

KOMMISJONSFORORDNING (EU) 2018/782**2019/EØS/69/25****av 29. mai 2018****om fastsettelse av de metodologiske prinsippene for risikovurderingen og anbefalingene om risikohåndtering nevnt i forordning (EF) nr. 470/2009(*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009 av 6. mai 2009 om framgangsmåter i Fellesskapet for å fastsette grenseverdier for restmengder av farmakologisk virksomme stoffer i næringsmidler av animalsk opprinnelse, om oppheving av rådsforordning (EØF) nr. 2377/90 og om endring av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004⁽¹⁾, særlig artikkel 13 nr. 2 bokstav a), og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) I henhold til forordning (EF) nr. 470/2009 kreves det, unntatt i tilfeller der Codex Alimentarius-framgangsmåten får anvendelse, for alle farmakologisk virksomme stoffer beregnet på bruk i Unionen i veterinærpreparater som skal tilføres dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, en uttalelse fra Det europeiske legemiddelbyrå (heretter kalt «Byrået») om grenseverdier for restmengder (heretter kalt «øvre grenseverdier») av farmakologisk virksomme stoffer som brukes eller er beregnet på bruk i veterinærpreparater. Byråets uttalelse bør inneholde en vitenskapelig risikovurdering og anbefalinger om risikohåndtering.
- 2) Ved forordning (EF) nr. 470/2009 gis Kommisjonen myndighet til å treffe tiltak for å fastsette de metodologiske prinsippene for risikovurderingen og anbefalingene om risikohåndtering når det gjelder fastsettelse av øvre grenseverdier for farmakologisk virksomme stoffer.
- 3) For å sikre rettssikkerheten samt klarhet og forutsigbarhet i prosessen for fastsettelse av øvre grenseverdier bør det i denne forordning fastsettes kriterier som Byrået skal basere sin vurdering av søknadene på.
- 4) De metodologiske prinsippene for risikovurderingen og anbefalingene om risikohåndtering bør ha som mål å sikre et høyt nivå for vern av menneskers helse og samtidig sikre at menneskers helse samt dyrs helse og velferd ikke påvirkes negativt av mangelen på egnede veterinærpreparater.
- 5) Idet det tas hensyn til kravene fastsatt i artikkel 6 i forordning (EF) nr. 470/2009 bør det ved denne forordning fastsettes nærmere bestemmelser om de metodologiske prinsippene for den delen av Byråets uttalelse som omfatter den vitenskapelige risikovurderingen.
- 6) Idet det tas hensyn til kravene fastsatt i artikkel 7 i forordning (EF) nr. 470/2009 bør det ved denne forordning fastsettes nærmere bestemmelser om de metodologiske prinsippene for den delen av Byråets uttalelse som omfatter anbefalingene om risikohåndtering. I anbefalingene om risikohåndtering kreves det også at Byrået vurderer om det finnes alternative stoffer samt tar hensyn til andre relevante faktorer, for eksempel de teknologiske aspektene ved næringsmiddel- og forproduksjon eller kontrollmulighetene. Det bør derfor fastsettes regler for dette kravet.
- 7) Tiltakene fastsatt i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for veterinærpreparater.

VEDTATT DENNE FORORDNING:

*Artikkel 1***Formål**

1. Ved denne forordning fastsettes de metodologiske prinsippene for den vitenskapelige risikovurderingen og anbefalingene om risikohåndtering nevnt i artikkel 6 og 7 i forordning (EF) nr. 470/2009 som Byrået skal anvende når det utarbeider uttalelser om øvre grenseverdier for farmakologisk virksomme stoffer som kan være tillatt i næringsmidler av animalsk opprinnelse i henhold til nevnte forordning.

(*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 132 av 30.5.2018, s. 5, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 236/2018 av 5. desember 2018 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), ennå ikke kunngjort.

(1) EUT L 152 av 16.6.2009, s. 11.

2. De metodologiske prinsippene for den vitenskapelige risikovurderingen er fastsatt i vedlegg I.
3. De metodologiske prinsippene for anbefalingene om risikohåndtering er fastsatt i vedlegg II.

Artikkel 2

Definisjoner

I denne forordning gjelder definisjonene fastsatt i forordning (EF) nr. 470/2009, og videre menes med

- «viktige metabolitter» metabolitter som inneholder ≥ 100 $\mu\text{g/kg}$ eller ≥ 10 % av den samlede restmengden i en prøve tatt av måldyreaten i metabolismestudien,
- «restmarkør» en restmengde hvis konsentrasjon i forhold til konsentrasjonen av den samlede restmengden i et spiselig vev, er kjent,
- «startkulturer for melkeprodukter» mikroorganismekulturer som brukes ved framstilling av forskjellige melkeprodukter, herunder smør, ost, yoghurt og fermentert melk.

Artikkel 3

Ikrafttredelse

Denne forordning tretr i kraft den 20. dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel 29. mai 2018.

For Kommisjonen

Jean-Claude JUNCKER

President

VEDLEGG I

Metodologiske prinsipper for den vitenskapelige risikovurderingen nevnt i artikkel 6 i forordning (EF) nr. 470/2009

I. GENERELLE PRINSIPPER

- I.1. Det skal gjennomføres sikkerhets- og restmengdetester for å fastsette øvre grenseverdier for restmengder (heretter kalt «øvre grenseverdier») i samsvar med bestemmelsene om god laboratoriepraksis som fastsatt i europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF⁽¹⁾.

Dersom det foreligger data som ikke er blitt generert i henhold til god laboratoriepraksis, skal de potensielle virkningene av dette undersøkes.

- I.2. Bruk av forsøksdyr i sikkerhets- og restmengdetester skal skje i samsvar med europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/63/EU⁽²⁾.

- I.3. Dokumentasjon som framlegges i forbindelse med sikkerhets- og restmengdetester, skal inneholde navnet på laboratoriet der arbeidet er utført, og skal være underskrevet og datert. Sammendrag av eventuelle studier som ikke ledsages av rådataene, skal ikke godtas som gyldig dokumentasjon.

Utformingen, metodene som er brukt, og gjennomføringen av studiene, utprøverens navn og kvalifikasjoner samt tid og sted for studien, skal framgå tydelig i testrapportene. Forsøkssteknikkene skal beskrives så detaljert at de kan reproduseres, og utprøveren skal bekrefte at de er gyldige. Alle forkortelser og koder, uansett om de er internasjonalt aksepterte eller ikke, skal ledsages av en forklaring.

- I.4. Dersom det er relevant, skal alle observerte resultater fra de framlagte studiene vurderes med en egnet statistisk metode og drøftes sammen med andre tilgjengelige studier. Resultatene fra alle studier skal framlegges i en form som gjør det enkelt å gjennomgå dem.

- I.5. Testrapportene skal inneholde følgende opplysninger (alt etter hva som er relevant):

- a) Kjemisk identifisering av det farmakologisk virksomme stoffet som testes, herunder isomerforholdet og enantiomerene, dersom det er relevant.
- b) Teststoffets renhet.
- c) Det tilførte legemiddelets utforming og dosetilberedningsmetode.
- d) Stabilitet, herunder stabilitet i bærer og fôr dersom det tilføres på den måten.
- e) Tilførselsmåte (dose (uttrykt i mg/kg kroppsvekt), doseringshyppighet og behandlingens varighet).
- f) Ved tilførsel av teststoffet i annet enn fôr eller drikkevann: bærerens egenskaper, herunder toksikologiske egenskaper.
- g) De anvendte forsøksdyrenes art, stamme og opprinnelse, bruk av spesifikke patogenfrie dyr, de doserte dyrenes kjønn, dyrenes alder når doseringen starter, antall doserte dyr.
- h) Dosenivåer og tilførselsvei og -hyppighet (med dosering i mg/kg kroppsvekt/dag), testperiode, parametere som er fulgt, observasjonshyppighet, dyreholdforhold, herunder miljøforhold, vann- og fôrintak (særlig for legemidler som tilføres via drikkevann og/eller fôr).
- i) Prøvetakingstidspunkter.
- j) Beskrivelse av tegn på toksisitet med opplysninger om tidspunkt for når dette inntreffer, grad og varighet (for sikkerhetstester), dersom det er relevant.

⁽¹⁾ Europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF av 11. februar 2004 om tilnærming av lover og forskrifter om bruk av prinsippene for god laboratoriepraksis og kontroll av deres bruk ved forsøk med kjemiske stoffer (EUT L 50 av 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/63/EU av 22. september 2010 om vern av dyr som brukes til vitenskapelige formål (EUT L 276 av 20.10.2010, s. 33).

- k) Resultater fra kliniske observasjoner, makroskopisk obduksjon, histopatologi og alle andre undersøkte parametere (for sikkerhetstester), dersom det er relevant.
 - l) Dersom det er relevant, et anslag over en dose uten observert (skade)virkning («NO(A)EL»), en laveste dose med observert (skade)virkning («LO(A)EL») eller den nedre grensen for referansedosen («BMDL») (for sikkerhetstester).
 - m) De doserte dyrenes vekt.
 - n) Melke- og eggproduksjon (dersom det er relevant).
 - o) De merkede stoffenes spesifikke aktivitet og isotopiske renhet (for restmengdetester).
 - p) Prøvetaking, prøvestørrelse og prøveoppbevaring.
 - q) Analysemetoder: En fullstendig beskrivelse av framgangsmåten, herunder klargjøring av analyseprøver, instrumentering og data fra standarder, kontrollvev, berikede vev og vev som inneholder restmengder; det skal framlegges valideringsdata for analysemetoden, herunder påvisningsgrense, grense for mengdebestemmelse, linearitet i og rundt det relevante konsentrasjonsområdet, stabilitet, nøyaktighet, presisjon og mottakelighet for interferens.
 - r) Rådata fra alle testresultater, herunder fra den analysemetoden som er brukt for å bestemme restmengdene i de spiselige vevene eller produktene, samt beregningsmetoder.
- I.6. Biologiske stoffer, bortsett fra dem angitt i artikkel 1 nr. 2 bokstav a) i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009⁽¹⁾, skal
- a) være omfattet av en normal øvre grenseverdi dersom det biologiske stoffet er kjemikalielignende på den måten at det kan framstilles ved kjemisk syntese, og dermed gir opphav til lignende bekymringer som de som er forbundet med kjemiske stoffer, og kan forventes å gi restmengder på samme måte som kjemiske stoffer (f.eks. cytokiner, hormoner),
 - b) vurderes i hvert enkelt tilfelle dersom det biologiske stoffet er ikke-kjemikalielignende på den måten at det er mer komplekst enn farmakologisk virksomme stoffer framstilt ved kjemisk syntese, og dermed kan inneholde flere typer kjemikalier hvis reststoffer normalt vil være celler, aminosyrer, lipider, karbohydrater, nukleinsyrer og nedbrytingsprodukter av disse.
- I.7. For ikke-kjemikalielignende biologiske stoffer skal det framlegges en rapport som beskriver det vitenskapelige grunnlaget for anmodningen om å få fastsatt hvorvidt en fullstendig vurdering av øvre grenseverdier er nødvendig eller ikke, sammen med følgende informasjon:
- a) Det biologiske stoffets art (f.eks. celle, vev, levende eller drept organisme) og en sammenligning med lignende biologiske stoffer som det er kjent at forbrukere regelmessig eksponeres for.
 - b) En beskrivelse av den virkemåten som ligger til grunn for stoffets terapeutiske virkning, og informasjon om stoffets styrke dersom dette er tilgjengelig.
 - c) Stoffets skjebne i det behandlede dyret (dvs. om det er biotilgjengelig, om det forventes restmengder i næringsmidler).
 - d) Enhver aktivitet som stoffet kan utøve i tarmen hos mennesker (om restmengdene er inaktive eller om de har lokale virkninger).
 - e) Restmengdenes systemiske tilgjengelighet etter at forbrukerne har inntatt dem, sammen med et anslag over det verst tenkelige scenarioet for forbrukereksposering.
- Informasjonen angitt over skal vurderes i samsvar med retningslinjene offentliggjort av Det europeiske legemiddelbyrå («Byrået») med henblikk på å fastslå om det er behov for en vurdering av øvre grenseverdier. Biologiske stoffer som det fastslås at det ikke er behov for en vurdering av øvre grenseverdier for, skal offentliggjøres av Byrået i en liste over slike stoffer.

