

**UREDBA KOMISIJE (EU) 2018/782****z dne 29. maja 2018****o določitvi metodoloških načel ocene tveganja in priporočil za obvladovanje tveganja iz Uredbe (ES) št. 470/2009****(Besedilo velja za EGP)**

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o določitvi postopkov Skupnosti za določitev mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi v živilih živalskega izvora in razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 in spremembi Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ter Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta<sup>(1)</sup> ter zlasti člena 13(2)(a) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Uredba (ES) št. 470/2009 določa, da mora Evropska agencija za zdravila (v nadaljnjem besedilu: agencija), razen v primerih, ko se uporablja postopek Codex Alimentarius, za vsako farmakološko aktivno snov, namenjeno uporabi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini v Uniji, ki se dajejo živalim, namenjenim za proizvodnjo hrane, podati mnenje glede najvišjih mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi, ki se uporabljajo ali so namenjene za uporabo v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini. Mnenje agencije vključuje znanstveno oceno tveganja in priporočila za obvladovanje tveganja.
- (2) Z Uredbo (ES) št. 470/2009 so bila Komisiji podeljena pooblastila za sprejetje ukrepov, namenjenih določitvi metodoloških načel ocene tveganja in priporočil za obvladovanje tveganja v zvezi z določitvijo najvišjih mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi.
- (3) Da se zagotovijo pravna varnost, jasnost in predvidljivost v zvezi s postopkom določitve najvišjih mejnih vrednosti ostankov, je primerno v tej uredbi določiti merila, na podlagi katerih agencija presoja vloge.
- (4) Namen metodoloških načel ocene tveganja in priporočil za obvladovanje tveganja bi moral biti zagotoviti visoko raven varovanja zdravja ljudi ter hkrati preprečiti, da bi premajhna razpoložljivost ustreznih zdravil za uporabo v veterinarski medicini negativno vplivala na zdravje ljudi in živali ter dobrobit živali.
- (5) Ob upoštevanju zahtev iz člena 6 Uredbe (ES) št. 470/2009 bi bilo treba v tej uredbi določiti podrobna pravila o metodoloških načelih znanstvene ocene tveganja, ki je del mnenja agencije.
- (6) Ob upoštevanju zahtev iz člena 7 Uredbe (ES) št. 470/2009 bi bilo treba v tej uredbi določiti podrobna pravila o metodoloških načelih priporočil za obvladovanje tveganja, ki so del mnenja agencije. Agencija mora v priporočilih za obvladovanje tveganja upoštevati tudi razpoložljivost alternativnih snovi in druge upravičene dejavnike, kot so tehnološki vidiki proizvodnje živil in krme ali izvedljivost nadzora. Zato je primerno določiti pravila v zvezi z navedeno zahtevo.
- (7) Ukrepi iz te uredbe so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini –

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

**Člen 1****Predmet urejanja**

1. Ta uredba določa metodološka načela znanstvene ocene tveganja in priporočil za obvladovanje tveganja iz členov 6 in 7 Uredbe (ES) št. 470/2009, ki jih agencija uporabi pri pripravi mnenj o najvišjih mejnih vrednostih ostankov farmakološko aktivnih snovi, ki so lahko v skladu z navedeno uredbo dovoljene v živilih živalskega izvora.

<sup>(1)</sup> UL L 152, 16.6.2009, str. 11.

2. Metodološka načela znanstvene ocene tveganja so določena v Prilogi I.
3. Metodološka načela priporočil za obvladovanje tveganja so določena v Prilogi II.

#### Člen 2

#### **Opredelitev pojmov**

V tej uredbi se poleg opredelitev pojmov iz Uredbe (ES) št. 470/2009 uporabljajo tudi naslednje opredelitve pojmov:

- „glavni metaboliti“ pomenijo metabolite, ki vsebujejo  $\geq 100 \mu\text{g/kg}$  ali  $\geq 10 \%$  skupnih ostankov v vzorcu, odvzetemu ciljni živalski vrsti v študiji o metabolizmu,
- „ostanek označevalec“ pomeni ostanek, katerega koncentracija je v znanem razmerju s koncentracijo skupnih ostankov v užitem tkivu,
- „mlečne starterske kulture“ pomenijo pripravljene kulture mikroorganizma, ki se uporabljajo pri izdelavi različnih mlečnih izdelkov, vključno z maslom, sirom, jogurtom in fermentiranim mlekom.

#### Člen 3

#### **Začetek veljavnosti**

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 29. maja 2018

Za Komisijo  
Predsednik  
Jean-Claude JUNCKER

## PRILOGA I

**Metodološka načela znanstvene ocene tveganja iz člena 6 Uredbe (ES) št. 470/2009**

- I. SPLOŠNA NAČELA
- I.1 Preskusi varnosti in ostankov za določitev najvišjih mejnih vrednosti ostankov se izvedejo v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi iz Direktive 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(1)</sup>.
- Če so na voljo podatki, ki niso bili pridobljeni pod pogoji dobre laboratorijske prakse, se obravnava morebitni vpliv take pridobitve.
- I.2 Uporaba poskusnih živali pri preskusih varnosti in ostankov je v skladu z Direktivo 2010/63/EU Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(2)</sup>.
- I.3 V podpisani in datirani dokumentaciji, predloženi v zvezi s preskusi varnosti in ostankov, se navede ime laboratorija, v katerem je bilo delo opravljeno. Kot veljavna dokumentacija se ne sprejmejo povzetki študij, ki jim niso priloženi surovi podatki.
- Iz poročil o preskusih so jasno razvidni zasnova, metode in potek študij, ime in priimek ter kvalifikacije raziskovalca ter kraj in obdobje izvajanja študije. Eksperimentalne metode se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče ponoviti, raziskovalec pa dokaže njihovo veljavnost. Vsem okrajšavam in oznakam, ne glede na to, ali so mednarodno sprejete ali ne, se doda legenda.
- I.4 Kjer je to ustrezno, se vsi ugotovljeni rezultati iz predloženih študij ovrednotijo z ustrezno statistično metodo in obravnavajo v povezavi z drugimi razpoložljivimi študijami. Rezultati vseh študij se predstavijo v taki obliki, da jih je mogoče zlahka pregledati.
- I.5 Poročila o preskusih vključujejo naslednje informacije (kjer je ustrezno):
- (a) kemijske identifikacijske podatke testne farmakološko aktivne snovi, po potrebi vključno z razmerjem izomerov in enantiomeri;
  - (b) čistost testne snovi;
  - (c) formulacijo apliciranega zdravila in metodo priprave odmerka;
  - (d) stabilnost, vključno s stabilnostjo v podlagi in krmi, kadar se daje v taki obliki;
  - (e) način dajanja odmerkov (odmerek [izražen v mg/kg telesne mase], pogostost odmerjanja in trajanje zdravljenja);
  - (f) za testno snov, ki se ne daje s hrano ali pitno vodo: značilnosti podlage, vključno s toksikološkimi značilnostmi;
  - (g) vrsto, sev in izvor uporabljenih poskusnih živali, uporabo živali brez specifičnih patogenov, spol živali, ki so prejemale odmerke, starost živali ob začetku odmerjanja, število živali, ki so prejemale odmerke;
  - (h) velikosti odmerkov ter način in pogostost dajanja (z odmerjanjem v mg/kg telesne mase/dan), preskusno obdobje, upoštevane parametre, pogostost opazovanj; pogoje živinoreje, vključno z okoljskimi razmerami ter porabo vode in hrane (zlasti za zdravila, ki se dajejo s pitno vodo in/ali krmo);
  - (i) časovne točke vzorčenja;
  - (j) opis toksičnih znakov, vključno s časom nastanka, stopnjo in trajanjem (za preskuse varnosti), kadar je ustrezno;

<sup>(1)</sup> Direktiva 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. februarja 2004 o usklajevanju zakonov in drugih predpisov o uporabi načel dobre laboratorijske prakse ter preverjanju njihove uporabe pri preskusih kemičnih snovi (UL L 50, 20.2.2004, str. 44).

<sup>(2)</sup> Direktiva 2010/63/EU Evropskega parlamenta in Sveta z dne 22. septembra 2010 o zaščiti živali, ki se uporabljajo v znanstvene namene (UL L 276, 20.10.2010, str. 33).

- (k) rezultate kliničnih opazovanj, makroskopske nekropsije, histopatologije in vseh drugih raziskanih parametrov (za preskuse varnosti), kadar je ustrezno;
  - (l) kadar je ustrezno, oceno ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnje meje primerjalnega odmerka (za preskuse varnosti);
  - (m) maso živali, ki so prejemale odmerke;
  - (n) proizvodnjo mleka in jajc (če je ustrezno);
  - (o) specifično aktivnost ter radiokemijsko čistost označenih snovi (za preskuse ostankov);
  - (p) odvzem vzorcev, velikost vzorca in hrambo vzorcev;
  - (q) analize metode: popoln opis postopka, vključno s pripravo analiznih vzorcev, instrumentov in podatkov, izpeljanih iz standardov, kontrolnimi tkivi, obogatenimi tkivi in tkivi z izpostavljenimi ostanki; zagotovijo se validacijski podatki za analizo metodo, vključno z mejo detekcije, mejo količinske določljivosti, linearnostjo v zadevnem območju koncentracije in okrog njega, stabilnostjo, natančnostjo, točnostjo in občutljivostjo za motnje;
  - (r) surove podatke rezultatov vseh preskusov, vključno s tistimi iz analize metode, uporabljene za določitev ostankov v užitnih tkivih ali izdelkih, metode za izračun.
- I.6 Za biološke snovi razen tistih, ki so opredeljene v členu 1(2)(a) Uredbe (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(1)</sup>:
- (a) velja običajna najvišja mejna vrednost ostankov, kadar je biološka snov podobna kemijski, ker bi lahko nastala s kemično sintezo, tako da vzbuja podobne pomisleke kot kemijske snovi in bi lahko puščala ostanke enako kot kemijske snovi (npr. citokini, hormoni);
  - (b) se ocena izvede za vsak primer posebej, kadar biološka snov ni podobna kemijski, ker je kompleksnejša od kemično sintetiziranih farmakološko aktivnih snovi, tako da lahko vsebuje kemično različne vrste, katerih ostanke so na splošno lahko celice, aminokisliline, lipidi, ogljikovi hidrati, nukleinske kisline in njihovi razgradni produkti.
- I.7 Za biološke snovi, ki niso podobne kemijskim, se zahteva poročilo, v katerem se opiše znanstvena podlaga za zahtevo, ali je potrebna popolna ocena najvišje mejne vrednosti ostankov ali ne, skupaj z naslednjimi informacijami:
- (a) vrsto biološke snovi (npr. celica, tkivo, živ ali usmrčen organizem) in primerjavo s podobnimi biološkimi snovmi, za katere je znano, da so jim potrošniki redno izpostavljeni;
  - (b) opisom mehanizma delovanja, na katerem temelji terapevtski učinek snovi, in informacijami o njeni potentnosti, če so na voljo;
  - (c) usodi snovi v zdravljeni živali (tj. ali je biološko razpoložljiva, ali se v živilskih surovinah pričakujejo ostanke);
  - (d) kakršnim koli delovanjem, ki ga ima lahko snov v človeškem črevesju (ali so ostanke neaktivni ali pa povzročajo lokalne učinke);
  - (e) sistemsko razpoložljivostjo ostankov, ko jih potrošniki zaužijejo, skupaj z oceno izpostavljenosti potrošnikov v najslabšem primeru.
- Zgoraj navedene informacije se ocenijo v skladu s smernicami, ki jih je objavila Evropska agencija za zdravila (v nadaljnjem besedilu: agencija), da se ugotovi, ali je potrebna ocena najvišje mejne vrednosti ostankov. Biološke snovi, za katere se ugotovi, da ocena najvišje mejne vrednosti ostankov ni potrebna, agencija objavi na seznamu takih snovi.

<sup>(1)</sup> Uredba (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o določitvi postopkov Skupnosti za določitev mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi v živilih živalskega izvora in razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 in spremembi Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ter Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 152, 16.6.2009, str. 11).

