

**KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) 2018/782****av den 29 maj 2018****om de metodologiska principerna för den riskbedömning och de rekommendationer för riskhantering som avses i förordning (EG) nr 470/2009****(Text av betydelse för EES)**

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 av den 6 maj 2009 om gemenskapsförfaranden för att fastställa gränsvärden för farmakologiskt verksamma ämnen i animaliska livsmedel samt om upphävande av rådets förordning (EEG) nr 2377/90 och ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 <sup>(1)</sup> särskilt artikel 13.2 a, och

av följande skäl:

- (1) Enligt förordning (EG) nr 470/2009 ska Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*), utom i de fall där förfarandet enligt Codex Alimentarius är tillämpligt, för alla farmakologiskt aktiva substanser lämna ett yttrande om gränsvärden för högsta tillåtna resthalter (nedan kallade *MRL-värden*) av farmakologiskt aktiva substanser som används eller är avsedda att användas i unionen i veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att administreras till livsmedelsproducerande djur. Läkemedelsmyndighetens yttrande ska innehålla en vetenskaplig riskbedömning och rekommendationer för riskhantering.
- (2) Genom förordning (EG) nr 470/2009 ges kommissionen befogenhet att anta åtgärder för att fastställa metodologiska principer för riskbedömning och rekommendationer för riskhantering när det gäller fastställandet av MRL-värden för farmakologiskt aktiva substanser.
- (3) För att säkerställa rättslig säkerhet, klarhet och förutsebarhet när det gäller processen för att fastställa MRL-värden bör de kriterier som läkemedelsmyndigheten använder vid bedömningen av ansökningar anges i den här förordningen.
- (4) De metodologiska principerna för riskbedömningen och rekommendationerna för riskhantering bör syfta till att säkerställa en hög hälsoskyddsnivå för människor, samtidigt som det säkerställs att folkhälsan, djurhälsan och djurskyddet inte påverkas negativt av bristen på lämpliga veterinärmedicinska läkemedel.
- (5) Med beaktande av kraven i artikel 6 i förordning (EG) nr 470/2009 bör närmare bestämmelser om de metodologiska principerna för den vetenskapliga riskbedömningen i läkemedelsmyndighetens yttranden fastställas i den här förordningen.
- (6) Med beaktande av kraven i artikel 7 i förordning (EG) nr 470/2009 bör närmare bestämmelser om de metodologiska principerna för rekommendationerna för riskhantering i läkemedelsmyndighetens yttranden fastställas i den här förordningen. Det ställs krav på att läkemedelsmyndigheten i rekommendationerna för riskhantering ska beakta tillgången till alternativa substanser och andra relevanta faktorer, som tekniska aspekter på livsmedels- och foderproduktionen eller möjlighet till kontroll. Därför bör det fastställas regler för det kravet.
- (7) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från ständiga kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

*Artikel 1***Syfte**

1. I denna förordning anges de metodologiska principer för riskbedömning och rekommendationer för riskhantering som avses i artiklarna 6 och 7 i förordning (EG) nr 470/2009 och som ska tillämpas av läkemedelsmyndigheten när den utarbetar yttranden om MRL-värden för farmakologiskt aktiva substanser som kan tillåtas i livsmedel av animaliskt ursprung i enlighet med den förordningen.

<sup>(1)</sup> EUT L 152, 16.6.2009, s. 11.

2. De metodologiska principerna för den vetenskapliga riskbedömningen anges i bilaga I.
3. De metodologiska principerna för rekommendationerna för riskhantering anges i bilaga II.

#### Artikel 2

#### Definitioner

I denna förordning gäller, utöver definitionerna i förordning (EG) nr 470/2009, följande definitioner:

- *betydande metaboliter*: metaboliter som omfattar  $\geq 100$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  eller  $\geq 10$  % av den totala resthalten i prover tagna i metabolismstudien från de djurslag som produkten är avsedd för.
- *restmarkör*: en restsubstans vars koncentration har ett känt samband med den totala koncentrationen restsubstanser i ätlig vävnad.
- *startkulturer för mejeriprodukter*: förberedda kulturer av mikroorganismer som används vid tillverkning av en rad mejeriprodukter, såsom smör, ost, yoghurt och kulturmjölk.

#### Artikel 3

#### Ikraftträdande

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 29 maj 2018.

På kommissionens vägnar  
Jean-Claude JUNCKER  
Ordförande

---

## BILAGA I

**Metodologiska principer för den riskbedömning som avses i artikel 6 i förordning (EG) nr 470/2009**

- I. ALLMÄNNA PRINCIPER
- I.1 Säkerhetsstudier och kontroll av rests substanser för fastställande av gränsvärden för högsta tillåtna resthalter (nedan kallade MRL-värden) ska utföras i enlighet med bestämmelserna om god laboratoriesed i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG <sup>(1)</sup>.
- Om det finns tillgängliga uppgifter som inte har genererats i enlighet med god laboratoriesed ska de potentiella effekterna av detta behandlas.
- I.2 Användningen av försöksdjur i säkerhetsstudier och kontroll av rests substanser ska uppfylla kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU <sup>(2)</sup>.
- I.3 Dokumentation i anslutning till säkerhetsstudier och kontroll av rests substanser ska innehålla namnet på det laboratorium där arbetet utfördes och ska vara undertecknat och daterat. Sammanfattningar av studier som inte åtföljs av rådata får inte godtas som giltig dokumentation.
- Utformning, metoder och genomförande av studierna, försöksledarens namn och kvalifikationer samt plats och tid för studien ska framgå tydligt av testrapporterna. Försökstekniken ska beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och försöksledaren ska styrka dess tillämplighet. Alla förkortningar och koder ska, oberoende av om de är internationellt vedertagna eller ej, åtföljas av en kodnyckel.
- I.4 I tillämpliga fall ska alla observerade resultat från de inlämnade studierna utvärderas med hjälp av lämpliga statistiska metoder och diskuteras tillsammans med andra tillgängliga studier. Resultaten av alla studier ska presentera i en form som underlättar granskning.
- I.5 Testrapporterna ska (i tillämpliga fall) innehålla följande:
- Kemisk identifiering av den farmakologiskt aktiva substans som testas, inklusive isomerförhållandet och enantiomererna i förekommande fall.
  - Testsubstansens renhet.
  - Det administrerade läkemedlets formulering och metoden för dosberedning.
  - Stabilitet, inklusive stabilitet i vehikel och foder, om det administreras på det sättet.
  - Administreringssätt för dosen (dos [uttryckt i mg/kg kroppsvikt], doseringsfrekvens och behandlingstid).
  - För sådan administrering av testsubstansen som inte görs via fodret eller dricksvattnet: vehikelns egenskaper, inklusive toxikologiska egenskaper.
  - Djurslag, stam och ursprung för de försöksdjur som används, användning av specifikt patogenfria djur, de doserade djurens kön, djurens ålder när doseringen påbörjas, de doserade djurens antal.
  - Dosnivåer och administreringsväg och administreringsfrekvens (med doseringen i mg/kg kroppsvikt/dag), testperiod, parametrar, observationsfrekvens; förhållandena vid djurhållning, inklusive miljöförhållanden, intag av vatten och foder (särskilt när det gäller läkemedel som administreras i dricksvatten och/eller foder).
  - Provtagningsstidpunkter.
  - Beskrivning av tecken på toxicitet inklusive tidpunkt för första tecknet, grad och varaktighet (för säkerhetsstudier), i förekommande fall.

<sup>(1)</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG av den 11 februari 2004 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen (EUT L 50, 20.2.2004, s. 44).

<sup>(2)</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2010 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål (EUT L 276, 20.10.2010, s. 33).

- k) Resultat av kliniska iakttagelser, obduktion, histopatologi och alla andra parametrar som undersökts (för säkerhetsstudier), i förekommande fall.
  - l) I förekommande fall en uppskattning av en nivå där inga (skadliga) effekter har observerats (NO(A)EL) eller en lägsta nivå där en (skadlig) effekt observerats (LO(A)EL) eller en hälsobaserad referenspunkt (BMDL) (för säkerhetsstudier).
  - m) De doserade djurens vikt.
  - n) Mjölk- och äggproduktion (i förekommande fall).
  - o) Specifik aktivitet och radioaktiv renhet hos märkta substanser (för kontroll av rests substanser).
  - p) Provtagning, provstorlek och förvaring av proverna.
  - q) Analysmetoder: en fullständig beskrivning av förfarandet, inklusive beredning av analysproverna, instrumentering och data som härrör från standarder, kontrollvävnader, berikade vävnader och vävnader där rests substanser påvisats; det ska lämnas valideringsdata för analysmetoden, inklusive detektionsgräns, kvantifieringsgräns, linjäritet i och omkring det relevanta koncentrationsintervallet, stabilitet, noggrannhet, precision och känslighet för störningar.
  - r) Rådata från alla testresultat, inklusive från den analysmetod som använts för att bestämma resthalter i de ätliga vävnaderna eller produkterna, beräkningsmetoder.
- I.6 Andra biologiska substanser än de som anges i artikel 1.2 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 <sup>(1)</sup> ska
- a) få ett normalt MRL-värde fastställt, om den biologiska substansen har samma kemiska struktur så till vida att den kan framställas syntetiskt och därmed föranleder liknande farhågor som kemiska substanser och kan förväntas ge resthalter på samma sätt som kemiska substanser (t.ex. cytokiner och hormoner),
  - b) utvärderas från fall till fall, om den biologiska substansen inte har samma kemiska struktur så till vida att den är mer komplex än syntetiskt framställda farmakologiskt aktiva substanser och därmed kan innehålla flera typer av kemikalier vars rests substanser generellt kan vara celler, aminosyror, lipider, kolhydrater, nukleinsyror och deras nedbrytningsprodukter.
- I.7 För biologiska substanser som inte har samma kemiska struktur ska det krävas en rapport som beskriver den vetenskapliga grunden för huruvida en begäran om en fullständig MRL-utvärdering behövs eller inte, tillsammans med följande uppgifter:
- a) Den biologiska substansens art (dvs. cell, vävnad, levande eller död organism) och en jämförelse med liknande biologiska substanser som man vet att konsumenterna rutinmässigt exponeras för.
  - b) En beskrivning av den verkningsmekanism som ligger till grund för substansernas terapeutiska effekt och uppgifter om dess potens, om sådana finns.
  - c) Hur substansen agerar i det behandlade djuret (dvs. om den är biotillgänglig, om rests substanser väntas förekomma i livsmedel).
  - d) Substansens eventuella aktivitet i tarmen hos människa (om rests substanserna är inaktiva eller har lokala verkningar).
  - e) Restsubstansernas systemiska tillgänglighet efter att konsumenterna fått i sig rests substanser, tillsammans med en uppskattning av det värsta scenariot för konsumenternas exponering.
- Ovanstående uppgifter ska utvärderas i enlighet med Europeiska läkemedelsmyndighetens (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) riktlinjer för bestämning av om det behövs en MRL-utvärdering. Biologiska substanser för vilka man konstaterat att det inte behövs någon MRL-utvärdering ska offentliggöras av läkemedelsmyndigheten i en förteckning över sådana substanser.

<sup>(1)</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 av den 6 maj 2009 om gemenskapsförfaranden för att fastställa gränsvärden för farmakologiskt verksamma ämnen i animaliska livsmedel samt om upphävande av rådets förordning (EEG) nr 2377/90 och ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 152, 16.6.2009, s. 11).