⁽¹⁾ Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009 av 6. mai 2009 om framgangsmåter i Fellesskapet for å fastsette grenseverdier for restmengder av farmakologisk virksomme stoffer i næringsmidler av animalsk opprinnelse, om oppheving av rådsforordning (EØF) nr. 2377/90 og om endring av europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 152 av 16.6.2009, s. 11).

- I.8. Når det gjelder visse aspekter av den informasjonen som skal framlegges for å underbygge en søknad om fastsettelse av øvre grenseverdier for et stoff beregnet på bruk hos mindre utbredte arter eller på mindre vanlig bruk, kan det stilles lavere krav enn for et stoff som ikke tilhører denne kategorien. Vurderingen skal gjøres på grunnlag av kravene til informasjon fastsatt i Byråets veiledning *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. De generelle prinsippene for beregning av øvre grenseverdier for biocidstoffer som brukes i husdyrhold, fastsatt i artikkel 10 i forordning (EF) nr. 470/2009, skal være de samme som for veterinærpreparater.
- II. SIKKERHETSDOKUMENTASJON
- II.1. Det kreves fullstendig sikkerhetsdokumentasjon som beskrevet i dette avsnitt i forbindelse med vurderingen av øvre grenseverdier for stoffer som tidligere ikke er blitt brukt hos arter bestemt til næringsmiddelproduksjon.
- II.2. Dersom det foreligger relevant litteratur av høy kvalitet der alle detaljene i studien er beskrevet, vil det kunne være mulig å bruke dette i stedet for en fullstendig studierapport bestilt av søkeren.
- II.3. Dersom det ikke framlegges informasjon om standard endepunkt, skal dette begrunnes nøye.
- II.4. **Utførlig og kritisk sammendrag**
- II.4.1. Det skal framlegges et utførlig og kritisk sammendrag av sikkerhetsdokumentasjonen.
- II.4.2. Det utførlige og kritiske sammendraget skal
- inneholde en tydelig stillingtagen til om de framlagte dataene er tilstrekkelige i lys av gjeldende vitenskapelig kunnskap,
 - ha en innledning der det redegjøres for det faktiske eller foreslåtte mønsteret for bruk av det undersøkte stoffet i dyrehold, og et sammendrag av eventuelle andre erfaringer med bruken av det,
 - inneholde en vurdering av eventuelle likheter mellom det aktuelle stoffet og andre kjente stoffer som kan være relevante for vurderingen,
 - dekke alle standarddatakrav som fastsatt i Kommissjonens gjennomføringsforordning (EU) 2017/12⁽²⁾ og inneholde en kritisk vurdering av tilgjengelige eksperimentelle studier og en fortolkning av resultatene,
 - inneholde en vitenskapelig begrunnelse for hvorfor eventuelle studier beskrevet i dette avsnitt er utelatt,
 - inneholde en drøfting av behovet for ytterligere studier,
 - inneholde en beskrivelse av og forklaring på de viktigste resultatene i hver studie. Følgende emner skal drøftes: Dyreartene som er brukt, antall dyr som er brukt, tilførselsvei(er), dosering, behandlingens varighet, oppnådd eksponering, forholdet mellom dosering og virkning, skadevirkningenes art (inntreden og varighet, doseavhengighet og reversibilitet samt eventuelle arts- eller kjønnsrelaterede forskjeller), kjente relevante forhold mellom struktur og aktivitet og om resultatene er relevante for forbrukerne,
 - inneholde en begrunnelse for den NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL som er foreslått for hver studie,
 - inneholde et sammendrag og en drøfting av relevant vitenskapelig litteratur, herunder rapporter om vurderinger gjennomført av andre vitenskapelige organer (f.eks. Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA), Det europeiske kjemikaliebyrå (ECHA) og FAO/WHO's felles ekspertgruppe for tilsetningsstoffer i næringsmidler (JECFA)). Dersom det gis detaljerte henvisninger til offentliggjort vitenskapelig litteratur, skal alle kravene fastsatt i nr. I.5 så langt som mulig oppfylles,

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

⁽²⁾ Kommissjonens gjennomføringsforordning (EU) 2017/12 av 6. januar 2017 om formen på og innholdet i søknader og anmodninger om fastsettelse av grenseverdier for restmengder i samsvar med europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 4 av 7.1.2017, s. 1).

- j) inneholde informasjon om kvaliteten på partier av teststoffer som er brukt i sikkerhetsstudiene. Enhver forbindelse mellom resultatene og teststoffenes og/eller legemidlenes kvalitet skal angis. Ved behov skal det framlegges en kritisk vurdering av de urenheterne som forekommer i den virksomme bestanddelen, og det skal opplyses om de potensielle biologiske virkningene av dette. Betydningen av eventuelle forskjeller med hensyn til kiralitet, kjemisk form og urenhetsprofil mellom det stoffet som er brukt i sikkerhetsstudiene, og den formen som skal markedsføres, skal drøftes,
- k) inneholde en drøfting av de framlagte studienes status med hensyn til god laboratoriepraksis,
- l) inneholde en drøfting av mulige mangler ved utformingen og gjennomføringen av studiene samt tilhørende dokumentasjon, med henvisninger til offentliggjorte retningslinjer fra Byrået og andre organer. Alle avvik fra gjeldende retningslinjer skal framheves, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes og begrunnes vitenskapelig,
- m) inneholde kommentarer om bruken av forsøksdyr i studiene og om studiene er gjennomført i samsvar med direktiv 2010/63/EU,
- n) inneholde en begrunnelse for valget av kritiske NO(A)EL-er eller BMDL-er og beregningen av akseptabelt daglig inntak (heretter kalt «ADI»), med en begrunnelse for valget av usikkerhetsfaktorer. Dersom et ADI ikke foreslås, eller dersom det er valgt en alternativ toksikologisk referanseverdi, skal dette begrunnes nøye.

II.4.3. Vedleggene til det utførlige og kritiske sammendraget skal inneholde

- a) en liste over henvisninger – det skal framlegges en liste over alle henvisninger i samsvar med internasjonalt anerkjente standarder. Selve henvisningene skal være angitt i dokumentasjonen,
- b) studierapporter i tabellform – sammendrag av studierapporter i tabellform. Dokumentasjonen skal i tillegg inneholde et fullstendig sett med studierapporter.

II.5. **Nøyaktig identifisering av stoffet som omfattes av søknaden**

II.5.1. Dataene skal vise at stoffet er blitt nøyaktig identifisert og karakterisert, for å sikre at det stoffet som brukes i sikkerhetsstudier, gjenspeiler det stoffet som skal brukes i felten.

II.5.2. Partier som brukes i sikkerhetsstudier, skal identifiseres, og egnede spesifikasjoner skal angis, herunder om renhet (konsentrasjoner av urenheter), isomerforhold og enantiomerer, løselighet og eventuelle andre faktorer som kan påvirke stoffets aktivitet.

II.5.3. Informasjon om stoffets kjemiske og fysisk-kjemiske egenskaper kan gjøre det mulig å identifisere og/eller håndtere bekymringer basert på kjente egenskaper hos stoffer med lignende kjemiske og fysisk-kjemiske egenskaper.

II.6. **Farmakologi**

II.6.1. *Farmakodynamikk*

II.6.1.1. Formålet med data fra farmakodynamiske studier er å identifisere og karakterisere virkemåten som ligger til grunn for de tiltenkte terapeutiske virkningene og for skadevirkninger/bivirkninger. Disse studiene skal utformes i hvert enkelt tilfelle, og det skal tas hensyn til tilgjengelig informasjon om stoffets sannsynlige farmakologiske virkninger.

II.6.1.2. Det skal tas særlig hensyn til farmakodynamiske virkninger av stoffet som kan forekomme ved doser som er lavere enn dem som er nødvendige for å framkalle toksikologiske virkninger, idet det tas hensyn til behovet for å beregne et farmakologisk ADI.

II.6.1.3. Studier som er relevante for å fastsette et farmakologisk ADI, skal identifisere eller karakterisere virkemåten, forholdet mellom dosering og virkning og om mulig identifisere en NOEL eller BMDL, og skal brukes som utgangspunkt for beregning av et farmakologisk ADI. Dersom det foreligger egnede data fra studier utført på mennesker (f.eks. for stoffer som i lengre tid er blitt brukt innen humanmedisin), vil disse normalt være de mest nyttige med henblikk på å identifisere en farmakologisk NOEL eller BMDL. De retningslinjene som Byrået har offentliggjort om fastsettelse av et farmakologisk ADI⁽¹⁾, skal følges.

⁽¹⁾ *Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI)* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

- II.6.1.4. Data om et stoffs farmakodynamiske virkninger skal
- a) gjøre det mulig å identifisere/karakterisere stoffets virkemåte,
 - b) gjøre det mulig å karakterisere forholdet mellom dosering og virkning for relevante farmakologiske endepunkter,
 - c) gi innsikt i stoffets potensielle toksiske virkninger på grunnlag av kjente virkninger av andre stoffer med lignende farmakodynamiske egenskaper,
 - d) bidra til å forstå de mekanismene som ligger til grunn for skadevirkninger sett i toksikologiske studier,
 - e) i visse tilfeller gi informasjon om hvorvidt virkninger som er sett hos forsøksdyr, er relevante for mennesker.
- II.6.1.5. Dersom det ikke framlegges farmakodynamiske data, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger slike data, skal drøftes.
- II.6.1.6. Dersom det ikke er beregnet et farmakologisk ADI, skal dette begrunnes vitenskapelig.
- II.6.2. *Farmakokinetikk*
- II.6.2.1. Farmakokinetiske undersøkelser skal gi informasjon om stoffets absorpsjon, distribusjon og persistens i vevene samt om stoffets metabolisme og utskillelse. I farmakokinetiske studier skal den primære tilførselsveien være gjennom munnen, ettersom det er på denne måten forbrukerne eksponeres.
- II.6.2.2. Metabolitter som produseres hos forsøksdyrarter, skal sammenlignes med dem som ses hos måldyreartene, i samsvar med VICH-retningslinjene (det internasjonale samarbeidet om harmonisering av tekniske krav til registrering av veterinærpreparater) – *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. De farmakokinetiske dataene innhentet i forsøksdyrstudier skal brukes til å modellere stoffets skjebne når det inntas av mennesker.
- II.6.2.4. Farmakokinetiske data fra forsøksdyr skal også brukes til å bestemme om de metabolittene som forbrukerne kommer til å innta via næringsmidler av animalsk opprinnelse, også produseres hos de forsøksdyrene som brukes til sikkerhetstesting. Dette er nødvendig for å fastslå betydningen av de toksikologiske virkningene og NO(A)EL-er eller BMDL-er som identifiseres i de toksikologiske studiene. Dersom forsøksdyrene produserer de samme metabolittene som de som produseres av dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal forsøksdyrene anses for å ha blitt autoeksponert for de metabolittene som mennesker vil kunne innta. Dette anses normalt som bevis på at det er foretatt en egnet vurdering av metabolismenes sikkerhet i de toksikologiske studiene. Dersom de metabolittene som produseres av måldyreartene, ikke produseres i forsøksdyrstudiene, kan det være behov for å gjennomføre sikkerhetsstudier ved bruk av den eller de viktige metabolittene som produseres hos måldyret.
- II.6.2.5. Farmakokinetiske data kan også bidra til å forklare uvanlige resultater fra toksisitetstudier, for eksempel en tilsynelatende mangel på dose-virkning når legemiddelet absorberes dårlig.
- II.6.3. *Toksikologi*
- II.6.3.1. Generelle prinsipper
- II.6.3.1.1. I dyreforsøk skal tilførsel gjennom munnen benyttes, ettersom det er på denne måten forbrukerne eksponeres.
- II.6.3.1.2. Dyreforsøk skal gjennomføres med etablerte stammer av forsøksdyr som det foreligger historiske data for. Hvert stoff skal testes på den dyrearten og -stammen som er den beste modellen for den virkningen stoffet har hos mennesker.