- I.8 Nekateri vidiki podatkov, ki jih je treba priložiti vlogi za določitev najvišje mejne vrednosti ostankov za snov, ki se uporablja za manj pomembne vrste ali manj pomembne uporabe, so lahko omejeni v primerjavi z zahtevami za snov, ki ne spada v to kategorijo. Izvede se ocena, ki temelji na podatkih, zahtevanih v smernicah agencije z naslovom „*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*“ (Smernice v zvezi z zahtevami za podatke o varnosti in ostankih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za manj pomembne uporabe ali za manj pomembne vrste/omejen trg) <sup>(1)</sup>.
- I.9 Splošna načela za izpeljavo najvišjih mejnih vrednosti ostankov za biocidne snovi, ki se uporabljajo v živinoreji, iz člena 10 Uredbe (ES) št. 470/2009 so enaka kot pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.
- II. DOKUMENTACIJA O VARNOSTI
- II.1 Popoln sveženj podatkov o varnosti, kot je opisan v tem oddelku, se zahteva za oceno najvišje mejne vrednosti ostankov za snovi, ki se predhodno niso uporabljale pri vrstah, namenjenih za proizvodnjo hrane.
- II.2 Kadar je to ustrezno in če so na voljo podatki iz kakovostne literature, v kateri so opisane vse podrobnosti študije, se je mogoče opreti na take podatke namesto na celovito poročilo o študiji, ki jo je naročil vložnik.
- II.3 Če podatki za standardne končne točke niso zagotovljeni, se zahteva podrobna utemeljitev.
- II.4 **Podroben in kritičen povzetek**
- II.4.1 Zahteva se podroben in kritičen povzetek dokumentacije o varnosti.
- II.4.2 V podrobnem in kritičnem povzetku:
- (a) je navedeno jasno stališče glede ustreznosti predloženih podatkov ob upoštevanju najnovejših znanstvenih dognanj;
  - (b) sta uvod, v katerem je opisan dejanski ali predlagani vzorec uporabe preiskovane snovi v živinoreji, in povzetek morebitnih drugih izkušenj z njeno uporabo;
  - (c) se preuči, koliko je zadevna snov podobna drugim znanim snovem, ki so lahko pomembne za oceno;
  - (d) se zajamejo vse standardne zahteve za podatke, kot so določene v Izvedbeni uredbi Komisije (EU) 2017/12 <sup>(2)</sup>, zagotovljeni sta kritična ocena razpoložljivih eksperimentalnih študij in razlaga rezultatov;
  - (e) se zagotovi znanstvena utemeljitev morebitne neizvedbe študij, opisanih v tem oddelku;
  - (f) se obravnavajo zahteve za dodatne študije;
  - (g) se zagotovi opis in razlaga ključnih ugotovitev vsake študije. Obravnava se naslednje: uporabljena živalska vrsta, število uporabljenih živali, načini dajanja, odmerjanje, trajanje zdravljenja, dosežena izpostavljenost, odnos med odmerkom in odzivom, vrsta škodljivih učinkov (njihov nastanek in trajanje, njihova odvisnost od odmerjanja in reverzibilnost ter morebitne razlike, povezane z vrsto ali spolom), poznani zadevni odnosi med strukturo in aktivnostjo ter pomembnost ugotovitev za potrošnike;
  - (h) se utemelji raven brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižja raven z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnja meja primerjalnega odmerka, predlagana za posamezno študijo;
  - (i) se povzame in obravnava zadevna znanstvena literatura, vključno s poročili o ocenah, ki so jih izvedli drugi znanstveni organi (kot so Evropska agencija za varnost hrane (EFSA), Evropska agencija za kemikalije (ECHA) ter Skupni strokovni odbor za aditive za živila Organizacije za prehrano in kmetijstvo (FAO)/Svetovne zdravstvene organizacije (SZO)). Če se uporabijo podrobni sklici na objavljeno znanstveno literaturo, morajo biti čim bolj izpolnjene vse zahteve iz točke I.5;

<sup>(1)</sup> Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (Zahteve za podatke o varnosti in ostankih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za manj pomembne uporabe ali za manj pomembne vrste/omejen trg, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Izvedbena uredba Komisije (EU) 2017/12 z dne 6. januarja 2017 glede oblike in vsebine vlog in zahtevkov za določitev mejnih vrednosti ostankov v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 4, 7.1.2017, str. 1).

- (j) so vključene informacije o kakovosti serij testnih snovi, uporabljenih v varnostnih študijah. Navede se morebitna povezava med ugotovitvami in kakovostjo testnih snovi in/ali zdravili. Po potrebi se predloži kritična ocena nečistoč v aktivni sestavini in navedejo informacije o njihovih potencialnih bioloških učinkih. Obravnavajo se posledice kakršnih koli razlik v kiralnosti, kemijski obliki in profilu nečistoč med snovjo, uporabljeno v varnostnih študijah, in obliko, namenjeno za promet;
- (k) se obravnava status dobre laboratorijske prakse za predložene študije;
- (l) se obravnavajo morebitne pomanjkljivosti v zasnovi in izvedbi študij ter njihovi dokumentaciji, pri čemer se navajajo sklici na objavljene smernice agencije in druge smernice. Na vsako odstopanje od veljavnih smernic se opozori, vpliv odstopanja pa se obravnava in znanstveno utemelji;
- (m) se komentira uporaba poskusnih živali v študijah in navede, ali so bile študije izvedene v skladu z Direktivo 2010/63/EU;
- (n) se utemelji izbira kritičnih ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnjih mej primerjalnega odmerka in izpeljava sprejemljivega dnevnega vnosa, pri čemer se utemelji izbira faktorjev negotovosti. Če sprejemljivi dnevni vnos ni predlagan ali če je izbrana druga toksikološka referenčna vrednost, se to podrobno utemelji.

#### II.4.3 Priloge k podrobnemu in kritičnemu povzetku vključujejo:

- (a) seznam sklicev – seznam vseh sklicev se navede v skladu z mednarodno sprejetimi standardi. Sami sklici se vključijo v dokumentacijo;
- (b) poročila o študijah, prikazana v preglednicah – preglednice s povzetkom poročil o študijah. Poleg tega se v dokumentacijo vključi popoln sklop poročil o študijah.

#### II.5 **Natančna identifikacija snovi, na katero se nanaša vloga**

- II.5.1 S podatki se dokaže, da je bila snov natančno identificirana in opredeljena, da bi se zagotovilo, da snov, uporabljena v varnostnih študijah, ustreza snovi, ki naj bi se uporabljala na terenu.
- II.5.2 Identificirajo se serije, uporabljene v varnostnih študijah, in zagotovijo primerne specifikacije, vključno s čistočo (koncentracije nečistoč), razmerji izomerov in enantiomeri, topnostjo in morebitnimi drugimi dejavniki, ki lahko vplivajo na njeno aktivnost.
- II.5.3 Informacije o kemijskih in fizikalno-kemijskih lastnostih snovi omogočajo opredelitev in/ali odpravo pomislekov, temelječih na znanih lastnostih snovi s podobnimi kemijskimi in fizikalno-kemijskimi lastnostmi.

#### II.6 **Farmakologija**

##### II.6.1 *Farmakodinamika*

- II.6.1.1 Namen podatkov iz študij farmakodinamike je omogočiti identifikacijo in opredelitev načina/mehanizmov delovanja, na katerih temeljijo predvideni terapevtski učinki, ter tistih načinov/mehanizmov delovanja, ki povzročajo škodljive/stranske učinke. Te študije so zasnovane za vsak primer posebej ob upoštevanju razpoložljivih informacij glede verjetnega farmakološkega delovanja snovi.
- II.6.1.2 Zlasti se upoštevajo farmakodinamični učinki snovi, ki se lahko pojavijo pri odmerkih, nižjih od tistih, ki so potrebni za nastanek toksikoloških učinkov, pri čemer se upošteva potreba po izpeljavi farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa.
- II.6.1.3 S študijami, ki so pomembne za določitev farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa, se identificirajo ali opredelijo način delovanja, odnos med odmerkom in odzivom ter po možnosti identificira raven brez opaženega učinka ali spodnja meja primerjalnega odmerka, nato pa uporabijo kot izhodiščna točka, iz katere se izpelje farmakološki sprejemljivi dnevni vnos. Kadar so na voljo ustrezni podatki iz študij na ljudeh (npr. za snovi, ki so se v preteklosti uporabljale v humani medicini), so ti običajno najkoristnejši za določitev farmakološke ravni brez opaženega učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka. Upoštevajo se smernice, ki jih je agencija objavila v zvezi z določitvijo farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pristop k določitvi farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).

- II.6.1.4 Podatki o farmakodinamičnih učinkih snovi:
- (a) omogočajo identifikacijo/opredelitev načina/mehanizma delovanja snovi;
  - (b) omogočajo opredelitev odnosa med odmerkom in odzivom za zadevne farmakološke končne točke;
  - (c) zagotavljajo vpogled v morebitne toksične učinke snovi na podlagi dognanj o znanih učinkih drugih snovi s podobnimi farmakodinamičnimi lastnostmi;
  - (d) pomagajo pri razumevanju mehanizmov, na katerih temeljijo škodljivi učinki, opaženi v toksikoloških študijah;
  - (e) v nekaterih primerih zagotavljajo informacije o pomembnosti učinkov, opaženih pri laboratorijskih živalih, za ljudi.
- II.6.1.5 Če farmakodinamični podatki niso zagotovljeni, se njihov neobstoj znanstveno utemelji in obravnava vpliv njihovega neobstoja.
- II.6.1.6 Če farmakološki sprejemljivi dnevni vnos ni izpeljan, se njegov neobstoj znanstveno utemelji.
- II.6.2 *Farmakokinetika*
- II.6.2.1 S farmakokinetičnimi raziskavami se zagotovijo informacije o absorpciji snovi, njeni porazdelitvi in obstojnosti v tkivih, njenem metabolizmu in izločanju. Glavni način dajanja v farmakokinetičnih študijah je oralno zaužitje, saj je to način, ki ga uporabljajo potrošniki.
- II.6.2.2 Metaboliti, ki nastanejo pri laboratorijskih živalskih vrstah, se primerjajo s tistimi, opaženimi pri ciljnih živalskih vrstah, v skladu s smernicami, določenimi v okviru Mednarodnega sodelovanja pri harmonizaciji tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini (VICH) – *smernica 47 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: primerjalne študije metabolizma laboratorijskih živalih* <sup>(1)</sup>.
- II.6.2.3 Farmakokinetični podatki, pridobljeni iz študij na laboratorijskih živalih, se uporabijo za modeliranje usode snovi, ko jo zaužijejo ljudje.
- II.6.2.4 Farmakokinetični podatki laboratorijskih živali se uporabijo tudi za določitev, ali metaboliti, ki jih potrošniki zaužijejo v živilskih surovinah, pridobljenih iz živali, nastajajo tudi pri laboratorijskih živalih, uporabljenih za preskuse varnosti. To je nujno, da se določi pomembnost toksikoloških učinkov in ravni brez opaženega učinka ali spodnjih mej primerjalnega odmerka, dobljenih s toksikološkimi študijami. Če pri laboratorijskih živalih nastanejo enaki metaboliti kot pri živali, namenjeni za proizvodnjo hrane, se šteje, da so bile laboratorijske živali samodejno izpostavljene metabolitom, ki bi jih zaužili ljudje. To se običajno upošteva kot dokaz, da je bila varnost metabolitov v toksikoloških študijah ustrezno ocenjena. Če metaboliti, ki nastajajo pri ciljnih živalskih vrstah, pri študijah na laboratorijskih živalih ne nastanejo, je morda treba izvesti varnostne študije in pri tem uporabiti glavne metabolite, ki nastanejo pri ciljnih živali.
- II.6.2.5 Farmakokinetični podatki lahko tudi pomagajo razložiti neobičajne rezultate, dobljene pri študijah toksičnosti, kot je očiten neobstoj odnosa med odmerkom in odzivom, če zdravilo ni ustrezno absorbirano.
- II.6.3 *Toksikologija*
- II.6.3.1 Splošna načela
- II.6.3.1.1 Študije na živalih se običajno izvajajo z oralnim zaužitjem, saj je to način, ki ga uporablja potrošnik.
- II.6.3.1.2 Študije na živalih se izvedejo na uveljavljenih sevih laboratorijskih živali, za katere so na voljo podatki iz preteklosti. Vsaka snov se preskusi na vrsti in sevu živali, ki je najboljši model za njene učinke pri ljudeh.

