

ROZPORZĄDZENIE KOMISJI (UE) 2018/782**z dnia 29 maja 2018 r.****ustanawiające metodologiczne zasady oceny ryzyka oraz zaleceń związanych z zarządzaniem ryzykiem, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 470/2009****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiające wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniające dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 13 ust. 2 lit. a),

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Rozporządzenie (WE) nr 470/2009 stanowi, że z wyjątkiem przypadków, w których stosuje się procedurę Kodeksu Żywnościowego, każda substancja farmakologicznie czynna przewidziana do stosowania w Unii w weterynaryjnych produktach leczniczych, które mają być przeznaczone dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, musi uzyskać opinię Europejskiej Agencji Leków („Agencja”) dotyczącą maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych stosowanych lub przeznaczonych do stosowania w weterynaryjnych produktach leczniczych. Opinia Agencji powinna zawierać naukową ocenę ryzyka oraz zalecenia w odniesieniu do zarządzania ryzykiem.
- (2) Rozporządzenie (WE) nr 470/2009 upoważnia Komisję do przyjęcia środków ustanawiających metodologiczne zasady oceny ryzyka oraz zaleceń dotyczących zarządzania ryzykiem w odniesieniu do ustalenia maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych.
- (3) W celu zapewnienia pewności, jasności i przewidywalności prawa w odniesieniu do procesu ustalania maksymalnych limitów pozostałości, właściwe jest, aby w niniejszym rozporządzeniu ustanowić kryteria, na podstawie których Agencja ocenia wnioski.
- (4) Metodologiczne zasady naukowej oceny ryzyka oraz zaleceń w odniesieniu do zarządzania ryzykiem powinny mieć na celu zapewnienie wysokiego poziomu ochrony zdrowia ludzi i niedopuszczenie do tego, by brak dostępności odpowiednich weterynaryjnych produktów leczniczych niekorzystnie wpływał na zdrowie ludzi oraz zdrowie i dobrostan zwierząt.
- (5) Biorąc pod uwagę wymogi określone w art. 6 rozporządzenia (WE) nr 470/2009, w niniejszym rozporządzeniu należy ustanowić szczegółowe przepisy dotyczące metodologicznych zasad naukowej oceny ryzyka zawieranej w opinii Agencji.
- (6) Biorąc pod uwagę wymogi określone w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 470/2009, w niniejszym rozporządzeniu należy ustanowić szczegółowe przepisy dotyczące metodologicznych zasad zaleceń w odniesieniu do zarządzania ryzykiem zawieranych w opinii Agencji. Agencja jest również zobowiązana do uwzględnienia w zaleceniach dotyczących zarządzania ryzykiem dostępności substancji alternatywnych oraz innych istotnych czynników, takich jak aspekty technologiczne produkcji żywności i pasz lub możliwości przeprowadzenia kontroli. Należy zatem ustanowić przepisy dotyczące tego wymogu.
- (7) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

Artykuł 1

Przedmiot

1. W niniejszym rozporządzeniu określa się metodologiczne zasady naukowej oceny ryzyka oraz zaleceń w odniesieniu do zarządzania ryzykiem, o których mowa w art. 6 i 7 rozporządzenia (WE) nr 470/2009, które to zasady są stosowane przez Agencję podczas przygotowywania opinii w sprawie maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych dopuszczalnych w żywności pochodzenia zwierzęcego na mocy wspomnianego rozporządzenia.

⁽¹⁾ Dz.U. L 152 z 16.6.2009, s. 11.

2. Metodologiczne zasady naukowej oceny ryzyka określa się w załączniku I.
3. Metodologiczne zasady zaleceń w odniesieniu do zarządzania ryzykiem określa się w załączniku II.

Artykuł 2

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia, w uzupełnieniu definicji określonych w rozporządzeniu (WE) nr 470/2009, stosuje się następujące definicje:

- „główne metabolity” oznaczają metabolity stanowiące ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lub ≥ 10 % łącznych pozostałości w próbce pobranej od zwierząt gatunków docelowych w badaniu metabolizmu,
- „pozostałość znacznikowa” oznacza pozostałość, której stężenie pozostaje w znanym stosunku do stężenia łącznych pozostałości w tkance jadalnej,
- „mleczarskie kultury starterowe” oznaczają gotowe kultury mikroorganizmów wykorzystywane do wytwarzania różnych produktów mleczarskich, w tym masła, serów, jogurtów i mleka fermentowanego.

Artykuł 3

Wejście w życie

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 29 maja 2018 r.

W imieniu Komisji
Jean-Claude JUNCKER
Przewodniczący

ZAŁĄCZNIK I

Zasady metodologiczne naukowej oceny ryzyka, o której mowa w art. 6 rozporządzenia (WE) nr 470/2009

- I. ZASADY OGÓLNE
- I.1. Badania bezpieczeństwa i pozostałości mające na celu wyznaczenie maksymalnych limitów pozostałości przeprowadza się zgodnie z przepisami dotyczącymi dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) określonymi w dyrektywie 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾.
- Jeżeli dostępne są dane, które nie powstały zgodnie z warunkami DPL, uwzględnia się potencjalny wpływ takiej sytuacji.
- I.2. Wykorzystywanie zwierząt doświadczalnych w badaniach bezpieczeństwa i pozostałości musi być zgodne dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE ⁽²⁾.
- I.3. W dokumentacji przedstawionej w związku z badaniami bezpieczeństwa i pozostałości podaje się nazwę laboratorium, w którym przeprowadzone były prace. Dokumentacja musi być podpisana i opatrzona datą. Żadne podsumowania przebiegu badań, do których nie załączono surowych danych, nie są akceptowane jako ważna dokumentacja.
- Projekt, metody prowadzenia i przebieg badań, nazwisko i kwalifikacje prowadzącego badania oraz miejsce i okres prowadzenia badań muszą być jasno przedstawione w sprawozdaniach z badań. Techniki doświadczalne należy opisać wystarczająco szczegółowo, aby było możliwe ich powtórzenie, a prowadzący badania mógł ustalić ich ważność. Do wszystkich skrótów i kodów, bez względu na to, czy są one uznane międzynarodowo, dołącza się objaśnienie.
- I.4. W stosownych przypadkach wszelkie przedłożone wyniki obserwacji poczynionych w trakcie badań poddaje się ocenie przy użyciu odpowiedniej metody statystycznej oraz omawia w związku z innymi dostępnymi badaniami. Wyniki wszystkich badań przedstawia się w formie ułatwiającej przeprowadzenie ich przeglądu.
- I.5. Sprawozdania z badań muszą zawierać następujące informacje (stosownie do przypadku):
- a) chemiczne dane identyfikacyjne badanej substancji farmakologicznie czynnej, w tym stosunek izomerów oraz enancjomery, w razie potrzeby;
 - b) czystość substancji badanej;
 - c) postać użytkowa podanego produktu leczniczego i metoda przygotowania dawki;
 - d) stabilność, w tym stabilność w nośniku i w paszy w przypadku takiej metody podawania;
 - e) sposób podawania dawki (dawka [wyrażona w mg/kg masy ciała], częstotliwość podawania i długość leczenia);
 - f) w przypadku podawania badanej substancji w inny sposób niż w pożywieniu lub wodzie pitnej: właściwości nośnika, w tym właściwości toksykologiczne;
 - g) gatunek, rasa i źródło wykorzystanych zwierząt doświadczalnych, wykorzystanie zwierząt wolnych od określonego patogenu, płeć zwierząt narażanych, wiek zwierząt na początku okresu dawkowania, liczba zwierząt narażanych;
 - h) dawki, droga podania i częstotliwość podawania (ze wskazaniem dawkowania w mg/kg masy ciała dziennie), czas trwania badania, badane parametry, częstotliwość przeprowadzania obserwacji; warunki hodowli zwierząt, w tym warunki środowiskowe, spożycie pożywienia i wody (szczególnie w przypadku produktów leczniczych podawanych w wodzie pitnej lub paszy);
 - i) punkty czasowe próbkowania;
 - j) opis oznak toksyczności z uwzględnieniem czasu ich wystąpienia, ich stopnia i czasu trwania (w przypadku badań bezpieczeństwa), w stosownych przypadkach;

⁽¹⁾ Dyrektywa 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych (Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/63/UE z dnia 22 września 2010 r. w sprawie ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych (Dz.U. L 276 z 20.10.2010, s. 33).

- k) wyniki obserwacji klinicznych, pełnego rozpoznania histopatologicznego, histopatologii oraz badania wszelkich innych parametrów (w przypadku badań bezpieczeństwa), w stosownych przypadkach;
 - l) w stosownych przypadkach oszacowanie poziomu dawkowania, przy którym nie obserwuje się (szkodliwych) zmian (NO(A)EL), lub najniższego poziomu, przy którym obserwuje się (szkodliwe) zmiany (LO(A)EL), lub dolnej granicy najniższej dawki wyznaczającej (BMDL) (w badaniach bezpieczeństwa);
 - m) waga zwierząt narażanych;
 - n) produkcja mleka i jaj (jeżeli dotyczy);
 - o) aktywność właściwa oraz czystość radiochemiczna oznakowanych substancji (w przypadku badań pozostałości);
 - p) pobieranie próbek, wielkość próbki i przechowywanie próbek;
 - q) metody analityczne: pełny opis procedury, w tym przygotowania próbek analitycznych, instrumentów i danych zgodnie z normami, tkanek kontrolnych, tkanek wzbogaconych oraz tkanek zawierających pozostałości; należy przedstawić dane służące do walidacji metody analitycznej, w tym granicę wykrywalności, granicę oznaczalności, liniowość w określonym zakresie stężeń oraz w bliskości tego zakresu, stabilność, dokładność, precyzję i podatność na interferencje;
 - r) surowe dane uzyskane we wszystkich badaniach, włącznie z uzyskanymi w wyniku stosowania metody analitycznej do wyznaczenia pozostałości w jadalnych tkankach lub produktach, metody obliczania.
- I.6. Substancje biologiczne inne niż wskazane w art. 1 ust. 2 lit. a) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 ⁽¹⁾:
- a) podlegają zwykłemu wymogowi najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości, jeżeli substancja biologiczna przypomina substancję chemiczną, gdyż możliwe jest jej wyprodukowanie w drodze syntezy chemicznej, a zatem rodzi podobne obawy co substancje chemiczne i może prowadzić do powstania pozostałości w taki sam sposób, jak substancje chemiczne (np. cytokiny, hormony);
 - b) ocenia się na zasadzie indywidualnej, jeżeli substancja biologiczna nie przypomina substancji chemicznej, gdyż jest bardziej złożona niż pochodzące z syntezy chemicznej substancje farmakologicznie czynne, a zatem może zawierać liczne rodzaje substancji chemicznych, których pozostałościami mogą być zasadniczo komórki, aminokwasy, lipidy, węglowodany, kwasy nukleinowe i produkty ich rozpadu.
- I.7. W przypadku substancji biologicznych nieprzypominających substancji chemicznych wymagane jest złożenie sprawozdania opisującego podstawy naukowe wniosku dotyczącego stwierdzenia konieczności lub braku konieczności przeprowadzenia pełnej oceny najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości, wraz z następującymi informacjami:
- a) charakter substancji biologicznej (np. komórka, tkanka, żywy lub uśmiercony organizm) oraz porównanie z podobnymi substancjami biologicznymi, o których wiadomo, że konsumenci są na nie często narażeni;
 - b) opis mechanizmu działania leżącego u podstaw efektu terapeutycznego substancji oraz informacje na temat siły jego działania, jeżeli takie informacje są dostępne;
 - c) losy substancji w organizmie leczonego zwierzęcia (tj. czy jest biodostępna, czy można się spodziewać pozostałości w towarach żywnościowych);
 - d) wszelkie skutki, jakie substancja może mieć w przewodzie pokarmowym człowieka (czy pozostałości są nieaktywne, czy powodują skutki lokalne);
 - e) dostępność ogólnoustrojowa pozostałości po spożyciu pozostałości przez konsumentów wraz z oszacowaniem najgorszego przypadku narażenia konsumentów.
- Opisane powyżej informacje poddaje się ocenie zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Europejską Agencję Leków („Agencja”) w celu ustalenia, czy istnieje potrzeba przeprowadzenia oceny najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości. Substancje biologiczne, w przypadku których stwierdza się brak konieczności przeprowadzenia takiej oceny, Agencja publikuje na liście takich substancji.

⁽¹⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiające wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniające dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 152 z 16.6.2009, s. 11).