⁽¹⁾ VICH GL47 *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.1.3. Det stoffet som skal testes, skal være det virksomme stoffet. Dersom restmengder i næringsmidler som stammer fra behandlede dyr, inneholder betydelige mengder av en metabolitt som ikke produseres hos forsøksdyreartene, kan det imidlertid være nødvendig å vurdere metabolittens toksisitet separat.
- II.6.3.1.4. *VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing⁽¹⁾* skal følges.
- II.6.3.2. Toksisitet ved enkeltdosering, dersom det er relevant
- II.6.3.2.1. Det kan ha blitt gjennomført studier av akutt toksisitet av andre årsaker enn for å vurdere forbrukersikkerheten (f.eks. for å vurdere et produkts brukersikkerhet), eller dette kan ha blitt rapportert i offentliggjort litteratur. Rapporter om eventuelle slike studier skal framlegges som en del av sikkerhetsdokumentasjonen.
- II.6.3.2.2. Dersom det foreligger data om akutt toksisitet som kan bidra til å gi et samlet bilde av stoffets toksikologiske profil og framheve virkninger som det skal ses etter i mer langsiktige studier, skal dette framlegges.
- II.6.3.3. Toksisitet ved gjentatt dosering
- II.6.3.3.1. *Testing med tanke på oral toksisitet ved gjentatt dosering (90 dager)*
- II.6.3.3.1.1. Det skal framlegges data fra studier av oral toksisitet ved gjentatt dosering (90 dager) for både en gnagerart og en ikke-gnagerart sammen med en begrunnelse for valget av arter, idet det tas hensyn til tilgjengelig kunnskap om stoffets metabolisme hos dyr og mennesker.
- II.6.3.3.1.2. Data fra studiene av oral toksisitet ved gjentatt dosering skal
- gjøre det mulig å vurdere de funksjonelle og morfologiske endringene som følge av gjentatt tilførsel av teststoffet/teststoffene og sammenhengen mellom disse endringene og dosen,
 - gjøre det mulig å fastsette NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL,
 - belyse valget av dosenivåer for studier av kronisk toksisitet samt valget av de best egnede artene for slike studier.
- II.6.3.3.1.3. Retningslinjer for utforming av studier av toksisitet ved gjentatt dosering (90 dager) finnes i *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing⁽²⁾*, og skal følges. Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- II.6.3.3.1.4. Dersom det ikke foreligger studier av oral toksisitet ved gjentatt dosering (90 dager) på gnagere og/eller ikke-gnagere, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger slike studier, skal drøftes.
- II.6.3.3.2. *Testing med tanke på (kronisk) toksisitet ved gjentatt dosering*
- II.6.3.3.2.1. Testing med tanke på kronisk toksisitet skal gjennomføres på minst én dyreart. Denne skal være den best egnede arten valgt på grunnlag av alle tilgjengelige vitenskapelige data, herunder resultatene fra 90-dagersstudiene; standardarten skal være rotte.
- II.6.3.3.2.2. Dataene fra studier av kronisk oral toksisitet skal gjøre det mulig å
- vurdere de funksjonelle og morfologiske endringene som følge av gjentatt tilførsel av teststoffet/teststoffene og sammenhengen mellom disse endringene og dosen,
 - fastsette NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL.

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

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

- II.6.3.3.2.3. Retningslinjer for utforming av studier ved gjentatt dosering (kronisk) finnes i *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing*⁽¹⁾, og skal følges. Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- II.6.3.3.2.4. Dersom det ikke framlegges en studie av (kronisk) oral toksisitet ved gjentatt dosering, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger en slik studie, skal drøftes.
- II.6.3.4. Toleranse hos målarter, dersom data om dette er tilgjengelig
- II.6.3.4.1. Data om toleranse hos målarter er ikke påkrevd i forbindelse med vurderingen av forbrukersikkerheten. Dersom relevante data er blitt generert eller rapportert i offentliggjort litteratur, skal dataene inngå i sikkerhetsdokumentasjonen.
- II.6.3.4.2. Dersom det foreligger data om toleranse hos målarter, kan det bidra til å gi et samlet bilde av stoffets toksikologiske profil og framheve virkninger som det skal ses etter i toksisitetsstudier.
- II.6.3.5. Reproduksjonstoksisitet, herunder utviklingstoksisitet
- II.6.3.5.1. *Studie av virkninger på forplantningsevnen*
- II.6.3.5.1.1. Det skal gjennomføres generelle tester av reproduksjonstoksisitet på minst én dyreart; standardarten skal være rotte. Tilførsel gjennom munnen skal benyttes.
- II.6.3.5.1.2. Formålet med testene av virkningene på forplantningsevnen er å identifisere og karakterisere teststoffets skadevirkninger på forplantningsevnen hos eksponerte voksne individer samt på avkommenes normale utvikling.
- II.6.3.5.1.3. Testene skal identifisere potensielle virkninger på hann- og hunddyrs forplantningsevne, f.eks. gonadefunksjon, brunstsyklus, paringsatferd, befruktning, fødsel, laktasjon og avvenning, samt på avkommets vekst og utvikling. Disse studiene kan også gi informasjon om skadelige virkninger på utviklingen, f.eks. teratogenitet.
- II.6.3.5.1.4. Dersom det foreligger dokumentasjon som tyder på virkninger på utviklingen av sentralnervesystemet, kan spesifikke undersøkelser av slike virkninger være påkrevd, for eksempel gjennom vurdering av resultatene fra andre tester (se avsnitt II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Dataene skal gjøre det mulig å fastsette NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL.
- II.6.3.5.1.6. Retningslinjer for utformingen av studier med tanke på testing av reproduksjonstoksisitet finnes i *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing*⁽²⁾, og skal følges. Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- II.6.3.5.1.7. Dersom det ikke framlegges en reproduksjonstoksisitetsstudie, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger en slik studie, skal drøftes.
- II.6.3.5.2. *Studie av utviklingstoksisitet*
- II.6.3.5.2.1. Formålet med utviklingstoksisitetsstudier skal være å påvise eventuelle skadevirkninger på den drektige hunnen og på embryoets og fosterets utvikling som følge av eksponering fra implantasjonstidspunktet og gjennom hele drektighetstiden. Slike virkninger kan blant annet omfatte økt toksisitet hos de drektige hunnene, embryoføtal død, endret fostervekst samt strukturelle avvik og anomalier hos fosteret.
- II.6.3.5.2.2. Dersom det finnes tydelige bevis på teratogenitet hos rotte, er det ikke nødvendig å utføre en studie på en annen art, unntatt dersom en gjennomgåelse av alle kjernestudiene tyder på at ADI-verdien vil bli basert på studien av teratogenitet hos rotte. Dersom det ikke er funnet bevis på teratogenitet hos rotter, eller dersom resultatene er tvetydige, forventes det at det utføres tester på en annen art (vanligvis kanin).

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

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

- II.6.3.5.2.3. Retningslinjer for metoder for testing av utviklingstoksisitet er beskrevet i *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing*⁽¹⁾. Det er snakk om en trinnvis framgangsmåte som innebærer at det i første omgang utføres tester på én dyreart (rotte). Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- II.6.3.5.2.4. I studiene skal tilførsel gjennom munnen benyttes.
- II.6.3.5.2.5. Dataene skal gjøre det mulig å fastsette NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL.
- II.6.3.5.2.6. Dersom det ikke framlegges en utviklingstoksisitetsstudie, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger en slik studie, skal drøftes.
- II.6.3.6. Genotoksisitet
- II.6.3.6.1. I de fleste tilfellene er det bare den opprinnelige forbindelsen som skal testes. I noen tilfeller kan det imidlertid være nødvendig også å teste en eller flere av de viktige metabolittene separat. Dette vil være tilfellet dersom en viktig metabolitt som produseres hos målarten, ikke produseres hos forsøksdyrearten.
- II.6.3.6.2. *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing*⁽²⁾ inneholder en beskrivelse av et standardutvalg av tester som anbefales for å undersøke et stoffs genotoksiske potensial. Standardutvalget omfatter tester til påvisning av arvestoffskadelige, klastogene og aneugene virkninger. Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- II.6.3.6.3. På grunnlag av resultatene fra genotoksisitetstestene skal det vurderes om det er sannsynlig at et stoff vil forårsake genetiske skader som kan overføres fra en morcelle til dattercellene, enten ved direkte eller indirekte virkninger på deoksyribonukleinsyre (DNA).
- II.6.3.6.4. Det er kjent at eksponering for visse genotoksiske stoffer er forbundet med karsinogenese, og klart positive funn i genotoksisitetstester skal derfor anses som en indikasjon på at stoffet kan være kreftframkallende. Kjønnscellemutasjoner er kjent for å være forbundet med sykdom, og klart positive funn i genotoksisitetstester skal derfor også anses som en indikasjon på at stoffet kan framkalle arvelig sykdom (reproduksjonstoksisitet).
- II.6.3.6.5. Bevisst bruk av genotoksiske stoffer som interagerer direkte med DNA, er ikke tillatt i legemidler for dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.
- II.6.3.6.6. Resultatene fra genotoksisitetstestene skal inngå i vurderingen av behovet for data om kreftframkallende egenskaper. Andre faktorer som skal tas i betraktning ved fastsettelse av behovet for data om kreftframkallende egenskaper, skal være forekomst av relevante strukturelle varselsignaler og preneoplastiske funn i tester av toksisitet ved gjentatt dosering.
- II.6.3.6.7. Et stoff som direkte gir klart positive funn i genotoksisitetstester, kan bare godkjennes for bruk til dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon dersom det dokumenteres at genotoksisitetsfunnene ikke er relevante for forbrukerne. Resultater fra kreftforsøk som viser at det ikke forekommer neoplasi, kan inngå som en del av denne dokumentasjonen. Det kreves også mekanistiske data for å dokumentere at den mekanismen som ligger til grunn for den observerte genotoksisiteten, ikke er relevant for forbrukerne.
- II.6.3.6.8. Dersom det ikke foreligger data som viser at den observerte genotoksisiteten ikke er relevant for forbrukeren, skal klart positive funn føre til den konklusjonen at det ikke er mulig å fastsette et ADI, og at stoffet ikke er egnet til bruk hos arter bestemt til næringsmiddelproduksjon.
- II.6.3.6.9. Klart negative resultater fra et standardutvalg av genotoksisitetstester skal føre til den konklusjonen at stoffet ikke er genotoksisk.
- II.6.3.6.10. Dersom genotoksisitetstester gir tvetydige resultater, skal behovet for ytterligere tester vurderes i lys av de tilgjengelige dataenes samlede beviskraft.