- I.8 När det gäller de uppgifter som ska lämnas till stöd för en ansökan om fastställande av MRL-värden för en substans som är avsedd för mindre vanligt förekommande djurslag eller för mindre vanligt förekommande användning, kan kraven på uppgifter vara lägre än för en substans som inte tillhör denna kategori. Utvärderingen ska göras på grundval av uppgiftskraven i läkemedelsmyndighetens *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* <sup>(1)</sup>.
- I.9 De allmänna principerna för härledning av MRL-värden för biocider som används vid djurhållning anges i artikel 10 i förordning (EG) nr 470/2009 och ska vara desamma som för veterinärmedicinska läkemedel.
- II. SÄKERHETSDOKUMENTATION
- II.1 Fullständiga säkerhetsuppgifter enligt detta avsnitt ska krävas för en MRL-utvärdering för substanser som inte tidigare har använts till livsmedelsproducerande djurslag.
- II.2 Om det finns relevanta litteraturuppgifter av hög kvalitet med en beskrivning av alla detaljer i studien, kan det vara möjligt att använda dessa i stället för en fullständig studierapport som utarbetats på uppdrag av sökanden.
- II.3 Om det inte lämnas några uppgifter om standardiserade resultatmått ska det noga motiveras.
- II.4 **Detaljerad och kritisk sammanfattning**
- II.4.1 Det ska krävas en detaljerad och kritisk sammanfattning av säkerhetsdokumentationen.
- II.4.2 Följande gäller för den detaljerade och kritiska sammanfattningen:
- Den ska innehålla ett tydligt ställningstagande om uppgifternas tillförlitlighet mot bakgrund av aktuell vetenskaplig forskning.
  - Den ska inledas av en beskrivning av den granskade substansens aktuella eller föreslagna användningsmönster vid djurhållning och en sammanfattning av all annan erfarenhet av dess användning.
  - Den ska ta ställning till i vilken utsträckning den berörda substansen har likheter med andra kända substanser som kan vara relevanta för utvärderingen.
  - Den ska täcka alla standardkrav för uppgifter enligt kommissionens genomförandeförordning (EU) 2017/12 <sup>(2)</sup>, ge en kritisk utvärdering av de tillgängliga experimentella studierna och tolka resultaten.
  - Det ska ges en vetenskaplig motivering till att studier som beskrivs i detta avsnitt eventuellt har utelämnats.
  - Krav på kompletterande studier ska diskuteras.
  - De viktigaste resultaten ska beskrivas och förklaras för varje studie. Följande frågor ska diskuteras: de djurslag som använts, antal djur som använts, administreringsvägar, dosering, behandlingstid, uppnådd exponering, dos-responsförhållande, skadliga effekter (första tecknet, varaktighet, dosberoende, reversibilitet och eventuella skillnader mellan djurslag eller kön), kända relevanta struktur-aktivitetssamband och resultatens relevans för konsumenterna.
  - Det föreslagna NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL ska motiveras för varje studie.
  - Relevant vetenskaplig litteratur ska sammanfattas och diskuteras, inklusive utvärderingsrapporter från andra vetenskapliga organ (t.ex. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa), Europeiska kemikaliemyndigheten (Echa) och FAO/WHO:s gemensamma expertkommitté för livsmedelstillsatser (JEFCA)). Om det ges detaljerade hänvisningar till publicerad vetenskaplig litteratur ska samtliga krav i punkt I.5 i möjligaste mån uppfyllas.

<sup>(1)</sup> *Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Kommissionens genomförandeförordning (EU) 2017/12 av den 6 januari 2017 om vilket format och innehåll en ansökan och en begäran om fastställande av MRL-värden ska ha i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 (EUT L 4, 7.1.2017, s. 1).

- j) Det ska lämnas information om kvaliteten hos de satser av testsubstanser som använts i säkerhetsstudierna. Alla samband mellan resultaten och testsubstansernas och/eller läkemedlens kvalitet ska anges. Vid behov ska en kritisk utvärdering av föroreningarna i den aktiva beståndsdelen företes och det ska lämnas information om deras potentiella biologiska effekter. Det ska ingå en diskussion om betydelsen av eventuella olikheter i kiralitet, kemisk form och renhetsprofil mellan den substans som använts i säkerhetsstudierna och den form som ska saluföras.
- k) Det ska diskuteras huruvida god laboratoriesed har följts i de inlämnade studierna.
- l) Eventuella brister i studiernas utformning och genomförande och dokumentationen av dem ska diskuteras, med beaktande av publicerade riktlinjer från läkemedelsmyndigheten och andra instanser. Alla avvikelser från tillämpliga riktlinjer ska uppmärksammas och effekten av dem ska diskuteras och motiveras vetenskapligt.
- m) Användningen av försöksdjur i studierna ska kommenteras, och det ska framgå om studierna genomförts i enlighet med direktiv 2010/63/EU.
- n) Det ska ges en motivering till valet av kritiska NO(A)EL eller BMDL och härledningen av det acceptabla dagliga intaget (ADI), liksom en motivering till valet av osäkerhetsfaktorer. Om det inte föreslagits något ADI eller om ett alternativt toxikologiskt referensvärde valts ska detta noga motiveras.

II.4.3 Bilagorna till den detaljerade och kritiska sammanfattningen ska innehålla följande:

- a) En förteckning över hänvisningar en förteckning över alla hänvisningar ska lämnas i enlighet med internationellt vedertagna standarder. Hänvisningarna ska ingå i dokumentationen.
- b) Studierapporter i tabellform sammanfattningar i tabellform av studierapporterna. Dessutom ska en fullständig uppsättning studierapporter ingå i dokumentationen.

## II.5 Exakt identifiering av den substans ansökan gäller

- II.5.1 Uppgifterna ska visa att det har gjorts en exakt identifiering och karakterisering av substansen, så att det säkerställs att den substans som använts i säkerhetsstudierna avspeglar den substans som ska användas på fältet.
- II.5.2 Satserna i säkerhetsstudierna ska identifieras och adekvata specifikationer ska lämnas, bl.a. om renhet (koncentration av föroreningar), isomerförhållanden och enantiomerer, löslighet och alla andra faktorer som kan påverka substansens aktivitet.
- II.5.3 Uppgifter om substansens kemiska och fysikalisk-kemiska egenskaper kan göra det möjligt att identifiera och/eller hantera problem, på grundval av kända egenskaper hos substanser med liknande kemiska och fysikalisk-kemiska egenskaper.

## II.6 Farmakologi

### II.6.1 Farmakodynamik

- II.6.1.1 Uppgifter från farmakodynamiska studier ska syfta till att möjliggöra identifiering och karakterisering av de verkningsmekanismer som ligger till grund för de avsedda terapeutiska effekterna och för de skadliga effekterna/biverkningarna. Dessa studier ska utformas från fall till fall med beaktande av tillgänglig information om substansens sannolika farmakologiska verkan.
- II.6.1.2 Man bör särskilt uppmärksamma sådana farmakodynamiska effekter hos substansen som kan uppträda vid doser under de doser som krävs för att ge toxikologiska effekter, med hänsyn till behovet av att härleda ett farmakologiskt ADI.
- II.6.1.3 Studier som är relevanta för att fastställa ett farmakologiskt ADI ska identifiera eller karakterisera verkningsmekanismen och dos-responsförhållandet och om möjligt identifiera ett NOEL eller BMDL, och de ska användas som utgångspunkt för härledning av ett farmakologiskt ADI. Om det finns lämpliga uppgifter från studier på människor (t.ex. för substanser som tidigare har använts inom humanmedicin) ska de i regel vara de lämpligaste uppgifterna för att fastställa och identifiera ett farmakologiskt NOEL eller BMDL. De riktlinjer som läkemedelsmyndigheten har offentliggjort om fastställande av farmakologiskt ADI <sup>(1)</sup> ska följas.

<sup>(1)</sup> Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).

- II.6.1.4 Uppgifter om en substans farmakodynamiska effekter ska
- a) göra det möjligt att identifiera eller karakterisera substansens verkningsmekanism,
  - b) göra det möjligt att karakterisera dos-responsförhållandet för relevanta farmakologiska resultatmått,
  - c) ge inblick i substansens potentiella toxiska effekter på grundval av kunskap om kända effekter hos andra substanser med liknande farmakodynamiska egenskaper,
  - d) bidra till förståelsen av de mekanismer som ligger till grund för de skadliga effekter som noterats i toxikologiska studier,
  - e) i vissa fall ge information om huruvida de effekter som noterats hos försöksdjur är relevanta för människor.
- II.6.1.5 Om det inte lämnas några farmakodynamiska uppgifter ska detta vara vetenskapligt motiverat och effekterna av att sådana uppgifter saknas ska diskuteras.
- II.6.1.6 Om det inte har härletts något farmakologiskt ADI ska detta vara vetenskapligt motiverat.
- II.6.2 *Farmakokinetik*
- II.6.2.1 Farmakokinetiska undersökningar ska ge information om substansens absorption, dess distribution och beständighet i vävnaderna, metabolism och utsöndring. Administreringsvägen ska huvudsakligen vara oral i de farmakokinetiska studierna, eftersom konsumenterna exponeras genom oralt intag.
- II.6.2.2 De metaboliter som produceras hos försöksdjurslagen ska jämföras med dem som noteras hos det djurslag som produkten är avsedd för, i enlighet med de riktlinjer som lämnas i VICH:s (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products*) VICH GL47: *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* <sup>(1)</sup>.
- II.6.2.3 De farmakokinetiska uppgifterna från studier på försöksdjur ska användas för att modellera beteendet hos den substans som intas av människor.
- II.6.2.4 Farmakokinetiska uppgifter om försöksdjur ska också användas för att avgöra om de metaboliter som konsumenterna kommer att förtära i livsmedelsprodukter av animaliskt ursprung också produceras hos de försöksdjur som används vid säkerhetsstudier. Detta är nödvändigt för att man ska kunna fastställa relevansen för de toxikologiska effekterna och NO(A)EL eller BMDL som erhållits i de toxikologiska studierna. Om försöksdjuren producerar samma metaboliter som livsmedelsproducerande djur ska försöksdjuren anses ha exponerats för de metaboliter som människor skulle konsumera. Detta tas vanligtvis som intäkt för att det har gjorts en tillförlitlig bedömning av metaboliternas säkerhet i de toxikologiska studierna. Om de metaboliter som produceras av det djurslag som produkten är avsedd för inte har producerats i studier på försöksdjur, kan det finnas behov att utföra säkerhetsstudier med användning av de betydande metaboliter som producerats hos det avsedda djurslaget.
- II.6.2.5 Farmakokinetiska uppgifter kan också bidra till att förklara ovanliga resultat från toxicitetsstudier, såsom uppenbar avsaknad av dos-respons när läkemedlet inte har absorberats ordentligt.
- II.6.3 *Toxikologi*
- II.6.3.1 Allmänna principer
- II.6.3.1.1 Djurförsök ska göras med oral administrering, eftersom det är den väg som konsumenten exponeras.
- II.6.3.1.2 Djurförsök ska göras i etablerade stammar av försöksdjur för vilka det finns historiska data. Varje substans ska testas på det djurslag och de djurstammar som är den bästa modellen för substansens effekter på människor.