<sup>(1)</sup> VICH GL47 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies (smernica 47 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: primerjalne študije metabolizma laboratorijskih živalih, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.1.3 Snov, ki se preskusi, je aktivna snov. Če pa ostanki v živilih, pridobljenih iz živali, ki so prejemale odmerke, vključujejo precejšnje količine metabolita, ki pri laboratorijskih živalskih vrstah ne nastaja, je toksičnost metabolita morda treba oceniti posebej.
- II.6.3.1.4 Upošteva se *smernica 33 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: splošni pristop k preskušanju* <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.2 Toksičnost pri enkratnem odmerku, če je na voljo
- II.6.3.2.1 Študije akutne toksičnosti so bile morda izvedene iz drugih razlogov in ne zaradi ocene varnosti potrošnikov (npr. za oceno varnosti izdelka za uporabnika) ali pa se je o njih morda poročalo v objavljeni literaturi. Poročila o morebitnih takih študijah se predložijo kot del dokumentacije o varnosti.
- II.6.3.2.2 Če so na voljo, se predložijo podatki o akutni toksičnosti, ki lahko prispevajo k splošni sliki toksikološkega profila snovi in opozorijo na učinke, ki jih je treba iskati v dolgoročnejših študijah.
- II.6.3.3 Toksičnost pri ponovljenem odmerku
- II.6.3.3.1 *Testiranje oralne toksičnosti s ponovljenim odmerkom (90 dni)*
- II.6.3.3.1.1 Podatki iz študij oralne toksičnosti s ponovljenim odmerkom (90 dni) se predložijo za glodalske in neglodalske vrste, pri čemer se navedejo razlogi za izbiro vrst ob upoštevanju morebitnega razpoložljivega znanja o metabolizmu snovi pri živalih in ljudeh.
- II.6.3.3.1.2 Podatki iz študij oralne toksičnosti s ponovljenim odmerkom:
- (a) omogočajo oceno sprememb funkcije in morfoloških sprememb zaradi ponovljenega dajanja testnih snovi ter oceno, kako so te spremembe povezane z odmerkom;
  - (b) omogočajo določitev ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnje meje primerjalnega odmerka;
  - (c) vplivajo na izbiro velikosti odmerkov za dolgotrajne študije in izbiro najustreznejše vrste za take študije.
- II.6.3.3.1.3 Navodila za zasnovo študij s ponovljenim odmerkom (90 dni) vsebuje *smernica 31 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: testiranje toksičnosti s ponovljenim odmerkom (90 dni)* <sup>(2)</sup>. Vsak odklik od uveljavljenih smernic se utemlji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.3.1.4 Neobstoj študij oralne toksičnosti s ponovljenim odmerkom (90 dni) pri glodalcih in/ali neglodalcih se prav tako znanstveno utemlji, vpliv njihovega neobstoja pa se obravnava.
- II.6.3.3.2 *Testiranje (dolgoročne) toksičnosti s ponovljenim odmerkom*
- II.6.3.3.2.1 Testiranje dolgoročne toksičnosti se izvede pri vsaj eni vrsti. Ta vrsta je najprimernejša glede na vse razpoložljive znanstvene podatke, vključno z rezultati 90-dnevnih študij, pri čemer je vrsta, ki se običajno uporabi, podgana.
- II.6.3.3.2.2 Podatki iz študij testiranja dolgoročne oralne toksičnosti omogočajo:
- (a) oceno sprememb funkcije in morfoloških sprememb zaradi ponovljenega dajanja testnih snovi ter oceno, kako so te spremembe povezane z odmerkom;
  - (b) določitev ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnje meje primerjalnega odmerka.

<sup>(1)</sup> VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing (smernica 33 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: splošni pristop k preskušanju, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL31 Safety studies for veterinary drug residues in human food: repeat-dose (90) toxicity testing (smernica 31 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: testiranje toksičnosti s ponovljenim odmerkom (90 dni), [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).



- II.6.3.3.2.3 Navodila za zasnovno (dolgotrajnih) študij s ponovljenim odmerkom vsebuje *smernica 37 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: testiranje (dolgoročne) toksičnosti s ponovljenim odmerkom* <sup>(1)</sup>. Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.3.2.4 Če študija (dolgoročne) oralne toksičnosti s ponovljenim odmerkom ni zagotovljena, se njen neobstoj znanstveno utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.4 Toleranca pri ciljnih vrstah, če je na voljo
- II.6.3.4.1 Podatki o toleranci pri ciljnih vrstah se za oceno varnosti potrošnikov ne zahtevajo. Kadar pa so pridobljeni pomembni podatki ali se o njih poroča v objavljeni literaturi, se predložijo kot del dokumentacije o varnosti.
- II.6.3.4.2 Če so na voljo, lahko podatki o toleranci pri ciljnih vrstah prispevajo k splošni sliki toksikološkega profila snovi in opozorijo na učinke, ki jih je treba iskati v študijah toksičnosti.
- II.6.3.5 Reprodukтивna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo
- II.6.3.5.1 *Študija o učinkih na razmnoževanje*
- II.6.3.5.1.1 Preskušanje splošne reprodukтивne toksičnosti se izvede pri vsaj eni vrsti, pri čemer je vrsta, ki se običajno uporabi, podgana. Uporabi se način z oralnim zaužitjem.
- II.6.3.5.1.2 Namen preskusov učinkov na razmnoževanje je identificirati in opredeliti škodljive učinke testne snovi na sposobnost razmnoževanja izpostavljenih odraslih osebkov in normalen razvoj njihovega zaroda.
- II.6.3.5.1.3 S preskusi se ugotovijo potencialni učinki na sposobnost razmnoževanja pri samcih in samicah, kot so gonadna funkcija, pojavni ciklus, vedenje pri parjenju, koncepcija, kotitev, laktacija in odstavev, ter učinki na rast in razvoj potomstva. S temi študijami se lahko tudi zagotovijo informacije o škodljivih učinkih na razvoj, kot je teratogeneza.
- II.6.3.5.1.4 Če so iz dokazov razvidni učinki na razvoj centralnega živčnega sistema, je morda treba te učinke posebej raziskati, na primer z oceno rezultatov drugih preskusov (glej oddelek II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5 Podatki omogočajo določitev ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnje meje primerjalnega odmerka.
- II.6.3.5.1.6 Upoštevajo se navodila za zasnovno študij preskušanja reprodukтивne toksičnosti, ki jih vsebuje *smernica 22 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje razmnoževanja* <sup>(2)</sup>. Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.5.1.7 Če študija reprodukтивne toksičnosti ni zagotovljena, se njen neobstoj znanstveno utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.5.2 *Študija razvojne toksičnosti*
- II.6.3.5.2.1 Namen študij razvojne toksičnosti je odkriti kakršne koli škodljive učinke na brejo samico ter razvoj zarodka in ploda zaradi izpostavljenosti od vgnežitve do konca obdobja gestacije. Takšni učinki lahko vključujejo večjo toksičnost pri brejih samicah, smrt plodu, spremembe rasti ploda ter strukturne abnormalnosti in anomalije ploda.
- II.6.3.5.2.2 Če se pri podgani jasno vidi teratogenost, študija na drugi vrsti ni potrebna, razen če pregled vseh osnovnih študij pokaže, da bo sprejemljivi dnevni vnos temeljil na študiji teratogenosti pri podganah. Preskušanje pri drugi vrsti (običajno zajcu) naj bi se izvedlo, če pri podgani ni bilo dokazov o teratogenosti ali rezultati niso bili jasni.

<sup>(1)</sup> VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing (smernica 37 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: testiranje (dolgoročne) toksičnosti s ponovljenim odmerkom, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL22 Safety studies for veterinary drug residues in human food: reproduction studies (smernica 22 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje razmnoževanja, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.5.2.3 Navodila glede pristopa k preskušanju razvojne toksičnosti so opisana v *smernici 32 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje razvojne toksičnosti* <sup>(1)</sup>. Ta določajo stopenjski pristop, pri čemer se preskušanje prvotno izvede na eni sami vrsti (podgani). Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.5.2.4 Pri študijah se uporabi način z oralnim zaužitjem.
- II.6.3.5.2.5 Podatki omogočajo določitev ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnje meje primerjalnega odmerka.
- II.6.3.5.2.6 Če študija razvojne toksičnosti ni zagotovljena, se njen neobstoj znanstveno utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.6 Genotoksičnost
- II.6.3.6.1 V večini primerov je snov, ki se preskusi, samo izhodna spojina. Vendar je v nekaterih primerih morda treba poleg tega ločeno preskusiti še enega ali več glavnih metabolitov. Tak primer bi bil, če glavni metabolit, ki nastane pri ciljnih vrstah, pri laboratorijskih živalskih vrstah ne nastane.
- II.6.3.6.2 V *smernici 23 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje genotoksičnosti* <sup>(2)</sup> je opredeljen standardni sklop preskusov, priporočenih za obravnavo potenciala genotoksičnosti snovi. Standardni sklop vključuje preskuse, namenjene odkrivanju mutagenih, klastogenih ali anevgenih učinkov. Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.3.6.3 Rezultati preskusov genotoksičnosti se uporabijo za oceno, ali bi snov lahko povzročila gensko škodo, ki bi se lahko s starševske celice zaradi neposrednih ali posrednih učinkov na deoksiribonukleinsko kislino (v nadaljnjem besedilu: DNK) prenesla na njene hčerinske celice.
- II.6.3.6.4 Znano je, da se izpostavljenost nekaterim genotoksičnim snovem povezuje s karcinogenezo, posledično pa se šteje, da jasno pozitivni rezultati pri preskusih genotoksičnosti kažejo, da je snov lahko rakotvorna. Ker je poleg tega znano, da se mutacije zarodnih celic povezujejo z boleznijo, se šteje, da jasno pozitivni rezultati pri preskusih genotoksičnosti kažejo, da bi lahko snov povzročila dedno bolezen (reproduktivna toksičnost).
- II.6.3.6.5 Namerna uporaba genotoksičnih snovi, ki neposredno vplivajo na DNK, v zdravilih za živali, namenjene za proizvodnjo hrane, ni sprejemljiva.
- II.6.3.6.6 Rezultati preskusov genotoksičnosti prispevajo k oceni, ali so potrebni podatki o rakotvornosti. Drugi dejavniki, ki se upoštevajo pri ugotavljanju, ali so potrebni podatki o rakotvornosti, so obstoj ustreznih opozorilnih struktur in ugotovljene preneoplastične spremembe ob preskusih toksičnosti s ponovljenim odmerkom.
- II.6.3.6.7 Snov, ki neposredno povzroči jasno pozitivne rezultate pri preskusih genotoksičnosti, se lahko za uporabo pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane, dovoli samo, če ugotovljena genotoksičnost za potrošnika dokazano ni pomembna. Med take dokaze lahko spadajo rezultati študij rakotvornosti, ki dokazujejo neobstoj neoplazije. Potrebni so tudi podatki o mehanizmu delovanja, s katerimi se dokaže, da mehanizem, na katerem temelji ugotovljena genotoksičnost, za potrošnika ni pomemben.
- II.6.3.6.8 Če ni podatkov, s katerimi bi se dokazalo, da ugotovljena genotoksičnost ni pomembna za potrošnika, jasno pozitivni rezultati pomenijo, da sprejemljivega dnevnega vnosa ni mogoče določiti in da snov ni primerna za uporabo pri živalskih vrstah, namenjenih za proizvodnjo hrane.
- II.6.3.6.9 Jasno negativni rezultati pri standardnem sklopu preskusov genotoksičnosti pomenijo, da snov ni genotoksična.
- II.6.3.6.10 Če so rezultati pri preskusih genotoksičnosti nejasni, se potreba po dodatnih preskusih preuči glede na splošno zanesljivost dokazov razpoložljivih podatkov.

<sup>(1)</sup> VICH GL32 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing (smernica 32 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje razvojne toksičnosti, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL23 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing (smernica 23 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje genotoksičnosti, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.6.11 Na splošno velja, da je genotoksičnost glavnih metabolitov ustrezno obravnavana s študijami, izvedenimi z izhodno snovjo. Če pa glavni metabolit nastaja pri ciljnih vrstah, ne pa tudi pri laboratorijskih živalskih vrstah, morda ni mogoče sklepati o genotoksičnosti ostankov brez dodatnih podatkov, pridobljenih z uporabo zadevnega metabolita.
- II.6.3.6.12 Načeloma malih metabolitov ni treba identificirati.
- II.6.3.6.13 Mali metaboliti so tisti, katerih raven je nižja od 100 µg/kg ali ki pomenijo manj kot 10 % skupnih ostankov, kot je opisano v smernici 46 VICH: *Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: študija metabolizma za določitev količine in opredelitev vrste ostankov* <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.6.14 Če je zgradba malega metabolita znana ali jo je mogoče hipotetično določiti in če metabolit neposredno vpliva ali naj bi neposredno vplival na DNK, potem se preuči potencialno tveganje za potrošnike. Predložijo se dokazi, ki potrjujejo, da je njegova raven dovolj nizka, da se šteje za praktično varen – tj. raven je dovolj nizka, da zagotavlja, da bi bilo povečano tveganje za raka zaradi potrošnikove izpostavljenosti snovi manjše od 1 proti 10<sup>6</sup>. To se doseže bodisi z uporabo specifičnih kemijskih podatkov bodisi, če takih podatkov ni, z uporabo pojma prag toksikološkega tveganja, ki določa pristop za količinsko opredelitev tveganja, povezanega s posamezno izpostavljenostjo snovi. Upoštevajo se smernice, ki sta jih EFSA in SZO objavili glede pristopa s pragom toksikološkega tveganja <sup>(2)</sup>.
- II.6.3.6.15 Kadar obstaja tveganje, da se mali metabolit, prisoten v živilu živalskega izvora, nadalje presnavlja v potrošniku, tako da nastane snov, ki reagira z DNK, se podobno kot zgoraj dokaže, da je izpostavljenost potrošnika dovolj nizka, da se šteje za praktično varno.
- II.6.3.6.16 Za katero koli od teh snovi (potencialno genotoksični mali metaboliti, ki nastanejo v ciljni živali ali potrošniku) raven ostankov v živilu živalskega izvora povzroči izpostavljenost potrošnikov pod pragom toksikološkega tveganja na vseh časovnih točkah od začetka zdravljenja. Ker morebitne izpostavljenosti pred koncem karence ni mogoče izključiti in ob upoštevanju resnega učinka, za katerega ni določen prag, ne zadostuje, da se dokaže znižanje koncentracije do ravni, ki ustrezajo pragu toksikološkega tveganja, do časovne točke, na kateri ravni ostankov padejo pod predlagane najvišje mejne vrednosti ostankov.
- II.6.3.6.17 Če več kot en mali metabolit reagira z DNK, se šteje, da če ni dokazov o nasprotnem, imajo vse snovi, ki reagirajo z DNK, enak način delovanja. Posledično se skupna raven snovi, ki reagirajo z DNK (seštevanje odmerkov), primerja s pragom toksikološkega tveganja.
- II.6.3.6.18 Za snovi in metabolite, ki lahko povzročajo raka z drugimi mehanizmi in ne z neposrednim vplivanjem na DNK, se lahko domneva, da njihovi mehanizmi delovanja temeljijo na pragu. Če naj bi se take snovi uporabljale v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za živali, namenjene za proizvodnjo hrane, se ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka za zadevne učinke določijo v ustrezno utemeljenih študijah.
- II.6.3.7 Rakotvornost
- II.6.3.7.1 Merila za izbor snovi za preskušanje rakotvornosti
- II.6.3.7.1.1 Smernica 28 VICH: *Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje rakotvornosti* <sup>(3)</sup> vsebuje navodila o dejavnikih, ki jih je treba upoštevati pri ugotavljanju potrebe po preskušanju rakotvornosti, in o preskušanju rakotvornosti, ki se izvede, pri čemer je treba ta navodila upoštevati. Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.