⁽¹⁾ VICH GL32 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ VICH GL23 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.6.11. Generelt skal de viktige metabolittenes genotoksisitet anses som tilstrekkelig undersøkt i studier utført med morstoffet. Dersom en viktig metabolitt produseres hos målarten, men ikke hos forsøksdyrarten, er det imidlertid ikke alltid mulig å trekke en konklusjon om restmengdenes genotoksisitet uten ytterligere data generert ved bruk av den relevante metabolitten.
- II.6.3.6.12. Identifisering av mindre viktige metabolitter er i prinsippet ikke påkrevd.
- II.6.3.6.13. Mindre viktige metabolitter er metabolitter som forekommer i mengder på under 100 µg/kg, eller som utgjør mindre enn 10 % av de samlede restmengdene som beskrevet i *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues*⁽¹⁾.
- II.6.3.6.14. Dersom en mindre viktig metabolitts struktur er kjent eller kan antas, og dersom metabolitten interagerer eller forventes å interagere direkte med DNA, skal den potensielle risikoen for forbrukerne undersøkes. Det skal framlegges dokumentasjon som bekrefter at nivået er så lavt at det kan anses for å være praktisk talt sikkert, dvs. at det er tilstrekkelig lavt til å garantere at den økte kreftrisikoen som følge av forbrukereksposering for stoffet, er mindre enn 1 av 10⁶. Dette skal oppnås enten ved bruk av kjemikaliespesifikke data eller dersom slike data ikke foreligger, ved bruk av terskelverdien for toksikologisk risiko (TTC-konseptet), som er en metode for kvantifisering av risikoen forbundet med en gitt eksponering for et stoff. De retningslinjene som EFSA og Verdens helseorganisasjon har offentliggjort om TTC-metoden, skal følges⁽²⁾.
- II.6.3.6.15. Dersom det er bekymring for at en mindre viktig metabolitt som forekommer i næringsmidler av animalsk opprinnelse, metaboliseres videre i forbrukerens kropp slik at det produseres et DNA-reaktivt stoff, skal det framlegges dokumentasjon på at det nivået som forbrukeren eksponeres for, er så lavt at det kan anses for å være praktisk talt sikkert.
- II.6.3.6.16. For alle disse stoffene (potensielt genotoksiske mindre viktige metabolitter som produseres hos måldyret eller hos forbrukeren), skal de restmengdene som forekommer i næringsmidler av animalsk opprinnelse, være så lave at forbrukereksposeringen ligger under TTC på alle tidspunkter etter oppstart av behandlingen. Ettersom muligheten for eksponering før utløpet av tilbakeholdningstiden ikke kan utelukkes, og i lys av den alvorlige virkningen uten terskelverdi, er det ikke tilstrekkelig å dokumentere nedbryting til nivåer som er forenlige med TTC på det tidspunktet der restmengdene faller under de foreslåtte øvre grenseverdiene.
- II.6.3.6.17. Dersom flere enn én mindre viktig metabolitt er DNA-reaktive, skal det i mangel av bevis på det motsatte antas at alle DNA-reaktive stoffer har samme virkemåte. Det samlede nivået av DNA-reaktive stoffer (adding av doser) skal derfor sammenlignes med TTC.
- II.6.3.6.18. Stoffet og metabolitter som kan forårsake kreft på andre måter enn ved direkte interaksjon med DNA, kan antas å ha terskelbaserte virkemåter. Dersom slike stoffer skal brukes i veterinærpreparater til dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon, skal det fastsettes NO(A)EL-er eller BMDL-er for de relevante virkningene i behørig begrunnede studier.
- II.6.3.7. Kreftframkallende egenskaper
- II.6.3.7.1. *Kriterier for valg av stoffer til testing av kreftframkallende egenskaper*
- II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing*⁽³⁾ inneholder retningslinjer for hvilke faktorer som skal tas i betraktning ved fastsettelse av behovet for testing av kreftframkallende egenskaper, og om testing av kreftframkallende egenskaper som skal gjennomføres, og skal følges. Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.

⁽¹⁾ VICH GL46 *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

⁽²⁾ *Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf>).

⁽³⁾ VICH GL28 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- II.6.3.7.1.2. I tilfeller der testing av kreftframkallende egenskaper anses som egnet, er standardkravet en toårig studie av rotte og en 18 måneder lang studie av mus, selv om data fra én gnagerart kan godtas dersom det er behørig begrunnet.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksiske kreftframkallende stoffer skal ikke godtas for bruk til dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.
- II.6.3.7.1.4. Et stoff som gir positive funn i forsøk for kreftframkallende egenskaper, kan bare godtas for bruk til dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon dersom det påvises at dataene om kreftframkallende egenskaper ikke er relevante for forbrukeren (f.eks. dersom det er kjent at den svulsttypen som ses, ikke er relevant for mennesker), eller dersom det påvises at de kreftframkallende egenskapene kan tilskrives en terskelavhengig virkemåte. I det sistnevnte tilfellet skal det fastsettes en NO(A)EL eller BMDL for kreftframkallende egenskaper.
- II.6.3.7.1.5. Dersom det ikke utføres testing av kreftframkallende egenskaper, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger slike data, skal drøftes.
- II.6.4. *Andre krav*
- II.6.4.1. *Generelle prinsipper*
- II.6.4.1.1. Behovet for sikkerhetsdata om andre potensielle virkninger skal fastsettes i hvert enkelt tilfelle. VICH GL33 omhandler behovet for ytterligere testing.
- II.6.4.1.2. Når behovet for slike data vurderes, skal det blant annet tas hensyn til følgende faktorer:
- a) Stoffets struktur og dets likhet med stoffer med kjente toksikologiske virkninger.
 - b) Stoffets klasse samt kjente toksikologiske egenskaper hos andre stoffer i samme klasse.
 - c) Stoffets virkemåte.
 - d) Eventuelle virkninger sett i standardstudier av toksisitet, og som gir grunn til videre undersøkelse (f.eks. immuntoksisitet, nevrotoksisitet eller endokrin dysfunksjon).
 - e) Offentliggjort litteratur med relevante funn, herunder litteratur om virkninger sett hos mennesker som er blitt eksponert for stoffet.
- II.6.4.2. *Spesielle studier (f.eks. immuntoksisitet, nevrotoksisitet)*
- II.6.4.2.1. *Immuntoksisitet*
- II.6.4.2.1.1. Dersom det observeres relevante virkninger i studier av toksisitet ved gjentatt dosering eller andre toksisitetsstudier (f.eks. endringer i lymfoide organers vekt og/eller histologi og celleforandringer i lymfevev, beinmarg eller perifere leukocytter), kan det være behov for ytterligere funksjonell testing. Utprøveren skal begrunne arten av eventuell ytterligere testing, idet det tas hensyn til observasjoner gjort i andre toksisitetsstudier.
- II.6.4.2.1.2. For visse klasser av stoffer (f.eks. betalaktamantibiotika) som det er kjent kan framkalle overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner) hos følsomme personer, skal det framlegges data om eksponeringsnivåer som har vært forbundet med overfølsomhetsreaksjoner.
- II.6.4.2.1.3. Det skal framlegges nærmere opplysninger om alle immunologiske studier som er utført med stoffet som en del av ethvert aspekt av vurderingen (f.eks. sensibiliseringstester utført med tanke på brukersikkerhet eller virkningsstudier utført på immunmodulerende stoffer). Eventuelle rapporter om skadevirkninger hos mennesker skal også framlegges.
- II.6.4.2.1.4. Det skal tas hensyn til data fra slike studier ved bestemmelsen av toksikologisk ADI eller en alternativ grense.
- II.6.4.2.2. *Nevrotoksisitet, utviklingsnevrotoksisitet og forsinket nevrotoksisitet*
- II.6.4.2.2.1. Det skal utføres nevrotoksisitetstesting dersom studier med gjentatt dosering tyder på at det kan foreligge en relevant bekymring.

- II.6.4.2.2.2. Stoffe som i andre toksikologiske undersøkelser har vist seg å forårsake histologiske, biofysiske eller biokjemiske endringer i nervesystemet eller nevrologisk betingede atferdsendringer, skal også testes med tanke på nevrotoksisitet. Fysisk-kjemiske egenskaper, informasjon om forholdet mellom struktur og aktivitet og registrerte skadevirkninger hos mennesker kan gi nærmere indikasjoner på om det er behov for nevrotoksisitetstester.
- II.6.4.2.2.3. Nevrotoksisitetstestene skal utføres ved bruk av tilførsel gjennom munnen og i samsvar med anbefalingene i retningslinjene til Organisasjonen for økonomisk samarbeid og utvikling (OECD) om testing av kjemikalier, testretningslinje 424⁽¹⁾, om de metodene som skal brukes i nevrotoksisitetsstudier av gnagere. Denne studien kan utføres som en selvstendig studie, eller den kan inngå i andre studier av toksisitet ved gjentatt dosering.
- II.6.4.2.2.4. Selv om OECDs testretningslinje 424 ikke spesifikt omhandler virkningene på acetylkolinesteraseaktiviteten, skal dette endepunktet tas med i alle studier av toksisitet ved gjentatt dosering for spesifikke stoffer som er kjent for eller mistenkes for å ha slik aktivitet (f.eks. organiske fosfatforbindelser eller karbamater). Testing med tanke på kolinesterasehemming skal minst omfatte målinger i hjernen og erytrocytter.
- II.6.4.2.2.5. Dersom et stoff har vist seg å forårsake nevropatologi eller nevrotoksisitet hos voksne, eller andre typer toksisitet som tyder på påvirkning av nervesystemet i et utviklingsstadium, kan testing av utviklingsnevrotoksisitet være nødvendig. I et slikt tilfelle skal OECDs testretningslinje 426⁽²⁾ som inneholder anbefalinger om hvilken metode som skal brukes i studier av utviklingsnevrotoksisitet, følges. Den utvidede én-generasjonsstudien av reproduksjonstoksitet (OECDs testretningslinje 443⁽³⁾) inneholder også anbefalinger om testing av utviklingsnevrotoksisitet.
- II.6.4.2.2.6. Organiske fosfatforbindelser skal testes med tanke på forsinket nevrotoksisitet i et forsøk på høner som omfatter måling av NTE («neuropathy target esterase») i hjernevev. Både enkelteksponering (OECDs testretningslinje 418⁽⁴⁾) og gjentatt eksponering (OECDs testretningslinje 419⁽⁵⁾) skal vurderes. Mens det i enkeltdosestudier som utføres i henhold til OECDs testretningslinje 418, kanskje bare er mulig å identifisere en forsinket nevrotoksisk virkning, kan studier med gjentatt dosering (OECDs testretningslinje 419) gjøre det mulig å identifisere NO(A)EL eller BMDL.
- II.6.4.2.2.7. Nevrotoksisitetsstudiene skal gjøre det mulig å fastsette NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL, som skal tas i betraktning ved bestemmelsen av toksikologisk ADI eller en alternativ grense.
- II.6.4.3. Restmengders mikrobiologiske egenskaper
- II.6.4.3.1. *Mulige virkninger på tarmfloraen hos mennesker*
- II.6.4.3.1.1. Når det gjelder stoffer med antimikrobiell aktivitet, kan det forekomme antimikrobielle virkninger på tarmfloraen hos mennesker ved doser som er lavere enn dem som er vist å gi toksisitet i toksisitetstestene. For slike stoffer skal det fastsettes et mikrobiologisk ADI i samsvar med 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. Dataene skal brukes til å beregne et mikrobiologisk ADI.
- II.6.4.3.1.3. De risikoene som er forbundet med restmengder, skal være klart atskilt fra den potensielle risikoen for folkehelsen som er forbundet med inntak av næringsmidler av animalsk opprinnelse som inneholder resistente bakterier framkommet ved seleksjon under press i forbindelse med antimikrobiell behandling.

(1) OECD Test No 424: *Neurotoxicity Study in Rodents* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

(2) OECD Test No 426: *Developmental Neurotoxicity Study* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

(3) OECD Test No 443: *Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).

(4) OECD Test No 418: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).

(5) OECD Test No 419: *Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study* (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en).

(6) VICH GL36 *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.4.3.1.4. Som beskrevet i VICH GL36 skal følgende to relevante endepunkter behandles i forbindelse med fastsettelsen av et mikrobiologisk ADI:

- a) Forstyrrelse av koloniseringsbarrieren – det første relevante endepunktet skal ta for seg spørsmålet om hvorvidt inntak av restmengder av antimikrobiologisk virksomme stoffer i næringsmidler av animalsk opprinnelse utgjør en risiko for menneskers helse som følge av forstyrrelse av den normale tarmfloraens koloniseringsbarrierefunksjon.
- b) Økning av populasjonen av resistente bakterier – det andre endepunktet skal ta for seg spørsmålet om hvorvidt inntak av restmengder av antimikrobiologisk virksomme stoffer utgjør en risiko for menneskers helse som følge av en økning av populasjonen av resistente bakterier, enten fordi tidligere følsomme bakterier er blitt resistente, eller på grunn av en relativ økning i andelen mindre følsomme organismer.

II.6.4.3.1.5. Alle avvik fra de fastsatte retningslinjene skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.

II.6.4.3.1.6. Dersom det ikke utføres tester av virkningene på menneskets tarmflora, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger slike data, skal drøftes.