<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* ([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 Testet ska göras med den aktiva substansen. Om rests substanser i livsmedel som härrör från behandlade djur innehåller betydande mängder av en metabolit som inte produceras i försöksdjurslaget, kan det dock behövas en separat bedömning av metabolitens toxicitet.
- II.6.3.1.4 *VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* <sup>(1)</sup> ska följas.
- II.6.3.2 Toxicitet vid engångsdos, i förekommande fall
- II.6.3.2.1 Studier av akut toxicitet kan ha utförts av andra skäl än för att utvärdera konsumentssäkerheten (t.ex. för att utvärdera en produkts användarsäkerhet) eller kan ha rapporterats i publicerad litteratur. Rapporter om sådana studier ska ingå i säkerhetsdokumentationen.
- II.6.3.2.2 Det ska i förekommande fall lämnas uppgifter om akut toxicitet som kan bidra till den övergripande bilden av substansens toxikologiska profil och kan visa på vilka effekter man bör vara uppmärksam på i långtidsstudier.
- II.6.3.3 Toxicitet vid upprepad dosering
- II.6.3.3.1 *Undersökning av oral toxicitet vid upprepad dosering (90 dagar)*
- II.6.3.3.1.1 Uppgifter från studierna av oral toxicitet vid upprepad dosering (90 dagar) ska lämnas både för en gnagare och ett annat djurslag än gnagare, tillsammans med skälen till valet av djurslag med beaktande av tillgänglig kunskap om substansens metabolism hos djur och människor.
- II.6.3.3.1.2 Uppgifterna från studierna av oral toxicitet vid upprepad dosering ska
- göra det möjligt att utvärdera de funktionella och morfologiska förändringarna till följd av upprepad administrering av testsubstanserna och hur dessa förändringar är dosrelaterade,
  - göra det möjligt att fastställa NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL,
  - ge underlag för valet av dosnivåer för studier av kroniska effekter och valet av lämpligast djurslag för studier av kroniska effekter.
- II.6.3.3.1.3 Riktlinjer för utformning av studier vid upprepad dosering (90 dagar) ges i *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* <sup>(2)</sup>, och de ska följas. Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- II.6.3.3.1.4 Om det inte görs några studier av oral toxicitet vid upprepad dosering (90 dagar) på gnagare och/eller andra djurslag ska också detta vara vetenskapligt motiverat och effekterna av att sådana studier saknas ska diskuteras.
- II.6.3.3.2 *Undersökning av toxicitet vid upprepad dosering (kronisk)*
- II.6.3.3.2.1 Undersökningar av kronisk toxicitet ska utföras på minst ett djurslag. Det ska vara det lämpligaste djurslaget på grundval av samtliga tillgängliga vetenskapliga uppgifter, inklusive resultaten av 90-dagarsstudierna, och i första hand råtta.
- II.6.3.3.2.2 Uppgifterna från studierna av kronisk oral toxicitet ska göra det möjligt att
- utvärdera de funktionella och morfologiska förändringarna till följd av upprepad administrering av testsubstanserna och hur dessa förändringar är dosrelaterade,
  - fastställa NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL.

<sup>(1)</sup> *VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing* ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](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* ([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 Riktlinjer för utformning av studier vid upprepad dosering (kronisk) ges i *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* <sup>(1)</sup> och ska följas. Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- II.6.3.3.2.4. Om det inte lämnas någon studie av (kronisk) oral toxicitet vid upprepad dosering ska detta vara vetenskapligt motiverat och effekterna av att en sådan studie saknas ska diskuteras.
- II.6.3.4 Tolerans hos det djurslag som produkten är avsedd för, i förekommande fall
- II.6.3.4.1 Uppgifter om tolerans hos det djurslag som produkten är avsedd för ska inte krävas för utvärdering av konsumentssäkerheten. Men om relevanta uppgifter har genererats eller rapporterats i publicerad litteratur ska de ingå i säkerhetsdokumentationen.
- II.6.3.4.2 I förekommande fall kan uppgifter om tolerans hos det djurslag som produkten är avsedd för bidra till den övergripande bilden av substansens toxikologiska profil och kan visa på vilka effekter man bör vara uppmärksam på i toxicitetsstudier.
- II.6.3.5 Reproduktionstoxicitet, inklusive utvecklingstoxicitet
- II.6.3.5.1 *Studie av reproduktionseffekter*
- II.6.3.5.1.1 Generella undersökningar av reproduktionstoxicitet ska utföras på minst ett djurslag, i första hand på råtta. Oral administreringsväg ska användas.
- II.6.3.5.1.2 Testerna av reproduktionseffekter ska syfta till att identifiera och karakterisera testsubstansens skadliga effekter på fortplantningsförmågan hos exponerade vuxna djur och på avkommans normala utveckling.
- II.6.3.5.1.3 Testerna ska identifiera de potentiella effekterna på hannars och honors fortplantningsförmåga, såsom körtelfunktion, brunstighetscykel, parningsbeteende, befruktning, födsel, laktation och avvänjning samt avkommans tillväxt och utveckling Dessa studier kan också ge information om skadliga effekter på utvecklingen, såsom teratogenes.
- II.6.3.5.1.4 Om uppgifterna tyder på effekter på det centrala nervsystemets utveckling kan det behövas specifika undersökningar av dessa effekter, t.ex. genom utvärdering av resultaten av andra tester (se avsnitt II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5 Uppgifterna ska göra det möjligt att fastställa NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL.
- II.6.3.5.1.6 Riktlinjer för utformning av studier av reproduktionstoxicitet ges i *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* <sup>(2)</sup> och ska följas. Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- II.6.3.5.1.7 Om det inte lämnas någon studie av reproduktionstoxicitet ska detta vara vetenskapligt motiverat och effekterna av att en sådan studie saknas ska diskuteras.
- II.6.3.5.2 *Studie av utvecklingstoxicitet*
- II.6.3.5.2.1 Studier av utvecklingstoxicitet ska syfta till att upptäcka eventuella skadliga effekter på den dräktiga honan och på embryots och fostrets utveckling efter honans exponering, från implantationen genom hela dräktighetsperioden. Sådana effekter kan omfatta ökad toxicitet i dräktiga hondjur, embryo- och fosterdöd, ändrad fostertillväxt samt strukturella missbildningar och avvikelser hos fostret.
- II.6.3.5.2.2 Om det finns tydliga tecken på teratogenicitet hos råtta är det inte nödvändigt att genomföra en studie på ett andra djurslag, om inte en granskning av de huvudsakliga studierna visar att ADI skulle baseras på studien av teratogenicitet hos råtta. Tester på ett annat djurslag (oftast kanin) förväntas göras om det inte finns några tecken på teratogenicitet hos råtta eller om resultaten är tvetydiga.

<sup>(1)</sup> *VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing* ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](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* ([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 Riktlinjer för undersökningar av utvecklingstoxicitet finns i VICH GL32: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* <sup>(1)</sup>. Där ges en stegvis metod, med tester som först görs på ett enda djurslag (råtta). Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- II.6.3.5.2.4 I studierna ska oral administreringsväg användas.
- II.6.3.5.2.5 Uppgifterna ska göra det möjligt att fastställa NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL.
- II.6.3.5.2.6 Om det inte lämnas någon studie av utvecklingstoxicitet ska detta vara vetenskapligt motiverat och effekterna av att en sådan studie saknas ska diskuteras.
- II.6.3.6 Genotoxicitet
- II.6.3.6.1 I de flesta fall ska enbart modersubstansen testas. I vissa fall kan det dock bli nödvändigt att dessutom undersöka en eller flera av de betydande metaboliterna separat. Det är fallet om en betydande metabolit som producerats hos det djurslag som produkten är avsedd för inte produceras hos försöksdjurslaget.
- II.6.3.6.2 I VICH GL23: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* <sup>(2)</sup> finns en standarduppsättning tester som rekommenderas för att behandla en substans genotoxiska potential. Standarduppsättningen innefattar tester för att påvisa mutagena, klastogena och aneugena effekter. Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- II.6.3.6.3 Resultaten av genotoxicitetstesterna ska användas för att utvärdera om en substans sannolikt kommer att ge genetiska skador som kan överföras från en modercell till dess dotterceller, genom direkta eller indirekta effekter på DNA.
- II.6.3.6.4 Exponering för vissa genotoxiska substanser associeras med carcinogenes, och följaktligen ska klart positiva resultat i genotoxicitetstester anses indikera att substansen kan vara cancerogen. Eftersom dessutom könscelexportationer associeras med sjukdom ska dessutom klart positiva resultat i genotoxicitetstester anses indikera att substansen kan orsaka ärftlig sjukdom (reproduktionstoxicitet).
- II.6.3.6.5 Avsiktig användning av genotoxiska substanser som interagerar direkt med DNA får inte godkännas i läkemedel för livsmedelsproducerande djur.
- II.6.3.6.6 Resultaten från genotoxicitetstesterna ska användas för att utvärdera behovet av uppgifter om carcinogenicitet. Andra faktorer som ska beaktas när man tar ställning till behovet av uppgifter om carcinogenicitet är förekomsten av relevanta strukturella varningssignaler och förekomsten av preneoplastiska resultat i undersökningar av toxicitet vid upprepad dosering.
- II.6.3.6.7 En substans som direkt ger klart positiva resultat i genotoxicitetstester får endast godkännas för användning till livsmedelsproducerande djur om det kan visas att genotoxicitetsresultaten inte är relevanta för konsumenten. Resultat av carcinogenicitetsstudier som visar på frånvaro av neoplasier får användas för att visa avsaknaden av relevans för konsumenten. Det ska också ställas krav på mekanistiska uppgifter för att visa att den observerade genotoxicitetens bakomliggande mekanism inte är relevant för konsumenten.
- II.6.3.6.8 I avsaknad av uppgifter som visar att den observerade genotoxiciteten inte är relevant för konsumenten ska klart positiva resultat leda till slutsatsen att det inte går att fastställa ADI och att substansen inte är lämplig att använda till livsmedelsproducerande djur.
- II.6.3.6.9 Klart negativa resultat från en standarduppsättning genotoxicitetstester ska leda till slutsatsen att substansen inte är genotoxisk.
- II.6.3.6.10 Om genotoxicitetstesterna uppvisar tvetydiga resultat ska man överväga behovet av kompletterande undersökningar mot bakgrund av en sammanvägd bedömning av de tillgängliga uppgifterna.