<sup>(1)</sup> VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (smernica 46 VICH: *Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: študija metabolizma za določitev količine in opredelitev vrste ostankov*, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree (Pregled pristopa s pragom toksikološkega tveganja in oblikovanje novega drevesa odločanja za ta prag, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

<sup>(3)</sup> VICH GL28 Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing (smernica 28 VICH: *Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: preskušanje rakotvornosti*, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](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 primerih, v katerih se preskušanje rakotvornosti šteje za ustrezno, se običajno zahtevata dvoletna študija na podganah in 18-mesečna študija na miših, čeprav se lahko z ustrezno utemeljitvijo dopustijo tudi podatki za eno samo vrsto glodalcev.
- II.6.3.7.1.3 Genotoksični karcinogeni niso dovoljeni za uporabo pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane.
- II.6.3.7.1.4 Snov, ki povzroči pozitivne rezultate pri preskusih rakotvornosti, se lahko za uporabo pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane, dovoli samo, če podatki o rakotvornosti dokazano niso pomembni za potrošnika (npr. če vrsta zaznanega tumorja ni pomembna za ljudi) ali če je rakotvornost dokazano posledica mehanizma delovanja, odvisnega od praga. V zadnjem navedenem primeru se določi raven brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnja meja primerjalnega odmerka za rakotvornost.
- II.6.3.7.1.5 Če se preskušanje rakotvornosti ne izvede, se neobstoj takih podatkov znanstveno utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.4 *Druge zahteve*
- II.6.4.1 *Splošna načela*
- II.6.4.1.1 Potreba po podatkih o varnosti, s katerimi se obravnavajo drugi morebitni učinki, se določi za vsak primer posebej. Potreba po dodatnem preskušanju je obravnavana v smernici 33 VICH.
- II.6.4.1.2 Med dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri preučitvi potrebe po takih podatkih, so:
- (a) zgradba snovi in njena podobnost snovem z znanimi toksikološkimi učinki;
  - (b) razred snovi in znane toksikološke lastnosti drugih snovi v razredu;
  - (c) način delovanja snovi;
  - (d) kakršni koli učinki, opaženi v standardnih študijah toksičnosti, zaradi katerih so potrebne dodatne raziskave (npr. imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali nepravilno delovanje endokrinih žlez);
  - (e) objavljena literatura, v kateri je opozorjeno na pomembne ugotovitve, vključno z literaturo, ki se nanaša na učinke, ugotovljene pri ljudeh, izpostavljenih snovi.
- II.6.4.2 *Posebne študije (npr. imunotoksičnost, nevrotoksičnost)*
- II.6.4.2.1 *Imunotoksičnost*
- II.6.4.2.1.1 Če so pri študijah s ponovljenim odmerkom ali drugih študijah toksičnosti ugotovljeni pomembni učinki (npr. spremembe v teži pri limfatičnih organih in/ali histološke spremembe v celičnosti limfatičnih tkiv, kostnega mozga ali perifernih levkocitih), je morda potrebno dodatno testiranje funkcij. Raziskovalec utemelji vrsto morebitnega dodatnega testiranja, pri čemer upošteva pripombe iz drugih študij toksičnosti.
- II.6.4.2.1.2 Za nekatere razrede snovi (npr. betalaktamske antibiotike), za katere je znano, da pri občutljivih posameznikih sprožajo preobčutljivostne (alergične) reakcije, se zagotovijo podatki o ravneh izpostavljenosti, ki se povezujejo s preobčutljivostnimi odzivi.
- II.6.4.2.1.3 Navedejo se podrobnosti vseh imunoloških študij, ki so bile v zvezi s snovjo izvedene kot del katerega koli vidika ocene (npr. analize senzibilizacije, izvedene zaradi varnosti uporabnikov, ali študije učinkovitosti, izvedene v zvezi z imunomodulatornimi snovmi). Predložijo se tudi morebitna poročila o škodljivih učinkih pri ljudeh.
- II.6.4.2.1.4 Podatki, pridobljeni iz takih študij, se upoštevajo pri določitvi toksikološkega sprejemljivega dnevnega vnosa ali alternativne omejitve.
- II.6.4.2.2 *Nevrotoksičnost, razvojna nevrotoksičnost in zapoznela nevrotoksičnost*
- II.6.4.2.2.1 Preskušanje nevrotoksičnosti se zahteva, kadar študije s ponovljenim odmerkom pokažejo, da lahko obstaja pomemben pomislek.

- II.6.4.2.2.2 Za nevrotoksičnost se preskusijo tudi snovi, za katere se je pri drugih toksikoloških analizah pokazalo, da povzročajo histološke, biofizikalne ali biokemične spremembe živčnega sistema ali da povzročajo nevrovedenske spremembe. Dodaten znak, da so potrebni preskusi nevrotoksičnosti, so lahko fizikalno-kemijske lastnosti, informacije o aktivnosti strukture in evidentirani škodljivi učinki pri ljudeh.
- II.6.4.2.2.3 Preskušanje nevrotoksičnosti se izvede z oralnim zaužitjem ob upoštevanju nasvetov iz smernic Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) za preskušanje kemikalij – smernica za preskušanje 424 <sup>(1)</sup> o metodologiji, ki se uporablja pri študijah nevrotoksičnosti pri glodalcih. Ta študija se lahko izvede kot samostojna študija ali pa se vključi v druge študije toksičnosti s ponovljenim odmerkom.
- II.6.4.2.2.4 Čeprav s smernico OECD za preskušanje št. 424 niso izrecno obravnavani učinki na delovanje acetilholinesteraze, se ta končna točka vključi v vse študije toksičnosti s ponovljenim odmerkom za posamezne snovi, za katere je tako delovanje znano ali se sumi (npr. organofosfati ali karbamati). Preskušanje za inhibicijo holinesteraze vključuje vsaj meritve v možganih in meritve rdečih krvničk.
- II.6.4.2.2.5 Če neka snov dokazano povzroča nevropatologijo ali nevrotoksičnost pri odraslih osebkih ali če povzroča druge vrste toksičnosti, ki kažejo na vpliv na živčni sistem v razvojni fazi, je morda potrebno preskušanje razvojne nevrotoksičnosti. V takem primeru se upošteva smernica OECD za preskušanje št. 426 <sup>(2)</sup> o priporočeni metodologiji, ki se uporablja pri študijah razvojne nevrotoksičnosti. Razširjena študija enogeneracijske reproduktivne toksičnosti (smernica OECD za preskušanje št. 443 <sup>(3)</sup>) prav tako določa preskušanje razvojne nevrotoksičnosti.
- II.6.4.2.2.6 Organofosfati se za zapoznelo nevrotoksičnost preskusijo pri analizi kokoši, ki vključuje merjenje nevropatske tarčne esteraze v možganskem tkivu. Preučita se enkratna izpostavljenost (smernica OECD za preskušanje št. 418 <sup>(4)</sup>) in večkratna izpostavljenost (smernica OECD za preskušanje št. 419 <sup>(5)</sup>). Medtem ko študije z enkratnimi odmerki, izvedene v skladu s smernico OECD za preskušanje št. 418, omogočajo samo opredelitev učinka zapoznele nevrotoksičnosti, lahko študije s ponovljenim odmerkom (smernica OECD za preskušanje št. 419) omogočajo opredelitev ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka.
- II.6.4.2.2.7 Študije nevrotoksičnosti omogočajo določitev ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom ali spodnje meje primerjalnega odmerka, ki se upošteva pri določitvi toksikološkega sprejemljivega dnevnega vnosa ali alternativne omejitve.
- II.6.4.3 Mikrobiološke lastnosti ostankov
- II.6.4.3.1 *Morebitni učinki na črevesno floro človeka*
- II.6.4.3.1.1 Pri snoveh z antimikrobičnim delovanjem se lahko antimikrobični učinki na črevesno floro človeka pojavijo pri manjših odmerkih od tistih, za katere je pri preskusih toksičnosti ugotovljeno, da povzročajo toksičnost. Za take snovi se določi mikrobiološki sprejemljivi dnevni vnos v skladu s smernico 36 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: splošni pristop za določitev mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa <sup>(6)</sup>.
- II.6.4.3.1.2 Podatki se uporabijo za izpeljavo mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa.
- II.6.4.3.1.3 Tveganja, ki jih povzročajo ostanki, se jasno ločijo od morebitnega tveganja za javno zdravje, povezanega z zaužitjem živila živalskega izvora, ki vsebuje rezistentne bakterije, izbrane pod pritiskom antimikrobične terapije.

<sup>(1)</sup> Smernica OECD za preskušanje št. 424: Študija nevrotoksičnosti pri glodalcih ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents\\_9789264071025-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en)).

<sup>(2)</sup> Smernica OECD za preskušanje št. 426: Študija razvojne nevrotoksičnosti ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study\\_9789264067394-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en)).

<sup>(3)</sup> Smernica OECD za preskušanje št. 443: Razširjena študija enogeneracijske reproduktivne toksičnosti ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study\\_9789264185371-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)).

<sup>(4)</sup> Smernica OECD za preskušanje št. 418: Zapoznela nevrotoksičnost organofosfornih snovi po akutni izpostavljenosti ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure\\_9789264070905-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)).

<sup>(5)</sup> Smernica OECD za preskušanje št. 419: Zapoznela nevrotoksičnost organofosfornih snovi – 28-dnevna študija s ponovljenim odmerkom ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study\\_9789264070929-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en)).

