РЕГЛАМЕНТ (ЕС) 2018/782 НА КОМИСИЯТА

от 29 май 2018 година

за установяване на посочените в Регламент (ЕО) № 470/2009 методологични принципи, приложими по отношение на оценката на риска и препоръките за управление на риска

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно установяване на процедури на Общността за определяне на допустимите стойности на остатъчни количества от фармакологичноактивни субстанции в храни от животински произход, за отмяна на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета и за изменение на Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета и на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета [1] и по-специално член 13, параграф 2, буква а) от него,

като има предвид, че:

(1) В Регламент (ЕО) № 470/2009 се предвижда, че освен в случаите, когато се прилага процедурата по Codex Alimentarius, за всяка фармакологичноактивна субстанция, предназначена за употреба в Съюза във ветеринарномедицински продукти за прилагане при животни, отглеждани за производство на храни, е необходимо становище на Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“) относно максимално допустимите стойности на остатъчни количества (МДСОК) по отношение на фармакологичноактивните субстанции, които се използват или са предназначени за употреба във ветеринарномедицински продукти. Становището на Агенцията следва да се състои от научна оценка на риска и препоръки за управление на риска.

(2) С Регламент (ЕО) № 470/2009 на Комисията се предоставят правомощия да приема мерки за определяне на методологичните принципи, приложими по отношение на оценката на риска и препоръките за управление на риска, във връзка с определянето на МДСОК от фармакологичноактивни субстанции.

(3) С цел осигуряване на правна сигурност, яснота и предсказуемост по отношение на процеса за определяне на МДСОК е целесъобразно в настоящия регламент да бъдат определени критериите, по които Агенцията да оценява заявленията.

(4) Методологичните принципи, приложими по отношение на оценката на риска и препоръките за оценка на риска, следва да имат за цел осигуряването на високо равнище на опазване на човешкото здраве, като едновременно с това гарантират, че човешкото здраве, здравето на животните и хуманното отношение към животните не са засегнати отрицателно поради недостатъчен достъп до подходящи ветеринарномедицински продукти.

(5) Като се вземат предвид изискванията, определени в член 6 от Регламент (ЕО) № 470/2009, в настоящия регламент следва да бъдат включени фигуриращите в становището на Агенцията подробни правила относно методологичните принципи, приложими по отношение за научната оценка на риска.

(6) Като се вземат предвид изискванията, определени в член 7 от Регламент (ЕО) № 470/2009, в настоящия регламент следва да бъдат включени фигуриращите в становището на Агенцията подробни правила относно методологичните принципи, приложими по отношение на препоръките за управление на риска. В препоръките за управление на риска от Агенцията се изисква също така да проучи наличността на алтернативни субстанции и други легитимни фактори, като например технологичните аспекти при производството на храни и фуражи или възможността за контрол. Поради това е целесъобразно да се определят правила за това изискване.

(7) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по ветеринарните лекарствени продукти,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

Предмет

1. С настоящия регламент се установяват посочените в членове 6 и 7 от Регламент (ЕО) № 470/2009 методологични принципи по отношение на научната оценка на риска и препоръките за управление на риска, които принципи да се прилагат от Агенцията при изготвянето на становища относно максимално допустимите стойности на остатъчни количества от дадена фармакологичноактивна субстанция, които могат да бъдат допуснати в храни от животински произход съгласно посочения регламент.

[1] ОВ L 152, 16.6.2009 г., стр. 11.

2. Методологичните принципи за научната оценка на риска са посочени в приложение I.

3. Методологичните принципи за препоръките за управление на риска са посочени в приложение II.

Член 2

Определения

В допълнение към определенията, посочени в Регламент (ЕО) № 470/2009, за целите на настоящия регламент се прилагат също следните определения:

— „основни метаболити“ означава метаболити, включващи ≥ 100 μg/kg или ≥ 10 % от общото количество остатъчни вещества в проба, взета от целевите животински видове при изследването на метаболизма,

— „маркерно остатъчно вещество“ означава остатъчно вещество, за чиято концентрация е известно, че има връзка с концентрацията на общото количество остатъчни вещества в ядивната тъкан,

— „млечни закваски“ означава готови култури от микроорганизми, използвани за производството на широка гама млечни продукти, включително масло, сирене, кисело мляко и ферментирало мляко.

Член 3

Влизане в сила

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 29 май 2018 година.

За Комисията

Председател

Jean-Claude JUNCKER

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Методологични принципи за научна оценка на риска, посочени в член 6 от Регламент (ЕО) № 470/2009

I. ОБЩИ ПРИНЦИПИ

I.1. Изпитванията за безопасност и остатъчни количества за целите на установяването на максимално допустимите стойности на остатъчни количества (МДСОК) се извършват в съответствие с разпоредбите относно добрата лабораторна практика (ДЛП), установени в Директива 2004/10/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([1]).

Ако има данни, които не са генерирани при условията на ДЛП, следва да се отчете потенциалното въздействие на това обстоятелство.

I.2. При използването на опитни животни в изпитванията за безопасност и остатъчни количества трябва да се спазват изискванията на Директива 2010/63/ЕС на Европейския парламент и на Съвета ([2]).

I.3. В документацията, представена във връзка с изпитванията за безопасност и остатъчни количества, следва да се посочи лабораторията, в която са извършени изследванията, и да има подпис и дата. Кратките изложения на изследвания, към които не са приложени необработените данни, не се приемат за валидни документи.

В докладите за изпитванията следва да има ясни данни за замисъла, методите и провеждането на изследването, както и за името и квалификациите на изследователя и мястото и периода, през който то е извършено. Експерименталните техники се описват толкова подробно, че да се даде възможност да бъдат възпроизведени, като изследователят установява тяхната валидност. Към всички съкращения и кодове, независимо дали са международно приети или не, се прилага легенда.

I.4. Когато е приложимо, всички наблюдавани резултати от представените изследвания се оценяват по подходящ статистически метод и се обсъждат във връзка с другите налични изследвания. Резултатите от всички изследвания се представят в прегледен вид.

I.5. Докладите за изпитванията включват следната информация (когато е приложимо):

а) химична идентификация на изпитваната фармакологичноактивна субстанция, включително съотношението на изомерите и енантиомерите, в зависимост от случая;

б) чистота на изпитваното вещество;

в) формулация на прилагания лекарствен продукт и метод на подготовка на дозите;

г) стабилност, включително стабилност в преносителя и фуража, ако се прилага по този начин;

д) начин на прилагане на дозата (доза [изразена в mg/kg телесно тегло], честота на приемане и продължителност на лечението);

е) за приемане на изпитваното вещество по начин, различен от прием чрез храната или питейната вода: характеристики на преносителя, включително токсикологични характеристики;

ж) вид, род и източник на използваните опитни животни, използване на животни, свободни от определени патогенни агенти, пол на животните, на които се прилага дозата, възраст на животните в началото на прилагане на дозата, брой на животните, на които се прилага дозата;

з) нива на дозиране и начин и честота на прилагане (с дози в mg/kg телесно тегло/ден), период на изпитване, използвани параметри, честота на наблюденията; условия на отглеждане на животните, включително условия на околната среда, консумация на вода и храна (по-специално за лекарствени продукти, прилагани в питейната вода и/или фуража);

и) времеви точки за вземане на проби;

й) описание на признаците за токсичност, включително момент на тяхното настъпване, степен и продължителност (при изпитвания за безопасност), когато е необходимо;

([1]) Директива 2004/10/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 11 февруари 2004 г. относно хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с прилагането на принципите на добра лабораторна практика и верифицирането на тяхното прилагане при изпитвания на химически вещества (ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 44).

([2]) Директива 2010/63/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 22 септември 2010 г. относно защитата на животните, използвани за научни цели (ОВ L 276, 20.10.2010 г., стр. 33).

к) резултати от клиничните наблюдения, макроскопската дисекция, хистопатологията и всички други изследвани параметри (при изпитвания за безопасност), когато е необходимо;

л) когато е необходимо, оценка на ниво без наблюдаван (неблагоприятен) ефект (NOAEL) или на най-ниска доза, при която се наблюдава (неблагоприятен) ефект (LOAEL), или на ориентировъчна доза на долния доверителен праг (BMDL) (при изпитвания за безопасност);

м) тегло на животните, на които се прилага дозата;

н) производство на мляко и яйца (ако е приложимо);

о) специфична активност и изотопна чистота на маркерните вещества (при изпитвания за остатъчни количества);

п) събиране, размер и съхранение на пробите;

р) аналитични методи: пълно описание на процедурата, включително подготовка на аналитични проби, апаратура и данни, изведени от стандарти, контролни тъкани, обогатени тъкани и тъкани с нормално попаднали остатъчни вещества; предоставят се данни относно валидирането на аналитичния метод, включително граница на откриване, граница на количествено определяне, линейност във или близо до съответния диапазон от концентрации, стабилност, точност, прецизност и податливост на влияния;

с) необработени данни за всички резултати от изпитванията, включително резултатите от аналитичния метод, използван за определяне на остатъчните вещества в ядивните тъкани или продукти, както и методи на изчисление.

I.6. Биологични вещества, различни от посочените в член 1, параграф 2, буква а) от Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета ([1]), са:

а) такива, по отношение на които се прилага нормална МДСОК, когато биологичното вещество наподобява химично вещество, доколкото то може да бъде произведено чрез химичен синтез, поради което представлява риск, сходен с този при химичните вещества, и може да се очаква, че ще доведе до остатъчни вещества по същия начин, както химичните вещества (напр. цитокини, хормони);

б) оценените за всеки отделен случай, когато биологичното вещество не наподобява химично вещество, тъй като е по-сложно от химично синтезираните фармакологичноактивни субстанции и поради това може да съдържа множество химични видове, остатъчните вещества, които може по принцип да бъдат клетки, аминокиселини, липиди, въглехидрати, нуклеинови киселини и продукти от разпада им.

I.7. За биологични вещества, които не наподобяват химични вещества, се изисква доклад, описващ научната основа на запитването дали е необходима или не пълна оценка на МДСОК, заедно със следната информация:

а) естество на биологичното вещество (напр. клетка, тъкан, жив или умъртвен организъм) и сравнение с подобни биологични вещества, за които е известно, че потребителите са изложени редовно на тяхното въздействие;

б) описание на механизма на действие в основата на терапевтичния ефект на веществата и информация (ако има такава) за неговата ефикасност;

в) поведение на веществото в третираното животно (напр. дали е бионалично, очакват ли се остатъчни вещества в хранителните продукти);

г) всяка активност, която веществото може да има в храносмилателния тракт на човека (неактивни ли са остатъчните вещества или предизвикват локални ефекти);

д) системно наличие на остатъчни вещества след поглъщането им от потребителите, заедно с оценка за най-лошия сценарий на експозиция на потребителите.

Посочената по-горе информация се оценява в съответствие с насоките, публикувани от Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“), за да се определи дали е необходима оценка на МДСОК. Биологичните вещества, за които заключението е, че не е необходима оценка на МДСОК, се публикуват от Агенцията в списък на такива вещества.

([1]) Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно установяване на процедури на Общността за определяне на допустимите стойности на остатъчни количества от фармакологичноактивни субстанции в храни от животински произход, за отмяна на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета и за изменение на Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета и на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 152, 16.6.2009 г., стр. 11).

