medzinárodnými uznávanými normami. Samotné odkazy sú obsiahnuté v dokumentácii;
- b) správy o štúdiách v tabuľkovej podobe – poskytnú sa tabuľkové súhrny správ o štúdiách k podrobnému a kritickému súhrnu. Okrem toho dokumentácia musí obsahovať úplný súbor správ o štúdiách.

III.3. **Metabolizmus a kinetika rezíduí u cieľových druhov**

- III.3.1. Údaje o metabolizme a rezíduách sú potrebné na opísanie rezíduí prítomných v príslušných potravinových komoditách, aby sa preukázal časový priebeh ich deplécie na bezpečnú úroveň (zvyčajne na základe prijateľného denného príjmu) a aby sa umožnilo odvodenie MRL.
- III.3.2. Údaje sa uvedú v podobe štúdie deplécie celkového množstva rezíduí, ktorá obsahuje kvantitatívne údaje o východiskovom lieku a jeho hlavných metabolitoch v príslušných potravinových komoditách a zmene ich úrovni v priebehu času. V štúdiách celkového množstva rezíduí sa zvyčajne používa označenie lieku rádioaktívnym izotopom, hoci podľa situácie možno uviesť aj údaje zo štúdií bez označovania rádioaktívnym izotopom (napríklad ak sa o látke vie, že sa nemetabolizuje). Často sa poskytuje aj samostatná štúdia deplécie markéra rezídua s využitím neoznačovaného lieku a monitorovania deplécie markéra rezídua v príslušných potravinových komoditách v priebehu času. Údaje o celkovom množstve rezíduí a markére rezídua sa môžu poskytnúť aj vo forme jednej štúdie s označovaním rádioaktívnym izotopom, v ktorej sa na monitorovanie deplécie markéra rezídua využíva aj príslušne overená metóda bez označovania rádioaktívnym izotopom.
- III.3.3. Testovaný materiál obsahuje predmetnú látku v reprezentatívnej koncentrácii. Podáva sa zamýšľanou cestou podávania navrhovaného produktu pri najvyššej zamýšľanej dávke a počas maximálneho zamýšľaného trvania liečby alebo počas obdobia, ktoré je potrebné na dosiahnutie stabilného stavu v jedlých tkanivách. Štúdie sa uskutočnia na zvieratách, ktoré sú reprezentatívne pre navrhovanú cieľovú populáciu.
- III.3.4. Informácie uvedené v usmerneniach VICH GL46: *Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: štúdie metabolizmu na určenie kvantity a identifikáciu charakteru rezíduí* ⁽¹⁾ je potrebné dodržiavať pri monitorovaní (kvantifikáciu) deplécie celkového množstva rezíduí a kľúčových metabolitov v priebehu času. Tieto štúdie by sa mali bežne vykonávať za pomoci lieku označeného rádioaktívnym izotopom.
- III.3.5. Informácie uvedené v usmerneniach VICH GL49: *Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: overenie analytických metód používaných v štúdiách deplécie rezíduí* ⁽²⁾ je potrebné dodržiavať pri preukázaní noriem analytických metód a na získanie údajov o deplécii markéra rezídua v prijateľnej kvalite.
- III.3.6. Osobitné usmernenia týkajúce sa štúdií rezíduí, ktoré sa majú vykonať v prípade látok zamýšľaných na použitie v prípade medonosných včiel, podľa usmernení VICH GL56: *Štúdie na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: odporúčania na návrh štúdií rezíduí v mede na účely stanovenia MRL a ochranných lehôt* ⁽³⁾ je potrebné dodržať.
- III.3.7. Štúdia o celkovom množstve rezíduí (zvyčajne vykonávaná pomocou lieku označeného rádioaktívnym izotopom) poskytuje informácie:
- a) o deplécii rezíduí v priebehu času z príslušných potravinových komodít z ošetrovaných zvierat;
 - b) o identite hlavných zložiek celkového množstva rezíduí v príslušných potravinových komoditách;
 - c) o kvantitatívnych vzťahoch medzi hlavnými zložkami rezíduí a celkovým množstvom rezíduí.
- Tieto údaje sa použijú na stanovenie markéra rezídua a pomeru markéra k celkovému množstvu rezíduí pre každú príslušnú potravinovú komoditu.