<sup>(6)</sup> VICH GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI (smernica 36 VICH: Študije za oceno varnosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih: splošni pristop za določitev mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.4.3.1.4 Kot je opisano v smernici 36 VICH, se v zvezi z določitvijo mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa obravnavata naslednji končni točki, ki vzbujata zaskrbljenost:
- (a) motnja funkcije zaščite pred kolonizacijo – pri prvi končni točki, ki vzbuja zaskrbljenost, se obravnava vprašanje, ali zaužitje ostankov antimikrobno aktivnih snovi v živilih živalskega izvora pomeni tveganje za zdravje ljudi, ki je posledica motnje funkcije zaščite pred kolonizacijo v normalni črevesni flori;
  - (b) povečanje populacije rezistentnih bakterij – pri drugi končni točki, ki vzbuja zaskrbljenost, se obravnava vprašanje, ali zaužitje ostankov antimikrobno aktivnih snovi pomeni tveganje za zdravje ljudi, ki je posledica povečanja populacije rezistentnih bakterij bodisi zaradi pridobljene odpornosti predhodno občutljivih bakterij bodisi zaradi relativnega povečanja deleža manj občutljivih organizmov.
- II.6.4.3.1.5 Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa obravnava.
- II.6.4.3.1.6 Če se preskušanje učinkov na črevesno floro človeka ne izvede, se neobstoj takih podatkov znanstveno utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- II.6.4.4 Ugotovitve pri ljudeh
- II.6.4.4.1 Zagotovijo se kakršni koli razpoložljivi podatki o učinkih na zdravje ljudi po izpostavljenosti snovi. Taki podatki se lahko nanašajo na namerno izpostavljenost ljudi (npr. ko se snov uporablja v humani medicini) ali nenamerno izpostavljenost (npr. poročila o poklicni izpostavljenosti). Osredotočeni so lahko na epidemiološke, farmakološke, toksikološke ali klinične ugotovitve.
- II.6.4.4.2 Podatki v zvezi z izpostavljenostjo ljudi lahko zagotavljajo dragocene dodatne informacije o splošnem toksikološkem profilu snovi, pa tudi informacije o primerjalni občutljivosti ljudi in živali, tudi če jih za izpeljavo sprejemljivega dnevnega vnosa ni mogoče uporabiti. V nekaterih primerih so taki podatki lahko koristni kot podpora argumentom glede pomembnosti (ali nepomembnosti) nekaterih ugotovitev pri laboratorijskih živalih.
- II.6.5 *Ugotovitve drugih znanstvenih organov EU ali mednarodnih znanstvenih organov*
- II.6.5.1 Če so pomembne ocene varnosti snovi izvedli drugi znanstveni organi EU ali mednarodni znanstveni organi, vključno z EFSA, ECHA, JEFCA ter skupnimi sejami o ostankih pesticidov FAO/SZO, se na to opozori, obenem pa se navedejo njihove ugotovitve.
- II.6.6 *Določitev sprejemljivega dnevnega vnosa ali alternativne omejitve*
- II.6.6.1 Določitev sprejemljivega dnevnega vnosa
- Na splošno se sprejemljivi dnevni vnos izpelje iz farmakoloških, toksikoloških ali mikrobioloških podatkov, če pa obstajajo ustrezni podatki, se lahko izpelje tudi iz podatkov, ki se nanašajo na ljudi.
- II.6.6.1.1 *Izpeljava toksikološkega sprejemljivega dnevnega vnosa*
- II.6.6.1.1.1 Toksikološki sprejemljivi dnevni vnos se izpelje tako, da se izbrana toksikološka raven brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnja meja primerjalnega odmerka deli s faktorjem negotovosti, da se upoštevajo morebitne razlike med vrstami (tj. razlike v občutljivosti ljudi in laboratorijskih živali) in razlike znotraj vrst (tj. razlike v občutljivosti v človeški populaciji). Faktor negotovosti se lahko prilagodi, da se po potrebi upoštevajo druge negotovosti (glej spodaj).
- II.6.6.1.1.2 Formula za določitev toksikološkega sprejemljivega dnevnega vnosa je naslednja:
- sprejemljivi dnevni vnos (mg/kg telesne mase/dan) = raven brez opaženega škodljivega učinka ali spodnja meja primerjalnega odmerka (mg/kg telesne mase/dan), deljeno s faktorjem negotovosti.
- II.6.6.1.1.3 Izbira ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka in faktorja negotovosti se utemelji.
- II.6.6.1.1.4 Razen če ni utemeljeno drugače, se toksikološki sprejemljivi dnevni vnos izpelje iz najnižje ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka, ki je bila v toksikoloških študijah ugotovljena pri najbolj občutljivejši vrsti. V nekaterih okoliščinah je morda upravičena uporaba alternativne izhodiščne točke (npr. če obstajajo podatki, ki kažejo, da učinek, opažen pri najnižji ravni z opaženim (škodljivim) učinkom pri najbolj občutljivejši vrsti, ni pomemben za ljudi).

- II.6.6.1.1.5 Če se uporabi pristop s primerjalnim odmerkom, se kot izhodiščna točka za izpeljavo sprejemljivega dnevnega vnosa uporabi spodnja meja primerjalnega odmerka. V večini primerov naj na izbiro kritične končne točke ne bi vplivalo, ali se uporablja pristop s spodnjo mejo primerjalnega odmerka ali pristop z ravno brez opaženega (škodljivega) učinka, saj veljajo enaka biološka dognanja.
- II.6.6.1.1.6 Pri določitvi privzetih vrednosti za stopnjo odziva, za katero se izpelje spodnja meja primerjalnega odmerka (tj. primerjalni odziv) se glede izbire priporočenih modelov odziva na odmerek in glede poročanja o rezultatih analize primerjalnega odmerka upoštevajo smernice iz znanstvenega mnenja EFSA o uporabi pristopa s primerjalnim odmerkom pri oceni tveganja <sup>(1)</sup>.
- II.6.6.1.1.7 V zvezi s faktorji negotovosti se privzeto domneva, da je lahko človek do desetkrat občutljivejši od poskusnih živalskih vrst in da je tudi razlika v občutljivosti v človeški populaciji desetkratna. Zato se ob predpostavki, da so na voljo ustrezne študije, običajno uporabi faktor negotovosti 100.
- II.6.6.1.1.8 Kadar rezultati študij na živalih pokažejo teratogene učinke pri odmerkih, ki ne povzročajo materinske toksičnosti, se za raven brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnjo mejo primerjalnega odmerka za teratogenost uporabi skupni faktor negotovosti do 1 000. Za rakotvorne snovi, ki niso genotoksične in so odvisne od praga, se lahko uporabi faktor negotovosti, ki znaša največ 1 000, odvisno od zadevnega mehanizma.
- II.6.6.1.1.9 Lahko se zgodi, da je najbolj občutljivejša končna točka opažena pri vrsti in/ali študiji, kadar pri vseh odmernih skupinah nastanejo znatni učinki v primerjavi s kontrolno skupino. V takih primerih se priporoča pristop s spodnjo mejo primerjalnega odmerka, da se ugotovi izhodiščna točka, iz katere se izpelje sprejemljivi dnevni vnos. Če je opaženi učinek pri najmanjšem odmerku dovolj majhen odziv, pa se lahko sprejemljivi dnevni vnos določi na podlagi te najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom. V tem primeru se uporabi dodatni faktor negotovosti v višini od 2 do 5, da se upošteva, da je referenčna točka najnižje ravni z opaženim (škodljivim) učinkom neznana razdalja nad „dejanskim“ pragom.
- II.6.6.1.1.10 Izbira faktorjev negotovosti, ki se uporabijo pri izpeljavi sprejemljivega dnevnega vnosa, ni odvisna od tega, ali se kot izhodiščna točka uporabi raven brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnja meja primerjalnega odmerka.
- II.6.6.1.1.11 Kadar je treba sprejemljivi dnevni vnos določiti na podlagi podatkov, ki se nanašajo na ljudi, za ekstrapolacijo z živali na ljudi ni treba uporabiti faktorja negotovosti. Kadar se torej uporabijo kakovostni podatki, ki se nanašajo na ljudi, iz njih pa se izpelje sprejemljivi dnevni vnos, je treba uporabiti faktor negotovosti, ki znaša samo 10, da se upoštevajo razlike v posameznih odzivih med ljudmi.
- II.6.6.1.1.12 Podrobnejša določitev standardnega pristopa za izbiro faktorjev negotovosti je lahko sprejemljiva, če se zagotovi ustrezna utemeljitev. Uporaba faktorjev negotovosti, povezanih s (presnovno) potjo, je na primer lahko ustrezna za podrobnejšo določitev faktorja negotovosti, ki se uporablja za variabilnost med posameznimi osebki (znotraj vrste).
- II.6.6.1.1.13 Nadaljnja podrobnejša določitev desetkratnih faktorjev negotovosti znotraj vrst in med njimi je mogoča za vsak primer posebej, kadar so taki prilagoditveni faktorji podprti s toksikokinetičnimi in toksikodinamičnimi podatki.
- II.6.6.1.1.14 Za pomnožitev faktorjev negotovosti je lahko ustrezna uporaba verjetnostnih pristopov.
- II.6.6.1.1.15 Uporaba teh in drugih pristopov za podrobnejšo določitev standardnih faktorjev negotovosti se v celoti utemelji.
- II.6.6.1.1.16 Glede na predhodne preudarke se običajno uporabi faktor negotovosti z vrednostjo med 10 in 1 000. Druge vrednosti se lahko upoštevajo z ustrezno utemeljitvijo.
- II.6.6.1.2 *Izpeljava farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa*
- II.6.6.1.2.1 Farmakološki sprejemljivi dnevni vnos se ne izpelje za vse farmakološko aktivne snovi, saj so lahko pomembne farmakološke končne točke vključene v toksikološke študije. V takih primerih morda ločen toksikološki in farmakološki sprejemljivi dnevni vnos ni potreben.

<sup>(1)</sup> Smernice znanstvenega odbora o uporabi pristopa s primerjalnim odmerkom pri oceni tveganja (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

- II.6.6.1.2.2 Upoštevacjo se navodila glede potrebe po farmakološkem sprejemljivem dnevnem vnosu, kot je določena v smernicah Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) o pristopu za določitev farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa <sup>(1)</sup>. Kadar farmakološki sprejemljivi dnevni vnos ni izpeljan, se njegov neobstoj utemelji.
- II.6.6.1.2.3 Kadar je farmakološki sprejemljivi dnevni vnos potreben, je pristop za njegovo izpeljavo enak pristopu, ki je v oddelku II.6.6.1.1 opisan v zvezi z izpeljavo toksikološkega sprejemljivega dnevnega vnosa. Edina razlika je, da je izhodiščna točka za izpeljavo farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa najnižja raven brez opaženega učinka ali spodnja meja primerjalnega odmerka, ki je bila pri najboljčutljivejši vrsti opažena v farmakoloških študijah.
- II.6.6.1.3 *Izpeljava mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa*
- II.6.6.1.3.1 Kot je opisano v oddelku II.6.4.3, se mikrobiološki sprejemljivi dnevni vnosi izpeljejo za snovi z antimikrobičnim delovanjem. Metodologije, ki jih je treba upoštevati za določitev mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa, so podrobno določene v smernici 36 VICH.
- II.6.6.1.4 *Splošni sprejemljivi dnevni vnos*
- Ločeni farmakološki, toksikološki in mikrobiološki sprejemljivi dnevni vnosi se izpeljejo, kot je ustrezno, splošni sprejemljivi dnevni vnos (tj. sprejemljivi dnevni vnos, ki se uporabi pri oceni tveganja in določitvi najvišjih mejnih vrednosti ostankov) pa je običajno tisti od farmakološkega, toksikološkega in mikrobiološkega sprejemljivega dnevnega vnosa, ki je najnižji.
- II.6.6.1.5 *Snovi z učinki, za katere ni mogoče določiti praga*
- Za snovi, ki lahko povzročijo učinke, za katere ni mogoče določiti praga, kot so genotoksični karcinogeni, ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka ni mogoče izpeljati zaradi negotovosti pri določitvi praga za te učinke. Za take snovi sprejemljivega dnevnega vnosa ni mogoče izpeljati.
- II.6.6.2 *Alternative sprejemljivemu dnevnemu vnosu*
- Za nekatere snovi sprejemljivega dnevnega vnosa morda ni mogoče niti smiselno določiti. V takih primerih se lahko uporabijo alternative sprejemljivemu dnevnemu vnosu.
- II.6.6.2.1 *Snovi, za katere so bile določene priporočene ravni prehranskega vnosa*
- II.6.6.2.1.1 Za večino mineralov in elementov v sledih obstaja naravna osnovna raven v predelih človeškega telesa, ki temelji na njihovem prehajanju iz hrane ali drugih virov v okolju, za posamezne elemente pa na homeostatičnih ali akumulacijskih procesih. Pomembno je razlikovati med esencialnimi elementi v sledih, za katere obstajata najnižja dnevna prehranska potreba in zgornja sprejemljiva raven vnosa, ter neesencialnimi elementi, ki veljajo za nezaželene ali celo strupene za ljudi.
- II.6.6.2.1.2 Uporaba pristopa s sprejemljivim dnevnim vnosom ni ustrezna pri oceni esencialnih elementov, saj se lahko učinki pojavijo pri zelo nizkih ravneh izpostavljenosti, ki predstavljajo pomanjkanje. Za večino mineralov in elementov v sledih so priporočene ravni prehranskega vnosa določili ustrezni znanstveni organi (npr. EU/EFSA; SZO). Ocene dnevne prehranske izpostavljenosti za esencialne elemente je mogoče primerjati z ustreznimi referenčnimi vrednostmi, kot so priporočeni dnevni vnos, referenčne hranilne vrednosti (prej: priporočeni dnevni vnosi), dopustni dnevni vnosi ali dopustni tedenski vnosi in začasni dopustni tedenski vnosi. Te vrednosti se lahko v oceni tveganja uporabijo podobno kot sprejemljivi dnevni vnos. Kombinirana izpostavljenost zaradi ostankov, povezanih z zdravljenjem, in zaradi prehranskih ali naravnih virov ne presega zadevnih referenčnih vrednosti.
- II.6.6.2.1.3 Ta pristop je lahko primeren za minerale, elemente, vitamine in druge naravne sestavine živil, za katere so bile določene ustrezne ravni priporočenega vnosa s prehrano.

<sup>(1)</sup> Pristop k določitvi farmakološkega sprejemljivega dnevnega vnosa ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).