<sup>(1)</sup> VICH GL32 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](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: genotoxicity testing* ([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 I allmänhet ska de betydande metaboliternas genotoxicitet anses vara tillräckligt behandlad genom de studier som utförts med moderssubstansen. Om en betydande metabolit produceras hos det djurslag som produkten är avsedd för men inte hos försöksdjurslaget kan det dock bli omöjligt att dra slutsatser om restsubstansernas genotoxicitet utan kompletterande uppgifter som genererats med hjälp av den relevanta metaboliten.
- II.6.3.6.12 Det ska i princip inte vara nödvändigt att identifiera mindre betydande metaboliter.
- II.6.3.6.13 Mindre betydande metaboliter är metaboliter som förekommer på nivåer under 100 µg/kg eller som utgör mindre än 10 % av de totala resthalterna, enligt 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* <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.6.14 Om en mindre betydande metabolits struktur är känd eller kan antas och om metaboliten interagerar eller förväntas interagera direkt med DNA, ska den potentiella risken för konsumenterna behandlas. Det ska lämnas bevis för att nivån är tillräckligt låg för att anses vara praktiskt taget säker, dvs. att nivån ska vara tillräckligt låg för att garantera att den ökade risken för cancer till följd av konsumenternas exponering för substansen är mindre än 1 av 10<sup>6</sup>. Detta ska uppnås antingen med användning av kemiska och specifika uppgifter eller, om sådana uppgifter saknas, med användning av tröskelvärde för toxikologiska risker (TTC), som tillhandahåller en metod för att kvantifiera risken med en viss exponering för en substans. De riktlinjer som Efsa och WHO har offentliggjort om TTC-metoden ska följas <sup>(2)</sup>.
- II.6.3.6.15 Om det finns farhågor för att en mindre betydande metabolit i livsmedel av animaliskt ursprung metaboliseras vidare i konsumenten så att det produceras en DNA-reaktiv substans, ska det lämnas bevis för att konsumenternas exponering ligger på tillräckligt låg nivå för att anses som praktiskt taget säker.
- II.6.3.6.16 För alla dessa substanser (potentiellt genotoxiska mindre betydande metaboliter som producerats hos det djurslag som produkten är avsedd för eller hos konsumenterna) ska de resthalter som förekommer i livsmedel av animaliskt ursprung vara så låga att konsumenternas exponering ligger under TTC vid alla tidpunkter efter behandlingsstarten. Eftersom möjligheten för exponering före karenstidens utgång inte kan uteslutas, och mot bakgrund av den allvarliga effekten utan tröskelvärde, ska det inte räcka med att påvisa en minskning till nivåer som är förenliga med TTC vid den tidpunkt när resthalterna sjunker under de föreslagna MRL-värdena.
- II.6.3.6.17 Om fler än en mindre betydande metabolit är DNA-reaktiv ska det i avsaknad av bevis på motsatsen antas att alla DNA-reaktiva substanser har samma verkningsmekanism. Följaktligen ska den totala halten av DNA-reaktiva substanser (addering av doser) jämföras med TTC.
- II.6.3.6.18 Substanser och metaboliter som kan orsaka cancer på andra sätt än genom direkt interaktion med DNA får antas ha verkningsmekanismer med tröskelvärden. Om sådana substanser ska användas i veterinärmedicinska läkemedel för livsmedelsproducerande djur ska NO(A)EL eller BMDL fastställas för de relevanta effekterna i vederbörligen motiverade studier.
- II.6.3.7 Carcinogenicitet
- II.6.3.7.1 *Kriterier för val av substanser till carcinogenicitetstester*
- II.6.3.7.1.1 I VICH GL28: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* <sup>(3)</sup> ges riktlinjer för vilka faktorer som ska beaktas när man tar ställning till behovet av carcinogenicitetstester och riktlinjer för de carcinogenicitetstester som ska göras, och dessa riktlinjer ska följas. Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.

<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* ([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* (<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* ([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 När det anses vara lämpligt med carcinogenicitetstester ska standardkravet vara en tvåårig studie på råttor och en 18 månaders studie på mus, även om uppgifter från studier på en enda gnagare får godtas om det är motiverat.
- II.6.3.7.1.3 Genotoxiska carcinogener får inte godtas för användning till livsmedelsproducerande djur.
- II.6.3.7.1.4 En substans som ger positiva resultat i carcinogenicitetstester får endast godtas för användning till livsmedelsproducerande djur om det kan påvisas att uppgifterna om carcinogenicitet saknar relevans för konsumenten (t.ex. om det är känt att den tumörtyp som ses inte är relevant för människor) eller om det kan påvisas att carcinogeniciteten är resultatet av en verkningsmekanism med tröskelvärde. I det senare fallet ska NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL för carcinogenicitet fastställas.
- II.6.3.7.1.5 Om det inte görs några carcinogenicitetstester ska avsaknaden av sådana uppgifter vara vetenskapligt motiverad och effekterna av att uppgifter saknas ska diskuteras.
- II.6.4 Övriga krav
- II.6.4.1 Allmänna principer
- II.6.4.1.1 Behovet av säkerhetsuppgifter som gäller andra potentiella effekter ska avgöras från fall till fall. VICH GL33 tar upp behovet av kompletterande tester.
- II.6.4.1.2 Bl.a. följande faktorer ska beaktas när man tar ställning till behovet av sådana uppgifter:
- Substansens struktur och dess likheter med substanser med kända toxikologiska effekter.
  - Substansens klass och kända toxikologiska egenskaper hos andra substanser i samma klass.
  - Substansens verkningsmekanism.
  - Eventuella effekter som noterats i standardstudier av toxicitet och som föranleder vidare undersökning (t.ex. immunotoxicitet, neurotoxicitet eller endokrin dysfunktion).
  - Förekomsten av publicerad litteratur där relevanta resultat framhålls, inklusive litteratur om effekter som noterats hos människor som exponerats för substansen.
- II.6.4.2 Särskilda studier (t.ex. av immunotoxicitet eller neurotoxicitet)
- II.6.4.2.1 *Immunotoxicitet*
- II.6.4.2.1.1 Om relevanta effekter noteras i studier av toxicitet vid upprepad dosering eller andra toxicitetsstudier (t.ex. förändringar av lymfkörtlarnas vikt och/eller histologi och cellförändringar i lymfoida vävnader, benmärg eller perifera leukocyter) kan det behövas kompletterande funktionstester. Försöksledaren ska motivera typen av kompletterande tester, med beaktande av de iakttagelser som gjorts vid andra toxicitetsstudier.
- II.6.4.2.1.2 För vissa klasser av substanser (t.ex. betalaktamantibiotika) som är kända för att framkalla överkänslighet (allergiska reaktioner) hos känsliga grupper ska det lämnas uppgifter om exponeringsnivåer som har kopplats till överkänslighetsreaktioner.
- II.6.4.2.1.3 Det ska lämnas uppgifter om alla immunologiska studier som utförts med substansen som en del av bedömningen (sensibiliseringstester som gjorts för studier av användarsäkerhet eller effekt som utförts på immunmodulatoriska substanser). Eventuella rapporter om skadliga effekter hos människa ska också lämnas.
- II.6.4.2.1.4 Uppgifter från sådana studier ska beaktas när man fastställer toxikologiskt ADI-värde eller ett alternativt gränsvärde.
- II.6.4.2.2 *Neurotoxicitet, utvecklingsneurotoxicitet och fördröjd neurotoxicitet*
- II.6.4.2.2.1 Det ska göras en undersökning av neurotoxicitet när studier av upprepad dosering indikerar att det kan föreligga ett relevant problem.

- II.6.4.2.2.2 Substanser som i andra toxikologiska undersökningar har visat sig orsaka histologiska, biofysiska eller biokemiska förändringar i nervsystemet, eller orsaka neurologiska beteendeförändringar, ska också testas för neurotoxicitet. De fysikalisk-kemiska egenskaperna, struktur-aktivitetsinformation och rapporterade skadliga effekter på människor kan ge närmare indikationer om behovet av neurotoxicitetstester.
- II.6.4.2.2.3 Undersökningarna av neurotoxicitet ska göras med oral administrering och följa de råd som ges i OECD:s riktlinjer för testning av kemikalier, riktlinje 424 <sup>(1)</sup>, om de metoder som ska användas vid neurotoxicitetsstudier av gnagare. Denna studie kan utföras som en självständig studie eller ingå i andra studier av toxicitet vid upprepad dosering.
- II.6.4.2.2.4 Även om OECD:s testriktlinje 424 inte specifikt behandlar effekter på acetylkolinesterasaktiviteten ska detta resultatmätt ingå i alla studier av toxicitet vid upprepad dosering av specifika substanser som har eller misstänks ha sådana aktiviteter (t.ex. organiska fosforföreningar eller karbamater). Undersökningen av kolinesterasinhibition ska åtminstone omfatta mätningar i hjärna och erytrocyter.
- II.6.4.2.2.5 Om en substans har visat sig orsaka neuropatologi eller neurotoxicitet hos vuxna eller har orsakat andra typer av toxicitet som indikerar att nervsystemet berörs i ett utvecklingsstadium, kan det vara nödvändigt med tester av utvecklingsneurotoxicitet. I sådant fall ska man följa OECD:s testriktlinje 426 <sup>(2)</sup>, med råd om vilken metod som ska användas i studier av utvecklingsneurotoxicitet. Den utvidgade engenerationsstudien av reproduktionstoxicitet (OECD:s testriktlinje 443 <sup>(3)</sup>) föreskriver också testning av utvecklingsneurotoxicitet.
- II.6.4.2.2.6 Organiska fosforföreningar ska testas för fördröjd neurotoxicitet i försök med honor som omfattar mätning av NTE (neuropathy target esterase) i hjärnvävnad. Både en enda exponering (OECD:s testriktlinje 418 <sup>(4)</sup>) och upprepad exponering (OECD:s testriktlinje 419 <sup>(5)</sup>) ska övervägas. Enkeldosstudier som utförs i enlighet med OECD:s testriktlinje 418 kanske bara möjliggör identifiering av en fördröjd neurotoxicitetseffekt, medan studier av upprepad dosering (OECD:s testriktlinje 419) kan möjliggöra identifiering av NO(A)EL eller BMDL.
- II.6.4.2.2.7 Neurotoxicitetsstudierna ska göra det möjligt att fastställa NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL, som ska beaktas när man fastställer toxikologiskt ADI-värde eller ett alternativt gränsvärde.
- II.6.4.3 Restsubstansers mikrobiologiska egenskaper
- II.6.4.3.1 *Potentiella effekter på människans tarmflora*
- II.6.4.3.1.1 När det gäller substanser med antimikrobiell aktivitet kan det förekomma antimikrobiella effekter på människors tarmflora vid lägre doser än de doser som setts framkalla toxicitet i toxicitetstester. För sådana substanser ska det fastställas ett mikrobiologiskt ADI-värde i enlighet med VICH GL36: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* <sup>(6)</sup>.
- II.6.4.3.1.2 Uppgifterna ska användas för att härleda ett mikrobiologiskt ADI-värde.
- II.6.4.3.1.3 Riskerna med restsubstanser ska vara klart åtskilda från den potentiella risk för folkhälsan som är kopplad till intag av livsmedel av animaliskt ursprung som innehåller resistenta bakterier som selekterats efter behandling med antimikrobiella substanser.

<sup>(1)</sup> OECD Test No. 424: *Neurotoxicity Study in Rodents* ([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> OECD Test No. 426: *Developmental Neurotoxicity Study* ([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> OECD Test No. 443: *Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study* ([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> OECD Test No. 418: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure* ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure\\_9789264070905-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)).