(1) Štúdie VICH GL46 na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: štúdie metabolizmu na určenie kvantity a identifikáciu charakteru rezíduí (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

(2) Štúdie VICH GL49 na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: overenie analytických metód používaných v štúdiách deplécie rezíduí (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

(3) Štúdie VICH GL56 na hodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov v prípade zvierat určených na produkciu potravín: odporúčania na návrh štúdií rezíduí v mede na účely stanovenia MRL a ochranných lehôt (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- III.3.8. Je potrebné identifikovať vhodný markér rezídua. Markér rezídua môže byť východiskový liek, niektorý z jeho metabolitov alebo ich kombinácia. Markér rezídua má tieto vlastnosti:
- a) je známy vzťah medzi ním a celkovou koncentráciou rezídua v jedlom tkanive/dotknutej potravinovej komodite;
 - b) je vhodný na použitie pri testovaní prítomnosti rezíduí v danom časovom bode;
 - c) existuje praktická analytická metóda na jeho meranie na úrovni MRL.
- III.3.9. Pomer markéra k celkovému množstvu rezíduí opisuje vzťah medzi markérom rezídua a celkovým množstvom rezíduí v jednotlivých potravinových komoditách. Tento pomer môže byť pre rôzne potravinové komodity odlišný, a keďže sa v čase môže líšiť, mal by sa stanoviť až do momentu, pri ktorom sa očakáva, že dotknuté rezíduá budú pod úrovňou prijateľného denného príjmu. Pomer markéra k celkovému množstvu rezíduí sa použije pri výpočte príjmu na výpočet možnej expozície spotrebiteľa voči celkovému množstvu rezíduí z údajov, ktoré sa týkajú markéra rezídua.
- III.3.10. Monitorovaním deplécie celkového množstva rezíduí z jedlých tkanív/potravinových komodít sa stanoví časový bod, v ktorom deplécia celkového množstva rezíduí dosiahne úroveň pod prijateľným denným príjmom (alebo časťou prijateľného denného príjmu dostupnou na použitie). V každom tkanive/potravinovej komodite sa koncentrácia vybratého markéra rezíduá v tomto časovom bode bude považovať za východisko na určenie MRL.
- III.3.11. Informácie zo štúdie metabolizmu by ďalej mali umožňovať porovnanie metabolitov vyprodukovaných v cieľovom živočíšnom druhu s metabolitmi vyprodukovanými v laboratórnom živočíšnom druhu, aby sa zaistilo, že hlavné rezíduá, ktorým budú spotrebiteľia vystavení (t. j. hlavné metabolity vyprodukované v cieľovom druhu), boli v rámci štúdií toxicity na laboratórnych zvieratách otestované dostatočne.
- III.3.12. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- III.4. **Údaje o monitorovaní a expozícii, ak sú relevantné**
- III.4.1. Údaje o monitorovaní alebo expozícii v prípade účinnej látky sa nevyžadujú. Ak však sú k dispozícii, v určitých prípadoch môžu byť zdrojom ďalších hodnotných informácií, napr. v prípade látok, ktoré sú už prítomné v životnom prostredí (buď prirodzene, alebo ako dôsledok používania vo veterinárnom sektore alebo iných sektoroch). Takéto údaje môžu poslúžiť pri určovaní úrovni koncentrácií pozadia, ktorým už spotrebiteľia môžu byť vystavení. Ak takéto údaje sú k dispozícii, či už ako zverejnené výsledky od oficiálnych orgánov monitorujúcich rezíduá, alebo ako výsledky akademického či iného výskumu, mali by sa uviesť.
- III.5. **Analytická metóda rezíduí**
- III.5.1. Poskytne sa správa o validácii analytickej metódy použitej na kvantifikáciu markéra rezídua v rámci štúdie rezíduí. Validáciou sa preukazuje, že daná analytická metóda spĺňa kritériá vzťahujúce sa na príslušné pracovné charakteristiky. Treba pritom postupovať podľa osobitného návodu týkajúceho sa overovania analytických metód uvedeného v usmerneniach VICH GL49.
- III.5.2. Analytické metódy treba uviesť minimálne pri tých potravinových komoditách a druhoch, pri ktorých sa vyžadujú MRL.
- III.5.3. Potvrdí sa dostupnosť noriem a uvedú sa kontaktné údaje, aby bolo v prípade potreby možné vymieňať si informácie medzi zástupcami EÚ a zamestnancami národného referenčného laboratória a spoločnosťou.
- III.5.4. Každá odchýlka od uvedených požiadaviek sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- III.5.5. Vyhodnotí sa súlad analytickej metódy s usmerneniami VICH GL49 a ďalšími bodmi uvedenými vyššie. Agentúra bude navyše konzultovať s referenčným laboratóriom Európskej únie pre kontrolu rezíduí konkrétneho typu látky o vhodnosti dostupných metód a validačných údajoch.