I.8. Някои аспекти на изискванията към данните, които следва да се подават в подкрепа на заявка за МДСОК за вещество, предназначено за използване при видове с по-малко стопанско значение или за рядко прилагане, могат да бъдат занижени спрямо изискванията за вещество, което не попада в тази категория. Оценката се прави въз основа на изискванията към данните, изложени в документа на Агенцията „Основни насоки относно изисквания към данните за безопасност и остатъчни вещества за фармацевтични ветеринарномедицински продукти, предназначени за рядко прилагане или за видове с по-малко стопанско значение (MUMS)/ограничен пазар“ ([1]).

I.9. Общите принципи за извеждане на МДСОК за биоцидни вещества, използвани в животновъдството, изложени в член 10 от Регламент (ЕО) № 470/2009, са същите като за ветеринарномедицинските продукти.

II. ДОСИЕ ОТНОСНО БЕЗОПАСНОСТТА

II.1. Пълен пакет с данни относно безопасността, както е описан в този раздел, е необходим за оценка на МДСОК за вещества, които не са използвани преди това при видове животни, отглеждани за производство на храни.

II.2. Когато е уместно и има висококачествени данни в научната литература с описание на всички подробности на изследването, може евентуално да се разчита на тях вместо на пълен доклад за изследването, възложен от заявителя.

II.3. Ако не са предоставени данни за стандартните крайни точки, се изисква подробна обосновка.

II.4. **Подробно и критично резюме**

II.4.1. Изисква се подробно и критично резюме на досието относно безопасността.

II.4.2. В това подробно и критично резюме:

а) се включва ясно становище относно адекватността на представените данни, съобразено със съвременните научни познания;

б) има въведение, описващо действителния или предлагания начин на употреба на изследваното вещество в животновъдството, и обобщение на опита от използването му;

в) се отчита до каква степен въпросното вещество има сходства с други известни вещества, които може да са от значение за оценката;

г) са изпълнени всички стандартни изисквания към данните, както са определени в Регламент за изпълнение (ЕС) 2017/12 на Комисията ([2]), дадена е критична оценка на наличните експериментални изследвания и интерпретация на резултатите;

д) е предоставена научна обосновка за евентуалната липса на изследвания, които са описани в този раздел;

е) е разгледана необходимостта от допълнителни изследвания;

ж) са предоставени описание и обяснение на ключовите констатации за всяко изследване. На разглеждане подлежат следните теми: използвани животински видове, брой на използваните животни, начин(и) на прилагане, доза(и), продължителност на лечението, постигната експозиция, връзка доза-реакция, характер на неблагоприятното въздействие (начало и продължителност, зависимост от дозата и обратимост, както и евентуални разлики, свързани с вида или пола), известни значими връзки структура-активност и значение на констатациите за консумацията от човека;

з) се съдържа обосновка за NOAEL, LOAEL или BMDL, предложени за всяко изследване;

и) се съдържа обобщение и обсъждане на съответна научна литература, включително доклади за оценки, извършени от други научни организации (като Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ), Европейската агенция по химикали (ECHA) и Съвместния експертен комитет по добавките в храните (СЕКДХ) към Организацията за прехрана и земеделие (ФАО) и Световната здравна организация (СЗО). Ако са използвани подробни препратки към публикувана научна литература, трябва да бъдат изпълнени всички изисквания, изложени в точка I.5, доколкото това е възможно;

([1]) Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (Изисквания към данните за безопасност и остатъчни вещества за ветеринарномедицински продукти, предназначени за рядко прилагане или за видове с по-малко стопанско значение (MUMS)/ограничен пазар) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)

([2]) Регламент за изпълнение (ЕС) 2017/12 на Комисията от 6 януари 2017 г. относно формата и съдържанието на заявленията и исканията за определяне на максимално допустимите стойности на остатъчни количества в съответствие с Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 4, 7.1.2017 г., стр. 1).

й) е включена информация относно качеството на партидите изпитвани вещества, използвани в изследванията за безопасност. Следва да се посочи всяка връзка между констатациите и качеството на изпитваните вещества и/или лекарствените продукти. Когато е необходимо, се представя критична оценка на примесите, налични в активната съставка, и се дава информация за потенциалния им биологичен ефект. Обсъждат се естествените последици от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и вида примеси между веществото, което е използвано при изследванията за безопасност, и формата, под която ще бъде търгувано;

к) е разгледан статутът на ДЛП;

л) са разгледани евентуалните недостатъци в замисъла и провеждането на изследванията и тяхното документиране с препратки към публикувани от Агенцията насоки и други указания. Посочват се всякакви отклонения от приложимите указания, като въздействието на отклонението се обсъжда и обосновава научно;

м) е разгледано използването на опитни животни в изследванията и на това дали изследванията са проведени в съответствие с Директива 2010/63/ЕС;

н) е предоставена обосновка за избора на критична(и) NOAEL или BMDL и за извеждане на допустимата дневна доза (ДДД) с обосновка за избора на фактори на несигурност. Ако няма предложена ДДД или е избрана различна токсикологична референтна стойност, това подлежи на подробна обосновка.

II.4.3. Приложенията към подробното и критично резюме включват:

а) списък с позовавания — списък с позоваванията се предоставя в съответствие с международно приети стандарти. Самите позовавания се включват в досието;

б) доклади за изследванията в таблична форма — обобщения в таблици на докладите от изследванията. Освен това в досието се включва пълен набор от докладите за изследванията.

II.5. **Прецизна идентификация на веществото, посочено в заявлението.**

II.5.1. Данните следва да доказват, че веществото е прецизно идентифицирано и охарактеризирано, за да се гарантира, че веществото, използвано в изследванията за безопасност, е представително за веществото, което ще се използва при реални условия.

II.5.2. Партидите, използвани при изследванията за безопасност, се идентифицират и се предоставят адекватни спецификации, включващи чистота (концентрации на онечистванията), съотношения на изомерите и енантиомерите, разтворимост и всякакви други фактори, които могат да повлияят на активността му.

II.5.3. Информацията за химичните и физико-химичните свойства на веществото може да даде възможност за установяване и/или отстраняване на проблеми на базата на известни свойства на веществата с подобни химични и физико-химични свойства.

II.6. **Фармакология**

II.6.1. *Фармакодинамика*

II.6.1.1. Данните от фармакодинамичните изследвания имат за цел идентифициране и охарактеризиране на начините/механизмите на действие, които са основни за желания терапевтичен ефект, както и тези, пораждащи неблагоприятни/странични ефекти. Тези изследвания се планират конкретно за всеки отделен случай, като се вземе предвид наличната информация във връзка с вероятните фармакологични действия на веществото.

II.6.1.2. Отделя се особено внимание на фармакодинамичните ефекти на веществото, които може да се проявят при дози под необходимите за предизвикване на токсикологични ефекти, като следва да се обърне внимание и на необходимостта от извеждане на фармакологична ДДД.

II.6.1.3. Изследванията, отнасящи се до установяване на фармакологична ДДД, следва да установят или охарактеризират начина на действие, връзката доза-реакция, да определят, когато това е възможно, NOEL или BMDL, и да се използват като отправна точка за извеждане на фармакологична ДДД. Ако са налице подходящи данни от изследвания при хора (напр. за вещества с история на употреба в хуманната медицина), те обикновено са най-полезни за определянето на фармакологична NOEL или BMDL. Подлежат на спазване указанията, публикувани от Агенцията относно установяването на фармакологична ДДД ([1]).

([1]) Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (Подход за установяване на фармакологично допустима дневна доза (ДДД)) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.1.4. Данните относно фармакодинамичните ефекти на веществото следва:

а) да дадат възможност за установяване/охарактеризиране на начина/механизма на действие на веществото;

б) да дадат възможност за характеризиране на връзката доза-реакция за съответните фармакологични крайни точки;

в) да дадат сведения за потенциалните токсични ефекти на веществото на базата на известни ефекти на други вещества със сходни фармакодинамични свойства;

г) да помогнат за разбиране на механизмите в основата на неблагоприятните ефекти, наблюдавани в токсикологичните изследвания;

д) да предоставят в определени случаи информация относно значимостта за хора на ефектите, наблюдавани при лабораторни животни.

II.6.1.5. Ако не са предоставени фармакодинамични данни, липсата им се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

II.6.1.6. Ако не е изведена фармакологична ДДД, нейната липса се обосновава научно.

II.6.2. *Фармакокинетика*

II.6.2.1. Фармакокинетичните изследвания предоставят информация за усвояването на веществото, разпределението и устойчивостта в тъканите, метаболизма и екскрецията му. Оралното прилагане е основният начин на прилагане при фармакокинетичните изследвания, тъй като той се използва от потребителите.

II.6.2.2. Метаболитите, получени при лабораторните животински видове, се сравняват с наблюдаваните при целевите животински видове в съответствие с указанията, предоставени от международното сътрудничество за хармонизация на техническите изисквания при регистриране на ветеринарномедицински продукти („VICH“) — *VICH GL47*: *Изследвания за оценка на метаболизма и кинетиката на остатъчните количества на ветеринарномедицински продукти в животни, отглеждани за производство на храни: сравнителни изследвания на метаболизма на лабораторни животни* ([1]).

II.6.2.3. Фармакокинетичните данни, получени от изследвания на лабораторни животни, се използват за моделиране на поведението на веществото, когато се приема от хора.

II.6.2.4. Фармакокинетичните данни от лабораторни животни се използват също така, за да се определи дали метаболитите, които потребителите приемат в хранителни продукти от животински произход, се произвеждат и от лабораторните животни, използвани при изпитванията за безопасност. Това е необходимо, за да се определи значимостта на токсикологичните ефекти и NOAEL или BMDL, получени при токсикологичните изследвания. Ако лабораторните животни произвеждат същите метаболити като тези при животното, отглеждано за производство на храни, се приема, че лабораторните животни са били самостоятелно изложени на метаболитите, които биха погълнали хората. Това обикновено се приема като доказателство, че при токсикологичните изследвания е била извършена адекватна оценка на безопасността на метаболитите. Ако метаболитите, произведени от целевите животински видове, не се произвеждат при изследванията на лабораторните животни, е възможно да се наложи провеждане на изследвания за безопасност, като се използва(т) основният(ите) метаболит(и), произведен(и) от целевото животно.

II.6.2.5. Фармакокинетичните данни могат да помогнат и за обяснение на необичайни резултати, получени при изследвания за токсичност, като видима липса на връзка доза-реакция, когато лекарственият продукт не е добре усвоен.

II.6.3. *Токсикология*

II.6.3.1. Общи принципи

II.6.3.1.1. Изследвания с животни се извършват чрез орален начин на прилагане, тъй като това е пътят на експозиция за потребителите.

II.6.3.1.2. Изследвания с животни се провеждат с установени генетични линии лабораторни животни, за които има данни за минали периоди. Всяко вещество се изследва при вид и генетични линии животни, които представляват оптималният модел за въздействието му върху хората.

([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. Веществото, което се изследва, е активното вещество. Ако обаче в остатъчните вещества в храни, произведени от третирани животни, се съдържат значителни количества метаболит, който не е произведен при вида лабораторно животно, може да се наложи токсичността на метаболита да бъде подложена на допълнителна оценка.

II.6.3.1.4. *Прилагат се VICH GL33: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: общ подход към изследванията* ([1]).