- I.8. Pewne aspekty informacji do przedłożenia na poparcie wniosku dotyczącego najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości substancji stosowanych u rzadkich gatunków lub substancji przeznaczonych do rzadkich zastosowań mogą być ograniczone w porównaniu do wymogów dotyczących substancji nieobjętych tą kategorią. Ocenę należy przeprowadzić zgodnie z wymaganiami dotyczącymi danych przedstawionymi w opracowanych przez Agencję „Wytycznych w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków/na ograniczony rynek” („Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market”) ⁽¹⁾.
- I.9. Ogólne zasady wyznaczania najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości dotyczących substancji biobójczych stosowanych w hodowli zwierząt określone w art. 10 rozporządzenia (WE) nr 470/2009 są takie same, jak w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych.
- II. DOKUMENTACJA DOTYCZĄCA BEZPIECZEŃSTWA
- II.1. W przypadku substancji, które nie były wcześniej stosowane u gatunków zwierząt służących do produkcji żywności, w odniesieniu do oceny najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości wymagany jest pełny pakiet danych dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z opisem zawartym w niniejszej sekcji.
- II.2. Jeżeli dostępne są odpowiednie dane wysokiej jakości pochodzące z literatury fachowej i zawierające opis wszystkich szczegółów badania, możliwe jest oparcie się na tych danych zamiast sporządzania pełnego sprawozdania z badań zleconego przez wnioskodawcę.
- II.3. W przypadku nieprzedstawienia danych dotyczących standardowych punktów końcowych wymagane jest należyte uzasadnienie.
- II.4. **Szczegółowe i krytyczne streszczenie**
- II.4.1. Wymagane jest przedłożenie szczegółowego i krytycznego streszczenia dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa.
- II.4.2. Szczegółowe i krytyczne streszczenie:
- zawiera jasne stanowisko dotyczące adekwatności przedstawionych danych w świetle obecnego stanu wiedzy naukowej;
 - zawiera wprowadzenie opisujące faktyczny lub proponowany schemat stosowania w hodowli zwierząt substancji poddawanej przeglądowi oraz podsumowanie wszelkich innych doświadczeń w stosowaniu tej substancji;
 - uwzględnia podobieństwa opisywanej substancji do innych znanych substancji w stopniu, w jakim mogą być one istotne dla oceny;
 - spełnia wszystkie standardowe wymagania dotyczące danych przewidziane w rozporządzeniu wykonawczym Komisji (UE) 2017/12 ⁽²⁾ oraz zawiera krytyczną ocenę dostępnych badań eksperymentalnych i interpretację ich wyników;
 - zawiera naukowe uzasadnienie pominięcia jakichkolwiek badań opisanych w niniejszej sekcji;
 - zawiera omówienie wymagań dotyczących dodatkowych badań;
 - zawiera opis i wyjaśnienie kluczowych ustaleń poczynionych w ramach każdego z badań. Omówieniu podlegają następujące zagadnienia: wykorzystane gatunki zwierząt, liczba (liczby) wykorzystanych zwierząt, droga (drogi) podania, dawkowanie, długość leczenia, uzyskane narażenie, zależność dawka-odpowiedź, charakter szkodliwego działania (czas jego wystąpienia i czas trwania, zależność od dawki i odwracalność oraz wszelkie różnice związane z gatunkiem lub płcią), znane adekwatne zależności struktura-aktywność oraz adekwatność ustaleń w przypadku konsumentów (ludzi);
 - zawiera uzasadnienie NO(A)EL lub LO(A)EL, lub BMDL zaproponowanych w odniesieniu do każdego z badań;
 - obejmuje podsumowanie i omówienie adekwatnej literatury naukowej, w tym sprawozdań z ocen przeprowadzonych przez inne organy naukowe (takie jak Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), Europejska Agencja Chemikaliów (ECHA) oraz Wspólny Komitet Ekspertów Organizacji Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) ds. Dodatków do Żywności (JECFA)). W przypadku wykorzystania szczegółowych odesłań do opublikowanych pozycji literatury naukowej wszystkie wymagania przewidziane w punkcie I.5 muszą być spełnione w największym możliwym zakresie;

⁽¹⁾ Wymagania dotyczące danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków/na ograniczony rynek (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)

⁽²⁾ Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2017/12 z dnia 6 stycznia 2017 r. w sprawie formy i treści wniosków o określenie maksymalnych limitów pozostałości zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 (Dz.U. L 4 z 7.1.2017, s. 1).

- j) zawiera informacje dotyczące jakości serii substancji badanych wykorzystanych w badaniach bezpieczeństwa. Należy wskazać wszelkie powiązania pomiędzy ustaleniami a jakością badanych substancji lub produktów leczniczych. Jeżeli to konieczne, przedstawia się krytyczną ocenę zanieczyszczeń obecnych w substancji czynnej oraz informacje na temat ich możliwych skutków biologicznych. Omawiane są skutki wszelkich różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między substancją zastosowaną w badaniach bezpieczeństwa a formą, która ma być dopuszczona do obrotu;
 - k) obejmuje omówienie statusu DPL przedstawionych badań;
 - l) obejmuje omówienie możliwych usterek, które wystąpiły podczas przygotowywania i przeprowadzania badań, a także w ich dokumentacji, z odesłaniem do opublikowanych wytycznych Agencji i innych wytycznych. Należy wskazać wszelkie odstępstwa od obowiązujących wytycznych, a wpływ odstępstw powinien być omówiony i uzasadniony naukowo;
 - m) zawiera uwagi na temat wykorzystania zwierząt doświadczalnych w badaniach oraz informację, czy badania zostały przeprowadzone zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE;
 - n) zawiera uzasadnienie wyboru krytycznych wartości NO(A)EL lub BMDL oraz wyznaczenie dopuszczalnego dziennego spożycia, obejmujące uzasadnienie wyboru współczynników niepewności. Jeżeli dopuszczalne dzienne spożycie nie jest zaproponowane lub wybrano alternatywną toksykologiczną wartość referencyjną, należy to szczegółowo uzasadnić.
- II.4.3. Załączniki do szczegółowego i krytycznego streszczenia obejmują:
- a) listę odesłań – listę wszystkich odesłań należy przedstawić zgodnie z międzynarodowo uznawanymi normami. Same odesłania powinny się znaleźć w dokumentacji;
 - b) tabelaryczne sprawozdania z badań – tabelaryczne streszczenia sprawozdań z badań. Dodatkowo do dokumentacji należy załączyć pełen zestaw sprawozdań z badań.

II.5. **Precyzyjna identyfikacja substancji, której dotyczy wniosek**

- II.5.1. Dane muszą potwierdzać, że substancja została precyzyjnie zidentyfikowana i scharakteryzowana. Ma to na celu zapewnienie, by substancja wykorzystana w badaniach bezpieczeństwa odzwierciedlała substancję, która będzie stosowana na rynku.
- II.5.2. Serie wykorzystywane w badaniach bezpieczeństwa muszą być zidentyfikowane. Należy przedstawić odpowiednie specyfikacje, w tym dotyczące czystości (stężenia zanieczyszczeń), stosunku izomerów, enancjomerów, rozpuszczalności oraz wszelkich innych czynników mogących wpływać na działanie substancji.
- II.5.3. Informacje na temat chemicznych i fizykochemicznych właściwości substancji mogą pomóc w identyfikacji lub eliminacji problemów w oparciu o wiedzę na temat znanych właściwości substancji o podobnych właściwościach chemicznych i fizykochemicznych.

II.6. **Farmakologia**

II.6.1. *Farmakodynamika*

- II.6.1.1. Dane pochodzące z badań farmakodynamicznych powinny umożliwiać identyfikację i charakteryzację sposobu/mechanizmu działania leżącego u podstaw zamierzonego efektu terapeutycznego oraz mechanizmów będących przyczyną szkodliwego działania/skutków ubocznych. Badania te powinny być projektowane indywidualnie z uwzględnieniem dostępnych informacji dotyczących prawdopodobnego działania farmakologicznego substancji.
- II.6.1.2. Szczególną uwagę należy zwrócić na efekty farmakodynamiczne substancji, które mogą wystąpić w przypadku dawek niższych niż dawki niezbędne do wywołania skutków toksykologicznych, z uwzględnieniem potrzeby ustalenia farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia.
- II.6.1.3. Badania mające na celu ustalenie farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia identyfikują lub charakteryzują sposób działania, zależność dawka-odpowiedź oraz określają, jeżeli to możliwe, poziom narażenia, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (NOEL), lub najniższą dawkę wyznaczającą (BMDL). Badania te stanowią punkt wyjścia do ustalenia farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia. Jeżeli dostępne są adekwatne dane pochodzące z badań z udziałem ludzi (np. w przypadku substancji używanych wcześniej w leczeniu ludzi), zazwyczaj dane te są najbardziej przydatne z perspektywy ustalenia farmakologicznego poziomu narażenia, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian, lub najniższej dawki wyznaczającej. Należy przestrzegać opublikowanych przez Agencję wytycznych w sprawie ustalania farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Podejście stosowane przy ustalaniu farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Dane na temat efektów farmakodynamicznych substancji:
- umożliwiają identyfikację/charakteryzację sposobu/mechanizmu działania substancji;
 - umożliwiają charakteryzację zależności dawka-odpowiedź w odniesieniu do odpowiednich farmakologicznych punktów końcowych;
 - zapewniają zrozumienie potencjalnych efektów toksycznych substancji w oparciu o wiedzę o znanych efektach innych substancji o podobnych właściwościach farmakodynamicznych;
 - ułatwiają zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw szkodliwego działania zaobserwowanego w badaniach toksykologicznych;
 - zapewniają, w niektórych przypadkach, informacje na temat adekwatności efektów zaobserwowanych u zwierząt doświadczalnych w odniesieniu do ludzi.
- II.6.1.5. Jeżeli nie przedstawiono danych farmakodynamicznych, ich nieobecność powinna być uzasadniona naukowo, a jej wpływ omówiony.
- II.6.1.6. Jeżeli nie wyznaczono farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia, jego brak należy uzasadnić naukowo.
- II.6.2. *Farmakokinetyka*
- II.6.2.1. Badania farmakokinetyczne zapewniają informacje na temat wchłaniania substancji, jej rozmieszczenia i trwałości w tkankach, jej metabolizmu i wydalania. Podstawową drogą podania w badaniach farmakokinetycznych jest droga pokarmowa, jako że jest to droga narażenia konsumentów.
- II.6.2.2. Metabolity powstałe u gatunków zwierząt doświadczalnych należy porównać z metabolitami zaobserwowanymi u zwierząt gatunków docelowych zgodnie z wytycznymi określonymi w ramach Międzynarodowej współpracy w zakresie dostosowania (harmonizacji) wymagań technicznych dla rejestracji produktów weterynaryjnych (VICH) – VICH GL47: *Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: studia porównawcze metabolizmu zwierząt doświadczalnych (VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies)* ⁽¹⁾.
- II.6.2.3. Dane farmakokinetyczne pochodzące z badań na zwierzętach doświadczalnych wykorzystuje się do budowy modelu losów substancji spożytej przez człowieka.
- II.6.2.4. Dane farmakokinetyczne pochodzące z badań na zwierzętach doświadczalnych są również wykorzystywane do ustalenia, czy metabolity, które będą spożywać konsumenci w towarach żywnościowych pochodzenia zwierzęcego, powstają również u zwierząt doświadczalnych wykorzystywanych w badaniach bezpieczeństwa. Jest to niezbędne do ustalenia adekwatności skutków toksykologicznych oraz poziomów NO(A)EL lub BMDL stwierdzonych na podstawie badań toksykologicznych. Jeżeli zwierzęta doświadczalne wytwarzają te same metabolity, co zwierzęta służące do produkcji żywności, należy uznać, że zwierzęta doświadczalne są same z siebie narażone na metabolity, które mogą spożywać ludzie. Powyższe uważa się zazwyczaj za dowód przeprowadzenia adekwatnej oceny bezpieczeństwa metabolitów w ramach badań toksykologicznych. Jeżeli zwierzęta doświadczalne nie produkują metabolitów wytwarzanych przez zwierzęta gatunków docelowych, może wystąpić potrzeba przeprowadzenia badań bezpieczeństwa z wykorzystaniem podstawowego metabolitu lub podstawowych metabolitów wytwarzanych przez zwierzęta gatunków docelowych.
- II.6.2.5. Dane farmakokinetyczne mogą również pomóc w wyjaśnieniu nietypowych wyników uzyskanych w badaniach toksyczności, takich jak pozorny brak zależności dawka-odpowiedź, gdy produkt leczniczy nie jest dobrze wchłaniany.
- II.6.3. *Toksykologia*
- II.6.3.1. *Zasady ogólne*
- II.6.3.1.1. Badania na zwierzętach prowadzi się z wykorzystaniem drogi pokarmowej, ponieważ jest to droga narażenia konsumenta.
- II.6.3.1.2. Badania na zwierzętach prowadzi się u ustalonych ras zwierząt doświadczalnych, w przypadku których dostępne są dane historyczne. Każda substancja jest badana z wykorzystaniem gatunku i rasy zwierząt zapewniających najlepszy model jej skutków u ludzi.

⁽¹⁾ VICH GL47 Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: studia porównawcze metabolizmu zwierząt doświadczalnych (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.1.3. Substancją badaną jest substancja czynna. Niemniej jednak jeżeli pozostałości w żywności pochodzącej od zwierząt poddawanych leczeniu zawierają znaczące ilości metabolitu niewytwarzanego przez gatunki zwierząt doświadczalnych, może być konieczne przeprowadzenie oddzielnej oceny jego toksyczności.
- II.6.3.1.4. Należy przestrzegać wytycznych zawartych w VICH GL33: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: ogólne podejście do prowadzenia badań (VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing)* ⁽¹⁾.
- II.6.3.2. Toksyczność po podaniu jednorazowym, jeżeli dostępne są dane na jej temat
- II.6.3.2.1. Badania ostrej toksyczności można przeprowadzić z innych powodów niż ocena bezpieczeństwa konsumentów (np. w celu dokonania oceny bezpieczeństwa użytkownika danego produktu). Badania te mogą też być opisane w opublikowanej literaturze. Sprawozdania z wszelkich takich badań przedkłada się razem z dokumentacją dotyczącą bezpieczeństwa.
- II.6.3.2.2. Należy przedstawić wszelkie dostępne dane dotyczące ostrej toksyczności, które mogą przyczynić się do utworzenia ogólnego obrazu profilu toksykologicznego substancji, oraz zwrócić uwagę na efekty, których należy poszukiwać w badaniach długoterminowych.
- II.6.3.3. Toksyczność dawki powtórzonej
- II.6.3.3.1. *Badanie toksyczności pokarmowej dawki powtórzonej (po 90 dniach)*
- II.6.3.3.1.1. Dane pochodzące z badań toksyczności pokarmowej dawki powtórzonej (po 90 dniach) należy przedstawiać zarówno w przypadku gatunków gryzoni, jak i ssaków innego rzędu, wraz z uzasadnieniem wyboru gatunku, z uwzględnieniem wszelkiej dostępnej wiedzy na temat metabolizmu substancji u zwierząt i ludzi.
- II.6.3.3.1.2. Dane pochodzące z badań toksyczności pokarmowej dawki powtórzonej:
- umożliwiają dokonanie oceny zmian funkcjonalnych i morfologicznych spowodowanych powtórzoną podawaniem substancji badanej (substancji badanych) oraz stwierdzenie, jak zmiany te są związane z dawką;
 - umożliwiają wyznaczenie NO(A)EL lub LO(A)EL, lub BMDL;
 - umożliwiają dokonanie przemyślanego wyboru dawek na potrzeby badań toksyczności przewlekłej oraz przemyślanego wyboru najbardziej odpowiedniego gatunku do tych badań.
- II.6.3.3.1.3. Obowiązujące wytyczne dotyczące projektu badań toksyczności dawki powtórzonej (po 90 dniach) znaleźć można w VICH GL31: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności dawki powtórzonej (po 90 dniach) (GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing)* ⁽²⁾. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- II.6.3.3.1.4. Brak badań toksyczności pokarmowej dawki powtórzonej (po 90 dniach) u gryzoni lub ssaków innego rzędu należy również uzasadnić naukowo, a wpływ braku takich badań omówić.
- II.6.3.3.2. *Badania toksyczności (przewlekłej) dawki powtórzonej*
- II.6.3.3.2.1. Badanie toksyczności przewlekłej należy przeprowadzić u co najmniej jednego gatunku. Musi to być najbardziej odpowiedni gatunek wybrany na podstawie wszystkich dostępnych danych naukowych, w tym wyników badań 90-dniowych, ze szczerem jako gatunkiem standardowym.
- II.6.3.3.2.2. Dane pochodzące z badań pokarmowej toksyczności przewlekłej umożliwiają:
- dokonanie oceny zmian funkcjonalnych i morfologicznych spowodowanych powtórzoną podawaniem substancji badanej (substancji badanych) oraz stwierdzenie, jak zmiany te są związane z dawką;
 - wyznaczenie NO(A)EL lub LO(A)EL, lub BMDL.