- III.5.6. Podľa stanoviska agentúry možno validačné údaje poskytnúť iným európskym a národným referenčným laboratóriám s cieľom uľahčiť týmto orgánom prácu na vývoji vhodných metód.
- III.6. **Možné účinky na mikroorganizmy používané v priemyselnom spracovaní potravín**
- III.6.1. Hodnotenie rezíduí obsahuje aj posúdenie možného účinku mikrobiologicky účinných rezíduí na mikroorganizmy používané na priemyselné spracovanie potravín, najmä pokiaľ ide o výrobu mliečnych výrobkov.
- III.6.2. Údaje sa použijú na stanovenie koncentrácie rezíduí bez účinku na štartovacie kultúry. To sa vezme do úvahy pri odvodzovaní MRL s cieľom zaistiť, aby rezíduá prítomné v príslušných potravinových komoditách (t. j. mlieku) neboli prítomné v úrovniach, ktoré majú vplyv na mliečne štartovacie kultúry.
- III.6.3. Pri štúdiách, ktoré sa majú vykonať, sa postupuje podľa usmernení agentúry týkajúcich sa posudzovania účinku antimikrobiálnych látok na mliečne štartovacie kultúry ⁽¹⁾.
- III.6.4. Každá odchýlka od zavedeného usmernenia sa musí odôvodniť a jej vplyv sa musí rozobrať.
- III.6.5. Ak sa neuskutočnia skúšky mikroorganizmov používaných na priemyselné spracovanie potravín, je potrebné vedecky odôvodniť neexistenciu daných údajov a rozobrať, aký bude mať vplyv.
- III.7. **Zistenia iných vedeckých orgánov EÚ alebo medzinárodných vedeckých orgánov**
- III.7.1. Ak príslušné hodnotenia rezíduí vykonali iné vedecké orgány EÚ alebo medzinárodné vedecké orgány vrátane EFSA, ECHA, JECFA a spoločných zasadnutí FAO/WHO týkajúce sa rezíduí pesticídov, zdôrazní sa to spolu s prijatými závermi.

⁽¹⁾ Poznámka k usmerneniam týkajúcich sa posudzovania účinku antimikrobiálnych látok na mliečne štartovacie kultúry (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc).