II.6.3.2. Токсичност на единичната доза, ако е определена

II.6.3.2.1. Възможно е да са били извършени изследвания за остра токсичност и по други причини, освен за оценка на безопасността на потребителите (напр. за оценка на безопасността за потребителите на даден продукт), или може да са публикувани в научната литература. Докладите за всякакви подобни изследвания се предоставят като част от досието относно безопасността.

II.6.3.2.2. Ако има такива, се предоставят данни за острата токсичност, които могат да допълнят общата картина на токсикологичния профил на веществото и да посочат ефекти, които да се следят в дългосрочни изследвания.

II.6.3.3. Токсичност при повторно приемане на доза

II.6.3.3.1. *Изпитване за орална токсичност при повторно приемане на доза (в рамките на 90 дни)*

II.6.3.3.1.1. Данни от изследвания за орална токсичност при повторно приемане на доза (в рамките на 90 дни) се предоставят както за гризачи, така и за негризачи, заедно с основанията за избор на вида, като се вземат под внимание всякакви налични знания за метаболизма на веществото при животни и хора.

II.6.3.3.1.2. Данните от изследванията за орална токсичност при повторно приемане на доза трябва да:

а) дават възможност за оценка на функционалните и морфологичните изменения, дължащи се на повторно приемане на изпитваното вещество (изпитваните вещества), и как тези изменения са свързани с дозата;

б) дават възможност за установяване на NOAEL или LOAEL, или BMDL;

в) информират избора на нива на дозиране за изследванията за хронична токсичност, както и избора на най-подходящ вид животни за изследванията за хронична токсичност.

II.6.3.3.1.3. Насоки за планиране на изследвания за повторно приемане на доза (в рамките на 90 дни) са предоставени в *VICH GL31: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: изпитване за токсичност при многократно излагане (90-дневно)* ([2]) и подлежат на прилагане. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

II.6.3.3.1.4. Липсата на изследвания за орална токсичност при повторно приемане на доза (в рамките на 90 дни) върху гризачи и негризачи също се обосновава научно и се обсъждат последиците от тяхната липса.

II.6.3.3.2. *Изпитвания за (хронична) токсичност при повторно приемане на доза*

II.6.3.3.2.1. Изпитвания за хронична токсичност се извършват върху поне един вид. Това трябва да е най-подходящият вид, избран въз основа на всички налични данни, включително резултатите от 90-дневните изследвания, като видът по подразбиране е плъх.

II.6.3.3.2.2. Данните от изследванията за хронична орална токсичност следва да дават възможност за:

а) оценка на функционалните и морфологичните изменения, дължащи се на повторно приемане на изпитваното вещество (изпитваните вещества), и как тези изменения са свързани с дозата;

б) установяване на NOAEL или LOAEL, или 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. Насоки за планиране на изследвания за повторно (хронично) приемане на доза са предоставени в *VICH GL37: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: изпитване за токсичност при многократно (хронично) излагане* ([1]) и подлежат на прилагане. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

II.6.3.3.2.4. Ако не е предоставено изследване за орална токсичност при повторно (хронично) приемане на доза, липсата му се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

II.6.3.4. Поносимост при целевия вид, ако има такава

II.6.3.4.1. За оценката на безопасността на потребителите не се изискват данни за поносимост при целевия вид. Когато обаче съответни данни са получени или отчетени в публикуваната литература, те се предоставят като част от досието относно безопасността.

II.6.3.4.2. Ако има такива, данните за поносимост при целевия вид могат да допълнят общата картина на токсикологичния профил на веществото и да посочат ефекти, които да се следят в изследванията за токсичност.

II.6.3.5. Репродуктивна токсичност, включително токсичност за развиващия се организъм

II.6.3.5.1. *Изследване на ефекта върху репродуктивността*

II.6.3.5.1.1. Изпитване за обща репродуктивна токсичност се извършва върху най-малко един вид, като видът по подразбиране е плъх. Използва се орален начин на прилагане.

II.6.3.5.1.2. Изпитванията за ефекта върху репродукцията имат за цел установяване и охарактеризиране на неблагоприятното въздействие на изпитваното вещество върху репродуктивната способност на изложените възрастни индивиди, както и върху нормалното развитие на тяхното потомство.

II.6.3.5.1.3. Изпитванията трябва да установят потенциалното въздействие върху репродуктивната способност на мъжките и женските животни, като функция на гонадите, естрален цикъл, поведение при чифтосване, зачеване, раждане, кърмене, отбиване, както и върху растежа и развитието на поколението. Тези изследвания може да дадат информация и за неблагоприятно въздействие върху развитието, например тератогенност.

II.6.3.5.1.4. Ако данните показват признаци на въздействие върху развитието на централната нервна система, може да се наложат специфични изследвания на такова въздействие, например чрез оценка на резултатите от други изпитвания (вж. раздел II.6.4.1).

II.6.3.5.1.5. Данните дават възможност за установяване на NOAEL или LOAEL, или BMDL.

II.6.3.5.1.6. Насоки за планиране на изпитвания за репродуктивна токсичност са предоставени в *VICH GL22: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: изпитване на репродуктивната способност* ([2]) и подлежат на прилагане. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

II.6.3.5.1.7. Ако не е предоставено изследване за репродуктивна токсичност, липсата му се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

II.6.3.5.2. *Изследване на токсичността за развиващия се организъм*

II.6.3.5.2.1. Целта на изследванията на токсичността за развиващия се организъм е да се установи евентуално неблагоприятно въздействие върху бременната женска и върху развитието на ембриона и фетуса в резултат на излагането на въздействие от въвеждането през целия период на бременността. Такива въздействия могат да бъдат повишена токсичност при бременните женски, смърт на ембриона/фетуса, промени в растежа на фетуса и структурни отклонения и аномалии при фетуса.

II.6.3.5.2.2. Ако има категорични доказателства за тератогенност при изследването при плъхове, не е необходимо изследване с втори вид животно, освен в случаите, при които прегледът на всички най-важни изследвания показва, че ДДД ще се базира на изследването за тератогенност при плъхове. Изпитване с втори вид (обикновено заек) се очаква, ако при плъха не са установени данни за тератогенност, нито противоречиви резултати.

([1]) VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing (Безопасност на ветеринарномедицински продукти в изследвания за токсичност в храни, предназначени за консумация от човека, при повторно (хронично) приемане на доза) (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. Насоки за подхода към планиране на изпитвания за токсичност за развиващия се организъм са предоставени в *VICH GL32: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: Изследвания за токсичност за развиващия се организъм* ([1]). Така се осигурява степенен подход, като изпитванията се извършват първо върху един вид (плъх). Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

II.6.3.5.2.4. При изследванията се използва орален начин на прилагане.

II.6.3.5.2.5. Данните дават възможност за установяване на NOAEL или LOAEL, или BMDL.

II.6.3.5.2.6. Ако не е предоставено изследване за токсичност за развиващия се организъм, липсата му се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

II.6.3.6. Генотоксичност

II.6.3.6.1. В повечето случаи се изпитва само базовото съединение. В някои случаи обаче може да се наложат допълнителни изпитвания на един или повече от основните метаболити поотделно. Такъв е случаят, когато основен метаболит, произведен при целевия вид, не се произвежда във вида лабораторно животно.

II.6.3.6.2. *VICH GL23: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: изпитвания за генотоксичност* ([2]): описани са стандартен набор от изпитвания, препоръчани за установяване на генотоксичния потенциал на дадено вещество. Стандартният набор включва изпитвания за откриване на мутагенни, кластогенни и анеугенни ефекти. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

II.6.3.6.3. Резултатите от изпитванията за генотоксичност се използват, за да се направи оценка на това дали има вероятност веществото да причини генетично увреждане, което може да бъде предадено от родителска клетка на нейните дъщерни клетки чрез преки или непреки ефекти върху дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК).

II.6.3.6.4. Известно е, че някои генотоксични вещества са свързани с карциногенеза, така че категоричните положителни резултати от изпитванията за генотоксичност се приемат като признак, че веществото може да бъде канцерогенно. Освен това, тъй като е известно, че мутациите на зародишни клетки са свързани със заболяване, категоричните положителни резултати от изпитванията за генотоксичност се приемат като индикация, че веществото може да предизвика наследствено заболяване (репродуктивна токсичност).

II.6.3.6.5. Съзнателната употреба на генотоксични вещества, които си взаимодействат пряко с ДНК, е неприемлива при лекарствени продукти за животни, отглеждани за производство на храни.

II.6.3.6.6. Резултатите от изпитванията за генотоксичност помагат за извършване на оценка на необходимостта от данни относно канцерогенността. Други фактори, които се отчитат при определяне на необходимостта от данни относно канцерогенността, са наличието на съответни структурни сигнали и констатирани пренеопластични състояния в резултат на изпитванията за токсичност при повторно приемане на доза.

II.6.3.6.7. Вещество, което директно предизвиква категорични позитивни резултати при изпитванията за генотоксичност, може да се приеме за употреба при животни, отглеждани за производство на храни, само ако е доказано, че констатациите за генотоксичност са без значение за потребителите. Резултатите от изследвания за канцерогенност, доказващи липсата на неоплазия, могат да бъдат част от такова доказване. Необходими са също механистични данни, за да се докаже, че механизмът в основата на наблюдаваната генотоксичност е без значение за потребителите.

II.6.3.6.8. При липсата на данни, които да доказват, че наблюдаваната генотоксичност е без значение за потребителите, категоричните положителни резултати водят до заключението, че не може да се установи ДДД и че веществото не е подходящо за употреба във видове животни, отглеждани за производство на храни.

II.6.3.6.9. Категоричните отрицателни резултати от стандартен набор изпитвания за генотоксичност водят до заключението, че веществото не е генотоксично.

II.6.3.6.10. Ако при изпитванията за генотоксичност се получат противоречиви резултати, се разглежда необходимостта от допълнителни изпитвания, като се отчита общата значимост на доказателствата в наличните данни.

([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. По принцип въпросът за генотоксичността на основните метаболити се счита за адекватно решен с изследвания, извършени с основното вещество. Ако обаче основен метаболит се произвежда в целевия вид, но не и във вида лабораторно животно, може да се окаже невъзможно да се направи заключение относно генотоксичността на остатъчните вещества без допълнителни данни, получени при използване на съответния метаболит.

II.6.3.6.12. По принцип не се изисква идентифициране на метаболити в малки количества.

II.6.3.6.13. Такива са метаболитите, налични на нива под 100 μg/kg или представляващи под 10 % от всички остатъчни количества, както е описано във *VICH GL46: Изследвания за оценка на метаболизма и кинетиката на остатъчните количества на ветеринарномедицински продукти в животни, отглеждани за производство на храни: изследване на метаболизма за определяне на количеството и установяване на естеството на остатъчните количества* ([1]).

II.6.3.6.14. Ако структурата на метаболита в малки количества е известна или предполагаема и ако този метаболит взаимодейства или се очаква да взаимодейства директно с ДНК, подлежи на решаване въпросът с потенциалния риск за потребителите. Предоставят се данни, потвърждаващи, че нивото му е достатъчно ниско, за да се разглежда като практически безопасен — т.е. нивото трябва да е достатъчно ниско, за да се гарантира, че увеличеният риск от рак вследствие на експозицията на потребителите на веществото, ще бъде по-малък от 1 на 10^6. Това се постига или с използване на подходящи данни за конкретни химикали, или, ако няма такива данни, с помощта на понятието „праг на тосикологична значимост“ (ТТС), което предлага подход за количествено определяне на риска, свързан с дадена експозиция на веществото. Подлежат на прилагане указанията, публикувани от ЕОБХ и СЗО относно подхода с ТТС ([2]).