⁽¹⁾ VICH GL33 Badania bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: ogólne podejście do prowadzenia badań (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL31 Badania bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności dawki powtórzonej (po 90 dniach) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.3.2.3. Obowiązujące wytyczne dotyczące projektu badań toksyczności (przewlekłej) dawki powtórzonej znaleźć można w VICH GL37: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności (przewlekłej) dawki powtórzonej (VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing*)⁽¹⁾. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- II.6.3.3.2.4. W przypadku braku badania toksyczności (przewlekłej) dawki powtórzonej, brak ten należy uzasadnić naukowo, a wpływ braku takiego badania omówić.
- II.6.3.4. Tolerancja u gatunków docelowych, jeżeli dostępne są dane na jej temat
- II.6.3.4.1. Dane na temat tolerancji u gatunków docelowych nie są wymagane do przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa konsumentów. Niemniej jeżeli powstały adekwatne dane lub przedstawiono takie dane w opublikowanej literaturze, przedkłada się je w dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa.
- II.6.3.4.2. Należy przedstawić dostępne dane dotyczące tolerancji u gatunków docelowych, które mogą przyczynić się do stworzenia ogólnego obrazu profilu toksykologicznego substancji oraz zwrócić uwagę na efekty, których należy poszukiwać w badaniach toksyczności.
- II.6.3.5. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa
- II.6.3.5.1. *Badanie dotyczące oddziaływania na reprodukcję*
- II.6.3.5.1.1. Ogólne badanie toksyczności reprodukcyjnej przeprowadza się u co najmniej jednego gatunku, ze szcurem jako gatunkiem standardowym. Stosuje się pokarmową drogę podawania.
- II.6.3.5.1.2. Badania dotyczące oddziaływania na reprodukcję mają na celu identyfikację i charakteryzację szkodliwego działania substancji badanej na zdolność reprodukcyjną narażonych osób dorosłych, a także na normalny rozwój ich potomstwa.
- II.6.3.5.1.3. Badania pozwalają ustalić możliwy wpływ na zdolność reprodukcyjną osobników męskich i żeńskich – na przykład na czynność gonad, cykl rujowy, zachowanie kopulacyjne, zapłodnienie, poród, laktację, odsadzenie oraz wzrost i rozwój potomstwa. Ponadto badania te mogą także zapewniać informacje na temat szkodliwych skutków rozwojowych, takich jak teratogeneza.
- II.6.3.5.1.4. Jeżeli dowody sugerują istnienie wpływu na rozwój ośrodkowego układu nerwowego, mogą być wymagane szczególne badania dotyczące tego wpływu, przeprowadzone na przykład w drodze oceny rezultatów innych badań (zob. sekcja II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Dane umożliwiają wyznaczenie NO(A)EL lub LO(A)EL, lub BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Obowiązujące wytyczne dotyczące projektu badań toksyczności reprodukcyjnej znaleźć można w VICH GL22: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności reprodukcyjnej (VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing*)⁽²⁾. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- II.6.3.5.1.7. W przypadku braku badania toksyczności reprodukcyjnej, brak ten należy uzasadnić naukowo, a wpływ braku takiego badania omówić.
- II.6.3.5.2. *Badanie toksyczności rozwojowej*
- II.6.3.5.2.1. Celem badań toksyczności rozwojowej jest wykrycie wszelkiego rodzaju szkodliwego działania wywieranego na ciężarną samicę oraz na rozwój zarodka i płodu w wyniku narażenia, od zagnieżdżenia przez cały okres ciąży. Oddziaływanie tego rodzaju może obejmować wzmogoną toksyczność u ciężarnych samic, śmierć zarodka lub płodu, zaburzony wzrost płodu oraz nieprawidłowości strukturalne i zaburzenia rozwoju płodu.
- II.6.3.5.2.2. Jeżeli w badaniach na szczurze uzyskano wyraźne dowody na istnienie teratogenności, badanie na drugim gatunku nie jest niezbędne z wyjątkiem sytuacji, w której przegląd wszystkich najważniejszych badań wskazuje, że dopuszczalne dzienne spożycie byłoby oparte na badaniu teratogenności u szczurów. Badania na drugim gatunku (zazwyczaj jest to królik) oczekuje się, jeżeli w wyniku badania na szczurze nie uzyskano dowodów na istnienie teratogenności lub równoważnych rezultatów.

(1) VICH GL37 *Badania bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badanie toksyczności (przewlekłej) dawki powtórzonej* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

(2) VICH GL22 *Badania bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności reprodukcyjnej* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.5.2.3. Wytyczne dotyczące podejścia do badań toksyczności rozwojowej znaleźć można w VICH GL32: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności rozwojowej (VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing)* ⁽¹⁾. Wiąże się z tym podejście wielostopniowe, przy czym badania przeprowadza się początkowo na jednym gatunku (szczurze). Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- II.6.3.5.2.4. Badania przeprowadza się z wykorzystaniem pokarmowej drogi podawania.
- II.6.3.5.2.5. Dane umożliwiają wyznaczenie NO(A)EL lub LO(A)EL, lub BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Jeżeli nie przedstawiono badania toksyczności rozwojowej, jego brak należy uzasadnić naukowo, a wpływ braku takiego badania omówić.
- II.6.3.6. Genotoksyczność
- II.6.3.6.1. W większości przypadków badaną substancją jest tylko związek macierzysty. Niemniej w niektórych przypadkach może wystąpić potrzeba oddzielnego zbadania dodatkowo jednego z głównych metabolitów lub większej ich liczby. Jest tak, jeżeli dany główny metabolit wytwarzany przez gatunek docelowy nie jest wytwarzany u gatunku zwierząt doświadczalnych.
- II.6.3.6.2. VICH GL23: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania genotoksyczności (VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing)* ⁽²⁾ to wytyczne, w których określono standardowy zestaw badań zalecanych na potrzeby stwierdzenia potencjalnej genotoksyczności substancji. Standardowy zestaw obejmuje badania mające na celu wykrycie skutków mutagennych, klastogennych i aneugenicznych. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- II.6.3.6.3. Wyniki badań genotoksyczności wykorzystuje się do oceny, czy jest prawdopodobne, że substancja może powodować uszkodzenia genetyczne przekazywane do komórek potomnych wskutek bezpośredniego lub pośredniego oddziaływania na kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA).
- II.6.3.6.4. Narażenie na niektóre substancje genotoksyczne wiąże się z powstawaniem nowotworów. Należy zatem uznać, że wyraźnie pozytywne wyniki uzyskane w badaniach genotoksyczności wskazują na potencjalną rakotwórczość substancji. Ponadto ponieważ mutacje komórek germinalnych wiążą się z chorobami, należy uznać, że wyraźnie pozytywne wyniki uzyskane w badaniach genotoksyczności wskazują na potencjał wywoływania chorób dziedzicznych przez substancję (toksyczność reprodukcyjna).
- II.6.3.6.5. Celowe użycie substancji genotoksycznych, które oddziałują bezpośrednio na DNA, w produktach leczniczych stosowanych u zwierząt służących do produkcji żywności nie jest akceptowane.
- II.6.3.6.6. Wyniki badań genotoksyczności mają wpływ na ocenę, czy potrzebne są dane dotyczące rakotwórczości. Inne czynniki, które uwzględnia się przy ustalaniu potrzeby pozyskania danych dotyczących rakotwórczości, to występowanie odpowiednich struktur o znanych właściwościach toksycznych oraz stwierdzenie w badaniach toksyczności dawki powtórzonej występowania zmian preneoplastycznych.
- II.6.3.6.7. Substancja, która prowadzi bezpośrednio do wyraźnie pozytywnych wyników w badaniach genotoksyczności, może być zaakceptowana do stosowania u zwierząt służących do produkcji żywności jedynie w przypadku dowiedzenia, że wspomniane ustalenia dotyczące genotoksyczności nie są adekwatne w przypadku konsumenta. Częścią takiego materiału dowodowego mogą być wyniki badań rakotwórczości dowodzące braku zmian nowotworowych. Niezbędne są również dane o mechanizmie działania w celu wykazania, że mechanizm leżący u podstaw zaobserwowanej genotoksyczności nie jest adekwatny w przypadku konsumenta.
- II.6.3.6.8. Jeżeli brak jest dostępnych danych umożliwiających wykazanie, że zaobserwowana genotoksyczność nie jest adekwatna w przypadku konsumenta, wyraźnie pozytywne wyniki powinny prowadzić do wniosku, że ustalenie dopuszczalnego dziennego spożycia nie jest możliwe oraz że substancja nie nadaje się do stosowania u gatunków zwierząt służących do produkcji żywności.
- II.6.3.6.9. Wyraźnie negatywne wyniki uzyskane w standardowym zestawie badań genotoksyczności powinny prowadzić do wniosku, że substancja nie jest genotoksyczna.
- II.6.3.6.10. W przypadku uzyskania w badaniach genotoksyczności niejednoznacznych wyników należy rozważyć potrzebę przeprowadzenia dalszych badań w świetle ogólnej wagi dowodów wynikających z dostępnych danych.

⁽¹⁾ VICH GL32 Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania toksyczności rozwojowej (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL23 Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania genotoksyczności (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.6.11. Ogólnie rzecz biorąc, za właściwe uznaje się zbadanie genotoksyczności głównych metabolitów w ramach badań przeprowadzonych z wykorzystaniem substancji macierzystej. Niemniej jeżeli główny metabolit jest wytwarzany u gatunku docelowego, lecz nie u gatunku zwierząt doświadczalnych, sformułowanie wniosku na temat genotoksyczności pozostałości bez dodatkowych danych uzyskanych z wykorzystaniem odnośnego metabolitu może być niemożliwe.
- II.6.3.6.12. Identyfikacja mniejszych metabolitów nie jest w praktyce wymagana.
- II.6.3.6.13. Mniejsze metabolity to te, które występują w stężeniach poniżej 100 µg/kg, lub które stanowią mniej niż 10 % łącznych pozostałości, zgodnie z opisem zawartym w VICH GL46: *Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: badanie metabolizmu mające na celu określenie ilości i charakteru pozostałości (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)* ⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Jeżeli struktura mniejszego metabolitu jest znana lub można postawić hipotezę dotyczącą tej struktury, oraz jeżeli metabolit oddziałuje bezpośrednio na DNA lub przewiduje się takie oddziaływanie, należy zająć się kwestią potencjalnego ryzyka dla konsumentów. Należy przedstawić dowody potwierdzające, że poziom metabolitu jest wystarczająco niski, aby można go było uznać za bezpieczny – tj. poziom ten powinien być wystarczająco niski, by gwarantować, że zwiększone ryzyko powstania nowotworu spowodowane narażeniem konsumenta na substancję będzie niższe niż 1 do 10⁶. Powyższe osiąga się, wykorzystując szczegółowe dane chemiczne lub – w przypadku niedostępności takich danych – wykorzystując koncepcję wartości progowej zagrożenia toksykologicznego („TTC”), która umożliwia kwantyfikację ryzyka związanego z określonym narażeniem na substancję. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących podejścia opartego na TTC opublikowanych przez EFSA oraz WHO ⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Podobnie, jeżeli istnieją obawy, że mniejszy metabolit obecny w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego jest dalej metabolizowany w organizmie konsumenta, wskutek czego powstaje substancja reagująca z DNA, przedstawia się dowody, że poziom narażenia konsumenta jest wystarczająco niski, by uznać go za praktycznie bezpieczny.
- II.6.3.6.16. Poziom pozostałości każdej z tych substancji (potencjalnie genotoksycznych mniejszych metabolitów wytwarzanych w organizmie zwierzęcia docelowego lub konsumenta) obecny w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego prowadzi do narażenia konsumenta mniejszego niż TTC we wszystkich punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia. Ponieważ nie można wykluczyć możliwości narażenia przed okresem karencji, a także w świetle poważnych skutków bezprogowych, nie wystarczy wykazać zanikania pozostałości do poziomów zgodnych z TTC w punkcie czasowym, w którym pozostałości spadają poniżej zaproponowanych najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości.
- II.6.3.6.17. Jeżeli więcej niż jeden mniejszy metabolit reaguje z DNA, w przypadku braku przeciwnych dowodów zakłada się, że wszystkie substancje reagujące z DNA charakteryzują się tym samym sposobem działania. W związku z tym z TTC porównuje się łączny poziom substancji reagujących z DNA (sumowanie dawek).
- II.6.3.6.18. W przypadku substancji i metabolitów, które mogą powodować choroby nowotworowe za sprawą mechanizmów innych niż bezpośrednie oddziaływanie na DNA, można założyć progowe mechanizmy działania. Jeżeli substancje tego rodzaju mają być używane w weterynaryjnych produktach leczniczych u zwierząt służących do produkcji żywności, należy wyznaczyć poziom NO(A)EL lub BMDL w odniesieniu do właściwych skutków w odpowiednio uzasadnionych badaniach.
- II.6.3.7. Rakotwórczość
- II.6.3.7.1. Kryteria doboru substancji do badania działania rakotwórczego
- II.6.3.7.1.1. VICH GL28: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania działania rakotwórczego (VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing)* ⁽³⁾ to obowiązujące wytyczne dotyczące czynników, które należy uwzględnić przy ustalaniu potrzeby przeprowadzenia badania działania rakotwórczego, oraz dotyczące przeprowadzania takiego badania. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.