- II.6.6.2.2 *Snovi, ki so jim potrošniki izpostavljeni prek živil ali drugih virov in za katere ravni priporočenega vnosa niso bile določene*
- II.6.6.2.2.1 Kadar je izpostavljenost potrošnikov ostankom aktivne snovi v živilu živalskega izvora zanemarljiva ali zelo majhna v primerjavi z izpostavljenostjo, ki se pojavlja že zaradi prisotnosti materiala v okolju ali ker je ta že prisoten v proizvodih (zlasti živilih), potem je mogoče trditi, da je vpliv (v smislu izpostavljenosti potrošnikov ostankom) predlagane uporabe v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini zanemarljiv in da določitev sprejemljivega dnevnega vnosa ni potrebna. Zagotovita se ocena ravni ostankov, ki se lahko v najslabšem možnem primeru pojavijo zaradi predlagane uporabe snovi, ter ocena posledične izpostavljenosti potrošnikov. To se primerja z ravno izpostavljenosti, za katero je znano, da se pojavlja iz drugih virov. Ta pristop je lahko ustrezen zlasti za zdravila rastlinskega izvora in rastlinske ekstrakte ter za naravne organske kisline (npr. oksalno kislino).
- II.6.6.2.2.2 Kemijska sestava izdelkov na zeliščni/rastlinski osnovi (vključno z ekstrakti) je običajno kompleksna in se lahko precej razlikuje od sestave ostankov v živilskih surovinah, pridobljenih iz živali, ki so prejemale odmerke. Zaradi kompleksnosti osnovnega materiala njegovih ostankov morda ni praktično ali celo ni mogoče opredeliti. Za take snovi je morda ustrezna alternativa standardnemu pristopu, ki temelji na sprejemljivem dnevnem vnosu.
- II.6.6.2.2.3 Pri uporabi tega pristopa je pomembno, da se izključi možnost učinkov, za katere ni mogoče določiti praga, kot je genotoksičnost.
- II.6.6.2.3 *Endogene farmakološke aktivne snovi*
- II.6.6.2.3.1 Če je farmakološko aktivna snov enaka endogeno nastali molekuli, se morda lahko dokaže, da je raven izpostavljenosti potrošnikov zaradi ostankov v živilih živalskega izvora neznatna v primerjavi z ravno izpostavljenosti ljudi endogeni snovi.
- II.6.6.2.3.2 Izpostavljenost ljudi takim snovem je lahko eksogenega (ostanki, povezani z zdravljenjem, in naravne ravni v živilih živalskega izvora) in endogenega (zaradi človekove fiziologije) izvora. Ocena tveganja ostankov je zapletena, ker je težko oceniti verjetni odziv ob zaužitju nizkih eksogenih ravni, kadar so ljudje stalno izpostavljeni razmeroma visokim in spremenljivim ravnam endogeno nastale snovi in spremenljivim prehranskim ravnam. Poleg tega lahko pri številnih aktivnih snoveh (kot so hormoni, kortikosteroidi) zaradi eksogene izpostavljenosti pride do reguliranja endogenega nastanka, zaradi česar se lahko spremenijo ravni endogenih hormonov in splošni odziv. To otežuje razlago konvencionalnih toksikoloških študij in izpeljavo sprejemljivega dnevnega vnosa. Poleg tega je ugotovitve pri laboratorijskih živalih morda težko ekstrapolirati na stanje pri ljudeh, in sicer zaradi kompleksnih posameznih razlik v biokemičnih/farmakodinamičnih regulativnih mehanizmih.
- II.6.6.2.3.3 Izpostavljenost potrošnikov ostankom se lahko najbolje oceni s primerjavo prekomernega, z zdravljenjem povezanega vnosa ostankov iz živil in vnosa snovi iz živali, ki niso prejemale odmerke (z naravnimi osnovnimi vrednostmi). To se nato lahko primerja tudi z endogenim dnevnim nastankom snovi pri ljudeh. Obravnavajo se morebitne razlike (podobnosti), značilne za vrsto.
- II.6.6.2.3.4 Ta pristop je lahko primeren za hormone in druge endogeno nastale snovi.
- II.6.6.2.4 *Snovi, ki niso biološko razpoložljive*
- II.6.6.2.4.1 Pri snoveh, ki se po oralnem zaužitju ne absorbirajo, je sistemska izpostavljenost zanemarljiva (ali je celo ni). Za take snovi ni mogoče določiti konvencionalne oralne ravni brez opaženega (škodljivega) učinka ali spodnje meje primerjalnega odmerka in sprejemljivega dnevnega vnosa. Ocena tveganja za te vrste snovi običajno temelji na dokazu neobstoja oralne biološke razpoložljivosti pri ustreznih modelih, ali če je primerno, z dokazom o razgradnji in/ali neaktivaciji v želodcu (kar bo verjetno dokazano z modeli *in vitro*). Poleg tega se pri takih snoveh obravnavajo morebitni lokalni učinki na gastrointestinalni sistem (vključno z mikrobiološkimi učinki na zaščito pred kolonizacijo).

### III. DOKUMENTACIJA O OSTANKIH

III.1 Na splošno se zahteva popoln sveženj podatkov o ostankih. Če niso zagotovljeni podatki za standardne končne točke, se to podrobno utemelji.

#### III.2 **Podroben in kritičen povzetek**

III.2.1 Za vse vloge se zahteva podroben in kritičen povzetek dokumentacije o ostankih.

III.2.2 V podrobnem in kritičnem povzetku:

- (a) je navedeno jasno stališče glede ustreznosti predloženih podatkov ob upoštevanju najnovejših znanstvenih dognanj;
- (b) sta uvod, v katerem je opisan dejanski ali predlagani vzorec uporabe preiskovane snovi v živinoreji, in povzetek morebitnih drugih izkušenj z njeno uporabo;
- (c) se preuči, koliko je zadevna snov podobna drugim znanim snovem, ki so lahko pomembne za oceno;
- (d) so zajete vse standardne zahteve za podatke, kot so določene v Izvedbeni uredbi (EU) 2017/12, zagotovljeni sta kritična ocena razpoložljivih eksperimentalnih študij in razlaga rezultatov;
- (e) je zagotovljena znanstvena utemeljitev neizvedbe morebitnih standardnih študij;
- (f) se zagotovi opis in razlaga ključnih ugotovitev vsake študije. Obravnava se naslednje: uporabljena živalska vrsta (vrsta, sev, spol, starost, masa itd.), preskusni pogoji (živinoreja, prehrana itd.), časovne točke in število živali na časovno točko, proizvodnja mleka in jajc, če je ustrezno, vzorčenje (velikost, jemanje in shranjevanje vzorca) ter uporabljene analizne metode;
- (g) se povzame in obravnava zadevna znanstvena literatura, vključno s poročili o ocenah, ki so jih izvedli drugi znanstveni organi (kot je EFSA ali Skupni strokovni odbor za aditive za živila). Če se uporabijo podrobni sklici na objavljeno znanstveno literaturo, so čim bolj izpolnjene vse zahteve iz točke 5, ki se nanaša na splošna načela (I.5.);
- (h) so vključene informacije o kakovosti serij testnih snovi, uporabljenih v študijah ostankov. Navede se morebitna povezava med ugotovitvami in kakovostjo testnih snovi in/ali zdravili. Po potrebi se predloži kritična ocena nečistoč v aktivni sestavini in navedejo informacije o njihovem morebitnem vplivu na farmakokinetiko, metabolizem, kinetiko ostankov in analizne metode za določanje ostankov. Obravnavajo se posledice kakršnih koli razlik v kiralnosti, kemijski obliki in profilu nečistoč med snovjo, uporabljeno v študijah ostankov, in obliko, namenjeno za promet;
- (i) se obravnava status dobre laboratorijske prakse za predložene študije;
- (j) se obravnavajo morebitne pomanjkljivosti v zasnovi in izvedbi študij ter njihovi dokumentaciji, pri čemer se navajajo sklici na objavljene smernice agencije in druge smernice. Na vsako odstopanje od veljavnih smernic se opozori, vpliv odstopanja pa se obravnava in znanstveno utemelji;
- (k) se komentira uporaba poskusnih živali v študijah in navede, ali so bile študije izvedene v skladu z Direktivo 2010/63/EU;
- (l) se utemelji neizvedba posameznih študij, obravnavajo se zahteve po dodatnih študijah;
- (m) je vključen oddelek o vprašanih glede obvladovanja tveganja, v katerem se obravnavajo teme, opisane v Prilogi II, in pojasni izpeljava predlaganih najvišjih mejnih vrednosti ostankov.

III.2.3 Priloge k podrobnemu in kritičnemu povzetku vključujejo:

- (a) seznam sklicev – seznam vseh sklicev se navede v skladu z mednarodno sprejetimi standardi. Sami sklici se vključijo v dokumentacijo;
- (b) poročila o študijah, prikazana v preglednicah – v podrobni in kritični povzetek se vključijo preglednice s povzetkom poročil o študijah. Poleg tega se v dokumentacijo vključi popoln sklop poročil o študijah.

### III.3 Metabolizem in kinetika ostankov v ciljnih vrstah

- III.3.1 Potrebni so podatki o metabolizmu in ostankih, da se opredelijo ostanki v zadevnih živilskih surovinah, da se prikaže časovni potek njihovega znižanja koncentracije na varno raven (običajno na podlagi sprejemljivega dnevnega vnosa) in da se tako lahko izpeljejo najvišje mejne vrednosti ostankov.
- III.3.2 Podatki se zagotovijo v obliki študije o znižanju koncentracije skupnih ostankov, ki zagotavlja kvantitativne podatke o matičnem zdravilu in njegovih glavnih metabolitih v zadevnih živilskih surovinah ter spremembah njihove ravni skozi čas. V študijah skupnih ostankov se običajno uporablja izotopsko označeno zdravilo, čeprav se lahko, kjer je ustrezno, uporabijo tudi podatki iz študij snovi, ki niso izotopsko označene (npr. če je za snov znano, da se ne metabolizira). Pogosto se zagotovi tudi ločena študija o znižanju koncentracije ostanka označevalca, pri kateri se uporabi zdravilo, ki ni označeno, in spremlja izločanje ostanka označevalca v zadevnih živilskih surovinah skozi čas. Podatki o skupnih ostankih in ostanku označevalcu se lahko zagotovijo z eno samo študijo izotopsko označenih spojin, pri kateri se za spremljanje znižanja koncentracije ostanka označevalca uporabi tudi ustrezno validirana metoda brez izotopsko označenih snovi.
- III.3.3 Testni material vsebuje snov, ki vzbuja zaskrbljenost, v reprezentativni koncentraciji. Daje se na način, ki je predviden za zadevni izdelek, in sicer v najvišjem predvidenem odmerku in za najdaljše predvideno trajanje zdravljenja ali za čas, ki je potreben, da se v užitnih tkivih doseže stabilno stanje. Študije se izvedejo pri živalih, ki so reprezentativne za predlagane ciljne populacije.
- III.3.4 Upoštevajo se navodila iz *smernice 46 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: študija metabolizma za določitev količine in identifikacijo vrste ostankov* <sup>(1)</sup> za spremljanje (količinsko določitev) znižanja koncentracije skupnih ostankov in ključnih metabolitov skozi čas. Te študije se običajno izvedejo z uporabo izotopsko označenega zdravila.
- III.3.5 Upoštevajo se navodila iz *smernice 49 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: validacija analiznih metod, ki se uporabljajo v študijah znižanja koncentracije ostankov* <sup>(2)</sup>, da se dokažejo standardi analizne metode in pridobijo podatki o znižanju koncentracije ostanka označevalca sprejemljive kakovosti.
- III.3.6 Upoštevajo se posebna navodila v zvezi s študijami ostankov, ki jih je treba izvesti za snovi, namenjene uporabi pri medonosnih čebelah, ki jih vsebuje *smernica 56 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: priporočila glede zasnov študij ostankov v medu za določitev najvišjih mejnih vrednosti ostankov in karenc* <sup>(3)</sup>.
- III.3.7 S študijo skupnih ostankov (ki se običajno izvede z izotopsko označenim zdravilom) se zagotovijo informacije o:
- (a) znižanju koncentracije ostankov iz zadevnih živilskih surovin živali, ki so prejemale odmerke, skozi čas;
  - (b) identiteti glavnih sestavin skupnih ostankov v zadevnih živilskih surovinah;
  - (c) kvantitativnih razmerjih med sestavinami glavnih ostankov in skupnimi ostanki.
- Ti podatki se uporabijo za določitev ostanka označevalca in razmerja med označevalcem in skupnimi ostanki za vsako zadevno živilsko surovino.