II.6.3.6.15. Аналогично, ако има опасения, че метаболит в малки количества, наличен в храни от животински произход, се метаболизира допълнително в потребителите, произвеждайки вещество, взаимодействащо си с ДНК, се представят доказателства, че експозицията на потребителите е на нива, които са достатъчно ниски, за да се считат за практически безопасни.

II.6.3.6.16. За всяко от тези вещества (потенциално генотоксични метаболити в малки количества, произведени в целевия вид животно или в потребителя) нивото на остатъчните количества, налични в храните от животински произход, води до експозиция на потребителя под ТТС във всички времеви точки след началото на третирането. Тъй като не може да се изключи възможността за експозиция преди карентния период и с оглед на сериозния ефект, който не е основан на прагова стойност, не е достатъчно да се докаже изчерпване до нива, съответстващи на ТТС, до времевата точка, в която остатъчните количества падат под предложените МДСОК.

II.6.3.6.17. Ако повече от един метаболит в малки количества си взаимодейства с ДНК, при липсата на доказателства за противното, се предполага че всички вещества, реагиращи с ДНК, действат по същия начин. Следователно общото ниво на веществата, взаимодействащи си с ДНК (сумираната доза), се съпоставя с ТТС.

II.6.3.6.18. За вещества и метаболити, които могат да причинят рак чрез механизми, различни от пряко взаимодействие с ДНК, може да се предположи, че имат механизми на действие, основани на праговата стойност. Ако такива вещества ще се използват във ветеринарномедицински продукти за животни, отглеждани за производство на храни, в надлежно обосновани изследвания се установяват NOAEL или BMDL за съответните ефекти.

II.6.3.7. Канцерогенност

II.6.3.7.1. *Критерии за подбор на вещества за изпитвания за канцерогенност*

II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: изпитвания за канцерогенност* ([3]) — предоставят указания относно факторите, които да се отчитат при определяне на необходимостта от изпитвания за канцерогенност, и относно изпитванията за канцерогенност, които да се извършат, като тези указания подлежат на прилагане. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

([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 (Преглед на подхода с праг на тосикологична значимост (ТТС) и изготвяне на нова схема на решенията относно ТТС) (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf).

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

II.6.3.7.1.2. В случаите, когато се счита за подходящо да се извършат изпитвания за канцерогенност, стандартното изискване е да бъде извършено изследване при плъх на възраст две години и при мишка на възраст 18 месеца, въпреки че при надлежна обосновка могат да се приемат данни от само един вид гризачи.

II.6.3.7.1.3. Генотоксични канцерогени не се приемат за използване при животни, отглеждани за производство на храни.

II.6.3.7.1.4. Вещество, което предизвиква положителни резултати при изпитвания за канцерогенност, може да се приеме за използване при животни, отглеждани за производство на храни, само ако се докаже, че данните за канцерогенност са без значение за потребителите (напр. ако е известно, че типът на наблюдавания тумор е без значение за хората), или ако се докаже, че канцерогенността е в резултат от механизъм на действие, зависещ от праговата стойност. В последния случай се установява NOAEL или BMDL за канцерогенност.

II.6.3.7.1.5. Ако не е извършено изпитване за канцерогенност, липсата на тези данни се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

II.6.4. *Други изисквания*

II.6.4.1. Общи принципи

II.6.4.1.1. Необходимостта от данни относно безопасността за справяне с други потенциални ефекти се определя конкретно за всеки отделен случай. Във VICH GL33 са дадени указания за необходимостта от допълнителни изпитвания.

II.6.4.1.2. Сред факторите, които трябва да се имат предвид, когато се отчита необходимостта от такива данни, са, както следва:

а) структурата на веществото и неговото сходство с вещества с известни токсикологични ефекти;

б) класът на веществото и известните токсикологични свойства на други вещества от този клас;

в) начинът на действие на веществото;

г) всякакви ефекти, установени в стандартните изследвания за токсичност, които налагат допълнителни изследвания (напр. имунотоксичност, невротоксичност или ендокринна дисфункция);

д) наличието на публикувана литература, в която са посочени съответни констатации, включително литература относно ефекти, наблюдавани при хора, изложени на веществото.

II.6.4.2. Специални изследвания (напр. имунотоксичност, невротоксичност)

II.6.4.2.1 *Имунотоксичност*

II.6.4.2.1.1. Ако съответни ефекти са наблюдавани в изследвания за токсичност при повтарящи се дози или в други изследвания за токсичност (напр. промени в теглата и/или хистологията на лимфатичен орган и промени в клетъчността на лимфатични тъкани, костния мозък или периферните левкоцити), възможно е да се наложат допълнителни функционални изпитвания. Изследователят обосновава естеството на евентуалните допълнителни изпитвания, като се вземат предвид наблюденията, регистрирани в други изследвания за токсичност.

II.6.4.2.1.2. За някои класове вещества (като β-лактамни антибиотици), за които е известно, че пораждат (алергични) реакции на хиперсензитивност при чувствителни индивиди, се предоставят данни относно нивата на експозиция, свързани с реакции на хиперсензитивност.

II.6.4.2.1.3. Предоставя се подробна информация за всички имунологични изследвания, извършени с веществото, като част от който и да е аспект от оценката (напр. изследвания на сенсибилизацията, извършени за безопасност на потребителите, или изследвания на ефикасността, извършени на вещества с имуномодулаторно въздействие). Предоставят се също всякакви доклади за неблагоприятно въздействие при хора.

II.6.4.2.1.4. Данните, получени от такива изследвания, се вземат предвид при определяне на токсикологичната ДДД или на алтернативна гранична стойност.

II.6.4.2.2. *Невротоксичност, невротоксичност за развиващия се организъм и забавена невротоксичност*

II.6.4.2.2.1. Изпитвания за невротоксичност са необходими, когато изследванията при повтарящи се дози показват, че е възможно да има опасения в това отношение.

II.6.4.2.2.2. Вещества, за които в други изследвания за токсичност е установено, че причиняват хистологични, биофизични или биохимични промени на нервната система или причиняват невро-поведенчески промени, също се изпитват за невротоксичност. Физико-химичните свойства, информация за зависимостта структура-активност и регистрирано неблагоприятно въздействие при хора могат да бъдат допълнителна индикация за необходимостта от изпитвания за невротоксичност.

II.6.4.2.2.3. Изпитванията за невротоксичност се извършват посредством орален начин на прилагане, като се следват указанията, дадени в изготвените от Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР) Насоки за изпитване на химикали — Насока за изпитване 424 ([1]) относно методологията, която да се използва при изследвания за невротоксичност при гризачи. Това изследване може да се извърши самостоятелно или като част от други изследвания за токсичност при повторно приемане на доза.

II.6.4.2.2.4. Въпреки че в „Насока за изпитване 424“ на ОИСР не се разглеждат конкретно ефектите върху активността на AChE, тази крайна точка се включва във всички изследвания на токсичност при повторно приемане на доза за специфични вещества, за които се знае или се подозира, че имат такава активност (напр. органофосфати или карбамати). В изпитването за инхибиране на холинестеразата се включват най-малко измервания в мозъка и на еритроцитите.

II.6.4.2.2.5. Ако за дадено вещество има данни, че причинява невропатология или невротоксичност при възрастни индивиди или причинява други видове токсичност, показателни за усложнения в нервната система в етапа на развитие, възможно е да се наложи изпитване на невротоксичност за развиващия се организъм. В този случай подлежи на прилагане „Насока за изпитване 426“ на ОИСР ([2]), в която има указания за методологията, която да се използва при изследвания на невротоксичност за развиващия се организъм. В разширеното изпитване за репродуктивна токсичност в едно поколение („Насока за изпитване 443“ на ОИСР ([3])) също се дават указания за изследвания на невротоксичност за развиващия се организъм.

II.6.4.2.2.6. Органофосфатите се изпитват за забавена невротоксичност чрез изследване върху кокошки, включващо измерване на целева за невропатия естераза („NTE“) в мозъчна тъкан. Вземат се предвид и двете насоки: за еднократна експозиция („Насока за изпитване 418 ([4])“ на ОИСР) и за повтаряща се експозиция („Насока за изпитване 419 ([5])“ на ОИСР). Докато изследванията при еднократно приемане на доза, извършени съгласно „Насока за изпитване 418“ на ОИСР, дават възможност за установяване само на ефект на забавена невротоксичност, то изследванията при повторно приемане на доза („Насока за изпитване 419“ на ОИСР) могат да дадат възможност за определяне на NOAEL или BMDL.

II.6.4.2.2.7. Изследванията за невротоксичност трябва да дават възможност за установяване на NOAEL или LOAEL, или BMDL, които се вземат предвид, когато се определя токсикологичната ДДД или алтернативна гранична стойност.

II.6.4.3. Микробиологични свойства на остатъчните вещества

II.6.4.3.1. *Потенциални ефекти върху човешката чревна флора*

II.6.4.3.1.1. За веществата с антимикробна активност антимикробните ефекти върху човешката чревна флора могат да се проявят при дози, по-малки от наблюдаваните като предизвикващи токсичност в изпитванията за токсичност. За такива вещества микробиологичната ДДД се определя в съответствие с *VICH GL36: Изследвания за оценка на безопасността на остатъчни вещества от ветеринарномедицински продукти в храни, предназначени за консумация от човека: общ подход за определяне на микробиологична ДДД* ([6]).

II.6.4.3.1.2. Данните се използват за извеждане на микробиологична ДДД.

II.6.4.3.1.3. Следва да се прави ясна разлика между риска в резултат на остатъчни количества и потенциалния риск за общественото здраве, свързан с приемане на храни от животински произход, които съдържат резистентни бактерии, подбрани под натиска на антимикробна терапия.

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

([2]) OECD Test № 426: Developmental Neurotoxicity Study (Изследвания на невротоксичност за развиващия се организъм) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).

([3]) OECD Test № 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (Разширено изследване за репродуктивна токсичност в едно поколение) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).

([4]) OECD Test № 418: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure (Забавена невротоксичност към органични фосфор-съдържащи вещества след остро излагане) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).

([5]) OECD Test № 419: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study (Забавена невротоксичност към органични фосфор-съдържащи вещества: изследване с повторно приемане на доза през 28 дни) (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. Както е описано във VICH GL36, следващите две рискови крайни точки се разглеждат във връзка с установяването на микробиологична ДДД:

а) нарушаване на бариерата пред колонизиране — първата рискова крайна точка се отнася до въпроса дали поглъщането на остатъчни количества от антимикробиологично активни вещества в храни от животински произход създава риск за човешкото здраве в резултат на нарушаване на функцията на нормалната чревна флора като бариера пред колонизиране;

б) увеличаване на популацията от резистентни бактерии — втората рискова крайна точка решава въпроса относно това дали поглъщането на остатъчни количества от антимикробиологично активни вещества създава риск за човешкото здраве в резултат на увеличаване на популацията от резистентни бактерии, дължащо се на придобиване на резистентност от чувствителни дотогава батерии или на сравнително нарастване на дела на по-малко чувствителни организми.