⁽¹⁾ VICH GL46 *Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: badanie metabolizmu mające na celu określenie ilości i charakteru pozostałości* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ Przegląd podejścia opartego na wartości progowej zagrożenia toksykologicznego (TTC) oraz opracowanie nowego drzewa decyzyjnego TTC (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efs.2016.EN-1006/epdf>).

⁽³⁾ VICH GL28 *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: badania działania rakotwórczego* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.7.1.2. Jeżeli przeprowadzenie badania działania rakotwórczego uznaje się za właściwe, standardowym wymaganiem jest przeprowadzenie dwuletniego badania na szczurach oraz 18-miesięcznego badania na myszach. Jeżeli istnieje odpowiednie uzasadnienie, dopuszcza się wykorzystanie danych z badań przeprowadzonych na tylko jednym gatunku gryzoni.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksyczne substancje rakotwórcze nie są dopuszczane do stosowania u zwierząt służących do produkcji żywności.
- II.6.3.7.1.4. Substancja, która prowadzi do pozytywnych wyników w badaniach działania rakotwórczego, może być dopuszczona do stosowania u zwierząt służących do produkcji żywności tylko wówczas, gdy wykazano, że dane dotyczące rakotwórczości nie mają znaczenia w odniesieniu do konsumenta (na przykład jeżeli wiadomo, że dany rodzaj zaobserwowanego nowotworu nie występuje u ludzi) lub wykazano, że rakotwórczość jest wynikiem progowego mechanizmu działania. W tym ostatnim przypadku wyznacza się poziom NO(A)EL lub BMDL w odniesieniu do rakotwórczości.
- II.6.3.7.1.5. Jeżeli nie przeprowadza się badania działania rakotwórczego, brak takich danych należy uzasadnić naukowo, a wpływ ich braku omówić.
- II.6.4. *Inne wymogi*
- II.6.4.1. *Zasady ogólne*
- II.6.4.1.1. W każdym indywidualnym przypadku należy ustalić, czy istnieje potrzeba pozyskania danych dotyczących bezpieczeństwa w związku z innymi możliwymi skutkami. W wytycznych VICH GL33 omówiono potrzebę przeprowadzenia dodatkowych badań.
- II.6.4.1.2. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, rozważając potrzebę pozyskania takich danych, obejmują:
- a) strukturę substancji i jej podobieństwo do substancji o znanych skutkach toksykologicznych;
 - b) klasę substancji i znane właściwości toksykologiczne innych substancji tej klasy;
 - c) sposób działania substancji;
 - d) wszelkie zaobserwowane w standardowych badaniach toksyczności skutki, które uzasadniają dalsze badania (np. immunotoksyczność, neurotoksyczność, zaburzenie działania układu hormonalnego);
 - e) istnienie opublikowanej literatury prezentującej odpowiednie ustalenia, w tym literatury dotyczącej skutków obserwowanych u ludzi narażonych na substancję.
- II.6.4.2. *Badania specjalne (np. immunotoksyczności, neurotoksyczności);*
- II.6.4.2.1. *Immunotoksyczność*
- II.6.4.2.1.1. Jeżeli odnośne skutki obserwowane są w badaniach toksyczności dawki powtórzonej lub innych badaniach toksyczności (np. zmiany w wadze lub obrazie histologicznym organów limfatycznych oraz zmiany komórkowości tkanek limfatycznych, szpiku kostnego lub obwodowych leukocytów), konieczne może być dodatkowe badanie funkcjonalne. Prowadzący badania uzasadnia charakter wszelkich dodatkowych badań z uwzględnieniem obserwacji poczynionych w innych badaniach toksyczności.
- II.6.4.2.1.2. W przypadku niektórych klas substancji (takich jak antybiotyki beta-laktamowe), o których wiadomo, że wywołują reakcje nadwrażliwości (alergiczne) u wrażliwych osób, przedstawia się dane dotyczące poziomów narażenia związanych z reakcjami nadwrażliwości.
- II.6.4.2.1.3. Należy przedstawić szczegółowe dane pochodzące ze wszystkich badań immunologicznych przeprowadzonych z wykorzystaniem substancji w ramach dowolnego aspektu oceny (np. analizy działania uczulającego przeprowadzone na potrzeby badań bezpieczeństwa użytkownika lub badania skuteczności w odniesieniu do substancji immunomodulujących). Należy również przedstawić wszelkie sprawozdania dotyczące szkodliwego działania u ludzi.
- II.6.4.2.1.4. Dane pochodzące z takich badań uwzględnia się przy ustalaniu toksykologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia lub innego ograniczenia.
- II.6.4.2.2. *Neurotoksyczność, neurotoksyczność rozwojowa, opóźniona neurotoksyczność*
- II.6.4.2.2.1. Badanie neurotoksyczności jest wymagane, jeżeli badanie toksyczności dawki powtórzonej sugeruje występowanie potencjalnego problemu w tym zakresie.

- II.6.4.2.2.2. Substancje, w przypadku których w innych analizach toksykologicznych stwierdzono, że wywołują zmiany histologiczne, biofizyczne lub biochemiczne w układzie nerwowym lub powodują zmiany neurobehavioralne, również bada się pod kątem neurotoksyczności. Właściwości fizykochemiczne, informacje na temat zależności struktura-aktywność i stwierdzone szkodliwe działanie u człowieka mogą stanowić dalsze wskazanie do przeprowadzenia testów neurotoksyczności.
- II.6.4.2.2.3. Badania neurotoksyczności przeprowadza się z wykorzystaniem pokarmowej drogi podawania oraz zgodnie z poradami zawartymi w Wytycznych Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) dotyczących badania substancji chemicznych – Wytyczna dotycząca badań nr 424 (1) na temat metodologii stosowanej w badaniach neurotoksyczności przeprowadzanych na gryzoniach. Badania te można przeprowadzić niezależnie lub włączyć je do innych badań toksyczności dawki powtórzonej.
- II.6.4.2.2.4. Chociaż w Wytycznej OECD dotyczącej badań nr 424 nie odniesiono się konkretnie do skutków działania acetylocholinoesterazy, ten punkt końcowy uwzględnia się we wszystkich badaniach toksyczności dawki powtórzonej dotyczących substancji, o których wiadomo lub co do których podejrzewa się, że wykazują takie działanie (na przykład związków fosforoorganicznych lub karbaminianów). Badanie inhibicji cholinesterazy obejmuje co najmniej pomiary tkanki mózgowej oraz pomiary erytrocytów.
- II.6.4.2.2.5. Jeżeli wykazano, że dana substancja powoduje neuropatologię lub neurotoksyczność u osób dorosłych, lub wywołuje innego rodzaju toksyczność dotyczącą układu nerwowego na etapie rozwoju, konieczne może się okazać przeprowadzenie badań neurotoksyczności rozwojowej. W takiej sytuacji postępuje się zgodnie z Wytyczną OECD dotyczącą badań nr 426 (2) na temat metodologii stosowanej w badaniach neurotoksyczności rozwojowej. W rozszerzonym badaniu szkodliwego wpływu na rozrodczość na jednym pokoleniu (Wytyczna OECD dotycząca badań nr 443 (3)) przewidziano również badanie toksyczności reprodukcyjnej.
- II.6.4.2.2.6. Związki fosforoorganiczne bada się pod kątem opóźnionej neurotoksyczności w analizie przeprowadzanej na kurach, obejmującej pomiar poziomu esterazy neuropatycznej (NTE) w tkance mózgowej. Należy uwzględnić zarówno jednorazowe narażenie (Wytyczna OECD dotycząca badań nr 418 (4)), jak i powtarzane narażenie (Wytyczna OECD dotycząca badań nr 419 (5)). Podczas gdy badania toksyczności po podaniu jednorazowym przeprowadzone zgodnie z Wytyczną OECD dotyczącą badań nr 418 umożliwiają co najwyżej identyfikację skutków opóźnionej neurotoksyczności, badania toksyczności dawki powtórzonej (Wytyczna OECD dotycząca badań nr 419) umożliwiają wyznaczenie poziomu NO(A)EL lub BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Badania neurotoksyczności umożliwiają wyznaczenie poziomów NO(A)EL lub LO(A)EL, lub BMDL, które uwzględnia się przy określaniu toksykologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia lub innego ograniczenia.
- II.6.4.3. Mikrobiologiczne właściwości pozostałości
- II.6.4.3.1. *Potencjalny wpływ na florę jelitową człowieka*
- II.6.4.3.1.1. W przypadku substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym skutki przeciwdrobnoustrojowe dotyczące flory jelitowej człowieka mogą wystąpić po podaniu dawek niższych niż te, w przypadku których zaobserwowano toksyczność w badaniach toksyczności. W odniesieniu do tego rodzaju substancji mikrobiologiczne dopuszczalne dzienne spożycie ustala się zgodnie z VICH GL36: *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: ogólne podejście do ustalania mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia* (VICH GL36: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI*) (6).
- II.6.4.3.1.2. Otrzymane dane wykorzystuje się do ustalenia mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia.
- II.6.4.3.1.3. Zagrożenia związane z pozostałościami należy wyraźnie odróżnić od potencjalnego zagrożenia zdrowia publicznego związanego ze spożyciem produktów spożywczych pochodzenia zwierzęcego zawierających bakterie odporne na środki przeciwdrobnoustrojowe wyselekcjonowane w wyniku leczenia przeciwdrobnoustrojowego.

(1) Wytyczna OECD dotycząca badań nr 424: Badanie neurotoksyczności na gryzoniach (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

(2) Wytyczna OECD dotycząca badań nr 426: Badanie neurotoksyczności rozwojowej (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

(3) Wytyczna OECD dotycząca badań nr 443: Rozszerzone badanie szkodliwego wpływu na rozrodczość na jednym pokoleniu (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).

(4) Wytyczna OECD dotycząca badań nr 418: Opóźniona neurotoksyczność związków fosforoorganicznych po narażeniu krótkoterminowym (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).

(5) Wytyczna OECD dotycząca badań nr 419: Opóźniona neurotoksyczność związków fosforoorganicznych: 28-dniowe badanie toksyczności dawki powtórzonej (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en).

(6) VICH GL36 *Badania mające na celu ocenę bezpieczeństwa pozostałości leków weterynaryjnych w żywności spożywanej przez ludzi: Ogólne podejście do ustalania mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.4.3.1.4. Jak opisano w VICH GL36, na potrzeby ustalenia mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia bierze się pod uwagę dwa następujące krytyczne punkty końcowe:
- naruszenie bariery chroniącej przed kolonizacją – pierwszy krytyczny punkt końcowy umożliwia odpowiedź na pytanie, czy spożycie pozostałości substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego stwarza zagrożenie dla zdrowia ludzi wynikające z naruszenia funkcji bariery chroniącej przed kolonizacją, spełnianej przez normalną florę jelitową;
 - wzrost populacji bakterii opornych na środki przeciwdrobnoustrojowe – drugi krytyczny punkt końcowy umożliwia odpowiedź na pytanie, czy spożycie pozostałości substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym stwarza zagrożenie dla zdrowia ludzi wynikające ze wzrostu populacji opornych bakterii ze względu na nabycie oporności przez wcześniej wrażliwe bakterie lub względny wzrost liczebności mniej wrażliwych organizmów.
- II.6.4.3.1.5. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- II.6.4.3.1.6. Jeżeli nie przeprowadza się badania skutków dla flory jelitowej człowieka, brak takich danych należy uzasadnić naukowo, a wpływ ich braku omówić.
- II.6.4.4. Obserwacje u ludzi
- II.6.4.4.1. Należy przedstawić wszelkie dostępne dane dotyczące skutków zdrowotnych zaobserwowanych u ludzi po narażeniu na substancję. Dane te mogą być związane z zamierzonym narażeniem ludzi (np. kiedy substancja jest stosowana w medycynie) lub z narażeniem niezamierzonym (np. sprawozdania dotyczące narażenia zawodowego). Dane tego rodzaju mogą dotyczyć ustaleń epidemiologicznych, farmakologicznych, toksykologicznych lub klinicznych.
- II.6.4.4.2. Dane dotyczące narażenia ludzi mogą stanowić cenne informacje dodatkowe, uzupełniające ogólny profil toksykologiczny substancji, a także zawierać informacje na temat porównania wrażliwości ludzi i zwierząt, nawet jeżeli nie mogą posłużyć do ustalenia dopuszczalnego dziennego spożycia. W niektórych przypadkach dane tego rodzaju można wykorzystać do wsparcia argumentacji dotyczącej adekwatności (lub braku adekwatności) pewnych ustaleń poczynionych w ramach badań na zwierzętach doświadczalnych.
- II.6.5. *Ustalenia innych unijnych lub międzynarodowych organów naukowych*
- II.6.5.1. Jeżeli inne unijne lub międzynarodowe organy naukowe, takie jak EFSA, ECHA, JECFA i wspólne posiedzenia ekspertów FAO/WHO ds. pozostałości pestycydów („JMPR”), przeprowadziły stosowne oceny bezpieczeństwa substancji, informuje się o tym wraz z przedstawieniem wniosków z tych ocen.
- II.6.6. *Wyznaczanie dopuszczalnego dziennego spożycia lub innego ograniczenia*
- II.6.6.1. Wyznaczenie dopuszczalnego dziennego spożycia
- Zasadniczo dopuszczalne dzienne spożycie ustala się na podstawie danych farmakologicznych, toksykologicznych lub mikrobiologicznych. Niemniej jeżeli dostępne są odpowiednie dane uzyskane w wyniku badań na ludziach, można je wykorzystać do tego celu.
- II.6.6.1.1. *Wyznaczanie toksykologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia*
- II.6.6.1.1.1. Toksykologiczne dopuszczalne dzienne spożycie określa się, dzieląc wybrany toksykologiczny poziom NO(A)EL/BMDL przez współczynnik niepewności, aby uwzględnić możliwe różnice międzygatunkowe (tj. różnice we wrażliwości ludzi i zwierząt doświadczalnych) oraz wewnątrzgatunkowe (tj. różnice we wrażliwości w obrębie ludzkiej populacji). W razie potrzeby współczynnik niepewności można skorygować w celu uwzględnienia niepewności innego rodzaju (zob. poniżej).
- II.6.6.1.1.2. Do wyznaczania toksykologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia stosuje się następujący wzór:
- $$\text{dopuszczalne dzienne spożycie (mg/kg masy ciała/dzień)} = \text{poziom NOAEL lub BMDL (mg/kg masy ciała/dzień)} \text{ podzielony przez współczynnik niepewności}$$
- II.6.6.1.1.3. Wybór poziomu NO(A)EL lub BMDL oraz współczynnika niepewności należy uzasadnić.
- II.6.6.1.1.4. O ile nie jest uzasadnione inne postępowanie, toksykologiczne dopuszczalne dzienne spożycie wyznacza się na podstawie najniższej wartości poziomu NO(A)EL lub BMDL zaobserwowanego u najbardziej wrażliwego gatunku w badaniach toksykologicznych. W pewnych okolicznościach możliwe jest przedstawienie uzasadnienia na rzecz wykorzystania alternatywnego punktu wyjścia (na przykład jeżeli z istniejących danych wynika, że zaobserwowane skutki dotyczące poziomu LO(A)EL u najbardziej wrażliwych gatunków nie są istotne dla ludzi).