PRÍLOHA II

Metodické princípy týkajúce sa odporúčaní v oblasti riadenia rizika uvedené v článku 7 nariadenia (ES) č. 470/2009

I. VYPRACOVANIE MRL

I.1. Odvodenie číselných hodnôt MRL

I.1.1. Ak sa v súlade s týmto nariadením považuje za vhodné stanoviť číselné hodnoty MRL, MRL sa bežne odporúčajú pre jedlé tkanivá uvedené ďalej:

- a) v prípade cicavcov okrem ošípaných: svalovina, tuk, pečeň a obličky;
- b) v prípade ošípaných a hydiny: svalovina, tuk a koža v prirodzených pomeroch, pečeň a obličky;
- c) v prípade rýb: svalovina a koža v prirodzených pomeroch;
- d) ak sa látka navrhuje na použitie pri druhoch určených na produkciu mlieka, vajec alebo medu, MRL sa odporúča stanoviť pre mlieko, vajcia a/alebo med vždy, keď je to možné. Pokiaľ ide o tkanivá, odporúčania pre MRL v mlieku, vo vajciach a v mede vychádzajú z údajov preukazujúcich profil deplécie rezíduí v týchto komoditách. Ak takéto údaje nie sú k dispozícii, môže byť potrebné vyhradiť nepoužitú časť prijateľného denného príjmu na budúce stanovenie MRL v týchto komoditách (časť II.5).

I.1.2. Pri určovaní MRL treba vziať do úvahy tieto otázky:

- a) prijateľný denný príjem (alebo podobný limit, ak je to vhodné): MRL sa odporúčajú na úrovniach, pri ktorých je zaistené, že expozícia spotrebiteľa dotknutým rezíduám zostáva pod úrovňou prijateľného denného príjmu;
- b) navrhovaný markér rezídua;
- c) podiel markéra rezídua k celkovým rezíduám;
- d) rozdelenie rezíduí v jedlých tkanivách: jednotlivé MRL navrhované pre rôzne jedlé tkanivá by mali odrážať rozdelenie rezíduí v týchto tkanivách. V prípadoch, keď rezíduá v tkanive rýchlo klesnú pod kvantifikačný limit (najmenší meraný obsah analytu, pri ktorého prekročení možno určiť analyt s určenou mierou správnosti a presnosti) analytickej metódy, nie je možné určiť MRL, ktoré by vyjadrovali rozdelenie rezíduí v tkanivách. Ak k tomu dôjde, MRL sa stanoví v hodnote dvojnásobku kvantifikačného limitu, aby bolo možné MRL použiť pri pozorovaní rezíduí. Vždy, keď je to možné, sa na účely monitorovania rezíduí vyberie tkanivo, pre ktoré sa stanovila MRL, a to s ohľadom na rozdelenie rezíduí v tkanivách;
- e) celková expozícia spotrebiteľa rezíduám: treba preukázať, že je pod hodnotou prijateľného denného príjmu, a to na základe úrovni rezíduí pozorovaných v štúdiách deplécie a s využitím štandardného potravinového koša (pozri ďalej).

I.1.3. Pri odvodzovaní MRL sa predpokladá, že spotrebiteľ každý deň skonzumuje štandardný potravinový koš výrobkov pochádzajúcich zo zvierat. Bezpečnosť spotrebiteľa sa zaručuje tým, že sa celkové množstvo rezíduí v štandardnom potravinovom koši udržiava pod úrovňou prijateľného denného príjmu.

Štandardný potravinový koš pozostáva z potravinových komodít v množstvách uvedených v tejto tabuľke:

Cicavce		Hydina		Ryby		Včely	
Svalovina	0,300 kg	Svalovina	0,300 kg	Svalovina a koža v prirodzenom pomere	0,300 kg	Med	0,020 kg
Tuk	0,050 kg ⁽¹⁾	Tuk a koža v prirodzenom pomere	0,090 kg				

Cicavce		Hydina		Ryby		Včely	
Pečeň	0,100 kg	Pečeň	0,100 kg				
Obličky	0,050 kg	Obličky	0,010 kg				
Mlieko	1,500 kg	Vajcia	0,100 kg				

(¹) Tuk a koža v prirodzenom pomere pri ošipovaných.