<sup>(1)</sup> VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (smernica 46 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: študija metabolizma za določitev količine in identifikacijo vrste ostankov, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL49 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies (smernica 49 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: validacija analiznih metod, ki se uporabljajo v študijah znižanja koncentracije ostankov, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(3)</sup> VICH GL56 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods (smernica 56 VICH: Študije za oceno metabolizma in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živalih, namenjenih za proizvodnjo hrane: priporočila glede zasnov študij ostankov v medu za določitev najvišjih mejnih vrednosti ostankov in karenc, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety\\_residues\\_pharmaceuticals/general\\_content\\_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- III.3.8 Opredeli se primeren ostanek označevalca. To je lahko matično zdravilo, kateri koli od njegovih metabolitov ali njihova kombinacija. Ostanek označevalca ima naslednje lastnosti:
- (a) ima znano razmerje med njim in koncentracijo skupnih ostankov v zadevnem užitem tkivu/živilski surovini;
  - (b) primeren je za uporabo pri testiranju za prisotnost ostankov na zadevni časovni točki;
  - (c) ima izvedljivo analizo metodo za njegovo merjenje na ravni najvišje mejne vrednosti ostankov.
- III.3.9 Razmerje med označevalcem in skupnimi ostanki opisuje odnos med ostankom označevalca in skupnimi ostanki v vsaki zadevni živilski surovini. To razmerje je lahko v različnih živilskih surovinah različno, in ker se lahko s časom spreminja, se določi do trenutka, ko naj bi bili ostanki, ki vzbujajo zaskrbljenost, manjši od sprejemljivega dnevnega vnosa. Razmerje med označevalcem in skupnimi ostanki se uporabi pri izračunu vnosa, da se na podlagi podatkov v zvezi z ostankom označevalca izračuna morebitna izpostavljenost potrošnika skupnim ostankom.
- III.3.10 S spremljanjem znižanja koncentracije vseh ostankov v užitenih tkivih/živilskih surovinah se določi časovna točka, na kateri se koncentracija skupnih ostankov zniža pod sprejemljivi dnevni vnos (ali del sprejemljivega dnevnega vnosa, ki je na voljo za uporabo). V vsakem tkivu/živilski surovini se koncentracija izbranega ostanka označevalca na navedeni časovni točki upošteva kot izhodiščna točka za določitev najvišje mejne vrednosti ostankov.
- III.3.11 Informacije iz študije metabolizma omogočajo tudi primerjavo med metaboliti, ki nastanejo v ciljni živalski vrsti, in tistimi, ki nastanejo v laboratorijski živalski vrsti, s čimer se zagotovi, da so bili glavni ostanki, ki jim bodo izpostavljeni potrošniki (tj. glavni metaboliti, ki nastanejo v ciljni vrsti), ustrezno preskušeni v študijah toksičnosti pri laboratorijskih živalih.
- III.3.12 Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- III.4 **Podatki o spremljanju in izpostavljenosti, če je to ustrezno**
- III.4.1 Podatki o spremljanju ali izpostavljenosti se za farmakološko aktivno snov ne zahtevajo. Če pa so na voljo, lahko v nekaterih primerih zagotavljajo dragocene dodatne informacije, tj. za snovi, ki so že prisotne v okolju (bodisi naravno bodisi ker se uporabljajo v veterini ali drugih panogah). Taki podatki so lahko koristni pri določanju osnovnih vrednosti, ki so jim potrošniki morda že izpostavljeni. Če so taki podatki na voljo, bodisi kot objavljeni rezultati uradnih organov za spremljanje ostankov bodisi kot rezultati akademskih ali drugih raziskav, se navedejo.
- III.5 **Analizna metoda za ostanke**
- III.5.1 Predloži se validacijsko poročilo o analizi metodi, uporabljeni za količinsko določitev ostanka označevalca v študiji ostankov. Z validacijo se dokaže, ali analizna metoda izpolnjuje merila, ki veljajo za ustrezne značilnosti učinkovitosti. Upoštevajo se posebna navodila za validacijo analiznih metod iz smernice 49 VICH.
- III.5.2 Analizne metode se zagotovijo vsaj za tiste živilske surovine in vrste, pri katerih se zahtevajo najvišje mejne vrednosti ostankov.
- III.5.3 Potrdi se razpoložljivost standardov in zagotovijo kontaktni podatki, da se po potrebi omogoči izmenjava informacij med predstavniki osebja referenčnega laboratorija EU in nacionalnega referenčnega laboratorija ter podjetjem.
- III.5.4 Vsak odmik od zgoraj navedenih zahtev se utemelji, njegov vpliv pa se obravnava.
- III.5.5 Analizna metoda se oceni glede skladnosti s smernico 49 VICH in dodatnimi točkami, poudarjenimi zgoraj. Poleg tega se agencija posvetuje z evropskim referenčnim laboratorijem za nadzor nad ostanki za posamezno vrsto snovi glede ustreznosti razpoložljivih metod in validacijskih podatkov.

- III.5.6 Na podlagi mnenja agencije se lahko validacijski podatki delijo z drugimi referenčnimi laboratoriji EU in nacionalnimi referenčnimi laboratoriji, da se zadevnim organom olajša razvoj ustreznih metod.
- III.6 **Potencialni učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil**
- III.6.1 Ocena ostankov vključuje oceno potencialnih učinkov mikrobiološko aktivnih ostankov na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil, zlasti kar zadeva proizvodnjo mlečnih izdelkov.
- III.6.2 Podatki se uporabijo za določitev koncentracije ostankov brez vpliva na starterske kulture. To se upošteva pri izpeljavi najvišjih mejnih vrednosti ostankov, s čimer se zagotovi, da ostanki v zadevnih živilskih surovinah (tj. mleku) niso prisotni na ravneh, ki vplivajo na mlečne starterske kulture.
- III.6.3 V študijah, ki se izvedejo, se upoštevajo smernice agencije za oceno učinka antimikrobičnih snovi na mlečne starterske kulture <sup>(1)</sup>.
- III.6.4 Vsak odmik od uveljavljenih smernic se utemelji, njegov vpliv pa obravnava.
- III.6.5 Če se preskušanje mikroorganizmov, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil, ne izvede, se neobstoje takih podatkov znanstveno utemelji, posledice njihovega neobstoja pa se obravnavajo.
- III.7 **Ugotovitve drugih znanstvenih organov EU ali mednarodnih znanstvenih organov**
- III.7.1 Če so ustrezne ocene ostankov snovi izvedli drugi znanstveni organi EU ali mednarodni znanstveni organi, vključno z EFSA, ECHA, JECFA in skupnimi sejami o ostankih pesticidov, se to navede skupaj z njihovimi ugotovitvami.

---

<sup>(1)</sup> Smernice za oceno učinka antimikrobičnih snovi na mlečne starterske kulture ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc)).

## PRILOGA II

**Metodološka načela priporočil za obvladovanje tveganja iz člena 7 Uredbe (ES) št. 470/2009**

## I. DOLOČITEV NAJVIŠJIH MEJNIH VREDNOSTI OSTANKOV

## I.1 Izpeljava številčnih najvišjih mejnih vrednosti ostankov

I.1.1 Kadar se v skladu s to uredbo šteje ustrezno določiti številčne najvišje mejne vrednosti ostankov, se najvišje mejne vrednosti ostankov navadno priporočijo za naslednja užitna tkiva:

- (a) za sesalce, razen prašičev: mišičje, maščevje, jetra in ledvice;
- (b) za prašiče in perutnino: mišičje, maščevje in kožo v naravnem razmerju, jetra in ledvice;
- (c) za ribe: koža in mišičje v naravnem razmerju;
- (d) če je snov predlagana za uporabo pri vrstah, ki proizvajajo mleko, jajca ali med, se najvišje mejne vrednosti ostankov po možnosti priporočijo za mleko, jajca in/ali med. Kar zadeva tkiva, priporočila za najvišje mejne vrednosti ostankov v mleku, jajcih in medu temeljijo na podatkih, ki kažejo profil znižanja koncentracije ostankov v teh živilih. Kadar taki podatki niso na voljo, je morda treba neuporabljeni del sprejemljivega dnevnega vnosa nameniti za prihodnjo določitev najvišjih mejnih vrednosti ostankov v teh živilih (oddelek II.5).

I.1.2 Pri določitvi najvišjih mejnih vrednosti ostankov je treba upoštevati naslednje:

- (a) sprejemljivi dnevni vnos (ali alternativno omejitev, če je primerno) – najvišje mejne vrednosti ostankov se priporočijo na ravneh, ki zagotavljajo, da izpostavljenost potrošnikov ostankom, ki vzbujajo zaskrbljenost, ostane pod sprejemljivim dnevnim vnosom;
- (b) predlagani ostanek označevalec;
- (c) razmerje med ostankom označevalcem in skupnimi ostanki;
- (d) porazdelitev ostankov v užitnih tkivih – pri posameznih najvišjih mejnih vrednostih ostankov, predlaganih za različna užitna tkiva, se upošteva porazdelitev ostankov po teh tkivih. V primerih, ko ostanki v tkivu hitro padejo pod mejo količinske določljivosti (najmanjša izmerjena vsebnost analita, nad katero je analit mogoče določiti z navedeno stopnjo točnosti in natančnosti) analizne metode, ni mogoče določiti najvišjih mejnih vrednosti ostankov, pri katerih se upošteva porazdelitev ostankov po tkivih. Kadar se to zgodi, se najvišje mejne vrednosti ostankov določijo kot dvakratnik meje količinske določljivosti, da se določi najvišja mejna vrednost ostankov, ki se uporabi pri spremljanju ostankov. Kadar je to mogoče, se za namene spremljanja ostankov izbere tkivo, pri katerem je bila najvišja mejna vrednost ostankov določena ob upoštevanju porazdelitve ostankov po tkivih;
- (e) skupna izpostavljenost potrošnika ostankom – zanj se dokaže, da je nižja od sprejemljivega dnevnega vnosa na podlagi ravni ostankov, ugotovljenih v študijah znižanja koncentracije, in z uporabo standardne prehrabne košarice (glej spodaj).

I.1.3 Pri izpeljavi najvišjih mejnih vrednosti ostankov se predpostavlja, da bo potrošnik vsak dan pojedel standardno prehrabno košarico izdelkov, pridobljenih iz živali. Varnost potrošnikov se zagotovi tako, da se skupna količina ostankov v standardni prehrabni košarici ohranja pod sprejemljivim dnevnim vnosom.

Standardno prehrabno košarico sestavljajo količine živilskih surovin, prikazanih v spodnji preglednici:

Sesalci		Perutnina		Ribe		Čebele	
Mišičje	0,300 kg	Mišičje	0,300 kg	Mišičje in koža v naravnem razmerju	0,300 kg	Med	0,020 kg
Maščevje	0,050 kg <sup>(1)</sup>	Maščevje in koža v naravnem razmerju	0,090 kg				

Sesalci		Perutnina		Ribe		Čebele	
Jetra	0,100 kg	Jetra	0,100 kg				
Ledvice	0,050 kg	Ledvice	0,010 kg				
Mleko	1,500 kg	Jajca	0,100 kg				

(<sup>1</sup>) Maščevje in koža v naravnem razmerju pri prašičih.

- I.1.4 Z uporabo podatkov o znižanju koncentracije ostankov se skupno breme ostankov v standardni prehrabni košarici izračuna na podlagi ugotovljenih ravni ostankov na vsaki časovni točki na krivulji izločanja ostankov, tako da se določi časovna točka, na kateri skupno breme ostankov pade pod sprejemljivi dnevni vnos. Če je na voljo celotni sprejemljivi dnevni vnos, potem se te ravni ostankov, ki so ustrezno zaokrožene (za tkiva običajno na najbližjih 50 µg/kg), štejejo za potencialno najvišje mejne vrednosti ostankov. Upoštevajo se tudi dejavniki iz točk od 1 do 7 oddelka II, in če je ustrezno (npr. če je na voljo manj kot celotni sprejemljivi dnevni vnos), se naslednja časovna točka na krivulji znižanja koncentracije ostankov uporabi kot točka, iz katere se izpeljejo najvišje mejne vrednosti ostankov.
- I.1.5 Ko se izpeljejo ravni najvišjih mejnih vrednosti ostankov, se izračuna teoretični največji dnevni vnos ostankov, in sicer z uporabo standardne prehrabne košarice in ob predpostavki, da so ostanki v vseh živilskih surovinah na ravni predlaganih najvišjih mejnih vrednosti ostankov. Teoretični največji dnevni vnos se izračuna tako, da se sešteje izpostavljenost ostankom iz vseh tkiv, ki se dobi z naslednjim izračunom:

količina na užitno tkivo ali izdelek = (predlagana najvišja mejna vrednost ostankov za tkivo ali izdelek x (krat dnevno zaužitje tkiva ali izdelka) / (deljeno z) razmerjem med označevalcem in skupnimi ostanki v tkivu ali izdelku.

## I.2 Razvrstitev „najvišja mejna vrednost ostankov se ne zahteva“

- I.2.1 Razvrstitev „najvišja mejna vrednost ostankov se ne zahteva“ se lahko priporoči v primerih, ko je jasno, da določitev številčnih najvišjih mejnih vrednosti ostankov za zaščito potrošnika ni potrebna. Razvrstitev „najvišja mejna vrednost ostankov se ne zahteva“ se priporoči, če izpostavljenost potrošnikov ostankom vedno ostane na varnih ravneh (pod sprejemljivim dnevnim vnosom ali alternativno omejitvijo).
- I.2.2 Snovi se lahko obravnavajo kot kandidatke za dodelitev statusa „najvišja mejna vrednost ostankov se ne zahteva“, če izpolnjujejo eno ali več meril, navedenih spodaj. Vendar je treba opozoriti, da izpolnjevanje enega ali več teh meril še ne pomeni samodejno, da se priporoča status „najvišja mejna vrednost ostankov se ne zahteva“. Preden se izpelje sklep, se v celoti preučijo naslednje značilnosti vsake posamezne snovi:
- snovi endogenega izvora, zlasti če izpostavljenost ostankom le malo vpliva na skupno izpostavljenost snovi;
  - snovi, ki so osnovna hranila ali običajne sestavine prehrane ljudi in živali;
  - snovi, za katere ni bilo ugotovljeno farmakološko delovanje, ki bi se štelo za biološko pomembno;
  - snovi, ki imajo po oralnem zaužitju dokazano nizko toksičnost;
  - snovi, ki se ne absorbirajo ali se slabo absorbirajo iz gastrointestinalnega trakta ali mest lokalne uporabe (npr. koža ali oči);
  - snovi, ki se hitro in temeljito detoksificirajo ali izločijo;
  - snovi, ki dokazano ne puščajo zaznavnih ostankov v živilih, pridobljenih iz živali, ki so prejemale odmerke.
- I.2.3 V nekaterih primerih lahko priporočilo „najvišja mejna vrednost ostankov se ne zahteva“ vključuje omejitev glede načina uporabe snovi (npr. omejitev „samo za dermalno uporabo“ se lahko priporoča v primerih, ko je jasno, da dermalna uporaba ne bo pustila ostankov, ki vzbujajo zaskrbljenost, vendar pri drugem načinu uporabe snovi ni mogoče izključiti možnosti škodljivih ostankov).