- II.6.6.1.1.5. W przypadku stosowania podejścia opartego na dawce wyznaczającej (BMD) w charakterze punktu wyjścia do wyznaczenia dopuszczalnego dziennego spożycia wykorzystuje się BMDL. W większość przypadków nie oczekuje się, że wybór decydującego punktu końcowego ulegnie zmianie w przypadku stosowania podejścia opartego na BMDL zamiast NO(A)EL, jako że w obu sytuacjach bierze się pod uwagę te same względy biologiczne.
- II.6.6.1.1.6. Przy wyborze wartości domyślnych dla wielkości odpowiedzi, na podstawie której wyznaczany jest poziom BMDL (tj. odpowiedzi wyznaczającej), odnośnie do wyboru zalecanych modeli dawka-odpowiedź oraz odnośnie do przedstawiania wyników analizy dawki wyznaczającej należy uwzględnić wytyczne zawarte w opinii naukowej EFSA dotyczącej zastosowania podejścia opartego na dawce wyznaczającej w ocenie ryzyka ⁽¹⁾.
- II.6.6.1.1.7. Domyślne założenie dotyczące współczynników niepewności brzmi, że ludzie mogą być do 10 razy bardziej wrażliwi niż gatunek zwierząt doświadczalnych oraz że różnica we wrażliwości w obrębie ludzkiej populacji może być dziesięciokrotna. Przyjmując zatem, że dostępne są odpowiednie badania, stosuje się zazwyczaj współczynnik niepewności o wartości 100.
- II.6.6.1.1.8. Jeżeli wyniki badań na zwierzętach wskazują, że przy dawkach niepowodujących toksyczności matczynej występują skutki teratogeniczne, do ustalania poziomu NO(A)EL lub BMDL związanego z teratogenicznością stosuje się współczynnik niepewności o wartości do 1 000. W przypadku niegenotoksycznych substancji rakotwórczych o działaniu progowym można zastosować współczynnik niepewności o wartości do 1 000, w zależności od odnośnego mechanizmu.
- II.6.6.1.1.9. Może się zdarzyć, że najczulsze punkty końcowe zaobserwuje się u gatunków lub w przypadku badania, w którym wszystkie grupy dawkowe powodują znaczące skutki w porównaniu z grupą kontrolną. W przypadkach tego rodzaju do ustalenia punktu wyjścia, na podstawie którego wyznacza się dopuszczalne dzienne spożycie, zaleca się podejście oparte na najniższej dawce wyznaczającej. Ewentualnie, jeżeli skutek zaobserwowany przy najniższej dawce stanowi wystarczająco małą odpowiedź, możliwe jest wyznaczenie dopuszczalnego dziennego spożycia na podstawie tak uzyskanego LO(A)EL. W tej sytuacji stosuje się dodatkowy współczynnik niepewności o wartości od 2 do 5, aby uwzględnić fakt, że punkt odniesienia LO(A)EL znajduje się powyżej „prawdziwego” progu, w nieznanym odległości od niego.
- II.6.6.1.1.10. Wybór współczynników niepewności wykorzystywanych do wyznaczenia dopuszczalnego dziennego spożycia nie zależy od tego, czy za punkt wyjścia przyjęto NO(A)EL czy BMDL.
- II.6.6.1.1.11. Jeżeli dopuszczalne dzienne spożycie ma być wyznaczone na podstawie danych uzyskanych w wyniku badań na ludziach, współczynnik niepewności umożliwiający ekstrapolację ze zwierząt na ludzi nie jest stosowany. Dlatego, stosując dobrej jakości dane uzyskane w wyniku badań na ludziach do wyznaczenia dopuszczalnego dziennego spożycia, właściwym postępowaniem jest stosowanie współczynnika niepewności o wartości 10, aby uwzględnić zmienność indywidualnych odpowiedzi pomiędzy ludźmi.
- II.6.6.1.1.12. Udoskonalenie standardowego podejścia stosowanego przy wybieraniu współczynników niepewności jest dopuszczalne w przypadku przedstawienia odpowiedniego uzasadnienia. Na przykład zastosowanie współczynników niepewności związanych ze szlakiem (metabolicznym) może pomóc w udoskonaleniu standardowego współczynnika niepewności stosowanego w celu uwzględnienia zmienności osobniczej (wewnątrzgatunkowej).
- II.6.6.1.1.13. W indywidualnych przypadkach możliwe jest dalsze udoskonalenie międzygatunkowych i wewnątrzgatunkowych dziesięciokrotnych współczynników niepewności, jeżeli dane toksykokinetyczne i toksykodynamiczne przemawiają za takimi współczynnikami korygującymi.
- II.6.6.1.1.14. Na potrzeby łączenia współczynników niepewności właściwe może być zastosowanie podejść probabilistycznych.
- II.6.6.1.1.15. Stosowanie takich podejść oraz innych podejść do udoskonalenia standardowych współczynników niepewności należy poprzeć pełnym uzasadnieniem.
- II.6.6.1.1.16. Biorąc pod uwagę wcześniejsze rozważania, wartość zastosowanego współczynnika niepewności zwykle mieści się w przedziale od 10 do 1 000. Można rozważyć inne wartości pod warunkiem przedstawienia odpowiedniego uzasadnienia.
- II.6.6.1.2. *Wyznaczanie farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia*
- II.6.6.1.2.1. Wartości farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia nie wyznacza się dla wszystkich substancji farmakologicznie czynnych, ponieważ odpowiednie farmakologiczne punkty końcowe mogą być włączone do badań toksykologicznych. W takich przypadkach może się okazać, że oddzielne wartości toksykologicznego i farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia nie są potrzebne.

⁽¹⁾ 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. Przy ustalaniu potrzeby wyznaczenia farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia należy przestrzegać wytycznych Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych dotyczących podejścia stosowanego do wyznaczania farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia ⁽¹⁾. Jeżeli farmakologiczne dopuszczalne dzienne spożycie nie jest wyznaczane, należy przedstawić uzasadnienie jego braku.
- II.6.6.1.2.3. Jeżeli występuje potrzeba wyznaczenia farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia, podejście stosowane przy jego wyznaczaniu musi być analogiczne do podejścia opisanego powyżej w sekcji II.6.6.1.1, stosowanego do wyznaczania toksykologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia. Jedyna różnica polega na tym, że punkt wyjścia stosowany do wyznaczenia farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia jest najniższą z wartości NOEL lub BMDL zaobserwowanych u najbardziej wrażliwego gatunku podczas badań farmakologicznych.
- II.6.6.1.3. *Wyznaczanie mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia*
- II.6.6.1.3.1. Jak opisano w sekcji II.6.4.3, mikrobiologiczne dopuszczalne dzienne spożycie wyznacza się w odniesieniu do substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Obowiązujące metody stosowane do wyznaczenia mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia opisano szczegółowo w wytycznych VICH GL 36.
- II.6.6.1.4. *Ogólne dopuszczalne dzienne spożycie*
- Po odpowiednim wyznaczeniu oddzielnie farmakologicznego, toksykologicznego i mikrobiologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia przyjmuje się ogólne dopuszczalne dzienne spożycie (tj. dopuszczalne dzienne spożycie stosowane w ocenie ryzyka oraz przy wyznaczaniu najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości) w wartości najniższego z wymienionych.
- II.6.6.1.5. *Substancje o działaniu bezprogowym*
- W przypadku substancji, które mogą wywoływać skutki bezprogowe, takich jak genotoksyczne substancje rakotwórcze, wyznaczenie NO(A)EL lub BMDL nie jest możliwe ze względu na niepewność związaną z ustaleniem progu wspomnianych skutków. Wyznaczenie dopuszczalnego dziennego spożycia w odniesieniu do tych substancji nie jest możliwe.
- II.6.6.2. *Alternatywy względem dopuszczalnego dziennego spożycia*
- W przypadku niektórych substancji wyznaczenie dopuszczalnego dziennego spożycia może być niemożliwe lub pozbawione znaczenia. W sytuacjach tego rodzaju można stosować alternatywy.
- II.6.6.2.1. *Substancje, w przypadku których wyznaczono zalecany poziom spożycia*
- II.6.6.2.1.1. W przypadku większości minerałów i pierwiastków śladowych istnieje naturalny poziom odniesienia występujący w obszarach ludzkiego ciała, wynikający z przyswajania tych minerałów i pierwiastków śladowych z żywności oraz innych źródeł środowiskowych, a także procesów homeostazy i akumulacji związanych z poszczególnymi pierwiastkami. Ważną kwestią jest rozróżnienie niezbędnych pierwiastków śladowych, w odniesieniu do których istnieje zarówno minimalna dzienna dawka żywieniowa, jak i dopuszczalne spożycie, oraz pierwiastków innych niż niezbędne, które uważa się za niepożądane lub nawet toksyczne dla ludzi.
- II.6.6.2.1.2. Podejście oparte na dopuszczalnym dziennym spożyciu nie jest adekwatne w przypadku oceny związanej z niezbędnymi pierwiastkami, jako że związane z nimi skutki mogą występować przy bardzo niskich poziomach narażenia, odpowiadających ich niedoborowi. Zalecane poziomy spożycia w odniesieniu do większości minerałów i pierwiastków śladowych określiły odpowiednie organy naukowe (np. UE/EFSA, WHO). Szacunkowe poziomy dziennego narażenia w wyniku spożycia można w przypadku pierwiastków niezbędnych porównać z odpowiednimi wartościami referencyjnymi, takimi jak zalecane dzienne spożycie (RDI), referencyjne wartości żywieniowe (DRV, wcześniej: zalecane dzienne spożycie (RDA), tolerowane dzienne pobranie (TDI) lub tolerowane tygodniowe pobranie (TWI), a także tymczasowe tolerowane tygodniowe pobranie (PTWI). Wspomniane wartości można stosować w ocenie ryzyka w analogiczny sposób, jak dopuszczalne dzienne spożycie. Narażenie łączne wynikające z pozostałości związanych z leczeniem oraz narażenie ze źródeł żywieniowych i naturalnych nie może przekroczyć odpowiednich wartości referencyjnych.
- II.6.6.2.1.3. Podejście to może być odpowiednie w przypadku minerałów, pierwiastków, witamin i innych naturalnych składników żywności, dla których ustalono stosowne zalecane poziomy spożycia.