I.1.4. Na základe údajov o deplécii rezíduí sa vypočíta celková záťaž rezíduí v štandardnom potravinovom koši, a to na základe pozorovaných úrovní rezíduí v každom časovom bode krivky deplécie rezíduí tak, aby sa určil časový bod, v ktorom celková záťaž rezíduí klesne pod hodnotu prijateľného denného príjmu. Ak je k dispozícii celý prijateľný denný príjem, tieto úrovne rezíduí zaokrúhlené podľa potreby (zvyčajne na najbližších 50 µg/kg pri tkanivách) sa považujú za možné MRL. Do úvahy treba vziať aj faktory uvedené v bodoch 1 až 7 oddielu II, a ak je to vhodné (napr. ak je k dispozícii menej ako celý prijateľný denný príjem), ako bod na odvodenie MRL sa použije následný časový bod na krivke deplécie rezíduí.

I.1.5. Po odvodení úrovni MRL sa vypočíta teoretický maximálny denný príjem (ďalej len „TMDI“) rezíduí, a to pomocou štandardného potravinového koša a za predpokladu, že rezíduá sú prítomné vo všetkých potravinových komoditách na úrovni navrhovaných hladín MRL. Teoretický maximálny denný príjem sa vypočíta tak, že sa spočíta expozícia rezíduám vo všetkých tkanivách zistená pomocou tohto výpočtu:

Objem na jedlé tkanivo alebo produkt = (navrhovaná MRL pri tkanive alebo produkte x (krát) denná spotreba tkaniva alebo produktu)/(delené) pomer markéra k celkovým rezíduám v tkanive alebo produkte.

I.2. Klasifikácia „nevyžaduje sa MRL“

I.2.1. Klasifikácia „nevyžaduje sa MRL“ sa môže odporúčať v prípadoch, keď je jasné, že na ochranu spotrebiteľa nie je potrebné stanovenie číselnej hodnoty MRL. Ak sa má odporučiť klasifikácia „nevyžaduje sa MRL“, expozícia spotrebiteľa účinkom rezíduí musí vždy zostať na bezpečnej úrovni (pod hodnotou prijateľného denného príjmu alebo podobného limitu).

I.2.2. Látky sa môžu vnímať ako vhodné na uplatnenie klasifikácie „nevyžaduje sa MRL“, ak spĺňajú jedno alebo viac z kritérií uvedených ďalej. Treba však poznamenať, že splnenie jedného alebo viacerých z týchto kritérií nemožno automaticky vnímať ako predpoklad na odporúčenie klasifikácie „nevyžaduje sa MRL“. Pred vyvodením záveru treba pri každej jednotlivéj látke v plnej miere vyhodnotiť tieto špecifiká:

- látky endogénneho pôvodu, najmä ak má expozícia rezíduám len malý vplyv na celkovú expozíciu látky;
- látky, ktoré sú základnými živinami alebo bežnými zložkami stravy ľudí a zvierat;
- látky, pri ktorých nebola identifikovaný žiadny farmakologický účinok, ktorý by sa považoval za biologicky relevantný;
- látky, pri ktorých sa pri expozícii v prípade perorálneho požitia preukázala nízka toxicita;
- látky, ktoré sa v gastrointestinálnom trakte alebo z miest lokálnej aplikácie (napr. koža alebo oči) neabsorbujú alebo sa absorbujú slabou;
- látky, ktoré sa rýchlo a rozsiahlo detoxikujú alebo vylučujú;
- látky, pri ktorých sa preukázalo, že nevedú k zistiteľným rezíduám v potravinách vyrobených z liečených zvierat.

I.2.3. V niektorých prípadoch môže odporúčanie „nevyžaduje sa MRL“ zahŕňať aj obmedzenie spôsobu použitia látky (napríklad v prípadoch, keď je jasné, že po dermálnom použití nevzniknú žiadne dotknuté rezíduá, ale nemožno vylúčiť vznik škodlivých rezíduí po podaní látky iným spôsobom, môže sa odporučiť obmedzenie „len na dermálne použitie“).