II.6.4.3.1.5. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

II.6.4.3.1.6. Ако не е извършено изпитване за ефекти върху човешката чревна флора, липсата на тези данни се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

II.6.4.4. Наблюдения при хора

II.6.4.4.1. Предоставят се всички налични данни относно ефекти върху здравето, наблюдавани при хора след експозиция на веществото. Такива данни може да са свързани с преднамерена експозиция на хора (напр. когато веществото се използва в хуманната медицина) или с непреднамерена експозиция (напр. данни от доклади за професионална експозиция). Възможно е акцентът при тези данни да бъде върху епидемиологични, фармакологични, токсикологични или клинични констатации.

II.6.4.4.2. Данните във връзка с експозиция на хора могат да предоставят ценна допълнителна информация за общия токсикологичен профил на веществото, както и за сравнителната чувствителност на хора и животни, дори ако не могат да се използват за извеждане на ДДД. В някои случаи такива данни могат да бъдат полезни в подкрепа на аргументи относно значимостта (или липсата на значимост) на някои констатации в лабораторните животни.

II.6.5. *Констатации на други европейски или международни научни организации*

II.6.5.1. Ако значими оценки на безопасността на веществото са извършени от други европейски или международни научни организации, сред които ЕОБХ, ЕСНА, СЕКХД и съвместните срещи между ФАО и СЗО по остатъчните пестициди, те се посочват, заедно с направените заключения.

II.6.6. *Определяне на ДДД или алтернативна граница*

II.6.6.1. Определяне на ДДД

По принцип ДДД се извежда въз основа на фармакологични, токсикологични или микробиологични данни, въпреки че може да се изведе и от данни за хора, когато има подходящи данни за това.

II.6.6.1.1. *Извеждане на токсикологичната ДДД*

II.6.6.1.1.1. Токсикологичната ДДД се определя, като се раздели избраната токсикологична NOAEL/BMDL на фактор на несигурност, за да се отчете евентуална разлика между видовете (т.е. разлики в чувствителността при хората и лабораторните животни) и разлики в един и същи вид (т.е. разлики в чувствителността сред населението). Факторът на несигурност може да се коригира, за да бъдат отчетени други несигурности, ако е необходимо (вж. по-долу).

II.6.6.1.1.2. Формулата, използвана за определяне на токсикологичната ДДД, е, както следва:

ДДД (mg/kg телесно тегло/ден) = NOAEL или BMDL (mg/kg телесно тегло/ден), делено на фактор на несигурност

II.6.6.1.1.3. Дава се обосновка на избора на NOAEL или BMDL и на фактора на несигурност.

II.6.6.1.1.4. Ако не е представено друго основание, токсикологичната ДДД се определя на базата на най-малката NOAEL или BMDL, наблюдавана в най-чувствителния вид при токсикологичните изследвания. При определени обстоятелства е възможна обосновка за използване на алтернативна отправна точка (например ако има данни, доказващи, че ефектът, наблюдаван при LOAEL за най-чувствителния вид животни, е без значение за хората).

II.6.6.1.1.5. Ако бъде използвана еталонната доза (BMD), BMDL се използва като изходна точка за извеждане на ДДД. В повечето случаи не се очаква изборът на критичната крайна точка да се промени при използване на подхода с BMDL спрямо този с NOAEL, тъй като остават в сила същите биологични съображения.

II.6.6.1.1.6. При избора на стойности по подразбиране за силата на реакцията, за която се определя BMDL (т.е. ориентировъчната реакция), за избора на препоръчани модели доза-реакция, както и за докладването на резултатите от анализа на BMD, се следват указанията в Научното становище на ЕОБХ относно използване на подхода с еталонната доза при оценка на риска ([1]).

II.6.6.1.1.7. По отношение на факторите на несигурност се приема по подразбиране, че хората може да са до 10 пъти по-чувствителни от опитния вид животно и че диапазонът на разликата в чувствителността в рамките на населението е 10 пъти по-голям. Поради това, ако има съответни изследвания, обикновено се прилага фактор на несигурност 100.

II.6.6.1.1.8. Когато резултатите от изследвания върху животни показват тератогенни ефекти при дози, които не причиняват токсичност при майката, общ фактор на несигурност до 1 000 се прилага към NOAEL или BMDL за тератогенност. За канцерогени под праговата стойност за генотоксичност може да се използва фактор на несигурност до 1 000 в зависимост от съответния механизъм.

II.6.6.1.1.9. Възможно е най-чувствителната крайна точка да се наблюдава във вид и/или изследване, при което при всички групи, независимо от дозите, има значителни ефекти спрямо контролната група. В такива случаи се препоръчва подходът с BMDL за определяне на изходната точка (POD), от която да се извежда ДДД. От друга страна, ако ефектът, наблюдаван при най-малката доза, е достатъчно слаба реакция, може евентуално ДДД да се определи на базата на тази LOAEL. В този случай се използва допълнителен фактор на несигурност от 2 до 5, за да се отчете обстоятелството, че референтната точка за LOAEL е на неизвестно разстояние над „истинската“ прагова стойност.

II.6.6.1.1.10. Изборът на фактори на несигурност, които да се използват при извеждане на ДДД, не зависи от това дали като изходна точка се приема NOAEL или BMDL.

II.6.6.1.1.11. Когато ДДД се определя въз основа на данни за хора, не се прилага фактор на несигурност, за да се направи екстраполация от животни към хора. Следователно, когато се използват качествени данни от хора, въз основа на които да се изведе ДДД, е уместно да се приложи фактор на несигурност в размер само на 10 за отчитане на разликите между индивидуалните реакции на хората.

II.6.6.1.1.12. Прецизирането на стандартния подход за избор на фактори на несигурност може да се окаже приемливо, когато се предостави надлежна обосновка. Така например използването на фактори на несигурност, свързани с метаболитния път, може да е подходящо за прецизиране на стандартния фактор на несигурност, използван за отчитане на разликите между отделните животни (от един и същи вид).

II.6.6.1.1.13. Допълнително прецизиране на десет пъти по-големи фактори на несигурност за разликите между видовете и в рамките на един и същи вид понякога е възможно конкретно за всеки отделен случай, ако токсикокинетичните и токсикодинамичните данни подкрепят такива коригиращи фактори.

II.6.6.1.1.14. За умножение на факторите на несигурност може да е подходящо използването на вероятностен метод.

II.6.6.1.1.15. Използването на тези и други подходи за прецизиране на стандартните фактори на несигурност подлежи на подробна обосновка.

II.6.6.1.1.16. С оглед на изложените съображения използваният фактор на несигурност е обикновено със стойност от 10 до 1 000. Могат да бъдат разгледани и други стойности при надлежна обосновка.

II.6.6.1.2. *Извеждане на фармакологичната ДДД*

II.6.6.1.2.1. Фармакологичната ДДД не се извежда за всички фармакологичноактивни субстанции, тъй като в токсикологичните изследвания могат да се включат съответни фармакологични крайни точки. В такива случаи може да не се наложи определяне на отделни токсикологични и фармакологични ДДД.

([1]) Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment (Указания на научния комитет по използване на подхода с еталонна доза при оценка на риска) (http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150).

II.6.6.1.2.2. Подлежат на прилагане Указанията относно необходимостта от фармакологична ДДД, предоставени в насоките на Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) относно подхода за определяне на фармакологична ДДД ([1]). Ако не е изведена фармакологична ДДД, се предоставя обосновка за нейната липса.

II.6.6.1.2.3. Когато е необходима фармакологична ДДД, методът за нейното извеждане е аналогичен на описания в раздел II.6.6.1.1 във връзка с извеждането на токсикологичната ДДД. Единствената разлика се състои в това, че отправната точка, използвана за извеждане на фармакологичната ДДД, е най-малката NOEL или BMDL, наблюдавана при най-чувствителния вид животни при фармакологичните изследвания.

II.6.6.1.3. *Извеждане на микробиологична ДДД*

II.6.6.1.3.1. Както е описано в раздел II.6.4.3, микробиологична ДДД се извежда за вещества с антимикробна активност. Методологиите за определяне на микробиологична ДДД са описани във VICH GL36 и подлежат на прилагане.

II.6.6.1.4. *Обща ДДД*

Отделна фармакологична, токсикологична и микробиологична ДДС се извежда в зависимост от случая, а общата ДДД (т.е. ДДД, използвана при оценката на риска и определянето на МДСОК) е по-принцип най-малката стойност от фармакологичната, токсикологичната и микробиологичната ДДС.

II.6.6.1.5. *Вещества с непрагови ефекти*

За вещества, които могат да предизвикат непрагови ефекти, като генотоксични канцерогени, не е възможно извеждане на NOAEL или BMDL поради несигурността при установяване на прагова стойност за тези ефекти. За такива вещества не може да се изведе ДДД.

II.6.6.2. Алтернативи на ДДД

За някои вещества може да не е възможно, нито е обосновано да се определи ДДД. В такива ситуации може да се използват алтернативи на ДДД.

II.6.6.2.1. *Вещества, за които са установени препоръчителни нива на хранителен прием*

II.6.6.2.1.1. За повечето минерали и микроелементи има естествено базово ниво в частите на човешкото тяло в резултат на поемането им от храната и други източници на околната среда, както и на процеси на хомеостаза и натрупване, характерни за съответния елемент. Важно е да се прави разлика между микроелементи от съществено значение, за които има както изискване за минимална дневна доза, така и максимално приемлива доза, и елементи без особено значение, които се считат за нежелани и дори токсични за хората.

II.6.6.2.1.2. Използването на ДДД не е подходящо при оценката на важните елементи, тъй като ефекти може да се проявят на много ниски нива на експозиция, което представлява недостатъчен прием. За повечето минерали и микроелементи препоръчителните нива на хранителен прием са установени от съответните научни организации (напр. ЕС/ЕОБХ; СЗО). Оценките за експозиция от дневния хранителен прием могат да бъдат съпоставени със съответни референтни стойности, като препоръчителна дневна доза (ПДЗ), референтни стойности за хранителния режим (РСХР, по-рано: препоръчителен дневен прием (ПДП), допустим дневен прием (ДДП) и временно допустима седмична доза (ВДСД). Тези стойности могат да се използват при оценката на риска, донякъде аналогично на ДДД. Комбинираната експозиция в резултат на свързани с прилагането остатъчни количества и експозицията от хранителни и естествени източници не следва да надхвърля съответните референтни стойности.

II.6.6.2.1.3. Този подход може да е подходящ за минерали, елементи, витамини и други естествени съставки на храните, за които са установени съответни препоръчителни нива на хранителен прием.

([1]) Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) (Подход за установяване на фармакологично допустима дневна доза (ДДД) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.6.2.2. *Вещества, на които потребителите са изложени чрез храната и други източници и за които не са установени препоръчителни нива на прием*

II.6.6.2.2.1. Когато експозицията на потребителите на остатъчни количества от активното вещество в храните от животински произход е пренебрежима или много малка спрямо нивото на експозиция, което вече е налице, тъй като материалът вече присъства в околната среда или в продуктите (преди всичко в хранителните продукти), може да се твърди, че въздействието (под формата на експозиция на потребителите на остатъчни количества) при предлаганата употреба във ветеринарномедицински продукти е пренебрежимо и че не е необходимо да се определя ДДД. Предоставя се оценка за най-лошия сценарий за нива на остатъчни вещества, който е възможен в резултат на предлаганото използване на веществото, заедно с оценка на получаващата се експозиция на потребителите. Последната се съпоставя с нивото на експозиция, за което се знае, че се дължи на други източници. Този подход може да се окаже особено подходящ за билкови лекарства и екстракти от растителен произход, както и за естествени органични киселини (напр. оксалова киселина).