⁽¹⁾ Podejście stosowane przy ustalaniu farmakologicznego dopuszczalnego dziennego spożycia (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.6.2.2. *Substancje, dla których zalecane poziomy spożycia nie zostały ustalone, na które konsumenci są narażeni za pośrednictwem produktów spożywczych lub innych źródeł*
- II.6.6.2.2.1. Jeżeli narażenie konsumenta na pozostałości substancji czynnej w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego jest znikome lub bardzo niskie w porównaniu z poziomem narażenia, które występuje ze względu na obecność danego materiału w środowisku lub w towarach (w szczególności produktach spożywczych), można wówczas dowodzić, że wpływ (w aspekcie narażenia konsumenta na pozostałości) proponowanego zastosowania weterynaryjnych produktów leczniczych jest znikomy, a wyznaczenie dopuszczalnego dziennego spożycia nie jest konieczne. Należy przedstawić oszacowanie najgorszego przypadku poziomu pozostałości, które mogą wystąpić w wyniku proponowanego zastosowania substancji, a także oszacowanie wynikającego z niego narażenia konsumenta. Oszacowania te porównuje się ze znanym poziomem narażenia z innych źródeł. Podejście to może być szczególnie adekwatne w przypadku ziołowych produktów leczniczych i ekstraktów roślinnych, a także naturalnych kwasów organicznych (np. kwasu szczawiowego).
- II.6.6.2.2.2. Skład chemiczny produktów ziołowych/z warzyw (w tym ekstraktów) jest zazwyczaj złożony i może się różnić od składu pozostałości w towarach żywnościowych pochodzących z leczonych zwierząt. Ze względu na złożoność materiału rodzicielskiego identyfikacja związanych z nim pozostałości może być niepraktyczna lub nawet niemożliwa. W przypadku substancji tego rodzaju odpowiednie może być podejście alternatywne względem standardowego podejścia opartego na dopuszczalnym dziennym spożyciu.
- II.6.6.2.2.3. Ważną sprawą przy stosowaniu tego podejścia jest wykluczenie wszelkiej możliwości skutków bezprogowych, takich jak genotoksyczność.
- II.6.6.2.3. *Endogenne substancje farmakologicznie czynne*
- II.6.6.2.3.1. Jeżeli substancja farmakologicznie czynna jest tożsama z cząsteczką pochodzenia endogennego, możliwe jest wykazanie, że poziom narażenia konsumenta wynikający z pozostałości w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego jest nieznaczący w porównaniu z poziomem narażenia człowieka na substancję endogenną.
- II.6.6.2.3.2. Można oczekiwać, że narażenie człowieka na takie substancje będzie mieć zarówno źródła egzogenne (pozostałości związane z leczeniem oraz naturalne poziomy w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego), jak i endogenne (fizjologiczne). Ocenę ryzyka dotyczącą pozostałości komplikuje trudność w przeprowadzeniu oceny prawdopodobnej odpowiedzi na spożycie niskich poziomów substancji egzogennych w sytuacji, w których ludzie są ciągle narażeni na względnie wysokie i podlegające wahaniom poziomy substancji pochodzenia endogennego i skutki zmiennych poziomów spożycia. Dodatkowo w przypadku wielu substancji czynnych (takich jak hormony, kortykosterydy) narażenie egzogenne może prowadzić do regulacji produkcji endogennej, która z kolei może zmienić poziomy hormonów endogennych oraz ogólną odpowiedź. Sytuacja ta komplikuje interpretację konwencjonalnych badań toksykologicznych oraz wyznaczanie dopuszczalnego dziennego spożycia. Dodatkowo ekstrapolacja wyników uzyskanych u zwierząt doświadczalnych na sytuację ludzi może być trudna ze względu na złożone, specyficzne różnice w mechanizmach regulacji biochemicznej/farmakodynamicznej.
- II.6.6.2.3.3. Narażenie konsumenta na pozostałości można oszacować, porównując związane z leczeniem nadmierne spożycie pozostałości w produktach spożywczych ze spożyciem danej substancji w produktach pochodzących od zwierząt nieleczonych (poziomy naturalnego tła). Wyniki można też następnie porównać z dzienną endogenną produkcją substancji u człowieka. Należy omówić możliwe różnice (analogie) pomiędzy gatunkami.
- II.6.6.2.3.4. Podejście to może być odpowiednie w przypadku hormonów i innych substancji pochodzenia endogennego.
- II.6.6.2.4. *Substancje o zerowej biodostępności*
- II.6.6.2.4.1. W przypadku substancji, które nie są wchłaniane po przyjęciu doustnym, ekspozycja ogólnoustrojowa jest znikoma (lub nawet jej brak). Wyznaczenie konwencjonalnych poziomów NO(A)EL lub BMDL dotyczących drogi pokarmowej oraz dopuszczalnego dziennego spożycia w odniesieniu do tych substancji nie jest możliwe. Ocena ryzyka dotycząca tego rodzaju substancji opiera się zazwyczaj na wykazaniu braku biodostępności przez drogę pokarmową przy użyciu odpowiednich modeli lub, jeżeli jest to stosowne, na wykazaniu, że w warunkach żołądkowych substancja ulega rozkładowi lub inaktywacji (co często można wykazać przy użyciu modeli in-vitro). Dodatkowo należy uwzględnić możliwy lokalny wpływ takich substancji na układ żołądkowo-jelitowy (w tym skutki mikrobiologiczne dotyczące bariery chroniącej przed kolonizacją).

III. DOKUMENTACJA POZOSTAŁOŚCI

III.1. Zasadniczo wymagany jest komplet danych dotyczących pozostałości. W przypadku nieprzedstawienia danych dotyczących standardowych punktów końcowych, ich brak należy szczegółowo uzasadnić.

III.2. **Szczegółowe i krytyczne streszczenie**

III.2.1. Do wszystkich wniosków dołącza się szczegółowe i krytyczne streszczenie.

III.2.2. Szczegółowe i krytyczne streszczenie:

- a) zawiera jasne stanowisko dotyczące adekwatności przedstawionych danych w świetle obecnego stanu wiedzy naukowej;
 - b) zawiera wprowadzenie opisujące faktyczny lub proponowany schemat stosowania w hodowli zwierząt substancji poddawanej przeglądowi oraz podsumowanie wszelkich innych doświadczeń w stosowaniu tej substancji;
 - c) uwzględnia podobieństwa opisywanej substancji do innych znanych substancji w stopniu, w jakim mogą być one istotne dla oceny;
 - d) spełnia wszystkie standardowe wymagania dotyczące danych przewidziane w rozporządzeniu wykonawczym (UE) 2017/12 oraz zawiera krytyczną ocenę dostępnych badań eksperymentalnych i interpretację ich wyników;
 - e) zawiera naukowe uzasadnienie pominięcia wszelkich standardowych badań;
 - f) zawiera opis i wyjaśnienie kluczowych ustaleń poczynionych w ramach każdego z badań. Omówieniu podlegają następujące zagadnienia: wykorzystany gatunek zwierząt (gatunek, rasa, płeć, wiek, waga itd.), warunki badania (hodowla, dieta itd.), punkty czasowe i liczba zwierząt na punkt czasowy, produkcja mleka i jaj – w stosownych przypadkach – pobieranie próbek (rozmiar próbek, pobieranie i przechowywanie) oraz wykorzystane metody analityczne;
 - g) zawiera podsumowanie i omówienie odpowiedniej literatury naukowej, w tym sprawozdań z ocen przeprowadzonych przez inne organy naukowe (takie jak EFSA lub JECFA). W przypadku wykorzystania szczegółowych odesłań do opublikowanej literatury naukowej wszystkie wymagania przewidziane w punkcie 5 (I.5) „Zasad ogólnych” powinny być spełnione w największym możliwym zakresie;
 - h) zawiera informacje dotyczące jakości serii badanych substancji wykorzystanych w badaniach pozostałości. Należy wskazać wszelkie powiązania pomiędzy ustaleniami a jakością badanych substancji lub produktów leczniczych. Jeżeli to konieczne, przedstawia się krytyczną ocenę zanieczyszczeń obecnych w substancji czynnej oraz informacje dotyczące ich możliwego wpływu na farmakokinetykę, metabolizm i kinetykę pozostałości, a także metody analityczne wykorzystane do określenia pozostałości. Należy omówić skutki wszelkich różnic w chiralności, postaci chemicznej i profilu zanieczyszczeń między substancją wykorzystaną w badaniach pozostałości, a formą, która ma być dopuszczona do obrotu;
 - i) obejmuje omówienie statusu DPL przedstawionych badań;
 - j) obejmuje omówienie możliwych usterek, które wystąpiły podczas przygotowywania i przeprowadzania badań, a także w ich dokumentacji, z odesłaniem do opublikowanych wytycznych Agencji i innych wytycznych. Należy wskazać wszelkie odstępstwa od obowiązujących wytycznych, a wpływ odstępstw powinien być omówiony i uzasadniony naukowo;
 - k) zawiera uwagi na temat wykorzystania zwierząt doświadczalnych w badaniach oraz informację, czy badania zostały przeprowadzone zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE;
 - l) zawiera uzasadnienie pominięcia konkretnych badań oraz omówienie wymagań w zakresie badań dodatkowych;
 - m) obejmuje sekcję dotyczącą kwestii związanych z zarządzaniem ryzykiem, kwestii opisanych w załączniku II poniżej oraz wyjaśnienie sposobu wyznaczania proponowanych najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości.
- III.2.3. Załączniki do szczegółowego i krytycznego streszczenia obejmują:
- a) listę odesłań – listę wszystkich odesłań należy przedstawić zgodnie z międzynarodowo uznawanymi normami. Same odesłania powinny się znaleźć w dokumentacji;
 - b) do szczegółowego i krytycznego streszczenia załącza się tabelaryczne sprawozdania z badań – tabelaryczne streszczenia sprawozdań z badań. Dodatkowo do dokumentacji należy załączyć pełen zestaw sprawozdań z badań.

III.3. **Metabolizm i kinetyka pozostałości u gatunku docelowego**

- III.3.1. Dane dotyczące metabolizmu i pozostałości są wymagane do scharakteryzowania pozostałości obecnych w odnośnych towarach żywnościowych w celu przedstawienia przebiegu w czasie zanikania pozostałości do poziomu progu bezpieczeństwa (zazwyczaj opartego na dopuszczalnym dziennym spożyciu) oraz umożliwienia wyznaczenia najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości.
- III.3.2. Dane przedstawia się w postaci badania dotyczącego zanikania łącznych pozostałości obejmującego dane ilościowe na temat macierzystego produktu leczniczego i jego głównych metabolitów w odnośnych towarach żywnościowych oraz zmian w ich poziomach w czasie. W badaniach dotyczących łącznych pozostałości zazwyczaj wykorzystuje się produkt leczniczy znakowany izotopem, ale w stosownych przypadkach można przedstawić dane pochodzące z badań przeprowadzonych bez znakowania izotopem (na przykład jeżeli wiadomo, że substancja nie jest metabolizowana). Często przedstawia się również oddzielne badanie dotyczące zanikania pozostałości znacznikowej z wykorzystaniem nieoznakowanego produktu leczniczego i monitorowaniem zanikania pozostałości znacznikowej w odnośnych towarach żywnościowych w czasie. Dane na temat łącznych pozostałości i pozostałości znacznikowej mogą pochodzić z pojedynczego badania z wykorzystaniem znakowania izotopem, w którym do monitorowania zanikania pozostałości znacznikowej stosuje się również poddaną odpowiedniej walidacji metodę bez znakowania izotopem.
- III.3.3. Materiał badany zawiera substancję potencjalnie niebezpieczną w reprezentatywnym stężeniu. Podaje się go z wykorzystaniem zamierzonej drogi podania proponowanego produktu w najwyższej zamierzonej dawce oraz przez maksymalny zamierzony czas leczenia lub przez okres niezbędny do uzyskania stężenia w stanie równowagi w tkankach jadalnych. Badania przeprowadzane są na zwierzętach reprezentatywnych dla proponowanych populacji docelowych.
- III.3.4. Wytyczne zawarte w dokumencie VICH GL46: *Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: badanie metabolizmu mające na celu określenie ilości i charakteru pozostałości* (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*)⁽¹⁾ mają zastosowanie do monitorowania (ujęcia ilościowego) zanikania łącznych pozostałości i podstawowych metabolitów z upływem czasu. Wytycznych tych należy przestrzegać. Badania te przeprowadza się zazwyczaj z wykorzystaniem produktu leczniczego znakowanego izotopem.
- III.3.5. Wytyczne zawarte w dokumencie VICH GL49: *Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: walidacja metod analitycznych używanych w badaniach zanikania pozostałości* (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*)⁽²⁾ mają zastosowanie do prezentowania norm metod analitycznych i uzyskania danych na temat zanikania pozostałości znacznikowej o wymaganym poziomie jakości. Wytycznych tych należy przestrzegać.
- III.3.6. Szczegółowe wytyczne w sprawie badań dotyczących pozostałości, które należy przeprowadzić w przypadku substancji przeznaczonych do stosowania u pszczoł miodnych, można znaleźć w dokumencie VICH GL56: *Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: zalecenia w sprawie projektów badań dotyczących pozostałości występujących w miodzie, mających na celu wyznaczenie najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości oraz okresów karencji* (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*)⁽³⁾. Wytycznych tych należy przestrzegać.
- III.3.7. Badania dotyczące łącznych pozostałości (przeprowadzane zazwyczaj z wykorzystaniem produktu leczniczego znakowanego izotopem) umożliwiają uzyskanie informacji na temat:
- zanikania z upływem czasu pozostałości w odnośnych towarach żywnościowych pochodzących od leczonych zwierząt;
 - głównych składników łącznych pozostałości w odnośnych towarach żywnościowych;
 - relacji ilościowych pomiędzy podstawowymi składnikami pozostałości a łącznymi pozostałościami.
- Dane te należy wykorzystywać do wyznaczenia pozostałości znacznikowej oraz stosunku pozostałości znacznikowej do łącznych pozostałości dla każdego odnośnego towaru żywnościowego.