<sup>(5)</sup> OECD Test No. 419: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study* ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study\\_9789264070929-en](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* ([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 Som beskrivs i VICH GL36 ska följande två problematiska resultatmått behandlas i anslutning till fastställandet av ett mikrobiologiskt ADI-värde:
- Störning av koloniseringsbarriären: det första problematiska resultatmättet ska behandla frågan om huruvida intag av resthalter av antimikrobiologiskt aktiva substanser i livsmedel av animaliskt ursprung utgör en risk för människors hälsa till följd av störningar i funktionen hos den normala tarmfloras koloniseringsbarriär.
  - Ökad population av resistent bakterier: det andra problematiska resultatmättet ska behandla frågan om huruvida intag av resthalter av antimikrobiologiskt aktiva substanser utgör en risk för människors hälsa till följd av att populationen resistent bakterier har ökat antingen p.g.a. att tidigare känsliga bakterier har blivit resistent eller p.g.a. en relativ ökning av andelen mindre känsliga organismer.
- II.6.4.3.1.5 Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- II.6.4.3.1.6 Om det inte görs några undersökningar av effekterna på människans tarmflora ska avsaknaden av sådana uppgifter vara vetenskapligt motiverad och effekterna av att uppgifter saknas ska diskuteras.
- II.6.4.4 Observationer på människa
- II.6.4.4.1 Om det finns uppgifter om hälsoeffekter hos människor efter exponering för substansen ska de lämnas. Sådana uppgifter kan gälla avsiktlig exponering av människor (t.ex. när substansen används i humanläkemedel) eller oavsiktlig exponering (t.ex. rapporter om exponering i arbetet). Uppgifterna kan gälla epidemiologiska, farmakologiska, toxikologiska eller kliniska resultat.
- II.6.4.4.2 Uppgifterna om exponering av människor kan ge värdefull kompletterande information om substansens övergripande toxikologiska profil samt ge information om människors känslighet jämfört med djurs, även om de inte kan användas för härledning av ADI. I några fall kan sådana uppgifter användas till stöd för teorier om relevansen (eller bristen på relevans) hos vissa resultat hos försöksdjur.
- II.6.5 *Forskningsresultat hos andra EU-organ eller internationella vetenskapliga organ*
- II.6.5.1 Om andra EU-organ eller internationella vetenskapliga organ, däribland Efsa, Echa, JECFA och FAO-WHO:s gemensamma möten om bekämpningsmedelsrester (JMPR), har gjort relevanta säkerhetsutvärderingar av substansen ska detta uppmärksammas, tillsammans med de slutsatser som dragits.
- II.6.6 *Fastställande av ett ADI-värde eller alternativt gränsvärde*
- II.6.6.1 Fastställande av ett ADI-värde
- ADI-värdet ska i allmänhet härledas från farmakologiska, toxikologiska eller mikrobiologiska uppgifter, men kan också härledas från humandata, om lämpliga sådana finns.
- II.6.6.1.1 *Härledning av det toxikologiska ADI-värdet*
- II.6.6.1.1.1 Det toxikologiska ADI-värdet ska härledas genom att man delar det valda toxikologiska NO(A)EL-/BMDL-värdet med en osäkerhetsfaktor för att ta hänsyn till möjliga variationer mellan arter (dvs. skillnader mellan människors och försöksdjurs känslighet) och variationer inom arten (dvs. skillnader i känslighet mellan människor). Vid behov kan osäkerhetsfaktorn justeras för att ta hänsyn till andra osäkerheter (se nedan).
- II.6.6.1.1.2 Följande formel ska användas för att fastställa det toxikologiska ADI-värdet:
- $$\text{ADI (mg/kg kroppsvikt/dag)} = \text{NOAEL eller BMDL (mg/kg kroppsvikt/dag)} \text{ delat med osäkerhetsfaktorn.}$$
- II.6.6.1.1.3 Valet av NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL och osäkerhetsfaktor ska motiveras.
- II.6.6.1.1.4 Om inget annat är motiverat ska det toxikologiska ADI-värdet härledas från det lägsta NO(A)EL eller BMDL som observerats hos de känsligaste djurslagen i de toxikologiska studierna. Under vissa omständigheter kan det vara motiverat att använda en alternativ utgångspunkt (t.ex. om det finns uppgifter som visar att den effekt som setts vid LO(A)EL hos de känsligaste djurslagen inte är relevant för människor).

- II.6.6.1.1.5 Om metoden med benchmarkdos (BMD) används ska BMDL användas som utgångspunkt för härledning av ADI. I de flesta fall väntas inte valet av kritiskt resultatmått ändras när man använder BMDL-metoden istället för NO(A)EL-metoden, eftersom samma biologiska överväganden är tillämpliga.
- II.6.6.1.1.6 Vid valet av standardvärden för omfattningen av responsen ur vilken BMDL härleds (dvs. benchmarkrespons (BMR)) och av rekommenderade dos-responsmodeller samt vid rapportering av resultaten av en BMD-analys, ska den vägledning som ges i Efsas vetenskapliga yttrande om användningen av metoden med benchmarkdos vid riskbedömningar <sup>(1)</sup> följas.
- II.6.6.1.1.7 När det gäller osäkerhetsfaktorerna är standardantagandet att människor kan vara upp till tio gånger känsligare än försöksdjurslaget och att skillnaden i känslighet mellan människor ligger i ett intervall mellan 1 och 10. Om man utgår från att det finns lämpliga studier ska vanligtvis en osäkerhetsfaktor på 100 tillämpas.
- II.6.6.1.1.8 Om resultaten från djurförsök indikerar teratogena effekter vid doser som inte orsakar maternell toxicitet, ska en övergripande osäkerhetsfaktor på upp till 1 000 tillämpas på NO(A)EL eller BMDL för teratogenicitet. För icke-genotoxiska carcinogener med tröskelvärde får en osäkerhetsfaktor på upp till 1 000 användas, beroende på mekanism.
- II.6.6.1.1.9 Det kan hända att det känsligaste resultatmättet observeras hos ett djurslag och/eller i en studie där alla dosgrupper ger signifikanta effekter jämfört med kontrollgruppen. I sådana fall ska BMDL-metoden rekommenderas för att fastställa utgångspunkten för härledning av ett ADI. Om den effekt som har observerats vid den lägsta dosen är en tillräckligt liten respons kan det vara möjligt att fastställa ett ADI baserat på detta LO(A)EL. I detta fall ska en kompletterande osäkerhetsfaktor på 2–5 användas för att ta hänsyn till att referenspunkten för LO(A)EL ligger på ett okänt avstånd över det "verkliga" tröskelvärdet.
- II.6.6.1.1.10 Valet av osäkerhetsfaktorer för att härleda ADI får inte bero på om utgångspunkten är NO(A)EL eller BMDL.
- II.6.6.1.1.11 Om ADI ska fastställas på grundval av humandata finns det inte någon osäkerhetsfaktor som ska tillämpas för extrapolering från djur till människa. När man använder humandata av god kvalitet för att härleda ett ADI bör man tillämpa en osäkerhetsfaktor på endast 10, för att ta hänsyn till variationer i individuell respons mellan människor.
- II.6.6.1.1.12 Förfiningen av standardmetoden för att välja osäkerhetsfaktorer kan vara godtagbar om den motiveras väl. Det kan t.ex. vara lämpligt att använda osäkerhetsfaktorer kopplade till (metabolism)väg för att förfina den osäkerhetsfaktor som i normalfallet används för variation mellan enskilda djur (inom djurslaget).
- II.6.6.1.1.13 Ytterligare förfining av de tiofaldiga osäkerhetsfaktorerna inom och mellan djurslag kan vara möjlig från fall till fall, när sådana justeringsfaktorer stöds av toxikokinetiska och toxikodynamiska uppgifter.
- II.6.6.1.1.14 För multipliceringen av osäkerhetsfaktorer kan det vara lämpligt att använda sannolikhetsbaserade metoder.
- II.6.6.1.1.15 Användningen av dessa och andra metoder för att förfina standardosäkerhetsfaktorer ska vederbörligen motiveras.
- II.6.6.1.1.16 Med beaktande av de tidigare övervägandena ska en osäkerhetsfaktor på mellan 10 och 1 000 användas. Andra värden får övervägas om det är motiverat.
- II.6.6.1.2 *Härledning av det farmakologiska ADI-värdet*
- II.6.6.1.2.1 Farmakologiska ADI-värden ska inte härledas för alla farmakologiskt aktiva substanser, eftersom farmakologiska resultatmått kan ingå i de toxikologiska studierna. I sådana fall är det inte alltid nödvändigt med separata toxikologiska och farmakologiska ADI-värden.

<sup>(1)</sup> *Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment* (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150>).

II.6.6.1.2.2 De rekommendationer avseende behovet av ett farmakologiskt ADI som kommittén för veterinärmedicinska läkemedel ger i sina riktlinjer för fastställande av ett farmakologiskt ADI <sup>(1)</sup> ska följas. Om det inte har härletts något farmakologiskt ADI ska det lämnas en motivering till detta.

II.6.6.1.2.3 Om det behövs ett farmakologiskt ADI ska det härledas med en metod som motsvarar den metod som beskrivs i avsnitt II.6.6.1.1 om härledning av det toxikologiska ADI-värdet. Den enda skillnaden är att utgångspunkten för härledning av det farmakologiska ADI-värdet ska vara det lägsta NO(A)EL eller BMDL som observerats hos de känsligaste djurslagen i de farmakologiska studierna.

#### II.6.6.1.3 *Härledning av ett mikrobiologiskt ADI-värde*

II.6.6.1.3.1 Som anges i avsnitt II.6.4.3 ska mikrobiologiska ADI-värden härledas för substanser med antimikrobiell aktivitet. Metoderna för att fastställa ett mikrobiologiskt ADI-värde beskrivs närmare i VICH GL 36 och de ska följas.

#### II.6.6.1.4 *Det sammanlagda ADI-värdet*

Separata farmakologiska, toxikologiska och mikrobiologiska ADI-värden ska härledas i förekommande fall och det sammanlagda ADI-värdet (dvs. det ADI-värde som används i riskbedömningen och när man fastställer MRL-värden) ska generellt sett vara det lägsta av de farmakologiska, toxikologiska och mikrobiologiska ADI-värdena.

#### II.6.6.1.5 *Substanser med effekter utan tröskelvärde*

För substanser som kan ge effekter utan tröskelvärde, t.ex. genotoxiska carcinogener, går det inte att härleda något NO(A)EL eller BMDL på grund av osäkerheten när det gäller att fastställa ett tröskelvärde för dessa effekter. För sådana substanser går det inte att härleda något ADI.

#### II.6.6.2 *Alternativ till ADI*

För vissa substanser är det varken möjligt eller meningsfullt att fastställa ett ADI. I sådana fall kan alternativ till ADI användas.

#### II.6.6.2.1 *Substanser för vilka det har fastställts nivåer för rekommenderat intag via födan*

II.6.6.2.1.1 För de flesta mineraler och spårelement finns det en naturlig grundnivå i människokroppens olika delar till följd av upptag från livsmedel och andra källor reglerat av elementspecifika homeostatiska processer eller ackumuleringsprocesser. Det är viktigt att skilja på essentiella spårelement för vilka det finns såväl ett minimikrav för dagligt intag via födan och ett övre acceptabelt intag som icke-essentiella element som betraktas som oönskade eller rentav toxiska för människor.

II.6.6.2.1.2 ADI är inte lämpligt att använda vid bedömning av essentiella element eftersom effekterna kan uppträda vid mycket låga exponeringsnivåer, som utgör bristfälliga nivåer. För de flesta mineraler och spårelement har relevanta vetenskapliga organ (t.ex. EU/Efsa och WHO) fastställt nivåer för rekommenderat intag via födan. Uppskattningar av den dagliga exponeringen via födan för essentiella element kan jämföras med lämpliga referensvärden, såsom rekommenderat dagligt intag (RDI), referensvärden för näringsintag (tidigare rekommenderat dagligt intag) tolerabelt dagligt intag (TDI) eller tolerabelt veckointag (TWI) samt provisoriskt tolerabelt veckointag (PTWI). Dessa värden kan användas vid riskbedömningen på motsvarande sätt som ADI-värdet. Den kombinerade exponeringen till följd av behandlingsrelaterade resthalter och exponeringen via föda och naturliga källor får inte överskrida respektive referensvärden.

II.6.6.2.1.3 Denna metod kan vara lämplig för mineraler, element, vitaminer och andra naturliga beståndsdelar i livsmedel för vilka det har fastställts nivåer för rekommenderat intag via födan.

<sup>(1)</sup> Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).