II.6.6.2.2.2. Химичният състав на продуктите на основата на билки/растения (включително екстракти) е по принцип сложен и може да бъде много различен от състава на остатъчните вещества, които остават в хранителните продукти, произведени от третирани животни. Поради сложността на основния материал може да е трудно или дори невъзможно да се установят получените остатъчни вещества. За такива вещества може да е подходящ подход, алтернативен на стандартния метод на базата на ДДД.

II.6.6.2.2.3. При използването на такъв подход е важно да се изключи каквато и да е възможност за непрагови ефекти, като генотоксичност.

II.6.6.2.3. *Ендогенни фармакологичноактивни субстанции*

II.6.6.2.3.1. Ако фармакологичноактивната субстанция е идентична с ендогенно получена молекула, може евентуално да се докаже, че нивото на експозиция на потребителите в резултат на остатъчни вещества в храни от животински произход е незначително в сравнение с нивото на експозицията на хора на ендогенното вещество.

II.6.6.2.3.2. Експозицията на хора на такива субстанции може да се очаква както от екзогенен (остатъчни количества от прилагане плюс естествени нива в храни от животински произход), така и от ендогенен (от физиологичните функции на човека) произход. Оценката на риска от остатъчните вещества се усложнява от трудността да се оцени вероятната реакция при приемане на ниски екзогенни нива, когато хората са непрекъснато изложени на сравнително високи и променливи нива на ендогенно произведено вещество и променливи хранителни режими. Освен това за голям брой активни вещества (като хормони, кортикостероиди) екзогенната експозиция може да доведе до регулиране на ендогенното производство, което, на свой ред, може да промени нивата на ендогенни хормони и общата реакция. Това усложнява тълкуването на конвенционалните токсикологични изследвания и извеждането на ДДД. Освен това констатациите при лабораторни животни може да се подават трудно на екстраполация за ситуацията при хора поради сложните специфични разлики между биохимичните/фармакодинамичните регулаторни механизми.

II.6.6.2.3.3. Експозицията на потребителите на остатъчни вещества може да бъде оценена най-добре чрез сравнение между превишеното приемане на остатъчни количества от храни във връзка с третирането и поглъщането на веществото от нетретирани животни (с естествени фонови нива). То може тогава да се сравни с ендогенното дневно производство на веществото при човека. Трябва да бъдат разгледани евентуалните специфични различия (аналогии) между видовете.

II.6.6.2.3.4. Този подход може да бъде подходящ за хормони и други ендогенно произведени вещества.

II.6.6.2.4. *Вещества, които не са бионалични*

II.6.6.2.4.1. Системната експозиция на вещества, които не се усвояват след орално приемане, е пренебрежима (или дори несъществуваща). За такива вещества не е възможно да се установи конвенционална перорална NOAEL или BMDL и ДДД. Оценката на риска за тези видове вещества разчита по принцип на доказване на липсата на перорална бионаличност в подходящи модели или, когато е уместно, чрез доказване на разграждане и/или дезактивиране в стомашна среда (вероятност за доказване при модели ин витро). Освен това за такива вещества се обсъждат възможни локални ефекти върху стомашно-чревната система (включително микробиологични ефекти върху бариерата пред колонизиране).

III. ДОСИЕ ОТНОСНО ОСТАТЪЧНИТЕ КОЛИЧЕСТВА

III.1. По принцип се изисква пълен пакет данни за остатъчните количества. Ако не са предоставени данни за стандартните крайни точки, се изисква подробна обосновка.

III.2. **Подробно и критично резюме**

III.2.1. За всички приложения се изисква подробно и критично резюме на досието относно остатъчните количества.

III.2.2. В това подробно и критично резюме:

а) се включва ясно становище относно адекватността на представените данни, съобразено със съвременните научни познания;

б) има въведение, описващо действителния или предлагания начин на употреба на изследваното вещество в животновъдството, и кратко изложение на всички други впечатления от използването му;

в) се отчита до каква степен въпросното вещество има сходства с други известни вещества, които може да са от значение за оценката;

г) са изпълнени всички стандартни изисквания към данните, като изложените в Регламент за изпълнение (ЕС) 2017/12, дадена е критична оценка на наличните експериментални изследвания и интерпретация на резултатите;

д) е предоставена научна обосновка за евентуалната липса на стандартни изследвания;

е) са предоставени описание и обяснение на ключовите констатации за всяко изследване. На разглеждане подлежат следните теми: използван вид животно (вид, генетична линия, пол, възраст, тегло и пр.), условия на изпитването (отглеждане, режим на хранене и пр.), времеви точки и брой на животните по времеви точки, производство на мляко и яйца, ако е приложимо, вземане на проби (размер, събиране и съхраняване на пробите) и използвани аналитични методи;

ж) обобщение и обсъждане на съответна научна литература, включително доклади за оценки, извършени от други научни организации (като ЕОБХ и СЕКХД). Ако са използвани подробни препратки към публикувана научна литература, то всички изисквания, изложени в „Общи принципи“, точка 5 (I.5), са изпълнени, доколкото е възможно;

з) включване на информация относно качеството на партидите изпитвани вещества, използвани в изследванията за остатъчни количества. Следва да се посочи всяка връзка между констатациите и качеството на изпитваните вещества и/или лекарствените продукти. При необходимост се представя критична оценка на примесите в активната съставка и се предоставя информация за потенциалното им въздействие върху фармакокинетиката, метаболизма, кинетиката на остатъчните количества и аналитичните методи за определяне на остатъчни количества. Обсъждат се естествените последици от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и вида примеси между веществото, което е използвано при изследванията за остатъчни количества, и формата, под която то ще бъде търгувано;

и) обсъждане на статута на ДЛП;

й) обсъждане на евентуални недостатъци на планирането и провеждането на изпитванията и тяхното документиране с препратки към публикувани от Агенцията насоки и други указания. Посочват се всякакви отклонения от приложимите указания, като въздействието на отклонението се обсъжда и обосновава научно;

к) обсъждане на използването на опитни животни в изследванията и на това дали изследванията са проведени в съответствие с Директива 2010/63/ЕС;

л) обосновка на липсата на специални изследвания и обсъждане на изискванията за допълнителни изследвания;

м) предоставяне на част от съображенията относно управление на риска във връзка с въпросите, описани в приложение II по-долу, и обяснение за извеждането на предложените МДСОК.

III.2.3. Приложенията към подробното и критично резюме включват:

а) списък с позовавания — списък с позоваванията се предоставя в съответствие с международно приети стандарти. Самите позовавания се включват в досието;

б) доклади за изследванията в таблична форма — предоставят се обобщения в таблици на докладите от изследванията към подробното и критично резюме. Освен това в досието се включва пълен набор от докладите за изследванията.

III.3. **Метаболизъм и кинетика на остатъчните количества в целевия вид**

III.3.1. Необходими са данни за метаболизма и остатъчните количества за охарактеризиране на остатъчни количества в съответните хранителни продукти, за да се покаже изчерпването им във времето до безопасно ниво (обикновено на базата на ДДД) и да се даде възможност за извеждане на МДСОК.

III.3.2. Данните се предоставят под формата на изследване на изчерпване на всички остатъчни количества с предоставяне на количествени данни за основния ветеринарномедицински продукт и най-важните му метаболити в съответните хранителни продукти, както и изменението на техните нива с течение на времето. При изследванията на всички остатъчни количества обикновено се използва маркерно вещество, въпреки че могат да се предоставят данни от изследвания с немаркерно вещество, когато е уместно (например ако е известно, че веществото не се метаболизира). Често пъти се предоставя и отделно изследване за изчерпване на маркерните остатъчни количества, като се използва немаркерно вещество и се следи изчерпването на маркерните остатъчни количества в съответните хранителни продукти с течение на времето. Данни за общото количество на остатъчните вещества и за маркерните остатъчни количества могат да се получат чрез едно маркерно изследване, което използва и надлежно валидиран метод без маркиране за следене на изчерпването на маркерните остатъчни количества.

III.3.3. Тестовият материал съдържа рисковото вещество в представителна концентрация. Той се прилага по предписания начин на прилагане на предлагания продукт в предписаната максимална доза и за предписаната максимална продължителност на прилагане или за период, необходим за постигане на устойчиво състояние в ядивните тъкани. Извършват се изследвания върху животни, които са представителни за предлаганите целеви популации.

III.3.4. Указанията, предоставени във *VICH GL46: Изследвания за оценка на метаболизма и кинетиката на остатъчните количества на ветеринарномедицински продукти в животни, отглеждани за производство на храни: изследване на метаболизма за определяне на количеството и естеството на остатъчните количества* ([1]), подлежат на прилагане, за да може да се следи (количествено) изчерпването на общото количество на остатъчните вещества и ключовите метаболити с течение на времето. Тези изследвания се извършват обикновено с маркерен продукт.

III.3.5. Указанията, предоставени във *VICH GL49: Изследвания за оценка на метаболизма и кинетиката на остатъчните количества на ветеринарномедицински продукти в животни, отглеждани за производство на храни: валидиране на аналитичните методи, използвани в изследвания за изчерпване на остатъчните количества* ([2]), подлежат на прилагане, за да се докажат стандартите на аналитичния метод и за да се получат данни с приемливо качество за изчерпване на маркерните остатъчни количества.

III.3.6. Подлежат на прилагане специфичните указания във връзка с изследвания на остатъчни количества, които да се извършват за вещества, предназначени за използване при медоносни пчели, предоставени във *VICH GL56: Изследвания за оценка на метаболизма и кинетиката на остатъчните количества на ветеринарномедицински продукти във видове, отглеждани за производство на храни: препоръки за планиране на изследване за остатъчни количества в пчелния мед за установяване на МДСОК и карентни периоди* ([3]).

III.3.7. Изследването за общото количество на остатъчните вещества (извършвано обикновено с маркерен ветеринарномедицински продукт) предоставя информация относно:

а) изчерпването на остатъчните вещества с течение на времето в съответните хранителни продукти от третирани животни;

б) точното установяване на основните съставки на общото количество на остатъчните вещества в съответните хранителни продукти;

в) количествената връзка между основните съставки на остатъчните вещества и общото количество на остатъчните вещества.

Тези данни се използват за установяване на маркерното остатъчно вещество и съотношението на маркерното към общото количество на остатъчните вещества за всеки съответен хранителен продукт.

([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. Определя се подходящо остатъчно вещество за маркиране. Маркерното остатъчно вещество може да бъде основният ветеринарномедицински продукт, всеки от неговите метаболити или комбинация от някои от тях. Маркерното остатъчно вещество има следните свойства:

а) характеризира се с известна връзка между него и концентрацията на общото количество на остатъчните вещества в съответната ядивна тъкан/съответния хранителен продукт;

б) подходящо е за използване при изпитване за наличието на остатъчни вещества в съответната времева точка;

в) има практически осъществим аналитичен метод за измерването му на нивото на МДСОК.