II.6.4.4. Observasjoner hos mennesker

II.6.4.4.1. Alle tilgjengelige data om virkninger på menneskers helse som er sett etter eksponering for stoffet, skal framlegges. Slike data kan omfatte tilsiktet eksponering av mennesker (f.eks. når stoffet brukes innen humanmedisin), eller utilsiktet eksponering (f.eks. rapporter om eksponering i arbeidet). Slike data kan fokusere på epidemiologiske, farmakologiske, toksikologiske eller kliniske funn.

II.6.4.4.2. Dataene knyttet til eksponering av mennesker kan gi verdifull tilleggsinformasjon om stoffets generelle toksikologiske profil samt informasjon om menneskers følsomhet sammenlignet med dyr, selv om de ikke kan brukes til beregning av ADI. I noen tilfeller kan slike data være nyttige for å understøtte argumenter om relevansen (eller den manglende relevansen) av visse funn hos forsøksdyr.

II.6.5. *Funn fra andre vitenskapelige EU-organer eller internasjonale organer*

II.6.5.1. Dersom andre vitenskapelige EU-organer eller internasjonale organer, herunder EFSA, ECHA, JECFA og FAO-WHO's felles møter om rester av pesticider («JMPPR»), har foretatt relevante sikkerhetsvurderinger av stoffet, skal dette framheves sammen med de konklusjonene som er trukket.

II.6.6. *Bestemmelse av ADI eller en alternativ grense*

II.6.6.1. Bestemmelse av ADI

Generelt skal ADI beregnes på grunnlag av farmakologiske, toksikologiske eller mikrobiologiske data, men det kan også, dersom det foreligger egnede data, beregnes på grunnlag av data fra mennesker.

II.6.6.1.1. *Beregning av toksikologisk ADI*

II.6.6.1.1.1. Toksikologisk ADI skal beregnes ved å dividere den valgte toksikologiske NO(A)EL/BMDL med en usikkerhetsfaktor for å ta høyde for mulige variasjoner mellom arter (dvs. forskjeller i følsomhet mellom mennesker og forsøksdyr) og variasjoner innenfor arten (dvs. forskjeller i følsomhet mennesker imellom). Usikkerhetsfaktoren kan ved behov justeres for å ta hensyn til andre usikkerhetsmomenter (se nedenfor).

II.6.6.1.1.2. Følgende formel skal brukes ved bestemmelse av toksikologisk ADI:

$$\text{ADI (mg/kg kroppsvekt/dag)} = \text{NOAEL eller BMDL (mg/kg kroppsvekt/dag)} \text{ dividert med usikkerhetsfaktoren}$$

II.6.6.1.1.3. Valget av NO(A)EL eller BMDL og usikkerhetsfaktoren skal begrunnes.

II.6.6.1.1.4. Med mindre annet er begrunnet, skal toksikologisk ADI beregnes på grunnlag av den laveste NO(A)EL eller BMDL som er observert hos den mest følsomme arten i de toksikologiske studiene. Under visse omstendigheter kan det være berettiget å bruke et alternativt utgangspunkt (f.eks. dersom det foreligger data som viser at den virkningen som er sett ved LO(A)EL hos den mest følsomme arten, ikke er relevant for mennesker).

- II.6.6.1.1.5. Dersom metoden med referansedose («BMD») brukes, skal BMDL brukes som utgangspunkt for beregning av ADI. I de fleste tilfellene forventes det ikke at valget av kritisk endepunkt vil endres ved bruk av BMDL-metoden kontra NO(A)EL-metoden, ettersom de samme biologiske hensynene gjør seg gjeldende.
- II.6.6.1.1.6. Ved valg av standardverdier for omfanget av den responsen som BMDL beregnes for (dvs. referanseresponsen («BMR»)), og av de anbefalte modellene for dosering-virkning samt ved rapportering av resultatene fra en BMD-analyse skal veiledningen som gis i EFSA's vitenskapelige uttalelse om bruk av referansedosemetoden ved risikovurderinger⁽¹⁾, følges.
- II.6.6.1.1.7. Når det gjelder usikkerhetsfaktorer, antas det som standard at mennesker kan være opptil ti ganger mer følsomme enn forsøksdyreartene, og at forskjellen i følsomhet mennesker imellom varierer på en skala fra 1 til 10. Så fram det foreligger egnede studier, skal det derfor vanligvis brukes en usikkerhetsfaktor på 100.
- II.6.6.1.1.8. Dersom resultatene fra dyreforsøk tyder på teratogene virkninger ved doser som ikke forårsaker maternell toksisitet, skal det brukes en samlet usikkerhetsfaktor på opptil 1 000 på NO(A)EL eller BMDL for teratogenitet. For ikke-genotoksiske kreftframkallende stoffer med terskelverdi kan det brukes en usikkerhetsfaktor på opptil 1 000, avhengig av hvilken mekanisme som er involvert.
- II.6.6.1.1.9. Det kan forekomme at det mest følsomme endepunktet observeres hos en art og/eller i en studie der alle dosegrupper gir signifikante virkninger sammenlignet med kontrollgruppen. I slike tilfeller anbefales BMDL-metoden for å fastsette det utgangspunktet som ADI skal beregnes ut fra. Dersom den virkningen som observeres ved laveste dose, er en tilstrekkelig liten respons, kan det som et alternativ være mulig å fastsette ADI på grunnlag av denne LO(A)EL. I dette tilfellet skal det brukes en ytterligere usikkerhetsfaktor på 2–5 for å ta hensyn til at LO(A)EL-referansepunktet ligger et ukjent stykke over den «virkelige» terskelen.
- II.6.6.1.1.10. Valget av usikkerhetsfaktorer som skal brukes til beregning av ADI, skal ikke avhenge av om en NO(A)EL eller en BMDL brukes som utgangspunkt.
- II.6.6.1.1.11. Dersom ADI skal fastsettes på grunnlag av data fra mennesker, brukes det ingen usikkerhetsfaktor ved ekstrapolering fra dyr til mennesker. Når det brukes data av god kvalitet fra mennesker som grunnlag for å beregne et ADI, bør det brukes en usikkerhetsfaktor på bare 10, slik at det tas høyde for variasjoner i den individuelle responsen fra person til person.
- II.6.6.1.1.12. Det kan være akseptabelt å finjustere standardmetoden for valg av usikkerhetsfaktorer dersom dette begrunnes behørig. Det kan for eksempel være hensiktsmessig å bruke usikkerhetsfaktorer knyttet til (stoffskifte)vei for å finjustere den standardusikkerhetsfaktoren som brukes for variasjon innenfor samme art.
- II.6.6.1.1.13. Ytterligere finjustering av de tifoldige usikkerhetsfaktorene innenfor en art og mellom arter kan være mulig i hvert enkelt tilfelle dersom slike justeringsfaktorer støttes av toksikokinetiske og toksikodynamiske data.
- II.6.6.1.1.14. I forbindelse med multipliseringen av usikkerhetsfaktorer kan det være hensiktsmessig å bruke sannsynlighetsmetoder.
- II.6.6.1.1.15. Bruken av disse og andre metoder for finjustering av standardusikkerhetsfaktorene skal behørig begrunnes.
- II.6.6.1.1.16. Med hensyn til det ovenstående skal den usikkerhetsfaktoren som brukes, vanligvis ha en verdi på mellom 10 og 1 000. Andre verdier kan vurderes dersom det begrunnes på egnet måte.
- II.6.6.1.2. *Beregning av farmakologisk ADI*
- II.6.6.1.2.1. Det skal ikke beregnes farmakologiske ADI-verdier for alle farmakologisk virksomme stoffer, ettersom relevante farmakologiske endepunkter kan inngå i de toksikologiske studiene. I slike tilfeller er det ikke alltid nødvendig med separate toksikologiske og farmakologiske ADI-verdier.

⁽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. De anbefalingene som gjelder behovet for et farmakologisk ADI, og som finnes i Komiteen for veterinærpreparaters retningslinjer for fastsettelse av et farmakologisk ADI⁽¹⁾, skal følges. Dersom det ikke beregnes et farmakologisk ADI, skal dette begrunnes.

II.6.6.1.2.3. Når et farmakologisk ADI er nødvendig, skal dette beregnes i samsvar med metoden beskrevet i avsnitt II.6.6.1.1 om beregning av toksikologisk ADI. Den eneste forskjellen er at utgangspunktet for beregning av farmakologisk ADI skal være den laveste NOEL eller BMDL som er observert hos den mest følsomme arten i de farmakologiske studiene.

II.6.6.1.3. *Beregning av mikrobiologisk ADI*

II.6.6.1.3.1. Som beskrevet i avsnitt II.6.4.3, skal det beregnes mikrobiologiske ADI-verdier for stoffer med antimikrobiell aktivitet. Metodene for fastsettelse av et mikrobiologisk ADI beskrives nærmere i VICH GL 36, og skal følges.

II.6.6.1.4. *Samlet ADI*

Det skal beregnes separate farmakologiske, toksikologiske og mikrobiologiske ADI-verdier, alt etter hva som er relevant, og det samlede ADI (dvs. den ADI-verdien som brukes i risikovurderingen og ved fastsettelse av øvre grenseverdier) skal generelt være den laveste av disse farmakologiske, toksikologiske og mikrobiologiske ADI-verdiene.

II.6.6.1.5. *Stoffer med virkninger uten terskelverdi*

For stoffer som kan framkalle virkninger uten terskelverdi, f.eks. genotoksiske kreftframkallende stoffer, er det ikke mulig å beregne en NO(A)EL eller BMDL på grunn av usikkerheten knyttet til fastsettelse av en terskelverdi for disse virkningene. For slike stoffer kan det ikke beregnes et ADI.

II.6.6.2. Alternativer til ADI

For visse stoffer er det ikke alltid mulig eller relevant å fastsette et ADI. I slike situasjoner kan det brukes alternativer til ADI.

II.6.6.2.1. *Stoffer som det er fastsatt nivåer for anbefalt inntak gjennom kosten for*

II.6.6.2.1.1. For de fleste mineralene og sporstoffene finnes det i de forskjellige delene av menneskekroppen et naturlig grunnivå som følge av opptak av disse fra næringsmidler og andre miljøkilder, samt sporstoffspesifikke homeostatisk prosesser eller akkumuleringsprosesser. Det er viktig å skille mellom essensielle sporstoffer som det er fastsatt både et krav om et visst daglig minsteinntak gjennom kosten og en øvre grense for akseptabelt inntak for, og ikke-essensielle sporstoffer, som anses som uønskede eller til og med toksiske for mennesker.

II.6.6.2.1.2. Bruk av ADI-metoden er ikke egnet i forbindelse med vurderingen av essensielle sporstoffer, ettersom det kan oppstå virkninger ved svært lave eksponeringsnivåer, noe som er et uttrykk for mangelfull tilførsel. For de fleste mineralene og sporstoffene har relevante vitenskapelige organer (f.eks. EU/EFSA og Verdens helseorganisasjon) fastsatt nivåer for anbefalt inntak gjennom kosten. Anslag over den daglige eksponeringen for essensielle sporstoffer gjennom kosten kan sammenlignes med egnede referanseverdier, f.eks. anbefalt daglig inntak (RDI), referanseverdier for næringsinntak (DRV, tidligere kalt «anbefalt daglig tilførsel» (RDA), tolerabelt daglig inntak (TDI) eller tolerabelt ukentlig inntak (TWI) og midlertidig tolerabelt ukentlig inntak (PTWI). Disse verdiene kan brukes i risikovurderingen på tilsvarende måte som ADI-verdien. Den kombinerte eksponeringen som følge av behandlingsrelaterte restmengder og eksponering gjennom kosten og naturlige kilder skal ikke overstige de respektive referanseverdiene.

II.6.6.2.1.3. Denne metoden kan være egnet for mineraler, sporstoffer, vitaminer og andre naturlige bestanddeler i næringsmidler som det er fastsatt relevante nivåer for anbefalt inntak gjennom kosten for.