- II.6.6.2.2 *Substanser som konsumenterna exponeras för via livsmedel eller andra källor och för vilka det inte har fastställts nivåer för rekommenderat intag*
- II.6.6.2.2.1 När konsumenternas exponering för resthalter av den aktiva substansen i livsmedel av animaliskt ursprung är försumbar eller mycket låg jämfört med den exponeringsnivå som redan föreligger därför att materialet finns i miljön eller redan finns i olika varor (främst livsmedel), är det möjligt att effekten (i form av konsumenternas exponering för resthalter) av den föreslagna användningen i veterinärmedicinska läkemedel är försumbar och att det inte är nödvändigt att fastställa ett ADI. Det ska lämnas en uppskattning av det värsta scenariot för resthaltsnivåer som kan föranledas av den föreslagna användningen av substansen, tillsammans med en uppskattning av konsumenternas exponering. Detta ska jämföras med den exponeringsnivå som uppstår via andra källor. Denna metod kan vara särskilt relevant för växtbaserade läkemedel och vegetabiliska extrakt samt för naturliga organiska syror (t.ex. oxalsyra).
- II.6.6.2.2.2 Växtbaserade och vegetabiliska produkters (även extrakt) kemiska sammansättning är normalt sett komplex och kan vara mycket olik sammansättningen hos rests substanserna i livsmedelsprodukter som härrör från behandlade djur. Eftersom modern materialet är komplext är det inte alltid praktiskt eller ens möjligt att identifiera rests substanserna. För dessa substanser kan det vara lämpligt med ett alternativ till den ADI-baserade standardmetoden.
- II.6.6.2.2.3 När denna metod används är det viktigt att utesluta alla möjligheter till att det uppstår effekter utan tröskelvärde, såsom genotoxicitet.
- II.6.6.2.3 *Endogena farmakologiskt aktiva substanser*
- II.6.6.2.3.1. Om den farmakologiskt aktiva substansen är identisk med en endogent producerad molekyl kan det vara möjligt att påvisa att nivån för den konsumentexponering som sker till följd av rests substanser i livsmedel av animaliskt ursprung är obetydlig jämfört med nivån på människors exponering för den endogena substansen.
- II.6.6.2.3.2 Människors exponering för sådana substanser kan förväntas ha såväl exogent (behandlingsrelaterade rests substanser och naturliga halter i livsmedel av animaliskt ursprung) som endogent (kroppseget) ursprung. Riskbedömningen av rests substanserna är komplicerad p.g.a. svårigheten att bedöma den sannolika responsen på intag av låga exogena nivåer när människor konstant exponeras för relativt höga och varierande halter av endogent producerade substanser och varierande halter via kosten. För många aktiva substanser (som hormoner och kortikosteroider) kan exogen exponering leda till en reglering av den endogena produktionen, som i sin tur kan förändra halterna av endogena hormoner och den övergripande responsen. Därför är det svårt att tolka konventionella toxikologiska studier och härleda ett ADI. Dessutom kan det vara svårt att extrapolera resultat hos försöksdjur till situationer hos människor med tanke på de komplexa specifika skillnaderna i de biokemiska/farmakodynamiska regleringsmekanismerna.
- II.6.6.2.3.3 Konsumenternas exponering för rests substanser kan bäst uppskattas genom jämförelse av alltför stort intag av rests substanser, till följd av behandling, via livsmedel med intag av substansen via obehandlade djur (med naturliga bakgrunds nivåer). Detta kan också jämföras med den endogena dagliga produktionen av substansen hos människor. Möjliga artspecifika skillnader (analoger) ska diskuteras.
- II.6.6.2.3.4 Denna metod kan vara lämplig för hormoner och andra endogent producerade substanser.
- II.6.6.2.4 *Substanser som inte är biotillgängliga*
- II.6.6.2.4.1 Den systemiska exponeringen för substanser som inte absorberas efter oralt intag är försumbar (eller rentav obefintlig). För sådana substanser går det inte att fastställa ett konventionellt oralt NO(A)EL- eller BMDL-värde eller ADI-värde. Riskbedömningen för dessa typer av substanser ska normalt sett bygga på belägg för avsaknad av oral biotillgänglighet hos lämpliga modeller eller i förekommande fall genom bevis på nedbrytning och/eller inaktivering i magsäcken (som sannolikt kommer att påvisas i *in vitro*-modeller). Dessutom ska möjliga lokala effekter på mag-tarmsystemet (inklusive mikrobiologiska effekter på koloniseringsbarriären) behandlas för dessa substanser.

### III. DOKUMENTATION OM RESTSUBSTANSER

III.1 I allmänhet ska det krävas fullständiga uppgifter om rests substanser. Om det inte lämnas några uppgifter om standardiserade resultatmått ska det noga motiveras.

#### III.2 **Detaljerad och kritisk sammanfattning**

III.2.1 Det ska krävas en detaljerad och kritisk sammanfattning av dokumentationen om rests substanser för alla ansökningar.

III.2.2 Följande gäller för den detaljerade och kritiska sammanfattningen:

- a) Den ska innehålla ett tydligt ställningstagande om uppgifternas tillförlitlighet mot bakgrund av aktuell vetenskaplig forskning.
- b) Den ska inledas av en beskrivning av den granskade substansens aktuella eller föreslagna användningsmönster vid djurhållning och en sammanfattning av all annan erfarenhet av dess användning.
- c) Den ska ta ställning till i vilken utsträckning den berörda substansen har likheter med andra kända substanser som kan vara relevanta för utvärderingen.
- d) Den ska täcka alla standardkrav för uppgifter enligt genomförandeförordning (EU) 2017/12, ge en kritisk utvärdering av de tillgängliga experimentella studierna och tolka resultaten.
- e) Det ska ges en vetenskaplig motivering till att standardstudier eventuellt har utelämnats.
- f) De viktigaste resultaten ska beskrivas och förklaras för varje studie. Följande frågor ska diskuteras: de djurslag som använts (djurslag, stam, kön, ålder, vikt osv.), testförhållanden (djurhållning, kost osv.), tidpunkter och antal djur per tidpunkt, mjölk- och äggproduktion i tillämpliga fall, provtagning (provstorlek, insamling och lagring) och eventuella analysmetoder som använts.
- g) Relevant vetenskaplig litteratur ska sammanfattas och diskuteras, inklusive utvärderingsrapporter från andra vetenskapliga organ (t.ex. Efsa och JECFA). Om det ges detaljerade hänvisningar till publicerad vetenskaplig litteratur ska samtliga krav i punkt 5 i avsnitt I om allmänna principer i möjligaste mån uppfyllas.
- h) Det ska lämnas information om kvaliteten på de satser av tests substansen som använts i rests substansstudierna. Alla samband mellan resultaten och tests substansernas och/eller läkemedlens kvalitet ska anges. Vid behov ska en kritisk utvärdering av föroreningarna i den aktiva beståndsdelen företes och det ska lämnas information om deras potentiella inverkan på farmakokinetik, metabolism, rests substanskinetik och analysmetoder för bestämning av rests substanser. Det ska ingå en diskussion om betydelsen av eventuella olikheter i kiralitet, kemisk form, och renhetsprofil mellan den substans som används i rests substansstudierna och den form som ska saluföras.
- i) Det ska diskuteras huruvida god laboratoriesed har följts i de inlämnade studierna.
- j) Eventuella brister i studiernas utformning och genomförande och dokumentation i dem ska diskuteras, med beaktande av publicerade riktlinjer från läkemedelsmyndigheten eller andra instanser. Alla avvikelser från tillämpliga riktlinjer ska uppmärksammas och effekten av dem ska diskuteras och motiveras vetenskapligt.
- k) Användningen av försöksdjur i studierna ska kommenteras, och det ska framgå om studierna genomförts i enlighet med direktiv 2010/63/EU.
- l) Avsaknaden av vissa studier ska motiveras och kraven för kompletterande studier ska diskuteras.
- m) Det ska finnas ett avsnitt om överväganden för riskhantering, där de frågor som beskrivs i bilaga II behandlas och härledningen av de föreslagna MRL-värdena förklaras.

III.2.3 Bilagorna till den detaljerade och kritiska sammanfattningen ska innehålla följande:

- a) En förteckning över hänvisningar – en förteckning över alla hänvisningar ska lämnas i enlighet med internationellt vedertagna standarder. Hänvisningarna ska ingå i dokumentationen.
- b) Studierapporter i tabellform – sammanfattningar i tabellform av studierapporterna ska ges i den detaljerade och kritiska sammanfattningen. Dessutom ska en fullständig uppsättning studierapporter ingå i dokumentationen.

### III.3 **Metabolism och rests substanskinetik hos det djurslag som produkten är avsedd för**

III.3.1 Uppgifter om metabolism och rests substanser ska krävas för en karakterisering av rests substanser i relevanta livsmedelsprodukter, för att påvisa tidsförloppet för en minskning till en säker nivå (oftast baserad på ADI) så att det går att härleda MRL-värden.

III.3.2 Uppgifterna ska lämnas i form av en studie av reduktion av totala rests substanser med kvantitativa uppgifter om modersubstansen och dess betydande metaboliter i relevanta livsmedelsprodukter och om halterna av dem över tid. I studier av de totala rests substanserna används i allmänhet radioaktiv märkta läkemedel, även om uppgifter från studier utan radioaktiv märkning kan lämnas i förekommande fall (t.ex. om man vet att substansen inte är metaboliserad). En separat studie av reduktion av restmarkörer ska ofta också lämnas, där man använt omärkta läkemedel och övervakat hur restmarkören över tid reducerats i relevanta livsmedelsprodukter. Uppgifter om totala rests substanser och restmarkörer kan lämnas genom en enda studie med radioaktiv märkning där det också används lämpligen validerade metoder utan radioaktiv märkning för att övervaka hur restmarkören reduceras.

III.3.3 Testmaterialet ska innehålla den substans som ger anledning till oro i en representativ koncentration. Det ska administreras via den föreslagna produktens avsedda administreringsväg, vid högsta avsedda dos och längsta avsedda behandlingstid eller den tid som krävs för att ett stabilt tillstånd ska uppnås i ätliga vävnader. Studierna ska utföras på djur som är representativa för de föreslagna målgrupperna.

III.3.4 De riktlinjer som ges i 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* <sup>(1)</sup> ska följas för övervakning (kvantifiering) av hur de totala rests substanserna och viktiga metaboliter reduceras över tid. Dessa studier ska normalt sett utföras med radioaktivt märkta läkemedel.

III.3.5 De riktlinjer som ges i 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* <sup>(2)</sup> ska följas för att visa standarder för analysmetoder och för att få fram uppgifter om reduktion av restmarkörer som håller en godtagbar kvalitet.

III.3.6 Särskilda riktlinjer för rests substansstudier som ska utföras på substanser avsedda att användas till honungsbin ges i 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* <sup>(3)</sup> och de ska följas.

III.3.7 Studien av de totala rests substanserna (som oftast görs med radioaktivt märkta läkemedel) ska ge upplysningar om

- a) reduktion av rests substanser över tid i relevanta livsmedelsprodukter från behandlade djur,
- b) huvudbeståndsdelarnas identitet i de totala rests substanserna i relevanta livsmedelsprodukter,
- c) det kvantitativa förhållandet mellan rests substansernas huvudbeståndsdelar och de totala rests substanserna.

Dessa uppgifter ska användas för att fastställa restmarkören och förhållandet mellan restmarkör och totala rests substanser för varje relevant livsmedelsprodukt.