## II. RAZPOLOŽLJIVOST ALTERNATIVNIH ZDRAVIL IN DRUGI UPRAVIČENI DEJAVNIKI

### II.1 Razpoložljivost alternativnih zdravil

Potreba po snovi, da se prepreči nepotrebno trpljenje ciljnih živali ali zagotovi varnost tistih, ki jih zdravijo, je lahko pomemben dejavnik, ki ga je treba upoštevati v primerih, ko primanjkuje izvedljivih alternativnih zdravljenj. Ti preudarki lahko upravičujejo sprejetje zmanjšane svežnja podatkov v skladu s priporočili agencije v „Smernicah o zahtevah po podatkih o varnosti in ostankih farmacevtskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za manj pomembne uporabe ali za manj pomembne vrste/omejen trg“<sup>(1)</sup>. Ti dejavniki se lahko upoštevajo tudi v povezavi s potrebo po določitvi najvišjih mejnih vrednosti ostankov na ravneh, ki bodo omogočale razvoj izdelka z izvedljivo karenco, kot je opredeljena v Direktivi 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta<sup>(2)</sup>.

### II.2 Tehnološki vidiki proizvodnje živil in krme

II.2.1 Kadar je ustrezno, se upošteva možnost, da mikrobiološko aktivni ostanki vplivajo na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil, zlasti kar zadeva proizvodnjo mlečnih izdelkov.

II.2.2 Informacije o preskušanju, ki se upoštevajo za obravnavo tega vprašanja, so podrobno navedene v oddelku III.6 Priloge I.

II.2.3 Priporočene najvišje mejne vrednosti ostankov se določijo na ravneh, ki zagotavljajo, da ni škodljivih vplivov na predelavo živil (npr. mlečne starterske kulture).

### II.3 Izvedljivost nadzora

II.3.1 Za nekatere snovi, pri katerih ni mogoče določiti številčnih najvišjih mejnih vrednosti ostankov (npr. snovi, ki so lahko v živalskih proizvodih naravno prisotne), se izvedljivost nadzora nad ostanki preuči za vsak primer posebej. To se določi na podlagi upoštevanja potencialnega tveganja za potrošnike.

II.3.2 Kadar je morda čas, potreben za znižanje koncentracije ostankov na priporočeno najvišjo mejno vrednost, v eni vrsti (ali več vrstah) tkiva daljši kot v drugih, se v primeru, da je na voljo celoten trup, priporoča, da se za spremljanje ostankov izberejo tkiva, v katerih je znižanje koncentracije ostankov na raven najvišje mejne vrednosti ostankov najpočasnejše, saj skladnost z najvišjo mejno vrednostjo ostankov v tem tkivu pomeni tudi skladnost z najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov v drugih tkivih. To je še zlasti verjetno v primerih, ko so ugotovljeni ostanki v enem ali več tkivih na vseh časovnih točkah majhni, posledično pa priporočene najvišje mejne vrednosti ostankov v takih tkivih temeljijo na meji količinske določljivosti analizne metode.

### II.4 Pogoji uporabe in aplikacije snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, dobre veterinarske prakse pri uporabi zdravil za uporabo v veterinarski medicini in biocidnih proizvodov, verjetnost zlorabe ali nedovoljene oziroma prepovedane uporabe in drugi pomembni dejavniki

II.4.1 Za snovi, predlagane za uporabo pri vrstah, ki proizvajajo mleko ali jajca, se preuči možnost, da se priporočijo najvišje mejne vrednosti ostankov v teh živilih. Kadar zaradi varnosti ni mogoče priporočiti najvišjih mejnih vrednosti ostankov v mleku ali jajcih, se navede, da je uporaba snovi omejena na živali, ki ne proizvajajo mleka ali jajc za prehrano ljudi.

II.4.2 Če je ustrezno, se preuči možnost, da se priporoči omejitev uporabe snovi. Če se na primer predloženi podatki o ostankih nanašajo samo na dermalno uporabo snovi in obstajajo pomisleki, da bi bile ravni ostankov v živilih živalskega izvora precej višje, če bi se snov uporabila na drugačen način, potem se preuči možnost, da se priporoči omejitev uporabe snovi na dermalno uporabo.

II.4.3 Če bi se lahko zaradi določitve najvišjih mejnih vrednosti ostankov povečala verjetnost zlorabe ali nedovoljene oziroma prepovedane uporabe snovi (na primer v zvezi z uporabo snovi kot pospeševalca rasti), se to jasno navede. Podobno se lahko navede tudi, če bi se lahko zaradi določitve najvišjih mejnih vrednosti ostankov povečala dobra praksa in omejila zloraba ali nedovoljena oziroma prepovedana uporaba.

<sup>(1)</sup> Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (Zahteve za podatke o varnosti in ostankih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za manj pomembne uporabe ali za manj pomembne vrste/omejen trg, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Direktiva 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 1).



II.4.4 Drugi dejavniki se lahko preučijo v vsakem primeru posebej, kadar obstajajo dokazi o posebnem pomembnem pomisleku v zvezi z uporabo farmakološko aktivne snovi. Splošno načelo je, da se pri ocenah najvišjih mejnih vrednosti ostankov ne upoštevajo učinki predelave živil (zlasti kuhanja) na ostanke. Če pa so na voljo podatki, ki kažejo, da naj bi se s predelavo živil ravni ostankov, ki vzbujajo zaskrbljenost, povišale, je treba preučiti potencialni vpliv na zdravje potrošnikov.

## II.5 Potreba po neporabljenem delu sprejemljivega dnevnega vnosa

II.5.1 Ker ni mogoče z gotovostjo napovedati prihodnje uporabe snovi pri drugih vrstah in glede na vse večjo razpoložljivost zdravil za uporabo v veterinarski medicini se načeloma šteje, da ustrezen del sprejemljivega dnevnega vnosa ostane neuporabljen, razen če se najvišje mejne vrednosti ostankov predlagajo v vseh živilskih surovinah, vključenih v standardno prehrabno košarico.

II.5.2 Uporaba najvišjih mejnih vrednosti ostankov je običajno osredotočena na tkiva, vendar se preučijo tudi potencialna prihodnja uporaba v mleku, jajcih in medu. Na splošno se del sprejemljivega dnevnega vnosa nameni prihodnjim uporabam, najvišje mejne vrednosti ostankov, pri katerih se uporabi celoten sprejemljivi dnevni vnos, pa se dopustijo samo v izjemnih primerih.

II.5.3 Pri preučitvi potrebe po ohranitvi neuporabljenega dela sprejemljivega dnevnega vnosa se upošteva več dejavnikov, značilnih za posamezno snov, med drugim:

- (a) informacije o verjetni uporabnosti snovi pri drugih vrstah (npr. indikacija pri prvotni vrsti, mehanizem delovanja, znana toksičnost snovi pri različnih vrstah);
- (b) fizikalno-kemijski in farmakokinetični podatki, ki lahko kažejo na verjetno porazdelitev snovi v mleku, jajcih ali medu;
- (c) ali se za predvideno uporabo snovi zahtevajo najvišje mejne vrednosti ostankov, s katerimi se porabi skoraj celoten sprejemljivi dnevni vnos, in ali obstajajo posebni preudarki (kot so pomisleki glede razpoložljivosti), zaradi katerih bi bilo upravičeno priporočiti najvišje mejne vrednosti ostankov, s katerimi bi se omejila možnost prihodnjega razvoja snovi;
- (d) upoštevanje obstoječih uporab snovi na področjih, ki niso veterinarska medicina, in izpostavljenost potrošnikov, ki lahko izhaja iz teh uporab (navedena v oddelku II.6).

## II.6 Izpostavljenost iz drugih virov (kombinirana izpostavljenost snovem z dvojno uporabo)

II.6.1 Za zagotovitev, da se upoštevajo vsi viri izpostavljenosti potrošnikov snovi, se upoštevajo vse znane uporabe snovi in oceni izpostavljenost potrošnikov, ki lahko izhaja iz teh uporab. Najvišje mejne vrednosti ostankov se predlagajo na ravneh, ki zagotavljajo, da skupna količina ostankov iz vseh virov, ki bodo verjetno zaužiti, ne presega sprejemljivega dnevnega vnosa.

II.6.2 V primeru snovi, ki se uporabljajo tudi kot fitofarmacevtska sredstva, znaša okvirni delež, ki se lahko nameni za uporabo v veterinarski medicini, 45 % sprejemljivega dnevnega vnosa.

II.6.3 Kadar to omogoča veljavno dovoljenje za pesticid in je na voljo dovolj podatkov o vnosu pri fitofarmacevtski uporabi, se lahko uporabi v veterinarski medicini dodeli večji del, ne da bi bil sprejemljivi dnevni vnos presežen. Pri določitvi razpoložljivega deleža sprejemljivega dnevnega vnosa se upošteva najvišja mejna vrednost ostankov, odobrena za fitofarmacevtsko sredstvo.

II.6.4 Ker se za določitev najvišjih mejnih vrednosti ostankov v užitnih tkivih za fitofarmacevtska sredstva uporablja drugačna metodologija kot za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je potrebna pazljivost pri kombiniranju ocenjenega tveganja izpostavljenosti na podlagi različnih metodologij.

II.6.5 Za snovi z dvojno uporabo, ki se uporabljajo kot biocidi v živinoreji, se upošteva smernica Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) za opredelitev tveganja in oceno najvišjih mejnih vrednosti ostankov za biocide<sup>(1)</sup>.

II.6.6 Kar zadeva krmne dodatke, se na podlagi poizvedbe v registru krmnih dodatkov Evropske unije navede, ali je dovoljena uporaba snovi v živalski krmni. Pri ocenjevanju takih snovi se opravi posvetovanje z Evropsko agencijo za varnost hrane (EFSA).

<sup>(1)</sup> Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides (Opredelitev tveganja in ocena najvišjih mejnih vrednosti ostankov za biocide, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)).

## II.7 Ostanki na mestu injiciranja

- II.7.1 Najvišja mejna vrednost ostankov za mišičje se določi na ravni za spremljanje ostankov v mišičju, ki ne vključuje mesta injiciranja, saj potrošniki navadno zaužijejo mišičje, ki ne vključuje mesta injiciranja, redko pa zaužijejo mišičje, ki vključuje mesto injiciranja.
- II.7.2 Za snovi, ki jih je mogoče injicirati in pri katerih bi se zaradi znižanja koncentracije ostankov na mestu injiciranja v primerjavi z najvišjo mejno vrednostjo ostankov v mišičju (čezmerno) podaljšala karencna, agencija določi tudi referenčno vrednost ostankov na mestu injiciranja. Referenčna vrednost ostankov na mestu injiciranja se določi na ravni, ki zagotavlja, da bi ob verjetni karenci standardna prehrabna košarica, ki vključuje 300 g mišičja z mestom injiciranja, vsebovala ostanke pod sprejemljivim dnevnim vnosom.
- II.7.3 Referenčna vrednost ostankov na mestu injiciranja se ne objavi v Prilogi k Uredbi (ES) št. 37/2010; na voljo je samo v evropskem javnem poročilu o oceni najvišjih mejnih vrednosti ostankov in se uporabi za izpeljavo karencne pri zdravlilih za uporabo v veterinarski medicini.

## III. PREUČITEV MOŽNOSTI EKSTRAPOLACIJE NAJVIŠJIH MEJNIH VREDNOSTI OSTANKOV

- III.1 Ekstrapolacija najvišjih mejnih vrednosti ostankov se preuči v skladu z zahtevami iz Uredbe Komisije (EU) 2017/880 <sup>(1)</sup>.
- III.2 Kadar so na voljo podatki, ki so lahko koristni v zvezi s preučitvijo ekstrapolacije, se predložijo kot del dokumentacije.

---

<sup>(1)</sup> Uredba Komisije (EU) 2017/880 z dne 23. maja 2017 o določitvi pravil o uporabi mejne vrednosti ostanka, določene za posamezno farmakološko aktivno snov v posameznem živilu, za drugo živilo, pridobljeno iz iste vrste, in o uporabi mejne vrednosti ostanka, določene za posamezno farmakološko aktivno snov v eni ali več vrstah, za druge vrste, v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 135, 24.5.2017, str. 1).