⁽¹⁾ Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.6.2.2. *Stoffer som forbrukere eksponeres for via næringsmidler eller andre kilder, og som det ikke er fastsatt nivåer for anbefalt inntak for*

II.6.6.2.2.1. Når forbrukereksponeeringen for restmengder av det virksomme stoffet i næringsmidler av animalsk opprinnelse er ubetydelig eller svært lav sammenlignet med det eksponeringsnivået som allerede foreligger fordi materialet finnes i miljøet eller allerede forekommer i produkter (hovedsakelig næringsmidler), kan det være mulig å argumentere for at virkningen (i form av forbrukereksponeering for restmengder) av den foreslåtte bruken i veterinærpreparater er ubetydelig, og at det ikke er nødvendig å fastsette et ADI. Det skal framlegges et anslag over det verst tenkelige scenarioet for restmengder som kan forekomme som følge av den foreslåtte bruken av stoffet, sammen med et anslag over den påfølgende forbrukereksponeeringen. Dette skal sammenlignes med det eksponeringsnivået som oppstår via andre kilder. Denne metoden kan være spesielt relevant for plantelegemidler og vegetabiliske ekstrakter samt for naturlige organiske syrer (f.eks. oksalsyre).

II.6.6.2.2.2. Den kjemiske sammensetningen av plantebaserte produkter (herunder ekstrakter) er vanligvis kompleks og kan være relativt forskjellig fra sammensetningen av restmengder som vil være å finne i næringsmidler som stammer fra behandlede dyr. Foreldrematerialets kompleksitet gjør at det ikke alltid er praktisk eller mulig å identifisere de aktuelle restmengdene. For slike stoffer kan det være hensiktsmessig å bruke et alternativ til den ADI-baserte standardmetoden.

II.6.6.2.2.3. Når denne metoden brukes, er det viktig å utelukke enhver mulighet for at det kan oppstå virkninger uten terskelverdi, f.eks. genotoksisitet.

II.6.6.2.3. *Endogene farmakologisk virksomme stoffer*

II.6.6.2.3.1. Dersom det farmakologisk virksomme stoffet er identisk med et endogent produsert molekyl, kan det være mulig å påvise at den forbrukereksponeeringen som finner sted som følge av restmengder i næringsmidler av animalsk opprinnelse, er ubetydelig sammenlignet med menneskers eksponering for det endogene stoffet.

II.6.6.2.3.2. Menneskers eksponering for slike stoffer kan forventes å ha både eksogen (behandlingsrelaterte restmengder pluss naturlige nivåer i næringsmidler av animalsk opprinnelse) og endogen (humanfysiologisk) opprinnelse. Risikovurderingen av restmengdene kompliseres av at det er vanskelig å vurdere den sannsynlige responsen på inntak av lave eksogene nivåer når mennesker eksponeres kontinuerlig for relativt høye og varierende nivåer av endogent produserte stoffer og varierende nivåer gjennom kosten. For mange virksomme stoffer (f.eks. hormoner og kortikosteroider) kan eksogen eksponering i tillegg føre til regulering av den endogene produksjonen, noe som igjen kan endre de endogene hormonnivåene og den samlede responsen. Dette kompliserer fortolkningen av konvensjonelle toksikologiske studier og beregningen av et ADI. Det kan dessuten være vanskelig å ekstrapolere resultater fra forsøksdyr til mennesker på grunn av de komplekse spesifikke forskjellene i de biokjemiske/farmakodynamiske reguleringsmekanismene.

II.6.6.2.3.3. Forbrukereksponeering for restmengder kan best anslås ved å sammenligne et behandlingsrelatert altfor høyt inntak av restmengder fra næringsmidler med inntak av stoffet fra ubehandlede dyr (med naturlige bakgrunnsnivåer). Dette kan deretter også sammenlignes med den daglige endogene produksjonen av stoffet hos mennesker. Mulige artsspesifikke forskjeller (analoger) skal drøftes.

II.6.6.2.3.4. Denne metoden kan være egnet for hormoner og andre endogent produserte stoffer.

II.6.6.2.4. *Ikke-biotilgjengelige stoffer*

II.6.6.2.4.1. For stoffer som ikke absorberes etter oralt inntak, er den systemiske eksponeringen ubetydelig (eller ikke-eksisterende). For slike stoffer er det ikke mulig å fastsette en konvensjonell oral NO(A)EL eller BMDL eller et ADI. Risikovurderingen av disse typene stoffer skal normalt baseres på belegg for manglende oral biotilgjengelighet i egnede modeller eller, dersom det er relevant, ved framlegging av bevis på at stoffet brytes ned og/eller inaktiveres under gastriske forhold (som trolig kan påvises i *in vitro*-modeller). For slike stoffer skal mulige lokale virkninger på mage- og tarmsystemet (herunder mikrobiologiske virkninger på koloniseringsbarrieren) også tas i betraktning.

III. RESTMENGDDEDOKUMENTASJON

III.1. Som en generell regel skal det kreves fullstendige data om restmengder. Dersom det ikke framlegges informasjon om standard endepunkter, skal dette begrunnes nøye.

III.2. **Utførlig og kritisk sammendrag**

III.2.1. For alle søknader skal det framlegges et utførlig og kritisk sammendrag av restmengdedokumentasjonen.

III.2.2. Det utførlige og kritiske sammendraget skal

- a) inneholde en tydelig stillingtagen til om de framlagte dataene er tilstrekkelige i lys av gjeldende vitenskapelig kunnskap,
- b) ha en innledning der det redegjøres for det faktiske eller foreslåtte mønsteret for bruk av det undersøkte stoffet i dyrehold, og et sammendrag av eventuelle andre erfaringer med bruken av det,
- c) inneholde en vurdering av eventuelle likheter mellom det aktuelle stoffet og andre kjente stoffer som kan være relevante for vurderingen,
- d) dekke alle standarddatakrav som fastsatt i gjennomføringsforordning (EU) 2017/12 og inneholde en kritisk vurdering av tilgjengelige eksperimentelle studier og en fortolkning av resultatene,
- e) inneholde en vitenskapelig begrunnelse for at eventuelle standardstudier er utelatt,
- f) inneholde en beskrivelse av og forklaring på de viktigste resultatene i hver studie. Følgende emner skal drøftes: Dyrearter som er brukt (art, stamme, kjønn, alder, vekt osv.), testforhold (dyrehold, kosthold osv.), tidspunkter og antall dyr per tidspunkt, melke- og eggproduksjon dersom det er relevant, prøvetaking (størrelse, innsamling og oppbevaring av prøver) og analysemetoder som er brukt,
- g) inneholde et sammendrag og en drøfting av relevant vitenskapelig litteratur, herunder rapporter om vurderinger foretatt av andre vitenskapelige organer (f.eks. EFSA eller JECFA). Dersom det gis detaljerte henvisninger til offentliggjort vitenskapelig litteratur, skal alle kravene i nr. 5 (I.5) om generelle prinsipper så langt som mulig oppfylles,
- h) inneholde informasjon om kvaliteten på partier av teststoffer som er brukt i restmengdestudiene. Enhver forbindelse mellom resultatene og teststoffenes og/eller legemidlenes kvalitet skal angis. Ved behov skal det framlegges en kritisk vurdering av de urenheter som forekommer i den virksomme bestanddelen, og det skal opplyses om den potensielle innvirkningen dette har på farmakokinetikk, metabolisme, restmengdekinetikk og analysemetoder for bestemmelse av restmengder. Betydningen av eventuelle forskjeller med hensyn til kiralitet, kjemisk form og urenhetsprofil mellom det stoffet som er brukt i restmengdestudiene, og den formen som skal markedsføres, skal drøftes,
- i) inneholde en drøfting av de framlagte studienes status med hensyn til god laboratoriepraksis,
- j) inneholde en drøfting av mulige mangler ved utformingen og gjennomføringen av studiene samt tilhørende dokumentasjon, med henvisninger til offentliggjorte retningslinjer fra Byrået og andre organer. Alle avvik fra gjeldende retningslinjer skal framheves, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes og begrunnes vitenskapelig,
- k) inneholde kommentarer om bruken av forsøksdyr i studiene og om studiene er gjennomført i samsvar med direktiv 2010/63/EU,
- l) inneholde en begrunnelse for hvorfor bestemte studier er utelatt og en drøfting av behovet for eventuelle tilleggsstudier,
- m) inneholde et avsnitt om risikohåndteringshensyn der spørsmålene beskrevet i vedlegg II nedenfor behandles, og der beregningen av de foreslåtte øvre grenseverdiene for restmengder forklares.

III.2.3. Vedleggene til det utførlige og kritiske sammendraget skal inneholde

- a) en liste over henvisninger – det skal framlegges en liste over alle henvisninger i samsvar med internasjonalt anerkjente standarder. Selve henvisningene skal være angitt i dokumentasjonen,
- b) studierapporter i tabellform – det skal framlegges sammendrag av studierapporter i tabellform som skal ledsage det utførlige og kritiske sammendraget. Dokumentasjonen skal i tillegg inneholde et fullstendig sett med studierapporter.

III.3. Metabolisme og restmengdekinetikk hos mållartene

- III.3.1. Det kreves data om metabolisme og restmengder for å kunne karakterisere de restmengdene som forekommer i relevante næringsmidler, vise den tiden det tar før de er brutt ned til et sikkert nivå (vanligvis basert på ADI), og dermed gjøre det mulig å beregne øvre grenseverdier.
- III.3.2. Dataene skal framlegges i form av en studie av nedbrytingen av de samlede restmengdene med kvantitative data om det opprinnelige stoffet og dets viktige metabolitter i relevante næringsmidler, og endringen i nivået av disse over tid. I studiene av samlede restmengder brukes det vanligvis radioaktivt merket legemiddel, men dersom det er relevant, kan det også framlegges data fra studier uten radioaktiv merking (f.eks. dersom det er kjent at stoffet ikke metaboliseres). Det skal ofte også framlegges en separat studie av nedbrytingen av restmarkøren, der det brukes ikke-merket legemiddel, og der restmarkørens nedbryting i relevante næringsmidler overvåkes over tid. Data om samlede restmengder og restmarkører kan framlegges ved hjelp av én studie med radioaktiv merking, der det også brukes en behørig validert metode uten radioaktiv merking til overvåking av nedbrytingen av restmarkøren.
- III.3.3. Testmaterialet skal inneholde en representativ konsentrasjon av det stoffet som gir grunn til bekymring, og som skal undersøkes. Det skal tilføres via den tiltenkte tilførselsveien for det foreslåtte produktet, i den høyeste tiltenkte dosen og den lengste tiltenkte behandlingsvarigheten eller den tiden som er nødvendig for å oppnå stabil tilstand i spiselige vev. Studiene skal gjennomføres med dyr som er representative for de foreslåtte målpopulasjonene.
- III.3.4. Retningslinjene i *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues*⁽¹⁾ skal følges for å overvåke (kvantifisere) nedbrytingen av de samlede restmengdene og de viktigste metabolittene over tid. Disse studiene skal vanligvis utføres ved bruk av radioaktivt merket legemiddel.
- III.3.5. Retningslinjene i *VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies*⁽²⁾ skal følges for å dokumentere analysemetodestandardene og for å framskaffe data av akseptabel kvalitet om nedbrytingen av restmarkøren.
- III.3.6. Spesifikke retningslinjer for restmengdestudier som skal gjennomføres på stoffer beregnet på bruk hos honningbier, og som finnes i *VICH GL56: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods*⁽³⁾ skal følges.
- III.3.7. Studien av samlede restmengder (som normalt gjennomføres med radioaktivt merket legemiddel) skal gi informasjon om
- nedbrytingen av restmengdene over tid i relevante næringsmidler fra behandlede dyr,
 - identiteten til hovedbestanddelene i de samlede restmengdene i relevante næringsmidler,
 - de kvantitative forholdene mellom restmengdenes hovedbestanddeler og de samlede restmengdene.
- Disse dataene skal brukes til fastsettelse av restmarkøren og forholdet mellom markøren og de samlede restmengdene for hvert relevante næringsmiddel.