II. DOSTUPNOSŤ ALTERNATÍVNYCH LIEKOV ALEBO INÉ ODÔVODNENÉ FAKTORY

II.1. Dostupnosť alternatívnych liekov

Ak je látka potrebná nato, aby sa zabránilo zbytočnému utrpeniu cieľových zvierat alebo aby sa zaistila bezpečnosť osôb, ktoré ich liečia, môže to byť relevantným faktorom, ktorý treba zvážiť v prípadoch, ak chýbajú praktické liečebné alternatívy. Tieto skutočnosti môžu byť dôvodom na prijatie balíka obmedzených údajov v súlade s odporúčaniami, ktoré poskytla agentúra v *Usmernení agentúry k požiadavkám na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu* ⁽¹⁾. Tieto faktory sa môžu zvažovať aj v súvislosti s potrebou určenia MRL na úrovniach, ktoré umožnia vývoj produktu s praktickou ochrannou lehotou, ako sa stanovuje v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES ⁽²⁾.

II.2. Technologické aspekty výroby potravín a krmív

II.2.1. Podľa potreby sa zvažuje možnosť, že mikrobiologicky účinné rezíduá majú vplyv na mikroorganizmy používané na priemyselné spracovanie potravín, najmä pokiaľ ide o spracovanie mliečnych výrobkov.

II.2.2. Informácie o skúškach, ktoré sa zvažujú s cieľom riešiť tento problém, sa podrobne uvádzajú v prílohe I k oddielu III.6.

II.2.3. Odporúčané MRL sa stanovujú na úrovniach, pri ktorých je zaistené, že nedôjde k nepriaznivému ovplyvneniu spracovania potravín (napr. mliečne štartovacie kultúry).

II.3. Realizovateľnosť kontrol

II.3.1. Pri niektorých látkach, kde stanovenie číselných hodnôt MRL nie je uskutočniteľné (napr. látky, ktoré sa môžu prirodzene nachádzať v živočíšnych produktoch), sa v jednotlivých prípadoch zvažuje realizovateľnosť vykonania kontroly rezíduí. Tá sa určuje na základe zváženia možného rizika, ktoré vyplýva pre spotrebiteľa.

II.3.2. V prípadoch, keď deplécia rezíduí na odporúčanú hladinu MRL trvá v jednom druhu (alebo vo viacerých druhoch) tkaniva dlhšie ako v iných tkanivách, odporúča sa, aby sa v prípade, že je dostupné celé jatočné telo, na monitorovanie rezíduí vybrali tkanivá, v ktorých je deplécia rezíduí na úroveň MRL najpomalšia, keďže dodržanie MRL v tomto tkanive bude ukazovateľom aj pre dodržanie MRL v ostatných tkanivách. Je to pravdepodobné najmä v prípadoch, keď sa zistia nízke rezíduá v jednom alebo vo viacerých tkanivách vo všetkých časových bodoch a následne odporúčané hodnoty MRL pre toto tkanivo (tieto tkanivá) vychádzajú z kvantifikačného limitu danej analytickej metódy.

II.4. Podmienky používania a aplikácie látok vo veterinárnych liekoch, správna prax pri používaní veterinárnych liekov a biocídnych výrobkov, pravdepodobnosť nesprávneho alebo nelegálneho použitia a iné relevantné faktory

II.4.1. V prípade látok navrhovaných na používanie pri druhoch produkujúcich mlieko alebo vajcia treba zvážiť možnosť odporúčania MRL v týchto komoditách. Ak MRL v mlieku alebo vajciach nemožno z bezpečnostných dôvodov odporučiť, uvedie sa, že používanie látky je obmedzené na zvieratá, ktoré neprodujú mlieko ani vajcia na ľudskú spotrebu.

II.4.2. Podľa potreby sa zväžia aj odporúčania na obmedzenie použitia látky. Ak sa napríklad poskytnuté údaje o rezíduách týkajú len dermálnej aplikácie látky a existujú obavy, že by reziduálne úrovne v potravinách živočíšneho pôvodu boli značne vyššie, ak by sa látka aplikovala iným spôsobom, treba zvážiť odporúčanie, že by sa použitie látky obmedzilo len na dermálnu aplikáciu.