⁽¹⁾ VICH GL46 Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: badanie metabolizmu mające na celu określenie ilości i charakteru pozostałości (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL49 Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: walidacja metod analitycznych używanych w badaniach zanikania pozostałości (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽³⁾ VICH GL56 Badania mające na celu ocenę metabolizmu i kinetyki pozostałości leków weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności: zalecenia w sprawie projektów badań dotyczących pozostałości występujących w miodzie, mających na celu wyznaczenie najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości oraz okresów karencji (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- III.3.8. Należy zidentyfikować odpowiednią pozostałość znacznikową. Pozostałością znacznikową może być macierzysty produkt leczniczy, dowolny z jego metabolitów lub jakiegokolwiek połączenie wyżej wymienionych. Pozostałość znacznikowa odznacza się następującymi właściwościami:
- relacja pomiędzy pozostałością znacznikową a stężeniem łącznych pozostałości w danych tkankach jadalnych/danym towarze żywnościowym jest znana;
 - umożliwia zbadanie obecności pozostałości w danym punkcie czasowym;
 - istnieje możliwość do zastosowania w praktyce metoda analityczna pomiaru pozostałości znacznikowej na poziomie maksymalnego limitu pozostałości.
- III.3.9. Stosunek pozostałości znacznikowej do łącznych pozostałości opisuje relację pomiędzy pozostałością znacznikową a łącznymi pozostałościami w każdym odnośnym towarze żywnościowym. Stosunek ten może być różny w różnych towarach żywnościowych oraz – ponieważ może się zmieniać z upływem czasu – wyznacza się go do momentu, w którym, zgodnie z oczekiwaniami, poziom danych pozostałości spadnie poniżej dopuszczalnego dziennego spożycia. Stosunek pozostałości znacznikowej do łącznych pozostałości wykorzystuje się w obliczeniach dotyczących spożycia w celu wyznaczenia możliwego narażenia konsumenta na łączne pozostałości na podstawie danych związanych z pozostałością znacznikową.
- III.3.10. Monitorowanie zanikania łącznych pozostałości w tkankach jadalnych/towarach żywnościowych służy do wyznaczenia punktu czasowego, w którym łączne pozostałości zanikają do poziomu poniżej dopuszczalnego dziennego spożycia (lub części dopuszczalnego dziennego spożycia dostępnej do wykorzystania). Stężenie wybranej pozostałości znacznikowej w każdej tkance/towarze żywnościowym w tym punkcie czasowym wykorzystywane jest w charakterze punktu wyjścia do wyznaczenia najwyższego dopuszczalnego poziomu pozostałości.
- III.3.11. Informacje pochodzące z badania metabolizmu umożliwiają również porównanie metabolitów powstałych u docelowego gatunku zwierząt z metabolitami powstałymi u gatunku zwierząt doświadczalnych. Porównanie takie przeprowadza się w celu zapewnienia, by główne pozostałości, na które narażeni będą konsumenci (tj. główne metabolity powstałe u docelowego gatunku), zostały odpowiednio zbadane w badaniach toksyczności przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych.
- III.3.12. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- III.4. **Dane dotyczące monitorowania i narażenia, stosownie do sytuacji**
- III.4.1. Dane dotyczące monitorowania lub narażenia związane z substancją farmakologicznie czynną nie są wymagane. Niemniej jeśli są dostępne, mogą one stanowić w niektórych przypadkach cenne informacje dodatkowe, tj. w odniesieniu do substancji już obecnych w środowisku (naturalnie lub w wyniku zastosowania w sektorze weterynaryjnym lub innych sektorach). Dane te mogą być przydatne przy wyznaczaniu poziomów tła, na które konsumenci mogą być narażeni. Jeżeli takie dane są dostępne, czy to w postaci opublikowanych wyników urzędowych organów ds. monitorowania pozostałości, czy to jako wyniki badań naukowych lub innych, należy je przedstawić.
- III.5. **Metoda analityczna dotycząca pozostałości**
- III.5.1. Należy przedstawić sprawozdanie z walidacji metody analitycznej wykorzystanej do oznaczenia ilościowego pozostałości znacznikowej w badaniach dotyczących pozostałości. Walidacja powinna wykazać, że metoda analityczna spełnia kryteria mające zastosowanie do odpowiednich cech wydajności. Należy przestrzegać szczegółowych wytycznych na temat walidacji metod analitycznych zawartych w VICH GL49.
- III.5.2. Metody analityczne należy przedstawić co najmniej w odniesieniu do towarów żywnościowych i gatunków, w przypadku których wymagane jest wyznaczenie najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości.
- III.5.3. Należy potwierdzić dostępność norm oraz podać dane kontaktowe w celu umożliwienia wymiany informacji, w razie potrzeby, pomiędzy przedstawicielami UE a pracownikami krajowego laboratorium referencyjnego oraz przedsiębiorstwem.
- III.5.4. Wszelkie odstępstwa od powyższych wymagań należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- III.5.5. Metodę analityczną ocenia się pod kątem zgodności z VICH GL49 oraz dodatkowymi kwestiami poruszonymi powyżej. Dodatkowo w odniesieniu do danego typu substancji Agencja konsultuje się z laboratorium referencyjnym UE ds. kontroli pozostałości w sprawie adekwatności dostępnych metod i danych służących do walidacji.

- III.5.6. Po przedstawieniu opinii przez Agencję dane służące do walidacji można udostępnić innym unijnym i krajowym laboratoriom referencyjnym w celu usprawnienia opracowywania odpowiednich metod przez te organy.
- III.6. **Potencjalny wpływ na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności**
- III.6.1. Ocena pozostałości obejmuje ocenę potencjalnego wpływu mikrobiologicznie czynnych pozostałości na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności, w szczególności w przypadku wytwarzania produktów mleczarskich.
- III.6.2. Dane wykorzystuje się do wyznaczenia stężenia pozostałości, które nie ma wpływu na kultury starterowe. Należy wziąć to pod uwagę przy wyznaczaniu najwyższych dopuszczalnych poziomów pozostałości. Ma to na celu zapewnienie, by pozostałości obecne w odnośnych towarach spożywczych (tj. mleku) nie występowały w nich w stężeniach mających wpływ na mleczarskie kultury starterowe.
- III.6.3. W ramach prowadzonych badań powinno się przestrzegać wytycznych Agencji w sprawie oceny wpływu środków przeciwdrobnoustrojowych na mleczarskie kultury starterowe ⁽¹⁾.
- III.6.4. Wszelkie odstępstwa od przyjętych wytycznych należy uzasadnić, a ich wpływ omówić.
- III.6.5. Jeżeli nie przeprowadza się badania mikroorganizmów stosowanych w przemysłowym przetwarzaniu żywności, brak takich danych należy uzasadnić naukowo, a wpływ ich braku omówić.
- III.7. **Ustalenia innych unijnych lub międzynarodowych organów naukowych**
- III.7.1. Jeżeli inne unijne lub międzynarodowe organy naukowe, takie jak EFSA, ECHA, JECFA i JMPR, przeprowadziły oceny odpowiednich pozostałości substancji, należy o tym poinformować wraz z przedstawieniem wniosków sformułowanych na podstawie tych ocen.
-

⁽¹⁾ Wytyczne dotyczące oceny wpływu środków przeciwdrobnoustrojowych na mleczarskie kultury starterowe (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc).

ZAŁĄCZNIK II

Zasady metodologiczne zaleceń w odniesieniu do zarządzania ryzykiem, o których mowa w art. 7 rozporządzenia (WE) nr 470/2009

I. OBLICZANIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI

I.1. Wyznaczanie wartości liczbowych maksymalnych limitów pozostałości

I.1.1 W przypadkach, w których określanie wartości liczbowych maksymalnych limitów pozostałości jest uznane za właściwe zgodnie z niniejszym rozporządzeniem, maksymalne limity pozostałości są na ogół zalecane dla tkanek jadalnych wymienionych poniżej:

- a) dla ssaków innych niż świnie: mięśnie, tłuszcz, wątroba i nerka;
- b) dla świń i drobiu: mięśnie, tłuszcz i skóra w naturalnych proporcjach, wątroba i nerka;
- c) dla ryb: mięśnie i skóra w naturalnych proporcjach;
- d) jeżeli substancja ma być stosowana u gatunków zwierząt hodowanych w celu produkcji mleka, jaj lub miodu, maksymalne limity pozostałości są zalecane odpowiednio dla mleka, jaj lub miodu, tam gdzie to możliwe. Jeżeli chodzi o tkanki, zalecenia dotyczące maksymalnych limitów pozostałości w mleku, jajach i miodzie opierają się na danych prezentujących profil zanikania pozostałości w tych towarach. Jeżeli takie dane nie są dostępne, konieczne może okazać się zarezerwowanie niewykorzystanej części dopuszczalnego dziennego spożycia na potrzeby ustalenia w przyszłości maksymalnych limitów pozostałości w tych towarach (sekcja II.5).

I.1.2. Przy określaniu maksymalnych limitów pozostałości uwzględnia się następujące kwestie:

- a) dopuszczalne dzienne spożycie (lub w stosownych przypadkach inne ograniczenie) – maksymalne limity pozostałości zaleca się na poziomie, który zapewnia, by narażenie konsumenta na dane pozostałości było niższe niż dopuszczalne dzienne spożycie;
- b) proponowaną pozostałość znacznikową;
- c) stosunek pozostałości znacznikowej do łącznych pozostałości;
- d) rozmieszczenie pozostałości w tkankach jadalnych – poszczególne maksymalne limity pozostałości proponowane dla różnych tkanek jadalnych powinny odzwierciedlać rozmieszczenie pozostałości w tych tkankach. W przypadkach gdy pozostałości w tkance szybko spadają poniżej granicy oznaczalności metody analitycznej (najmniejsze zmierzone stężenie analitu, powyżej którego możliwe jest oznaczenie analitu z określonym stopniem dokładności i precyzji), nie jest możliwe określenie maksymalnych limitów pozostałości odzwierciedlających rozmieszczenie pozostałości w tkankach. W takim przypadku wyznacza się maksymalne limity pozostałości w wysokości dwukrotności granicy oznaczalności, aby zapewnić wartość maksymalnego limitu pozostałości na potrzeby stosowania w obserwacji pozostałości. Tam, gdzie to możliwe, tkanką wybraną do celów monitorowania pozostałości jest ta, w przypadku której maksymalny limit pozostałości określono z uwzględnieniem rozmieszczenia pozostałości w tkankach;
- e) ogólne narażenie konsumenta na pozostałości – należy wykazać, że pozostaje ono poniżej dopuszczalnego dziennego spożycia w oparciu o poziomy pozostałości obserwowane w badaniach nad zanikaniem pozostałości i przy użyciu standardowego koszyka spożywczego (zob. poniżej).

I.1.3. Przy wyznaczaniu maksymalnych limitów pozostałości zakłada się, że konsument każdego dnia spożywa standardowy koszyk spożywczy produktów pochodzenia zwierzęcego. Bezpieczeństwo konsumentów zapewnia się, utrzymując łączną ilość pozostałości w standardowym koszyku spożywczym poniżej poziomu dopuszczalnego dziennego spożycia.

Standardowy koszyk spożywczy składa się z ilości towarów żywnościowych podanych w poniższej tabeli:

Ssaki		Droń		Ryby		Pszczoły	
Mięśnie	0,300 kg	Mięśnie	0,300 kg	Mięśnie i skóra w naturalnych proporcjach	0,300 kg	Miód	0,020 kg
Tłuszcz	0,050 kg ⁽¹⁾	Tłuszcz i skóra w naturalnych proporcjach	0,090 kg				

Ssaki		Drób		Ryby		Pszczoły	
Wątroba	0,100 kg	Wątroba	0,100 kg				
Nerka	0,050 kg	Nerka	0,010 kg				
Mleko	1,500 kg	Jaja	0,100 kg				

(¹) Tłuszcz i skóra w naturalnych proporcjach w odniesieniu do świń.

I.1.4. Korzystając z danych na temat zanikania pozostałości, łączne obciążenie pozostałościami w standardowym koszyku spożywczym oblicza się na podstawie zaobserwowanych poziomów pozostałości w każdym punkcie czasowym na krzywej zanikania pozostałości, tak aby określić punkt czasowy, w którym łączne obciążenie pozostałościami spada poniżej poziomu dopuszczalnego dziennego spożycia. Jeżeli dostępne jest pełne dopuszczalne dzienne spożycie, to te poziomy pozostałości, w stosownych przypadkach zaokrąglone (zazwyczaj w przypadku tkanek z dokładnością do 50 µg/kg), uznaje się za potencjalne maksymalne limity pozostałości. Uwzględnia się również czynniki wymienione w sekcji II pkt 1–7, a w stosownych przypadkach (np. jeśli nie jest dostępne pełne dopuszczalne dzienne spożycie) używa się następnego punktu czasowego na krzywej zanikania pozostałości jako punktu, na podstawie którego wyznacza się maksymalne limity pozostałości.

I.1.5. Po wyznaczeniu maksymalnych limitów pozostałości oblicza się teoretyczne maksymalne dzienne pobranie pozostałości, przy wykorzystaniu standardowego koszyka spożywczego i założeniu, że pozostałości występują we wszystkich towarach żywnościowych w granicach proponowanych maksymalnych limitów pozostałości. Teoretyczne maksymalne dzienne pobranie oblicza się, dodając do siebie narażenie na pozostałości ze wszystkich tkanek wynikające z następującego wyliczenia:

Ilość na tkankę jadalną lub produkt = (proponowany maksymalny limit pozostałości dla tkanki lub produktu x (razy) dzienne spożycie tkanki lub produktu)/(podzielone przez) stosunek pozostałości znacznikowej do łącznych pozostałości w tkance lub produkcie.

I.2. Klasyfikacja „maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany”

I.2.1. Klasyfikację „maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany” można zalecać w przypadkach, gdy widać wyraźnie, że określenie wartości liczbowych maksymalnych limitów pozostałości nie jest konieczne w celu ochrony konsumentów. Klasyfikację „maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany” można zalecać, gdy narażenie konsumenta na pozostałości zawsze pozostaje poniżej progu bezpieczeństwa (poniżej dopuszczalnego dziennego spożycia lub innego ograniczenia).

I.2.2. Substancje można uznać za potencjalnie kwalifikujące się do statusu „maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany”, jeżeli spełniają co najmniej jedno z wymienionych poniżej kryteriów. Należy jednak zauważyć, że spełnienie co najmniej jednego z tych kryteriów nie jest uznawane za automatycznie oznaczające, że należy zalecać status „maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany”. Przed podjęciem decyzji należy przeprowadzić pełną ocenę następującej specyfiki wszystkich poszczególnych substancji:

- substancje endogenne, w szczególności jeżeli narażenie na pozostałości ma jedynie niewielki wpływ na ogólne narażenie na substancję;
- substancje, które są głównymi składnikami odżywczymi lub typowymi składnikami diety u ludzi i zwierząt;
- substancje, w odniesieniu do których nie zidentyfikowano aktywności farmakologicznej uznanej za biologicznie istotną;
- substancje, które wykazują niską toksyczność w następstwie narażenia drogą pokarmową;
- substancje, które nie są wchłaniane lub są słabo wchłaniane w przewodzie pokarmowym lub w miejscach stosowania miejscowego (np. skóra lub oczy);
- substancje, które są szybko i w dużym zakresie detoksykowane lub wydalane;
- substancje, co do których udowodniono, że nie powodują występowania wykrywalnych pozostałości w żywności pochodzącej od zwierząt mających styczność z tymi substancjami.