(1) VICH GL46 *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

(2) VICH GL49 *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

(3) VICH GL56 *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods* (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

- III.3.8. En egnet restmarkør skal identifiseres. Restmarkøren kan være det opprinnelige stoffet, en av dets metabolitter eller en kombinasjon av disse. Restmarkøren skal ha følgende egenskaper:
- a) Det skal være et kjent forhold mellom den og den samlede restmengdekonsentrasjonen i det spiselige vevet / næringsmiddelet som undersøkes.
 - b) Den skal være egnet for bruk ved testing for forekomst av restmengder på tidspunktet av interesse.
 - c) Det skal foreligge en praktisk gjennomførbar analysemetode for å måle den på nivået for øvre grenseverdi.
- III.3.9. Forholdet mellom restmarkør og samlede restmengder beskriver forholdet mellom restmarkøren og de samlede restmengdene i hvert relevante næringsmiddel. Dette forholdet kan variere fra næringsmiddel til næringsmiddel, og ettersom det kan variere over tid, skal det fastsettes fram til det tidspunktet som tilsvarer tidspunktet der de restmengdene som gir grunn til bekymring, forventes å ligge under ADI. Forholdet mellom restmarkør og samlede restmengder skal brukes ved beregningen av inntaket for å beregne den potensielle forbrukereksposeringen for de samlede restmengdene på grunnlag av data om restmarkøren.
- III.3.10. Ved å overvåke nedbrytingen av samlede restmengder i spiselige vev / næringsmidler skal det fastsettes på hvilket tidspunkt de samlede restmengdene brytes ned til under ADI (eller den fraksjonen av ADI som er tilgjengelig). I hvert vev/næringsmiddel skal konsentrasjonen av den valgte restmarkøren på dette tidspunktet brukes som utgangspunkt for utarbeiding av den øvre grenseverdien.
- III.3.11. Informasjon fra metabolismestudien skal også gjøre det mulig å sammenligne de metabolittene som produseres hos måldyreartene, med dem som produseres hos forsøksdyreartene, for å sikre at de viktigste restmengdene som forbrukerne vil bli eksponert for (dvs. de viktige metabolittene som produseres hos målartene), er blitt behørig undersøkt i toksisitetsstudiene av forsøksdyr.
- III.3.12. Alle avvik fra fastsatte retningslinjer skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- III.4. **Overvåkings- og eksponeringsdata, dersom det er relevant**
- III.4.1. Overvåkings- eller eksponeringsdata om det farmakologisk virksomme stoffet er ikke påkrevd. Dersom slike data er tilgjengelige, kan de i visse tilfeller, det vil si for stoffer som allerede forekommer i miljøet (enten naturlig eller som følge av bruk i veterinærsektoren eller andre sektorer), imidlertid gi verdifull tilleggsinformasjon. Slike data kan være nyttige for å bestemme bakgrunnsnivåer som forbrukerne allerede kan være eksponert for. Dersom slike data er tilgjengelige, enten som offentliggjorte resultater fra offisielle organer med ansvar for overvåking av restmengder eller resultater fra akademisk eller annen forskning, skal de framlegges.
- III.5. **Metode for analysering av restmengder**
- III.5.1. Det skal framlegges en valideringsrapport om den analysemetoden som er brukt til mengdebestemmelse av restmarkøren i restmengdestudien. Valideringen skal vise at analysemetoden oppfyller kriteriene for de relevante ytelsesegenskapene. De spesifikke retningslinjene for validering av analysemetoder i VICH GL49 skal følges.
- III.5.2. Det skal framlegges analysemetoder i det minste for de næringsmidlene og de artene som det kreves øvre grenseverdier for.
- III.5.3. Det skal bekreftes at det foreligger standarder, og det skal framlegges kontaktopplysninger for, ved behov, å gjøre det mulig å utveksle informasjon mellom representanter for EU-referanselaboratoriet, de nasjonale referanselaboratoriene og selskapet.
- III.5.4. Eventuelle avvik fra ovennevnte krav skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- III.5.5. Analysemetoden skal vurderes med henblikk på samsvar med VICH GL49 og de øvrige aspektene nevnt over. Byrået skal i tillegg rådføre seg med EU-referanselaboratoriet med ansvar for kontroll av restmengder av den aktuelle stofftypen med hensyn til om de tilgjengelige metodene og valideringsdataene er tilstrekkelige.

- III.5.6. Etter at Byrådet har avgitt uttalelse, kan valideringsdataene utveksles med andre EU-referanselaboratorier og nasjonale referanselaboratorier for å gjøre det lettere for disse myndighetene å utvikle egnede metoder.
- III.6. **Mulige virkninger på mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler**
- III.6.1. Restmengdevurderingen skal omfatte en vurdering av de potensielle virkningene som mikrobiologisk virksomme restmengder kan ha på mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler, særlig når det gjelder framstilling av melkeprodukter.
- III.6.2. Dataene skal brukes til å fastsette en restmengdekonsentrasjon uten virkning på startkulturer. Det skal tas hensyn til dette ved beregning av øvre grenseverdier for å sikre at det ikke forekommer restmengder i de relevante næringsmidlene (dvs. melk) på nivåer som påvirker startkulturer for melkeprodukter.
- III.6.3. De studiene som skal gjennomføres, skal følge Byrådets retningslinjer for vurdering av antimikrobielle stoffers virkning på startkulturer for melkeprodukter⁽¹⁾.
- III.6.4. Alle avvik fra de fastsatte retningslinjene skal begrunnes, og konsekvensene av slike avvik skal drøftes.
- III.6.5. Dersom det ikke utføres testing av mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler, skal dette begrunnes vitenskapelig, og konsekvensene av at det ikke foreligger slike data, skal drøftes.
- III.7. **Funn fra andre vitenskapelige EU-organer eller internasjonale organer**
- III.7.1. Dersom andre vitenskapelige EU-organer eller internasjonale organer, herunder EFSA, ECHA, JECFA og JMPR, har foretatt relevante vurderinger av restmengder av stoffet, skal disse framlegges sammen med de konklusjonene som er trukket.

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

VEDLEGG II

**Metodologiske prinsipper for anbefalingene om risikohåndtering nevnt i artikkel 7 i forordning
(EF) nr. 470/2009**

I. UTARBEIDING AV ØVRE GRENSEVERDIER

I.1. Beregning av numeriske øvre grenseverdier

I.1.1. Dersom det i samsvar med denne forordning anses som egnet å fastsette numeriske øvre grenseverdier, skal det rutinemessig anbefales øvre grenseverdier for følgende spiselige vev:

- a) For andre pattedyr enn svin: muskel, fett, lever og nyre.
- b) For svin og fjørfe: muskel, fett og hud i naturlig forhold, lever og nyre.
- c) For fisk: muskel og hud i naturlig forhold.
- d) Dersom stoffet foreslås brukt til en melke-, egg- eller honningproduserende art, skal det, når det er mulig, anbefales øvre grenseverdier for henholdsvis melk, egg og/eller honning. Når det gjelder vev, skal anbefalinger om øvre grenseverdier for melk, egg og honning bygge på data som viser nedbrytingsprofilen for restmengder i disse produktene. Dersom det ikke foreligger slike data, kan det anses som nødvendig å avsette en ubrukt andel av ADI med henblikk på en framtidig fastsettelse av øvre grenseverdier for disse produktene (avsnitt II.5).

I.1.2. Ved fastsettelse av øvre grenseverdier skal det tas hensyn til følgende:

- a) ADI (eller en alternativ grense dersom det er egnet) – de øvre grenseverdiene som anbefales, skal ligge på et nivå som sikrer at forbrukereksposeringen for de restmengdene som gir grunn til bekymring, til enhver tid er under ADI.
- b) Den foreslåtte restmarkøren.
- c) Forholdet mellom restmarkør og samlede restmengder.
- d) Restmengdenes fordeling i spiselig vev – de individuelle øvre grenseverdiene som foreslås for de forskjellige typene spiselige vev, skal gjenspeile restmengdenes fordeling i nevnte vev. I tilfeller der restmengdene i et vev raskt faller under analysemetodens grense for mengdebestemmelse (det minste målte innholdet av en analytt over hvilket analytten kan bestemmes med en spesifisert grad av nøyaktighet og presisjon), skal det ikke være mulig å fastsette øvre grenseverdier som gjenspeiler restmengdenes fordeling i vevene. I slike tilfeller skal de øvre grenseverdiene fastsettes til to ganger grensen for mengdebestemmelse med henblikk på å gi en øvre grenseverdi som kan brukes til overvåking av restmengder. Når det er mulig, skal det vevet som velges for overvåking av restmengder, være et av vevene der den øvre grenseverdien ble fastsatt ved å ta hensyn til restmengdenes fordeling i vevene.
- e) Den samlede forbrukereksposeringen for restmengder – det skal påvises at dette er lavere enn ADI på grunnlag av de restmengdenivåene som er sett i studiene av nedbryting, og ved bruk av standardmatkurven (se nedenfor).

I.1.3. Ved beregning av øvre grenseverdier skal det antas at forbrukeren spiser en standardmatkurv med produkter av animalsk opprinnelse hver dag. Forbrukersikkerheten skal ivaretas ved at den samlede mengden restmengder i standardmatkurven holdes under ADI.

Standardmatkurven skal bestå av de mengdene av næringsmidler som er angitt i tabellen nedenfor:

Pattedyr		Fjørfe		Fisk		Bier	
Muskel	0,300 kg	Muskel	0,300 kg	Muskel og hud i naturlig forhold	0,300 kg	Honning	0,020 kg
Fett	0,050 kg ⁽¹⁾	Fett og hud i naturlig forhold	0,090 kg				

Pattedyr		Fjørfe		Fisk		Bier	
Lever	0,100 kg	Lever	0,100 kg				
Nyre	0,050 kg	Nyre	0,010 kg				
Melk	1,500 kg	Egg	0,100 kg				

(¹) Fett og hud i naturlig forhold for svin

I.1.4. Ved hjelp av dataene om nedbryting av restmengdene skal den samlede restmengdebelastningen i standardmatkurven beregnes på grunnlag av de observerte restmengdenivåene på hvert tidspunkt på restmengdenes nedbrytingskurve, slik at tidspunktet der den samlede restmengdebelastningen faller under ADI, fastsettes. Dersom hele ADI er tilgjengelig, skal disse restmengdenivåene, ved behov avrundet oppover (vanligvis til nærmeste 50 µg/kg for vev), anses som potensielle øvre grenseverdier. Det skal også tas hensyn til faktorene angitt i avsnitt II nr. 1–7, og dersom det er relevant (f.eks. dersom hele ADI ikke er tilgjengelig), skal det brukes et etterfølgende tidspunkt på restmengdenes nedbrytingskurve som utgangspunkt for beregning av øvre grenseverdier.

I.1.5. Når nivåene for øvre grenseverdi er beregnet, skal teoretisk maksimalt daglig inntak (TMDI) av restmengder beregnes ved hjelp av standardmatkurven og ved å gå ut fra at alle næringsmidler inneholder restmengder på nivået for de foreslåtte øvre grenseverdiene. TMDI beregnes ved å legge sammen eksponeringen for restmengder fra alle vev ved hjelp av følgende beregning:

Mengde per spiselig vev eller produkt = (foreslått øvre grenseverdi for vevet eller produktet x (ganger) daglig inntak av vevet eller produktet) / (delt på) forholdet mellom restmarkør og samlet restmengde i vevet eller produktet.

I.2. **Klassifiseringen «øvre grenseverdi ikke påkrevd»**

I.2.1. Klassifiseringen «øvre grenseverdi ikke påkrevd» kan være anbefalt i tilfeller der det er klart at det ikke er nødvendig å fastsette numeriske øvre grenseverdier for å verne forbrukerne. Forbrukereksponeeringen for restmengder skal alltid ligge på et sikkert nivå (under ADI eller en alternativ grense) for at klassifiseringen «øvre grenseverdi ikke påkrevd» skal kunne anbefales.