II.4.3. Ak by stanovenie MRL mohlo zvýšiť pravdepodobnosť nesprávneho alebo nezákonného použitia látky (napríklad v súvislosti s použitím ako rastový stimulátor), treba to jasne uviesť. Podobne sa to môže uviesť aj vtedy, keď by sa stanovením MRL mohla rozšíriť správna prax a obmedziť nesprávne alebo nezákonné použitie.

⁽¹⁾ Požiadavky na bezpečnosť a údaje o rezíduách v prípade farmaceutických veterinárnych liekov určených na zriedkavé použitie alebo na použitie v prípade zriedkavých živočíšnych druhov/na obmedzenom trhu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

⁽²⁾ Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o veterinárnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1).

II.4.4. Ďalšie faktory možno zvážiť v jednotlivých prípadoch, ak existujú dôkazy naznačujúce, že existuje osobitná relevantná obava v súvislosti s použitím účinnej látky. Všeobecne platí zásada, že pri posudzovaní MRL sa neberú do úvahy účinky spracovania potravín (najmä varenia) na rezíduá. Ak sú však dostupné údaje naznačujúce, že možno očakávať, že spracovaním potravín sa zvýši úroveň dotknutých rezíduí, treba zvážiť aj možný vplyv na zdravie spotrebiteľa.

II.5. Potreba nevyužitej časti prijateľného denného príjmu

II.5.1. Keďže nie je možné s istotou predvídať budúce používanie látky pri iných druhoch a keďže je záujem o zvýšenie dostupnosti veterinárnych liekov, platí všeobecná zásada, že pokiaľ MRL nie sú navrhnuté vo všetkých potravinových komoditách v štandardnom potravinovom koši, malo by sa zvážiť, že časť prijateľného denného príjmu sa ponechá nevyužitá.

II.5.2. Uplatňovanie MRL sa zvyčajne zameriava na tkanivá, treba však zvážiť aj možné budúce použitie v mlieku, vo vajciach a v mede. Vo všeobecnosti sa časť prijateľného denného príjmu vyhradí na budúce použitie a hladiny MRL, pri ktorých sa využíva celý denný prijateľný príjem, sa akceptujú len vo výnimočných prípadoch.

II.5.3. Pri zvažovaní potreby zachovania nevyužitej časti prijateľného denného príjmu sa zvažuje niekoľko osobitných faktorov týkajúcich sa látok vrátane týchto:

- a) informácie týkajúce sa pravdepodobnej užitočnosti látok pri iných druhoch (napr. označenie pri pôvodných druhoch, mechanizmus účinku, známa toxicita látky pri rôznych druhoch);
- b) fyzikálno-chemické a farmakokinetické údaje, ktoré môžu naznačovať pravdepodobné rozdelenie látky v mlieku, vo vajciach alebo v mede;
- c) to, či si zamýšľané použitie látky vyžaduje hodnoty MRL, pri ktorých sa využije takmer celý prijateľný denný príjem, a či existujú konkrétne úvahy (ako napríklad otázky dostupnosti), ktorými by sa odôvodnilo odporúčanie hodnôt MRL, ktorými by sa obmedzovala možnosť budúceho vývoja látky;
- d) úvahy o existujúcom použití látky v oblastiach mimo veterinárneho lekárstva a expozícii spotrebiteľov, ktorá môže byť dôsledkom tohto použitia (uvedené v oddiele II.6).

II.6. Expozícia z iných zdrojov (kombinovaná expozícia látkam dvojakého použitia)

II.6.1. Aby sa zaistilo, že sa zväžia všetky zdroje expozície spotrebiteľa látky, vezmú sa do úvahy všetky známe použitia látky a odhadne sa expozícia spotrebiteľa vyplývajúca z týchto použití. Hladiny MRL sa navrhnu na úrovniach, pri ktorých sa zabezpečí, že celkové množstvo rezíduí zo zdrojov, ktoré sa pravdepodobne požívajú, neprekročí prijateľný denný príjem.