I.2.3. W niektórych przypadkach zalecenie „maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany” może obejmować ograniczenie dotyczące sposobu, w jaki należy stosować substancję (na przykład ograniczenie „wyłącznie do stosowania na skórę” można zalecać w przypadkach, w których jest jasne, że w następstwie stosowania na skórę nie powstaną dane pozostałości, ale nie można wykluczyć możliwości występowania szkodliwych pozostałości w wyniku podania substancji inną drogą).

II. DOSTĘPNOŚĆ ALTERNATYWNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH I INNE ZASADNE CZYNNIKI

II.1. Dostępność alternatywnych produktów leczniczych

Potrzeba zastosowania substancji w celu uniknięcia niepotrzebnego cierpienia danych zwierząt lub zapewnienia bezpieczeństwa osób leczących te zwierzęta mogą stanowić istotne czynniki, które należy wziąć pod uwagę w przypadkach, w których brakuje praktycznych alternatywnych sposobów leczenia. Względy te mogą uzasadnić akceptowanie ograniczonych pakietów danych zgodnie z zaleceniami przedstawionymi przez Agencję w „Wytycznych w sprawie wymagań dotyczących danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków/na ograniczony rynek”⁽¹⁾. Czynniki te można również rozważać w powiązaniu z potrzebą określenia maksymalnych limitów pozostałości na poziomie, który umożliwi opracowywanie produktu z wykonalnym okresem karencji zgodnie z definicją zawartą w dyrektywie 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady⁽²⁾.

II.2. Aspekty technologiczne produkcji żywności i paszy

II.2.1. W stosownych przypadkach należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ mikrobiologicznie czynnych pozostałości na mikroorganizmy stosowane w przemysłowym przetwórstwie spożywczym, w szczególności przy wyrobie produktów mleczarskich.

II.2.2. Informacje na temat badań, które należy uwzględnić w celu zajęcia się tą kwestią, są wyszczególnione w załączniku I sekcja III.6.

II.2.3. Zalecane maksymalne limity pozostałości określa się na poziomie zapewniającym brak negatywnego wpływu na przetwórstwo spożywcze (np. mleczarskie kultury starterowe).

II.3. Wykonalność kontroli

II.3.1. W przypadku niektórych substancji, dla których określenie wartości liczbowych maksymalnych limitów pozostałości nie jest wykonalne (np. substancji, które mogą występować naturalnie w produktach pochodzenia zwierzęcego), wykonalność kontroli pozostałości rozpatruje się osobno w indywidualnych przypadkach. Przy ustalaniu wykonalności uwzględnia się potencjalne ryzyko, jakie te substancje stwarzają dla konsumenta.

II.3.2. W przypadkach, w których zanikanie pozostałości do momentu osiągnięcia zalecanego maksymalnego limitu pozostałości może trwać dłużej w jednym rodzaju (lub większej ich liczbie) tkanki niż w innych, zalecane jest, jeżeli dostępna jest cała tusza, by tkankami wybranymi w celu monitorowania pozostałości były te, w których zanikanie pozostałości do poziomu maksymalnego limitu pozostałości następuje najwolniej, jako że zgodność z maksymalnym limitem pozostałości w tej tkance będzie oznaczać również zachowanie tej zgodności w innych tkankach. Jest to szczególnie prawdopodobne w przypadkach, gdy pozostałości utrzymują się na niskim poziomie w co najmniej jednej tkance we wszystkich punktach czasowych i w rezultacie zalecane wartości maksymalnych limitów pozostałości dla tej tkanki (lub tych tkanek) opierają się na granicy oznaczalności metody analitycznej.

II.4. Warunki wykorzystywania i stosowania substancji w weterynaryjnych produktach leczniczych, dobre praktyki stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych i produktów biobójczych, prawdopodobieństwo niewłaściwego stosowania lub stosowania niezgodnego z prawem oraz inne istotne czynniki

II.4.1. W przypadku substancji, które mają być stosowane u gatunków zwierząt hodowanych w celu produkcji mleka lub jaj, uwzględnia się możliwość zalecania maksymalnych limitów pozostałości w tych towarach. W przypadkach, w których nie można zalecać maksymalnych limitów pozostałości w mleku lub jajach ze względów bezpieczeństwa, należy wskazać, że substancje te nie powinny być stosowane u zwierząt, których mleko lub jaja są przeznaczone do spożycia przez ludzi.

II.4.2. W stosownych przypadkach rozważa się zalecenie ograniczenia stosowania danej substancji. Przykładowo jeżeli przedstawione dane na temat pozostałości dotyczą jedynie stosowania danej substancji na skórę i występują obawy, że poziomy pozostałości w żywności pochodzenia zwierzęcego byłyby znacznie wyższe, jeśli substancja byłaby podawana inną drogą, należy zwrócić uwagę, by zalecać ograniczenie stosowania tej substancji do drogi dermalnej.

II.4.3. Jeżeli wyznaczenie maksymalnych limitów pozostałości może zwiększać prawdopodobieństwo niewłaściwego stosowania lub stosowania niezgodnego z prawem danej substancji (na przykład stosowania jako stymulator wzrostu), należy to wyraźnie zaznaczyć. Podobnie jeżeli wyznaczenie maksymalnych limitów pozostałości może wspomagać dobre praktyki i ograniczać niewłaściwe stosowanie lub stosowanie niezgodne z prawem, można to również zaznaczyć.

⁽¹⁾ Wymagania dotyczące danych w zakresie bezpieczeństwa i pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do rzadkich zastosowań lub stosowania u rzadkich gatunków/na ograniczony rynek (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

⁽²⁾ Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 1).

II.4.4. W poszczególnych przypadkach, w których istnieją dowody wskazujące na to, że występują konkretne istotne obawy dotyczące stosowania substancji farmakologicznie czynnej, można również brać pod uwagę inne czynniki. Zgodnie z zasadą ogólną w ocenach maksymalnych limitów pozostałości nie bierze się pod uwagę wpływu przetworstwa spożywczego (w szczególności gotowania) na pozostałości. Jeżeli jednak dostępne są dane wskazujące, że przetworstwo spożywcze może zwiększać poziomy danych pozostałości, należy wziąć pod uwagę potencjalny wpływ na zdrowie konsumentów.

II.5. **Potrzeba zachowania niewykorzystanej części dopuszczalnego dziennego spożycia**

II.5.1. Ponieważ nie da się dokładnie przewidzieć przyszłego zastosowania substancji u innego gatunku, a także w celu zwiększenia dostępności weterynaryjnych produktów leczniczych, jako zasadę ogólną należy przyjąć, że jeśli nie proponuje się maksymalnych limitów pozostałości dla wszystkich towarów żywnościowych zawartych w standardowym koszyku spożywczym, odpowiednia część dopuszczalnego dziennego spożycia powinna pozostać niewykorzystana.

II.5.2. Chociaż zastosowania maksymalnych limitów pozostałości zazwyczaj koncentrują się na tkankach, należy również rozpatrzyć potencjalne przyszłe zastosowania dotyczące mleka, jaj i miodu. Ogólnie rzecz biorąc, powinno się rezerwować część dopuszczalnego dziennego spożycia na potrzeby przyszłych zastosowań, a maksymalne limity pozostałości wykorzystujące pełne dopuszczalne dzienne spożycie powinno się akceptować tylko w wyjątkowych przypadkach.

II.5.3. Przy rozpatrywaniu potrzeby zachowania niewykorzystanej części dopuszczalnego dziennego spożycia należy wziąć pod uwagę szereg czynników dotyczących danych substancji, w tym:

- a) informacje związane z prawdopodobną użytecznością substancji u innych gatunków (np. wskazanie u pierwotnego gatunku, mechanizm działania, znana toksyczność danej substancji przy stosowaniu u innych gatunków);
- b) dane fizykochemiczne i farmakokinetyczne mogące wskazywać prawdopodobne rozmieszczenie substancji w mleku, jajach i miodzie;
- c) fakt, czy planowane wykorzystanie substancji wymaga maksymalnych limitów pozostałości wykorzystujących prawie całe dopuszczalne dzienne spożycie oraz czy istnieją szczególne względy (takie jak obawy dotyczące dostępności), które uzasadniają zalecanie maksymalnych limitów pozostałości ograniczających możliwości przyszłego rozwoju substancji;
- d) rozpatrzenie istniejących zastosowań substancji w dziedzinach innych niż weterynaria oraz narażenia konsumentów mogącego wynikać z tych zastosowań (jak wskazano w sekcji II.6).

II.6. **Narażenie pochodzące z innych źródeł (łącznie narażenie na substancje podwójnego zastosowania)**

II.6.1. Aby zapewnić uwzględnienie wszystkich źródeł narażenia konsumentów na substancję, bierze się pod uwagę wszystkie znane zastosowania tej substancji i szacuje się narażenie konsumentów wynikające z tych zastosowań. Proponowane poziomy maksymalnych limitów pozostałości muszą zapewniać, by łączna ilość pozostałości ze wszystkich źródeł, których spożycia można się spodziewać, nie przekraczała dopuszczalnego dziennego spożycia.

II.6.2. W przypadku substancji stosowanych także jako środki ochrony roślin ogólne wytyczne liczbowe dotyczące części dopuszczalnego dziennego spożycia, którą można zarezerwować na stosowanie do celów weterynaryjnych, wynoszą 45 % dopuszczalnego dziennego spożycia.

II.6.3. Gdy pozwala na to istniejące zezwolenie na środek ochrony roślin i dostępne są wystarczające dane na temat spożycia środków ochrony roślin, możliwe jest przydzielenie większej części dopuszczalnego dziennego spożycia na stosowanie do celów weterynaryjnych, bez przekraczania tego dopuszczalnego dziennego spożycia. Aby określić dostępną część dopuszczalnego dziennego spożycia, bierze się pod uwagę maksymalny limit pozostałości przyjęty w przypadku danego środka ochrony roślin.

II.6.4. Ponieważ metodologia wykorzystywana przy wyznaczaniu maksymalnych limitów pozostałości środków ochrony roślin zawartych w tkankach jadalnych różni się od metodologii stosowanej do celów weterynaryjnych, należy zachować ostrożność przy dodawaniu do siebie szacunkowego narażenia wynikającego z różnych metodologii.

II.6.5. W przypadku substancji podwójnego zastosowania używanych jako produkty biobójcze w hodowli zwierząt należy stosować się do wytycznych Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych w sprawie charakterystyki ryzyka i oceny maksymalnych limitów pozostałości produktów biobójczych ⁽¹⁾.

II.6.6. Jeżeli chodzi o dodatki paszowe, należy sprawdzić w rejestrze dodatków paszowych Unii Europejskiej, czy dana substancja została dopuszczona do stosowania w paszy. Przy ocenie takich substancji należy konsultować się z EFSA.

⁽¹⁾ Charakterystyka ryzyka i ocena maksymalnych limitów pozostałości produktów biobójczych (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04).

II.7. Pozostałości w miejscu wstrzyknięcia

- II.7.1. Maksymalny limit pozostałości w mięśniach ustala się na poziomie umożliwiającym monitorowanie pozostałości w mięśniach poza miejscami wstrzyknięcia, ponieważ konsumenci zazwyczaj spożywają mięśnie niezawierające miejsc wstrzyknięcia, rzadko spożywają natomiast mięśnie zawierające miejsce wstrzyknięcia.
- II.7.2. W przypadku tych wstrzykiwanych substancji, dla których zanikanie pozostałości w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do maksymalnego limitu pozostałości w mięśniach skutkowałoby wydłużonymi (zaporowymi) okresami karencji, Agencja określa także wartość referencyjną pozostałości w miejscu wstrzyknięcia. Wartość referencyjną pozostałości w miejscu wstrzyknięcia ustala się na poziomie zapewniającym, by przy stosowaniu prawdopodobnego okresu karencji standardowy koszyk spożywczy zawierający 300 g mięśni obejmujących miejsce wstrzyknięcia zawierał ilość pozostałości poniżej dopuszczalnego dziennego spożycia.
- II.7.3. Wartość referencyjna pozostałości w miejscu wstrzyknięcia nie jest publikowana w załączniku do rozporządzenia (UE) nr 37/2010; wartość ta jest dostępna wyłącznie w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym maksymalne limity pozostałości i stosuje się ją przy wyznaczaniu okresu karencji dla danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

III. ANALIZY MOŻLIWOŚCI EKSTRAPOLACJI MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI

- III.1. Ekstrapolację maksymalnych limitów pozostałości uznaje się za zgodną z wymogami określonymi w rozporządzeniu Komisji (UE) 2017/880 ⁽¹⁾.
- III.2. Dane, które mogą być przydatne w związku z analizą ekstrapolacji, przedkłada się jako część dokumentacji, jeżeli są dostępne.

⁽¹⁾ Rozporządzenie Komisji (UE) 2017/880 z dnia 23 maja 2017 r. ustanawiające zasady stosowania maksymalnego limitu pozostałości ustalonego dla substancji farmakologicznie czynnej w danym środku spożywczym w odniesieniu do innego środka spożywczego uzyskanego z tego samego gatunku oraz stosowania maksymalnego limitu pozostałości ustalonego dla substancji farmakologicznie czynnej u jednego gatunku lub większej ich liczby w odniesieniu do innych gatunków, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 (Dz.U. L 135 z 24.5.2017, s. 1).