III.3.9. Съотношението на маркерното вещество към общото количество на остатъчните вещества е мярка за връзката между маркерното остатъчно вещество и общото количество на остатъчните вещества във всеки от разглежданите хранителни продукти. Това съотношение може да бъде различно в различните хранителни продукти и тъй като може да се променя във времето, то се определя до момента, в който всички рискови остатъчни вещества се очаква да бъдат под ДДД. Съотношението на маркерното вещество към общото количество на остатъчните вещества се използва при изчисляването на приеманата доза, за да се изчисли потенциалната експозиция на потребителите на общото количество на остатъчните вещества въз основа на данните, свързани с маркерното остатъчно вещество.

III.3.10. Чрез проследяване на изчерпването на общото количество на остатъчните вещества в ядивните тъкани/хранителните продукти се определя времевата точка, в която общото количество на остатъчните вещества пада под ДДД (или под наличната за използване част от ДДД). Във всяка тъкан/всеки хранителен продукт концентрацията на избраното маркерно остатъчно вещество в тази времева точка се приема като начална точка, от която се извежда МДСОК.

III.3.11. Информацията за метаболизма дава също възможност за съпоставяне на метаболитите, произведени от целевия животински вид, с произведените от вида лабораторни животни, за да се гарантира, че основните остатъчни количества, на които ще бъдат изложени потребителите (т.е. основните метаболити, произведени в целевия вид), са били надлежно изпитани при изследванията за токсичност при лабораторното животно.

III.3.12. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

III.4. **Данни за мониторинг и експозиция, ако са от значение**

III.4.1. Данните за мониторинг и експозиция на фармакологичноактивната субстанция не са задължителни. Ако обаче ги има, те могат да предоставят ценна допълнителна информация в някои случаи, като например за вещества, които са вече налични в околната среда (по естествен път или в резултат на използване във ветеринарномедицинския или други сектори). Тези данни могат да бъдат полезни за определянето на фонови нива, на които е възможно потребителите да са вече изложени. Ако има такива данни, независимо дали под формата на публикувани резултати от официални органи за мониторинг на остатъчни вещества или като резултати от университетски или други изследвания, те следва да се предоставят.

III.5. **Аналитичен метод при остатъчните количества**

III.5.1. Предоставя се доклад за валидиране на аналитичния метод, използван за количествена оценка на маркерното остатъчно вещество в изследването на остатъчните количества. Валидирането е доказателство, че аналитичният метод съответства на критериите, приложими за съответните характеристики за ефективност. Подлежат на прилагане специфичните указания във VICH GL49 за валидиране на аналитичния метод.

III.5.2. Аналитични методи се осигуряват поне за хранителните продукти и видовете, отглеждани за производство на храна, за които се изискват МДСОК.

III.5.3. Потвърждава се наличността на стандарти и се предоставят координати за връзка, за да се даде възможност за обмен на информация, ако е необходимо, между представители на ЕС и персонала на националната референтна лаборатория и дружеството.

III.5.4. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

III.5.5. Аналитичният метод се оценява за съответствие с VICH GL49 и допълнителните изисквания, посочени по-горе. Освен това Агенцията извършва консултации с Европейската референтна лаборатория за контрол на остатъчните количества за конкретния вид вещество относно адекватността на наличните методи и данните за валидиране.

III.5.6. Съгласно становището на Агенцията данните за валидиране може да се обменят с други европейски и национални референтни лаборатории с оглед да се улесни разработването на подходящи методи от тези органи.

III.6. **Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлена преработка на храни**

III.6.1. Оценката на остатъчните количества включва оценка на потенциалните ефекти от микробиологично активните остатъчни вещества върху микроорганизми, използвани за промишлена преработка на храни, по-специално във връзка с производството на млечни продукти.

III.6.2. Данните се използват за установяване на концентрация на остатъчните количества, при която липсва въздействие върху млечните ферменти. Това се взема предвид при извеждане на МДСОК с оглед да се гарантира, че остатъчните количества, налични в съответните хранителни продукти (напр. мляко) не са налични на нива, които могат да въздействат върху млечните ферменти.

III.6.3. Извършваните изследвания прилагат указанията на Агенцията за оценка на ефекта на антимикробни вещества върху млечните ферменти ([1]).

III.6.4. Всякакви отклонения от дадените насоки следва да бъдат обосновани и въздействието им да бъде разгледано.

III.6.5. Ако не е извършено изпитване на микроорганизми, използвани за промишлена преработка на храни, липсата на тези данни се обосновава научно и се разглеждат последиците от нея.

III.7. **Констатации на други европейски или международни научни организации**

III.7.1. Ако значими оценки за остатъчни вещества от веществото са извършени от други европейски или международни научни организации, сред които ЕОБХ, ЕСНА, СЕКХД и ССПО, те се представят, заедно с направените заключения.

([1]) Note for guidance for the assessment of the effect of antimicrobial substances on diary starter cultures (Ръководство за оценка на ефекта на антимикробни вещества върху млечните ферменти) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500004533&mid=WC0b01ac058009a3dc).

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Методологични принципи за препоръките във връзка с управлението на риска, посочени в член 7 от Регламент (ЕО) № 470/2009

I. ИЗГОТВЯНЕ НА МДСОК

I.1. **Извеждане на числени стойности на МДСОК**

I.1.1. Когато в съответствие с настоящия регламент се счете за уместно да се определят числени стойности на МДСОК, тези стойности следва стандартно да се препоръчват за ядивните тъкани, посочени по-долу:

а) за бозайници, различни от свине: мускул, мазнини, черен дроб и бъбреци;

б) за свине и домашни птици: мускул, мазнина и кожа в естествени пропорции, черен дроб и бъбреци;

в) за риби с перки: мускул и кожа в естествени пропорции;

г) ако веществото е предложено за използване при видове за производство на мляко, производство на яйца или производство на пчелен мед, препоръчват се МДСОК съответно за мляко, яйца и/или пчелен мед, когато това е възможно. По отношение на тъканите препоръките за МДСОК за мляко, яйца и пчелен мед се основават на данни, доказващи профила на изчерпване на остатъчните количества в тези продукти. Когато няма такива данни, може да се приеме като необходимо да се запази неизползвана част от ДДД за бъдещо установяване на МДСОК за тези продукти (раздел II.5).

I.1.2. При определянето на МДСОК се отчитат следните фактори:

а) ДДД (или алтернативна гранична стойност, ако е уместно) — МДСОК се препоръчват при нива, които гарантират, че експозицията на потребителите на рискови остатъчни вещества остава под ДДД;

б) предложеното маркерно остатъчно вещество;

в) съотношението между маркерното остатъчно вещество и общото количество на остатъчните вещества;

г) разпределението на остатъчните вещества в ядивните тъкани — отделните МДСОК, предложени за различните ядивни тъкани, отразяват разпределението на остатъчните вещества в тези тъкани. В случаите, когато остатъчните вещества бързо намаляват под границата на количествено определяне (най-малкото измерено съдържание на аналит, над което аналитът може да бъде определен с посочената степен на точност и прецизност) на аналитичния метод, не е възможно да се установят МДСОК, които да отразяват разпределението на остатъчни вещества в тъканите. Когато случаят е такъв, МДСОК се определят като удвоени стойности на границата на количествено определяне, за да се предостави МДСОК, която да се използва за надзор на остатъчни вещества. Когато е възможно, тъканта, избрана за целите на мониторинг на остатъчни вещества, трябва да отговаря на условието, че МДСОК е определена с оглед на разпределението на остатъчните вещества в тъканите;

д) общата експозиция на потребителите на остатъчни вещества — за нея следва да се докаже, че е под ДДД на базата на нивата на остатъчните количества, наблюдавани в изследванията за изчерпване, и като се използва стандартната хранителна кошница (вж. по-долу).

I.1.3. При извеждането на МДСОК се изхожда от предпоставката, че потребителят консумира всеки ден стандартна хранителна кошница с продукти от животински произход. Безопасността на потребителите се гарантира, като общото количество остатъчни вещества в стандартната хранителна кошница се поддържа под ДДД.

Стандартната хранителна кошница се състои от количествата хранителни продукти, посочени в следната таблица:

Бозайници		Домашни птици		Риба		Пчели	
Мускул	0,300 kg	Мускул	0,300 kg	Мускул и кожа в естествени пропорции	0,300 kg	Мед	0,020 kg
Мазнина	0,050 kg [1]	Мазнини и кожа в естествени пропорции	0,090 kg				

Бозайници		Домашни птици		Риба		Пчели	
Черен дроб	0,100 kg	Черен дроб	0,100 kg				
Бъбреци	0,050 kg	Бъбреци	0,010 kg				
Мляко	1,500 kg	Яйца	0,100 kg				

([1]) Мазнини и кожа в естествени пропорции за свине.

I.1.4. Като се използват данните за изчерпването на остатъчните количества, общата тежест на остатъчните количества в стандартната хранителна кошница се изчислява въз основа на наблюдаваните нива на остатъчните количества във всяка времева точка от кривата на изчерпване на остатъчните количества, и по този начин се определя времевата точка, в която общата тежест на остатъчните количества пада под ДДД. Ако има данни за ДДД, тогава тези нива на остатъчните количества, съответно закръглени (обикновено до най-близката стойност от 50 μg/kg за тъкани), се разглеждат като потенциални МДСОК. Отчитат се и факторите, посочени в раздел II, точки 1—7, и ако е уместно (напр. ако има данни за по-малко от пълната ДДД), следваща времева точка от кривата на изчерпване на остатъчните количества се използва като точка за извеждане на МДСОК.

I.1.5. След като бъдат изведени нивата на МДСОК, максималната теоретична дневна доза (МТДД) за остатъчни количества се изчислява, като се използва стандартната хранителна кошница и се предполага, че остатъчни вещества има във всички хранителни продукти на нивото на предложените МДСОК. МТДД се изчислява, като се сумира експозицията на остатъчните вещества от всички получени тъкани по следната формула:

стойност за ядивна тъкан или ядивен продукт = (предложена МДСОК за тъканта или продукта x (пъти) дневна консумация на тъканта или продукта)/(делено на) съотношението между маркерното вещество и общото количество на остатъчните вещества в тъканта или продукта.

I.2. **Класификация без изискване за МДСОК**

I.2.1. Класификация без изискване за МДСОК може да се препоръча в случаите, когато е ясно, че за защитата на потребителите не е необходимо установяване на числени стойности за МДСОК. Експозицията на потребителите на остатъчни вещества трябва да остава винаги на безопасни нива (под ДДД или алтернативна гранична стойност), за да може да бъде препоръчана класификация без изискване за МДСОК.

I.2.2. Веществата могат да се разглеждат като кандидати, за които няма изискване за МДСОК, ако отговарят на един или повече от посочените по-долу критерии. Следва обаче да се отбележи, че изпълнението на един или повече от тези критерии не трябва да се разглежда като автоматичен показател за препоръчване на статут без изискване за МДСОК. Следните характеристики на всяко отделно вещество следва да бъдат подробно оценени, преди да се стигне до заключение:

а) вещества от ендогенен произход, особено ако експозицията на остатъчни вещества оказва минимално въздействие върху общата експозиция на веществото;

б) вещества, които са основно хранителни или нормални съставки на режима на хранене при хора и животни;

в) вещества, за които не е установена фармакологична активност с биологично значение;

г) вещества, за които е доказано, че са с малка токсичност след експозиция чрез орално прилагане;

д) вещества, които не се усвояват или се усвояват слабо от стомашно-чревния тракт или от участъци с местно прилагане (напр. кожата или очите);

е) вещества, които бързо и в голяма степен се детоксикират или екскрекират;

ж) вещества, за които е доказано, че от тях не се получават установими остатъчни вещества в храни, произведени от третирани животни.

