KOMMISSIONENS FORORDNING (EU) 2018/782

af 29. maj 2018

om metodologiske principper for risikovurdering og risikohåndteringsanbefalinger som omhandlet i forordning (EF) nr. 470/2009

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 af 6. maj 2009 om fællesskabsprocedurer for fastsættelse af grænseværdier for restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer i animalske fødevarer, om ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 og om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 ([1]) særlig artikel 13, stk. 2, litra a), og

ud fra følgende betragtninger:

(1) I henhold til forordning (EF) nr. 470/2009 kræves der, undtagen i tilfælde, hvor Codex Alimentarius-proceduren anvendes, for ethvert farmakologisk virksomt stof, der skal anvendes i veterinærlægemidler i Unionen til indgift til dyr bestemt til fødevareproduktion, en udtalelse fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«) vedrørende maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer (i det følgende benævnt »MRL'er«) af farmakologisk virksomme stoffer, der anvendes eller er bestemt til at blive anvendt i veterinærlægemidler. Agenturets udtalelse skal bestå af en videnskabelig risikovurdering og risikohåndteringsanbefalinger.

(2) Kommissionen får ved forordning (EF) nr. 470/2009 i opdrag at vedtage foranstaltninger vedrørende de metodologiske principper for risikovurderingen og risikohåndteringsanbefalingerne for så vidt angår fastsættelse af MRL'er for farmakologisk virksomme stoffer.

(3) Med henblik på at skabe retssikkerhed, klarhed og forudsigelighed i proceduren for fastsættelse af MRL'er bør der ved denne forordning fastsættes kriterier, hvorpå agenturet skal basere sin vurdering af ansøgningerne.

(4) Formålet med de metodologiske principper for risikovurderingen og risikohåndteringsanbefalingerne er at sikre et højt niveau for beskyttelse af menneskers sundhed og samtidig sikre, at menneskers sundhed og dyrs sundhed og velfærd ikke påvirkes negativt af et utilstrækkeligt udbud af egnede veterinærlægemidler.

(5) Under hensyntagen til kravene i artikel 6 i forordning (EF) nr. 470/2009 bør der ved nærværende forordning fastsættes nærmere bestemmelser om de metodologiske principper for den del af agenturets udtalelse, der udgøres af den videnskabelige risikovurdering.

(6) Under hensyntagen til kravene i artikel 7 i forordning (EF) nr. 470/2009 bør der ved nærværende forordning fastsættes nærmere bestemmelser om de metodologiske principper for den del af agenturets udtalelse, der udgøres af risikohåndteringsanbefalingerne. Agenturet skal i risikohåndteringsanbefalingerne også vurdere, hvorvidt der findes alternative stoffer, og tage hensyn til andre relevante faktorer, såsom de teknologiske aspekter af fødevare- og foderproduktion og kontrolmulighederne. Der bør derfor fastsættes regler vedrørende dette krav.

(7) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Det Stående Udvalg for Veterinærlægemidler —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Genstand

1. Ved denne forordning fastlægges der metodologiske principper for risikovurderingen og risikohåndteringsanbefalingerne som omhandlet i artikel 6 og 7 i forordning (EF) nr. 470/2009, som skal anvendes af agenturet ved udarbejdelse af udtalelser om MRL'er for farmakologisk virksomme stoffer, som i henhold til samme forordning kan tillades i animalske fødevarer.

([1]) EUT L 152 af 16.6.2009, s. 11.

2. De metodologiske principper for den videnskabelige risikovurdering er fastlagt i bilag I.

3. De metodologiske principper for risikohåndteringsanbefalingerne er fastlagt i bilag II.

Artikel 2

Definitioner

Ved anvendelsen af denne forordning gælder definitionerne i forordning (EF) nr. 470/2009, og desuden forstås ved:

— »vigtige metabolitter«: metabolitter indeholdende ≥ 100 µg/kg eller ≥ 10 % af den samlede restkoncentration i en prøve udtaget af måldyrearter i metabolismeundersøgelsen

— »restmarkør«: en rest, hvis koncentration i forhold til koncentrationen af den samlede rest i spiseligt væv er kendt

— »starterkultur til mejeriprodukter«: tilberedt mikroorganismekultur, som anvendes ved fremstilling af diverse mejeriprodukter, herunder smør, ost, yoghurt og fermenteret mælk.

Artikel 3

Ikrafttræden

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 29. maj 2018.

På Kommissionens vegne
Jean-Claude JUNCKER
Formand

BILAG I

Metodologiske principper for videnskabelig risikovurdering som omhandlet i artikel 6 i forordning (EF) nr. 470/2009

I. GENERELLE PRINCIPPER

I.1. Sikkerheds- og restkoncentrationstest til fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (i det følgende benævnt »MRL'er«) skal gennemføres i overensstemmelse med reglerne vedrørende god laboratoriepraksis (GLP) i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF ([1]).

I det omfang tilgængelige data ikke er tilvejebragt under GLP-betingelser, skal den potentielle betydning af dette adresseres.

I.2. Brug af forsøgsdyr i sikkerheds- og restkoncentrationstest skal ske i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU ([2]).

I.3. Dokumentation, der fremlægges i relation til sikkerheds- og restkoncentrationstest, skal nævne, på hvilket laboratorium arbejdet blev udført, og skal være underskrevet og dateret. Resuméer af undersøgelser, der ikke er ledsaget af rådataene, kan ikke accepteres som gyldig dokumentation.