<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* ([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* ([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* ([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 En lämplig restmarkör ska identifieras. Restmarkören kan vara en modersubstans, någon av dess metaboliter eller en kombination av dem. Restmarkören ska ha följande egenskaper:
- Det ska finnas ett känt samband mellan den och den totala koncentrationen restsubstanser i den berörda ätliga vävnaden/livsmedelsprodukten.
  - Den lämpar sig för användning vid testning för förekomst av restsubstanser vid den tidpunkt som är av intresse.
  - Det ska finnas en praktiskt genomförbar analysmetod för att mäta den på MRL-värdets nivå.
- III.3.9 Förhållandet mellan restmarkör och totala restsubstanser beskriver sambandet mellan restmarkören och de totala restsubstanserna i varje relevant livsmedelsprodukt. Detta förhållande kan se olika ut i olika livsmedelsprodukter, och eftersom det kan variera över tid ska det vara fastställt fram till den tidpunkt som motsvarar den tidpunkt när de resthalter som ger anledning till oro förväntas ligga under ADI. Förhållandet mellan restmarkör och totala restsubstanser ska användas vid beräkning av intag för att utifrån uppgifter om restmarkören beräkna konsumentens potentiella exponering för de totala restsubstanserna.
- III.3.10 Genom övervakning av reduktionen av totala restsubstanser i ätliga vävnader/livsmedelsprodukter ska man fastställa den tidpunkt när resthalterna sjunker under ADI (eller den fraktion av ADI-värdet som kan användas). I varje vävnad/livsmedelsprodukt ska den valda restmarkörens koncentration vid denna tidpunkt tas som utgångspunkt för MRL-värdet.
- III.3.11 Uppgifter från metabolismstudien ska också göra det möjligt att jämföra de metaboliter som produceras hos det djurslag som produkten är avsedd för med de metaboliter som produceras hos försöksdjurslaget, så att man kan säkerställa att de mest betydande restsubstanserna som konsumenterna kommer att exponeras för (dvs. de betydande metaboliter som produceras hos det djurslag som produkten är avsedd för) testats på lämpligt sätt i toxicitetsstudier på försöksdjur.
- III.3.12 Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- III.4 **Övervaknings- och exponeringsuppgifter, om relevant**
- III.4.1 Det ska inte krävas övervaknings- eller exponeringsuppgifter om den farmakologiskt aktiva substansen. Men om sådana finns kan de vara värdefulla i vissa fall, dvs. för substanser som redan finns i miljön (antingen naturligt eller till följd av att de används inom veterinärsektorn eller andra sektorer). Dessa uppgifter kan användas för att fastställa de bakgrunds nivåer som konsumenterna redan kan ha exponerats för. Om sådana uppgifter finns, antingen som publicerade resultat från officiella organ för kontroll av restsubstanser eller som resultat av akademisk eller annan forskning, ska de lämnas.
- III.5 **Analysmetod för restsubstanser**
- III.5.1 Det ska lämnas en valideringsrapport om den analysmetod som använts för kvantifiering av restmarkören i restsubstansstudien. Valideringen ska visa att den analytiska metoden är förenlig med de kriterier som är tillämpliga på de aktuella prestationskarakteristika. De särskilda riktlinjerna för validering av analysmetoder i VICH GL49 ska följas.
- III.5.2 Analysmetoder ska lämnas åtminstone avseende de livsmedelsprodukter och djurslag för vilka det krävs MRL-värden.
- III.5.3 Tillgången till standarder ska bekräftas och kontaktuppgifter ska lämnas för att möjliggöra informationsutbyten vid behov mellan företrädare för EU:s referenslaboratorium och de nationella referenslaboratorierna och företaget.
- III.5.4 Alla avvikelser från kraven ovan ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- III.5.5 Det ska utvärderas om analysmetoden överensstämmer med VICH GL49 och de kompletterande punkterna ovan. Dessutom ska läkemedelsmyndigheten konsultera EU:s referenslaboratorium för kontroll av restsubstanser av den särskilda substanstypen angående de tillgängliga metodernas och valideringsuppgifternas tillförlitlighet.

- III.5.6 Efter ett yttrande från läkemedelsmyndigheten kan valideringsuppgifterna delas med andra EU-referenslaboratorier och nationella referenslaboratorier för att underlätta för dessa myndigheter att utveckla lämpliga metoder.
- III.6 **Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin**
- III.6.1 Utvärderingen av rests substanser ska innehålla en bedömning av mikrobiologiskt aktiva rests substansers potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin, särskilt när det gäller tillverkning av mejeriprodukter.
- III.6.2 Uppgifterna ska användas för att fastställa en rests substanskoncentration utan effekter på startkulturer. Detta ska beaktas när MRL-värden härleds för att säkerställa att de rests substanser som finns i relevanta livsmedelsprodukter (dvs. mjölk) inte förekommer i halter som påverkar startkulturer för mejeriprodukter.
- III.6.3 De studier som ska utföras ska följa läkemedelsmyndighetens riktlinjer för bedömning av antimikrobiella substansers effekter på startkulturer för mejeriprodukter <sup>(1)</sup>.
- III.6.4 Alla avvikelser från de fastställda riktlinjerna ska motiveras och effekterna av dem ska diskuteras.
- III.6.5 Om det inte görs några undersökningar av mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin ska avsaknaden av sådana uppgifter vara vetenskapligt motiverad och effekterna av att uppgifter saknas ska diskuteras.
- III.7 **Forskningsresultat hos andra EU-organ eller internationella vetenskapliga organ**
- III.7.1 Om andra EU-organ eller internationella vetenskapliga organ, däribland Efsa, Echa, JECFA och JMPR, har gjort relevanta utvärderingar av resthalter av substansen ska de redovisas, tillsammans med de slutsatser som dragits.
- 

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

## BILAGA II

**Metodologiska principer för de rekommendationer för riskhantering som avses i artikel 7 i förordning (EG) nr 470/2009**

## I. UTARBETANDE AV MRL-VÄRDEN

## I.1 Härlledning av numeriska MRL-värden

I.1.1 Om det anses lämpligt i enlighet med denna förordning att fastställa numeriska MRL-värden ska MRL-värden rutinmässigt rekommenderas för nedanstående ätliga vävnader:

- a) För däggdjur utom svin: muskel, fett, lever och njure.
- b) För svin och fjäderfä: muskel, fett och skinn i naturliga proportioner, lever och njure.
- c) För fisk: muskel och skinn i naturliga proportioner.
- d) Om substansen föreslås för användning till mjölkproducerande, äggproducerande eller honungsproducerande djurslag ska MRL-värden i möjligaste mån rekommenderas för mjölk, ägg och/eller honung. När det gäller vävnader ska rekommendationerna om MRL-värden för mjölk, ägg och honung baseras på uppgifter som visar vilken profil reduktionen av rests substanser har i dessa produkter. Om det inte finns några sådana uppgifter kan det bli nödvändigt att reservera en outnyttjad del av ADI-värdet för framtida MRL-värden för dessa produkter (avsnitt II.5).

I.1.2 När man fastställer MRL-värden ska följande frågor beaktas:

- a) ADI-värde (eller ett alternativt gränsvärde i förekommande fall) – MRL-värden ska rekommenderas på nivåer som säkerställer att konsumenternas exponering för rests substanser som ger anledning till oro ligger kvar under ADI-värdet.
- b) Den föreslagna restmarkören.
- c) Förhållandet mellan restmarkör och totala rests substanser.
- d) Fördelningen av rests substanser i de ätliga vävnaderna – De enskilda MRL-värden som föreslagits för de olika ätliga vävnaderna ska återspegla fördelningen av rests substanser i dessa vävnader. I de fall där rests substanserna i en vävnad snabbt sjunker under analysmetodens kvantifieringsgräns (den lägsta uppmätta halten av en analyt över vilken en bestämning av analyten kan göras med en specificerad grad av noggrannhet och precision) ska det inte gå att fastställa MRL-värden som återspeglar fördelningen av rests substanser i vävnader. Där detta sker ska MRL-värden fastställas på en nivå som är två gånger kvantifieringsgränsen för att ge ett MRL-värde som kan användas vid kontroll av rests substanser. När det är möjligt ska den vävnad som valts för kontroll av rests substanser vara den där MRL-värdet fastställts med hänsyn till fördelningen av rests substanser i vävnader.
- e) Konsumenternas sammanlagda exponering för rests substanser – Det ska påvisas att den är lägre än det ADI-värde som baseras på de resthalter som noterats i studierna av reduktion, och med användning av en standardmatkorg (se nedan).

I.1.3 Vid härlledning av MRL-värden ska det antas att konsumenten dagligen äter en standardmatkorg med produkter som härrör från djur. Konsumentens säkerheten ska säkerställas genom att den totala mängden rests substanser i standardmatkorgen ligger under ADI.

Standardmatkorgen ska bestå av de mängder livsmedelsprodukter som visas i tabellen nedan:

Däggdjur		Fjäderfä		Fisk		Bin	
Muskel	0,300 kg	Muskel	0,300 kg	Muskel och skinn i naturliga proportioner	0,300 kg	Honung	0,020 kg
Fett	0,050 kg <sup>(1)</sup>	Fett och skinn i naturliga proportioner	0,090 kg				

Däggdjur		Fjäderfä		Fisk		Bin	
Lever	0,100 kg	Lever	0,100 kg				
Njure	0,050 kg	Njure	0,010 kg				
Mjöl	1,500 kg	Ägg	0,100 kg				

(!) Fett och skinn i naturliga proportioner för svin.

- I.1.4 Med hjälp av uppgifter om reduktion av rests substanser ska den totala resthaltsbelastningen i standardmatkorgen beräknas på grundval av de observerade resthalterna vid varje tidpunkt på rests substansernas reduktionskurva, så att den tidpunkt då den totala resthaltsbelastningen sjunker under ADI fastställs. Om det fullständiga ADI-värdet är tillgängligt ska dessa resthalter, som i förekommande fall avrundats uppåt (vanligtvis till närmaste 50 µg/kg för vävnader), anses vara potentiella MRL-värden. Det ska också tas hänsyn till de faktorer som förtecknas i punkterna 1–7 i avsnitt II, och i förekommande fall (t.ex. om det fullständiga ADI-värdet inte är tillgängligt) ska en senare tidpunkt på rests substansernas reduktionskurva användas som utgångspunkt för härledning av MRL-värden.
- I.1.5 När MRL-värden har härletts ska ett teoretiskt maximalt dagligt intag (TMDI) av rests substanser beräknas med hjälp av standardmatkorgen och med antagande av att rests substanserna förekommer i alla livsmedelsprodukter i halter som motsvarar de föreslagna MRL-värdena. TMDI beräknas genom att man lägger ihop den exponering som erhållits för rests substanser från alla vävnader genom följande beräkning:

Mängd per ätlig vävnad eller produkt = (föreslaget MRL-värde för vävnaden eller produkten × (gång) daglig konsumtion av vävnaden eller produkten)/(delat med) förhållandet mellan restmarkör och totala rests substanser i vävnaden eller produkten.