I.2.2. Stoffer kan anses som kandidater for statusen «øvre grenseverdi ikke påkrevd» dersom de oppfyller ett eller flere av kriteriene angitt nedenfor. Oppfyllelse av ett eller flere av disse kriteriene er imidlertid ikke tilstrekkelig til at statusen «øvre grenseverdi ikke påkrevd» automatisk skal anbefales. Det skal foretas en fullstendig vurdering av følgende særtrekk for hvert enkelt stoff før det trekkes en konklusjon:

- a) Stoffer av endogen opprinnelse, særlig dersom eksponeringen for reststoffer bare i liten grad påvirker den samlede eksponeringen for stoffet.
- b) Stoffer som er essensielle næringsstoffer eller normale bestanddeler i menneskers eller dyrs kosthold.
- c) Stoffer for hvilke det ikke er identifisert farmakologisk aktivitet som anses for å være biologisk relevant.
- d) Stoffer som det er påvist har lav toksisitet etter eksponering gjennom munnen.
- e) Stoffer som ikke absorberes, eller som absorberes dårlig, fra mage- og tarmkanalen eller fra lokale påføringssteder (f.eks. hud eller øyne).
- f) Stoffer som raskt og i omfattende grad avgiftes eller utskilles.
- g) Stoffer som det er påvist ikke fører til påviselige restmengder i næringsmidler som stammer fra behandlede dyr.

I.2.3. I noen tilfeller kan en anbefaling om at en øvre grenseverdi ikke er påkrevd inneholde en begrensning om måten stoffet skal brukes på (f.eks. kan en begrensning om at det bare er beregnet på bruk på huden, anbefales i tilfeller der det er klart at bruk på huden ikke vil føre til restmengder som gir grunn til bekymring, selv om det ikke kan utelukkes at det vil oppstå skadelige restmengder dersom stoffet tilføres på annen måte).

II. TILGANG PÅ ALTERNATIVE LEGEMIDLER OG ANDRE RELEVANTE FAKTORER

II.1. Tilgang på alternative legemidler

Behovet for stoffet for å unngå at måldyr lider unødige eller for å garantere sikkerheten for dem som behandler dyrene, kan være relevante faktorer å ta hensyn til i tilfeller der det er mangel på praktiske behandlingsalternativer. Disse hensynene kan berettiggje at selv opplysninger som ikke er fullstendige, godtas i samsvar med anbefalingene i Byråets veiledning «*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*»⁽¹⁾. Det kan også tas hensyn til disse faktorene i forbindelse med behovet for å fastsette øvre grenseverdier på nivåer som vil gjøre det mulig å utvikle et produkt med en praktisk gjennomførbar tilbakeholdningstid, som definert i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF⁽²⁾.

II.2. Teknologiske aspekter ved næringsmiddel- og fôrproduksjon

II.2.1. Dersom det er relevant, skal det tas hensyn til muligheten for at mikrobiologisk virksomme restmengder kan påvirke mikroorganismer som brukes til industriell bearbeiding av næringsmidler, særleg i forbindelse med framstilling av melkeprodukter.

II.2.2. Avsnitt III.6 i vedlegg I inneholder nærmere opplysninger om hvilke tester som skal overveies med hensyn til dette aspektet.

II.2.3. De anbefalte øvre grenseverdiene skal fastsettes på nivåer som sikrer at bearbeidingen av næringsmidler ikke påvirkes negativt (f.eks. startkulturer for melkeprodukter).

II.3. Kontrollmuligheter

II.3.1. For visse stoffer som det ikke er praktisk gjennomførbart å fastsette numeriske øvre grenseverdier for (f.eks. stoffer som kan forekomme naturlig i animalske produkter), skal det i hvert enkelt tilfelle vurderes om det er mulig å føre kontroll med restmengdene. Dette skal bestemmes på grunnlag av en vurdering av den potensielle risikoen for forbrukerne.

II.3.2. I tilfeller der det tar lengre tid for restmengder å brytes ned til den anbefalte øvre grenseverdien i ett (eller flere) vev enn i andre, skal det, dersom hele skrotter er tilgjengelig, anbefales at de vevene som velges med henblikk på overvåking av restmengder, er vev der nedbrytingen av restmengder til nivået for øvre grenseverdi skjer langsamst, ettersom overholdelse av øvre grenseverdi i dette vevet vil tyde på at de øvre grenseverdiene også er overholdt i de andre vevene. Dette er særleg sannsynlig i tilfeller der det er sett at restmengdene er lave i ett eller flere vev på alle tidspunkter, og de anbefalte øvre grenseverdiene for det eller de aktuelle vevene derfor er basert på analysemetodens grense for mengdebestemmelse.

II.4. Vilkår for bruk av stoffer i veterinærpreparater, god praksis for bruk av veterinærpreparater og biocid-produkter, sannsynligheten for feil eller ulovlig bruk samt andre relevante faktorer

II.4.1. For stoffer som foreslås brukt hos arter som produserer melk eller egg, skal muligheten for å anbefale øvre grenseverdier for disse produktene vurderes. Dersom det av sikkerhetsgrunner ikke er mulig å anbefale øvre grenseverdier for melk eller egg, skal det angis at bruken av stoffet skal begrenses til dyr som ikke produserer melk eller egg for konsum.

II.4.2. Dersom det er relevant, skal det vurderes å anbefale en begrensning av bruken av stoffet. Dersom dataene om restmengder bare gjelder bruk av stoffet på huden, og det foreligger bekymringer om at restmengdenivåene i næringsmidler av animalsk opprinnelse vil være betydelig høyere dersom stoffet brukes med en annen tilførselsvei, skal det for eksempel vurderes å anbefale at bruken av stoffet begrenses til bruk på huden.

II.4.3. Dersom fastsettelse av øvre grenseverdier kan øke sannsynligheten for feil eller ulovlig bruk av stoffet (f.eks. ved bruk som vekstfremmende stoff), skal dette tydelig angis. Dersom fastsettelse av øvre grenseverdier kan fremme god praksis og begrense feil eller ulovlig bruk, kan dette også angis.

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

⁽²⁾ Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/82/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for veterinærpreparater (EFT L 311 av 28.11.2001, s. 1).

II.4.4. Andre faktorer kan vurderes i hvert enkelt tilfelle dersom det foreligger dokumentasjon som tyder på at det er en spesifikk relevant bekymring knyttet til bruken av det farmakologisk virksomme stoffet. Som et generelt prinsipp tas det i øvre grenseverdivurderingene ikke hensyn til de virkningene som bearbeiding av næringsmidler (særlig koking/steking) har på restmengdene. Dersom det foreligger data som tyder på at bearbeiding av næringsmidler kan forventes å øke restmengdenivåene, skal det imidlertid tas hensyn til de potensielle konsekvensene for forbrukernes helse.

II.5. Behov for en ubrukt andel av ADI

II.5.1. Ettersom det ikke er mulig med sikkerhet å forutsi den framtidige bruken av et stoff i andre arter og med henblikk på øke tilgangen på veterinærpreparater, skal det som et generelt prinsipp og med mindre det foreslås øvre grenseverdier for alle næringsmidlene i standardmatkurven, vurderes å la en egnet andel av ADI være ubrukt.

II.5.2. I søknader om øvre grenseverdier fokuseres det vanligvis på vev; det skal imidlertid tas høyde for en potensiell framtidig bruk i melk, egg og honning. Generelt skal en del av ADI reserveres for framtidig bruk, og øvre grenseverdier der hele ADI brukes, skal bare godtas i unntakstilfeller.

II.5.3. I forbindelse med vurderingen av behovet for å la en andel av ADI være ubrukt skal det tas hensyn til en rekke stoffspesifikke faktorer, herunder

- a) informasjon om sannsynligheten for at stoffet kan være nyttig hos andre arter (f.eks. indikasjon for den opprinnelige arten, virkemåte, kjent toksisitet av stoffet hos forskjellige arter),
- b) fysisk-kjemiske og farmakokinetiske data som kan tyde på en sannsynlig fordeling av stoffet i melk, egg eller honning,
- c) hvorvidt den tiltenkte bruken av stoffet krever øvre grenseverdier som bruker opp nesten hele ADI, og om det foreligger særlige hensyn (f.eks. bekymringer knyttet til tilgjengelighet) som berettiger at det anbefales øvre grenseverdier som vil begrense muligheten for utvikling av stoffet på et senere tidspunkt,
- d) eksisterende bruk av stoffet på andre områder enn innen veterinærmedisin, og forbrukereksposeringen som slik bruk kan føre til (angitt i avsnitt II.6).

II.6. Eksposering fra andre kilder (kombinert eksposering for stoffer med doble bruksområder)

II.6.1. For å sikre at det tas høyde for alle kilder til forbrukereksposering for stoffet, skal all kjent bruk av stoffet tas i betraktning, og forbrukereksposeringen som følge av slik bruk, skal anslås. Det skal foreslås øvre grenseverdier på nivåer som sikrer at det samlede innholdet av restmengder fra alle kilder som kan forventes å bli inntatt, ikke overskrider ADI.

II.6.2. Når det gjelder stoffer som også brukes som plantevernmidler, skal et generelt veiledende tall for andelen av ADI som kan reserveres for veterinærbruk, være 45 % av ADI.

II.6.3. Dersom den eksisterende godkjenningen av pesticidproduktet tillater det og det foreligger tilstrekkelige data om inntak i forbindelse med bruk som plantevernmiddel, kan det være mulig å avsette en større del til veterinærbruk uten å overskride ADI. For å kunne identifisere den andelen av ADI som er tilgjengelig, skal det tas hensyn til den øvre grenseverdien som er godkjent for plantevernmiddelet.

II.6.4. Ettersom den metoden som brukes for å fastsette øvre grenseverdier for plantevernmidler i spiselig vev, ikke er den samme som den som brukes for veterinærpreparater, må det utvises forsiktighet når den anslåtte eksponeringsrisikoen fra de forskjellige metodene kombineres.

II.6.5. For stoffer med doble bruksområder som brukes som biocider i husdyrhold, skal retningslinjene for risikokarakterisering og vurdering av øvre grenseverdier for biocider utarbeidet av Komiteen for veterinærpreparater⁽¹⁾ følges.

II.6.6. Når det gjelder tilsetningsstoffer i fôrvarer, vil det framgå av Den europeiske unions register over tilsetningsstoffer i fôrvarer om stoffet er blitt godkjent for bruk i fôr. Når slike stoffer vurderes, skal EFSA rådspørres.

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

II.7. Restmengder på injeksjonsstedet

- II.7.1. Den øvre grenseverdien for muskel skal fastsettes på et nivå som gjør det mulig å overvåke restmengder i muskelen utenfor injeksjonsstedet, ettersom forbrukerne normalt inntar den delen av muskelen, og ikke den delen der injeksjonsstedet er.
- II.7.2. For injiserbare stoffer for hvilke nedbryting av restmengder på injeksjonsstedet sammenlignet med den øvre grenseverdien for muskel, vil føre til forlengede (urimelige) tilbakeholdningstider, skal Byrået også fastsette en referanseverdi for restmengder på injeksjonsstedet (ISRRV). ISRRV-verdien skal fastsettes på et nivå som sikrer at restmengdene i en standardmatkurv som inneholder 300 g muskel fra injeksjonsstedet, vil ligge under ADI ved utløpet av den sannsynlige tilbakeholdningstiden.
- II.7.3. ISRRV-verdien skal ikke offentliggjøres i vedlegget til forordning (EU) nr. 37/2010; verdien skal bare være tilgjengelig i den europeiske offentlige vurderingsrapporten om øvre grenseverdier (EPMAR) og skal brukes ved beregning av en tilbakeholdningstid for veterinærpreparatet.

III. VURDERINGER AV EN MULIG EKSTRAPOLERING AV ØVRE GRENSEVERDIER

- III.1. Ekstrapolering av øvre grenseverdier skal vurderes i samsvar med kravene fastsatt i kommisjonsforordning (EU) 2017/880⁽¹⁾.
- III.2. Data som kan være nyttige i forbindelse med vurderingene av ekstrapolering, skal dersom de foreligger, inngis som en del av dokumentasjonen.

⁽¹⁾ Kommisjonsforordning (EU) 2017/880 av 23. mai 2017 om fastsettelse av regler for bruken av en grenseverdi for restmengder som er fastsatt for et farmakologisk virksomt stoff i et bestemt næringsmiddel, på et annet næringsmiddel som stammer fra samme art, og for bruken av en grenseverdi for restmengder som er fastsatt for et farmakologisk virksomt stoff i en eller flere arter, på andre arter, i samsvar med europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 135 av 24.5.2017, s. 1).