I.2.3. В някои случаи препоръката, че не се изисква МДСОК, може да включва ограничение за начина, по който се използва веществото (напр. ограничение „само за прилагане върху кожата“ може да се препоръча в случаи, когато е ясно, че няма да се получат рискови остатъчни вещества след прилагане върху кожата, но възможността за вредни остатъчни вещества не може да се изключи след прилагане на веществото по различен начин).

II. НАЛИЧНОСТ НА АЛТЕРНАТИВНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ОСНОВАТЕЛНИ ФАКТОРИ

II.1. **Наличие на алтернативни лекарствени продукти**

Необходимостта от веществото с оглед на това да се избегнат ненужни страдания на целевите видове животни или да се осигури безопасността на лекуващите ги могат да бъдат важни фактори, които да бъдат отчетени в случаите, при които липсват практически алтернативи за третирането им. Тези съображения могат да обосноват приемането на намален пакет от данни в съответствие с препоръките, предоставени в документа на Агенцията „Основни насоки относно изисквания към данните за безопасност и остатъчни вещества за фармацевтични ветеринарномедицински продукти, предназначени за рядко прилагане или за видове с по-малко стопанско значение (MUMS)/ограничен пазар“ ([1]). Тези фактори може да се имат предвид и във връзка с необходимостта от определяне на МДСОК на нива, които да дадат възможност за разработване на продукт с подходящ карентен период, както е определено в Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([2]).

II.2. **Технологични аспекти на производството на храни и фуражи**

II.2.1. Когато е уместно, се отчита възможността за въздействие на микробиологично активните остатъчни вещества върху микроорганизми, използвани за промишлена преработка на храни, по-специално във връзка с производството на млечни продукти.

II.2.2. Информация за изпитвания, които да се имат предвид за решаването на този въпрос, е дадена подробно в приложение I, раздел III.6.

II.2.3. Препоръчаните МДСОК се определят на нива, гарантиращи, че преработката на храни не е неблагоприятно засегната (напр. млечните ферменти).

II.3. **Възможности за контрол**

II.3.1. За някои вещества, за които определянето на числени стойности за МДСОК не е практически приложимо (напр. вещества, които може да се съдържат естествено в животински продукти), възможността за упражняване на контрол върху остатъчните вещества се отчита конкретно за всеки отделен случай. Тя се определя въз основа на съображения за потенциалния риск за потребителите.

II.3.2. В случаи, когато времето, необходимо за изчерпване на остатъчните количества до препоръчаната МДСОК, може да се окаже по-дълго в един (или повече) видове тъкани, отколкото в други, се препоръчва, ако се разполага с целия кланичен труп, тъканите, избрани за мониторинг на остатъчните количества, да са тези, в които изчерпването на остатъчните количества до нивото на МДСОК става най-бавно, тъй като спазването на МДСОК в тази тъкан ще означава спазване на МДСОК и в другите тъкани. Вероятността за това е особено голяма в случаите, когато остатъчните количества са малко в една или повече тъкани във всички времеви точки и следователно препоръчаните стойности на МДСОК за тази тъкан (или тези тъкани) се основават на границата на количествено определяне на аналитичния метод.

II.4. **Условия за употреба и прилагане на веществата във ветеринарномедицински продукти, добра практика при употребата на ветеринарномедицински продукти и биоциди, вероятност от неправилна или незаконна употреба и други важни фактори**

II.4.1. За вещества, предлагани за употреба във видове за производство на мляко или яйца, следва да се отчете възможността за препоръчване на МДСОК в тези продукти. Когато МДСОК не могат да бъдат препоръчани за млякото или яйцата поради съображения за безопасност, се посочва, че употребата на веществото е ограничена само за животни, които не се отглеждат за производството на мляко или яйца за консумация от човека.

II.4.2. В зависимост от случая следва да се обсъди възможността за даване на препоръка за ограничаване на употребата на веществото. Така например, ако предоставените данни за остатъчни вещества се отнасят само до прилагане на веществото върху кожата и не съществува опасност нивата на остатъчни вещества в храните от животински произход да са значително по-високи, ако веществото се приложи по друг начин, следва да се обсъди препоръка за ограничаване на употребата на веществото само до прилагане върху кожата.

II.4.3. Ако установяването на МДСОК може да увеличи вероятността от неправилна или незаконна употреба на веществото (например във връзка с използването му като растежен стимулатор), това следва да бъде ясно посочено. По подобен начин, ако установяването на МДСОК може да разшири добрата практика и да ограничи неправилната или незаконната употреба, това също може да се посочи.

([1]) Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market (Изисквания към данните за безопасност и остатъчни вещества за фармацевтични ветеринарномедицински продукти, предназначени за рядко прилагане или за видове с по-малко стопанско значение (MUMS)/ограничен пазар) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

([2]) Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1).

II.4.4. Други фактори могат да бъдат отчетени конкретно за всеки отделен случай, когато има доказателства, сочещи, че е налице конкретен и съществен риск във връзка с употребата на фармакологичноактивната субстанция. Като общ принцип оценката на МДСОК не отчита ефектите на преработката на храни (по-специално готвенето) върху остатъчните вещества. Ако има обаче данни, съгласно които може да се очаква, че преработката на храни ще увеличи нивата на рискови остатъчни вещества, следва да се отчете съответното потенциално въздействие върху здравето на потребителите.

II.5. **Необходимост от неизползвана част на ДДД**

II.5.1. Тъй като не е възможно да се прогнозира със сигурност бъдещата употреба на веществото в други видове и с оглед на нарастващата наличност от ветеринарномедицински продукти, като общ принцип следва да се отчете, че освен ако МДСОК не бъдат предложени за всички хранителни продукти, включени в стандартната хранителна кошница, достатъчна част от ДДД следва да остане неизползвана.

II.5.2. Прилагането на МДСОК поставя обикновено акцента върху тъкани, но следва да се отчете и възможността за потенциалната бъдеща употреба в мляко, яйца и пчелен мед. По принцип част от ДДД се запазва за бъдещи случаи на употреба, а МДСОК, при които се използва пълната ДДД, са приемливи само по изключение.

II.5.3. Когато се отчита необходимостта от запазване на неизползвана част от ДДД, се разглеждат редица фактори, специфични за веществото, сред които:

а) информация относно вероятната полезност на веществото в други видове (напр. индикация в първоначалния вид, механизъм на действие, данни за токсичност на веществото в различни видове);

б) физико-химични и фармакокинетични данни, които могат да дадат указания за вероятното разпределение на веществото в млякото, яйцата или пчелния мед;

в) дали употребата по предназначение на веществото изисква МДСОК, които използват почти цялата ДДД, и има ли специфични съображения (като проблеми с наличността), които биха обосновали препоръчване на МДСОК, ограничаващи възможността за бъдещо разработване на веществото;

г) отчитане на съществуващите употреби на веществото в области, различни от ветеринарната медицина, и експозицията на потребителите, до която могат да доведат тези употреби (вж. раздел II.6).

II.6. **Експозиция от други източници (комбинирана експозиция на вещества с двойна употреба)**

II.6.1. С цел да се гарантира, че са отчетени всички източници на експозиция на потребителите на веществото, следва да се имат предвид всички познати употреби на веществото и да се извърши оценка на експозицията на потребителите в резултат на тези употреби. МДСОК се предлагат на нива, гарантиращи, че общото количество остатъчни вещества от всички източници, които ще бъдат по всяка вероятност усвоени, не надхвърля ДДД.

II.6.2. В случая с вещества, които се използват и като продукти за растителна защита, общата ориентировъчна стойност на частта от ДДД, която може да се запази за ветеринарна употреба, е 45 % от ДДД.

II.6.3. Когато разрешението за съществуващи пестициди дава тази възможност и има достатъчно данни за дозата, приемана в резултат на употреба за растителна защита, може евентуално да се отдели по-голяма част за ветеринарна употреба, без да се надхвърли ДДД. С оглед на определяне на разполагаемата част от ДДД, се взема под внимание МДСОК, одобрена за продукти за растителна защита.

II.6.4. Тъй като методологията за определяне на МДСОК за ядивни тъкани при продукти за растителна защита е различна от използваната за ветеринарна употреба, необходимо е внимание, когато се съчетава прогнозният риск за експозиция, оценен по различните методологии.

II.6.5. За веществата с двойна употреба, използвани като биоциди в животновъдството, подлежат на прилагане Насоките на CVMP за характеризиране на риска и оценка на максимално допустимите стойности на остатъчни количества (МДСОК) за биоциди ([1]).

II.6.6. По отношение на фуражните добавки, чрез справка с Регистъра на фуражните добавки на Европейския съюз се установява дали веществото е разрешено за употреба в храните за животни. Извършването на оценка на такива вещества изисква консултация с ЕОБХ.

([1]) Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides (Характеризиране на риска и оценка на максимално допустимите стойности на остатъчни количества (МДСОК) за биоциди) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04).

II.7. **Остатъчни вещества на мястото на инжектиране**

II.7.1. МДСОК за мускул се установява на ниво за мониторинг на остатъчни вещества в мускул на мястото на инжектиране, тъй като потребителите приемат обикновено мускул, в който не се инжектира, и рядко приемат мускул от мястото на инжектиране.

II.7.2. При веществата за инжектиране, при които изчерпването на остатъчните вещества в мястото на инжектиране би довело, в сравнение с МДСОК за мускул, до удължени (забранителни) карентни периоди, Агенцията установява и референтна стойност за остатъчни вещества на мястото на инжектиране (РСОВМИ). РСОВМИ се определя на ниво, което да гарантира, че след очаквания карентен период стандартната хранителна кошница, включваща 300 g мускул от мястото на инжектиране, ще съдържа остатъчни количества под ДДД.

II.7.3. РСОВМИ не се публикува в приложението към Регламент (ЕС) № 37/2010; тази стойност се посочва само в Европейския публичен оценъчен доклад за МДСОК (EPMAR) и се използва при извеждането на карентен период за ветеринарномедицинския продукт.

III. ОТЧИТАНЕ НА ВЪЗМОЖНОСТТА ЗА ЕВЕНТУАЛНА ЕКСТРАПОЛАЦИЯ НА МДСОК

III.1. Екстраполацията на МДСОК се разглежда във връзка с изискванията, изложени в Регламент (ЕС) 2017/880 на Комисията ([1]).

III.2. Ако има налични данни, които могат да бъдат полезни във връзка с възможността за екстраполация, те се предоставят като част от досието.

([1]) Регламент (ЕС) 2017/880 на Комисията от 23 май 2017 г. за определяне на правила за използването на максимално допустими стойности на остатъчни количества, установени за фармакологичноактивна субстанция в определен хранителен продукт, по отношение на друг хранителен продукт, получен от същия вид животни, или на максимално допустими стойности на остатъчни количества, установени за фармакологичноактивни субстанции при един или повече видове, по отношение на други видове в съответствие с Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 135, 24.5.2017 г., стр. 1).