## I.2 Klassificeringen "MRL-värde krävs inte"

- I.2.1 Klassificeringen "MRL-värde krävs inte" kan rekommenderas i de fall när det är klart att det inte behöver fastställas något numeriskt MRL-värde för att skydda konsumenterna. För att klassificeringen "MRL-värde krävs inte" ska rekommenderas ska konsumenternas exponering för rests substanser alltid ligga på säkra nivåer (under ADI eller ett alternativt gränsvärde).
- I.2.2 Substanser som uppfyller ett eller flera av kriterierna nedan kan komma i fråga för klassificeringen "MRL-värde krävs inte". Det räcker dock inte med att substansen uppfyller ett eller flera av dessa kriterier för att statusen "MRL-värde krävs inte" automatiskt ska rekommenderas. Innan en slutsats dras ska särdragen hos varje enskild typ av substans enligt nedan utvärderas fullständigt:
- Substanser av endogent ursprung, särskilt om exponeringen för rests substanser endast har smärre effekter på den sammanlagda exponeringen för substansen.
  - Substanser som är essentiella näringsämnen eller normala beståndsdelar av människors kost och djurs foder.
  - Substanser för vilka det inte har identifierats någon farmakologisk aktivitet som anses vara biologiskt relevant.
  - Substanser som har visat sig ha låg toxicitet efter exponering genom oralt intag.
  - Substanser som inte absorberas eller absorberas dåligt från matsmältningsorganen eller från appliceringsstället (t.ex. hud eller ögon).
  - Substanser som snabbt och till stor del avgiftas eller utsöndras.
  - Substanser som bevisligen inte ger detekterbara resthalter i livsmedel som härrör från behandlade djur.
- I.2.3 I vissa fall kan en rekommendation om att MRL-värde inte ska krävas innehålla en begränsning för substansens användning (t.ex. kan en begränsning om att substansen endast är för kutan användning rekommenderas i de fall där det är klart att kutan användning inte kommer att ge några resthalter som ger anledning till oro, även om det inte kan uteslutas att det kan uppstå skadliga resthalter om substansen administreras på annat sätt).

## II. TILLGÅNG TILL ALTERNATIVA LÄKEMEDEL ELLER ANDRA RELEVANTA FAKTORER

### II.1 Tillgång till alternativa läkemedel

Behovet av en substans för att undvika onödigt lidande för de djur som produkten är avsedd för eller för att säkerställa säkerheten för dem som behandlar djuren kan vara en relevant faktor att ta ställning till när det saknas behandlingsalternativ. Dessa ställningstaganden kan motivera att även uppgifter som inte är fullständiga godtas i enlighet med rekommendationerna i läkemedelsmyndighetens *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* <sup>(1)</sup>. Dessa faktorer kan också beaktas i samband med behovet av att fastställa MRL-värden på nivåer som gör det möjligt att utveckla en produkt med praktiskt genomförbar karenstid, så som den definieras i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG <sup>(2)</sup>.

### II.2 Tekniska aspekter på livsmedels- och foderproduktionen

II.2.1 Om det är relevant ska det beaktas att mikrobiologiskt aktiva restsubstanser kan ha effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin, särskilt när det gäller tillverkning av mejeriprodukter.

II.2.2 Information om de tester som ska beaktas för att behandla denna fråga ges i avsnitt III.6 i bilaga I.

II.2.3 De rekommenderade MRL-värdena ska fastställas på nivåer som säkerställer att livsmedelsbearbetningen inte påverkas negativt (t.ex. startkulturer för mejeriprodukter).

### II.3 Möjlighet till kontroll

II.3.1 I fråga om vissa substanser, för vilka det inte är praktiskt genomförbart att fastställa numeriska MRL-värden (t.ex. substanser som kan förekomma naturligt i husdjursproduktionen), ska möjligheten att göra restsubstanskontroller beaktas från fall till fall. Detta ska bestämmas på grundval av överväganden om den potentiella risken för konsumenterna.

II.3.2 I de fall när tidsåtgången för restsubstansernas reduktion till det rekommenderade MRL-värdet kan vara längre i en eller flera vävnadstyper än i andra, ska det rekommenderas att man, om hela kroppen är tillgänglig, väljer sådana vävnader för kontroll av restsubstanser där reduktionen till MRL-värdet är långsammast, eftersom överensstämmelse med MRL-värdet i denna vävnad indikerar att det föreligger överensstämmelse med MRL-värdena även i andra vävnader. Detta är särskilt sannolikt i de fall där man sett att resthalterna är låga i en eller flera vävnader vid alla tidpunkter och att de rekommenderade MRL-värdena för den eller de vävnaderna följaktligen baseras på analysmetodens kvantifieringsgräns.

### II.4 Villkor för användning av substanser i veterinärmedicinska läkemedel, god praxis vid användning av veterinärmedicinska läkemedel och biocidprodukter, risk för felaktig eller olaglig användning samt andra relevanta faktorer

II.4.1 I fråga om substanser som föreslås för användning till mjölk- eller äggproducerande djurslag ska man beakta möjligheten att rekommendera MRL-värden för dessa produkter. Om man av säkerhetsskäl inte kan rekommendera MRL-värden för mjölk eller ägg, ska det anges att substansen endast får användas till djur som inte producerar mjölk eller ägg för humankonsumtion.

II.4.2 I förekommande fall ska man överväga att rekommendera en begränsning av substansens användning. Om de uppgifter som lämnats om resthalter endast gäller kutan användning av substansen och det finns farhågor för att resthalterna i livsmedel av animaliskt ursprung skulle bli väsentligt högre om substansen användes med en annan administreringsväg, då ska man överväga att rekommendera att substansen endast ska vara för kutan användning.

II.4.3 Om fastställandet av MRL-värden kan öka sannolikheten för felaktig eller olaglig användning av substansen (t.ex. vid användning som tillväxtbefrämjande medel) ska detta tydligt anges. På samma sätt kan det också anges om fastställandet av MRL-värden kan främja god praxis och begränsa felaktig eller olaglig användning.

<sup>(1)</sup> *Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 1).



II.4.4 Andra faktorer kan beaktas från fall till fall om det finns belägg som tyder på specifika relevanta risker avseende användningen av den farmakologiskt aktiva substansen. I normalfallet beaktar MRL-bedömningar inte de effekter som livsmedelsbearbetning (särskilt matlagning) har på restsubstanser. Men om det finns uppgifter om att livsmedelsbearbetning kan förväntas öka halterna av restsubstanser som ger anledning till oro ska det tas hänsyn till de potentiella effekterna på konsumenternas hälsa.

## II.5 Behovet av en outnyttjad del av ADI

II.5.1 Eftersom det är omöjligt att med säkerhet förutsäga den framtida användningen av en substans till ett annat djurslag och för att öka tillgången till veterinärmedicinska läkemedel ska man rent allmänt ta hänsyn till att en lämplig del av ett ADI ska förbli outnyttjad, om inte MRL-värden föreslås för alla livsmedelsprodukter som ingår i standardmatkorgen.

II.5.2 Ansökningar om MRL-värden gäller oftast vävnader, men man bör beakta potentiell framtida användning för mjölk, ägg och honung. Rent allmänt ska en del av ADI reserveras för framtida användning och MRL-värden som täcker hela ADI får endast godtas i undantagsfall.

II.5.3 När det tas ställning till behovet av att lämna en del av ADI outnyttjad ska ett antal substansspecifika faktorer beaktas, däribland följande:

- a) Uppgifter om den sannolika nyttan av substansen för andra djurslag (t.ex. indikationen i det ursprungliga djurslaget, verkningsmekanism, substansens kända toxicitet hos olika djurslag).
- b) Fysikalisk-kemiska och farmakokinetiska uppgifter som kan visa substansens sannolika fördelning i mjölk, ägg eller honung.
- c) Huruvida substansens avsedda användning kräver MRL-värden som täcker nästan hela ADI, och om det finns särskilda överväganden (t.ex. problem med tillgänglighet) som motiverar att man rekommenderar MRL-värden som begränsar möjligheten till framtida utveckling av substansen.
- d) Överväganden om befintlig användning av substansen på andra områden än det veterinärmedicinska, och den konsumentexponering som sådan användning kan leda till (se avsnitt II.6).

## II.6 Exponering från andra källor (kombinerad exponering för substanser med dubbla användningsområden)

II.6.1 För att säkerställa att alla källor till konsumenternas exponering för substansen har beaktats ska man ta hänsyn till all känd användning av substansen och uppskatta konsumenternas exponering till följd av denna användning. Man ska föreslå MRL-värden som säkerställer att den totala halten av restsubstanser (från alla källor) som sannolikt kommer att intas inte överskrider ADI.

II.6.2 När det gäller substanser som också används som växtskyddsmedel ska ett allmänt riktvärde för den del av ADI som kan reserveras för veterinärmedicinskt bruk vara 45 %.

II.6.3 Om det befintliga godkännandet för bekämpningsmedel medger det och om det finns tillräckliga uppgifter om intag i samband med användning som växtskyddsmedel, kan det vara möjligt att avsätta en större del till veterinärmedicinskt bruk utan att överskrida ADI. För att man ska kunna identifiera den del av ADI som är tillgänglig ska det tas hänsyn till det MRL-värde som godkänts för växtskyddsmedel.

II.6.4 Metoderna för att fastställa MRL-värden för ätliga vävnader är olika för växtskyddsmedel och veterinärmedicinskt bruk, och därför ska man vara försiktig när man kombinerar den uppskattade exponeringsrisken från de olika metoderna.

II.6.5 I fråga om substanser med dubbla användningsområden som används som biocider vid djurhållning ska man följa de riktlinjer för riskkaraktisering och bedömning av MRL-värden för biocider <sup>(1)</sup> som utarbetats av kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

II.6.6 När det gäller fodertillsatser ska man kunna se i EU:s register över fodertillsatser om substansen har godkänts för användning i foder. Efsa ska konsulteras vid utvärdering av dessa substanser.

<sup>(1)</sup> Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)).

## II.7 Restsubstanser vid injektionsstället

- II.7.1 MRL-värdet för muskel ska fastställas på en nivå som möjliggör kontroll av restsubstanser i muskeln utanför injektionsstället, eftersom konsumenterna vanligtvis intar den delen av muskeln och inte den del där injektionsstället är.
- II.7.2 I fråga om dessa injicerbara substanser, för vilka en reduktion av restsubstanser vid injektionsstället jämfört med MRL-värdet för muskel skulle leda till (orimlig) förlängning av karenstiden, ska läkemedelsmyndigheten också fastställa ett referensvärde för restsubstanser vid injektionsstället (ISRRV). ISRRV ska fastställas på en nivå som säkerställer att en standardmatkorg som innefattar 300 g muskel från injektionsstället innehåller resthalter under ADI vid den sannolika karenstiden.
- II.7.3 ISRRV ska inte offentliggöras i bilagan till förordning (EU) nr 37/2010, utan enbart finnas i det offentliga europeiska utredningsprotokollet för MRL-värden (EPMAR) och användas vid härledning av karenstid för veterinärmedicinska läkemedel.

## III. ÖVERVÄGANDEN OM MÖJLIG EXTRAPOLERING AV MRL-VÄRDEN

- III.1 Extrapolering av MRL-värden ska övervägas i enlighet med kraven i kommissionens förordning (EU) 2017/880 <sup>(1)</sup>.
- III.2 Uppgifter som kan vara användbara för överväganden om extrapolering ska i förekommande fall ingå i dokumentationen.

---

<sup>(1)</sup> Kommissionens förordning (EU) 2017/880 av den 23 maj 2017 om bestämmelser för användningen av ett MRL-värde som fastställts för en farmakologiskt aktiv substans för ett visst livsmedel för ett annat livsmedel som härrör från samma djurslag, och ett MRL-värde som fastställts för en farmakologiskt aktiv substans för ett eller flera djurslag för ett annat djurslag, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 (EUT L 135, 24.5.2017, s. 1).