II.6.2. V prípade látok, ktoré sa používajú aj ako prípravky na ochranu rastlín, sa ako všeobecné pravidlo na veterinárne použitie vyhradzuje časť prijateľného denného príjmu vo výške 45 %.

II.6.3. Na veterinárne použitie sa môže vyčleniť aj väčšia časť tak, aby sa neprekročil prijateľný denný príjem, ak to umožňuje existujúce povolenie pre pesticídny výrobok a ak sú k dispozícii dostatočné údaje o príjme z použitia na ochranu rastlín. S cieľom identifikovať podiel prijateľného denného príjmu, ktorý je dostupný, sa do úvahy vezme hladina MRL schválená pre prípravok na ochranu rastlín.

II.6.4. Keďže terminológia používaná na stanovenie hladín MRL pre jedlé tkanivá sa v prípade prípravkov na ochranu rastlín odlišuje od terminológie pri veterinárnom použití, pri kombinovaní odhadovaného rizika expozície z rôznych metodík treba postupovať obozretne.

II.6.5. V prípade látok na dvojaké použitie používaných ako biocídy v rámci chovu zvierat treba postupovať podľa usmernení Výboru pre lieky na veterinárne použitie o charakteristike rizika a posudzovaní maximálnych hladín rezíduí (MRL) pre biocídy ⁽¹⁾.

II.6.6. Pokiaľ ide o krmné doplnkové látky, informácie o tom, či je látka povolená na použitie v krmive, sa vyhľadajú v registri krmných doplnkových látok Európskej únie. Pri hodnotení takýchto látok sa konzultuje s úradom EFSA.

⁽¹⁾ Charakteristika rizika a posudzovanie maximálnych hladín rezíduí (MRL) pre biocídy (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04).

II.7. Rezíduá na mieste vpichu

- II.7.1. Hladina MRL v svalu sa stanoví na úrovni na monitorovanie rezíduí na mieste na svalu, kde nebola podaná injekcia, keďže spotrebiteľia bežne konzumujú sval z miesta, kde nebola podaná injekcia, a zriedkavo sval na mieste vpichu.
- II.7.2. V prípade injekčných látok, pri by ktorých deplécia rezíduí na mieste vpichu v porovnaní s hladinou MRL v svalu viedlo k predĺženej (prohibičnej) ochrannej lehote, agentúra stanoví aj referenčnú hodnotu rezídua pre miesto vpichu. Referenčná hodnota rezídua pre miesto vpichu sa stanoví na úrovni, pri ktorej sa zaistí, že pri pravdepodobnej ochrannej lehote by štandardný potravinový kôš obsahujúci 300 g svalu s miestom vpichu obsahoval rezíduá pod úrovňou prijateľného denného príjmu.
- II.7.3. Referenčná hodnota rezídua pre miesto vpichu sa nezverejňuje v prílohe k nariadeniu (EÚ) č. 37/2010. Hodnota je k dispozícii len v európskej verejnej správe o posúdení MRL a použije sa len pri odvodzovaní ochrannej lehoty pre veterinárny liek.

III. ÚVAHY O MOŽNEJ EXTRAPOLÁCII MRL

- III.1. Extrapolácia MRL sa zvažuje v súlade s požiadavkami stanovenými v nariadení Komisie (EÚ) 2017/880 ⁽¹⁾.
- III.2. Údaje, ktoré môžu poslúžiť v súvislosti s úvahami o extrapolácii, sa predložia ako súčasť dokumentu, ak existujú.

⁽¹⁾ Nariadenie Komisie (EÚ) 2017/880 z 23. mája 2017, ktorým sa v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 stanovujú pravidlá používania maximálneho limitu rezíduí stanoveného pre farmakologicky účinnú látku v konkrétnej potravine na inú potravinu získanú z rovnakého druhu a pravidlá používania maximálneho limitu rezíduí stanoveného pre farmakologicky účinnú látku v jednom alebo viacerých druhoch na iné druhy, Ú. v. EÚ L 135, 24.5.2017, s. 1.