Testrapporterne skal klart angive, hvordan undersøgelserne er udformet, hvilke metoder der er anvendt, og hvordan undersøgelserne er gennemført, samt investigators navn og kvalifikationer og stedet og tidsrummet, hvor undersøgelsen blev gennemført. Forsøgsteknikkerne skal beskrives så detaljeret, at de kan reproduceres, og investigator skal bekræfte deres validitet. Alle forkortelser og koder skal, uanset om de er internationalt anerkendt eller ej, være ledsaget af en forklaring.

I.4. Alle observerede resultater af de fremlagte undersøgelser skal evalueres, i det omfang det er relevant, efter en passende statistisk metode og diskuteres i sammenhæng med andre tilgængelige undersøgelser. Alle undersøgelsesresultater skal præsenteres i en form, der gør det let at gennemgå dem.

I.5. Testrapporterne skal indeholde følgende oplysninger (i det omfang det er relevant):

a) kemisk identifikation af det farmakologisk virksomme teststof, herunder isomerforholdet og enantiomerne, i det omfang de(t) er relevant(e)

b) teststoffets renhed

c) det indgivne lægemiddels formulering og dosistilberedningsmetode

d) stabilitet, herunder stabilitet i vehiklet og foderet ved indgift på denne måde

e) dosisadministration (dosis [udtrykt i mg/kg legemsvægt], doseringshyppighed og behandlingens varighed)

f) ved indgift af teststoffet i andet end foder eller drikkevand: vehiklets egenskaber, herunder toksikologiske egenskaber

g) anvendte forsøgsdyrs art, stamme og leverandør, anvendelse af specifikt patogenfrie dyr, de doserede dyrs køn, dyrenes alder ved doseringens påbegyndelse og antal doserede dyr

h) dosisniveauer, administrationsvej og -hyppighed (med dosering i mg/kg legemsvægt/dag), testperiode, anvendte parametre, observationshyppighed; husdyrholdsbetingelser, herunder miljøforhold, vand- og foderindtag (især for lægemidler, der indgives i drikkevand og/eller foder)

i) prøveudtagningspunkter i tid

j) beskrivelse af toksicitetstegn med oplysninger om tidspunkt for indtræden, grad og varighed (for sikkerhedstest), i det omfang det er relevant

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer (EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44).

([2]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU af 22. september 2010 om beskyttelse af dyr, der anvendes til videnskabelige formål (EUT L 276 af 20.10.2010, s. 33).

k) resultaterne af de kliniske observationer, makroskopisk obduktion, histopatologi og alle andre undersøgte parametre (for sikkerhedstest), i det omfang det er relevant

l) i det omfang det er relevant, et estimat over et niveau uden observerede (skadelige) virkninger (NO(A)EL), et laveste niveau for observerede (skadelige) virkninger (LO(A)EL) eller en benchmarkdosisværdi ved den nedre konfidensgrænse (BMDL) (for sikkerhedstest)

m) doserede dyrs vægt

n) mælke- og ægproduktion (hvis relevant)

o) specifik aktivitet og renhed af radioaktivt mærkede stoffer (for restkoncentrationstest)

p) indsamling, størrelse og opbevaring af prøver

q) analysemetoder: en fuldstændig beskrivelse af proceduren, herunder klargøring af analyseprøver, instrumentering og data fra standarder, kontrolvæv, fortificeret væv og væv indeholdende restkoncentrationer; der skal fremlægges valideringsdata for analysemetoden, herunder detektionsgrænse, bestemmelsesgrænse, linearitet i og omkring de relevante koncentrationer, stabilitet, nøjagtighed, præcision og modtagelighed for interferens

r) rådata for alle testresultater, herunder fra den anvendte analysemetode, der er anvendt til bestemmelse af restkoncentrationerne i de spiselige væv eller produkter, samt beregningsmetoder.

I.6. Biologiske stoffer, bortset fra de i artikel 1, stk. 2, litra a), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 ([1]) angivne stoffer, skal:

a) være omfattet af en normal MRL, såfremt det biologiske stof er kemikalielignende, for så vidt som det kan produceres ved kemisk syntese og således giver anledning til betænkeligheder svarende til dem, der knytter sig til kemiske stoffer, og kan forventes at ville efterlade sig restkoncentrationer på samme måde som kemiske stoffer (f.eks. cytokiner eller hormoner)

b) evalueres i hvert enkelt tilfælde, såfremt det biologiske stof er ikke-kemikalielignende, for så vidt som det er mere komplekst end kemisk syntetiserede farmakologisk virksomme stoffer og således kan indbefatte flere forskellige kemiske typer, hvis restkoncentrationer normalt vil være celler, aminosyrer, lipider, kulhydrater, nucleinsyrer og deres nedbrydningsprodukter.

I.7. For ikke-kemikalielignende biologiske stoffer skal der fremlægges en rapport, som beskriver det videnskabelige grundlag for anmodningen vedrørende fastlæggelse af, hvorvidt en fuldstændig MRL-evaluering er påkrævet eller ej, sammen med følgende oplysninger:

a) arten af det biologiske stof (f.eks. celle, væv, levende eller dræbt organisme) og en sammenligning med tilsvarende biologiske stoffer, som forbrugerne vides regelmæssigt at blive eksponeret for

b) en beskrivelse af den virkningsmekanisme, der ligger til grund for stoffets terapeutiske virkning, og oplysninger om dets styrke, hvis sådanne foreligger

c) stoffets skæbne i det behandlede dyr (dvs. er stoffet biotilgængeligt, forventes der restkoncentrationer i fødevarer)

d) enhver aktivitet, som stoffet kan udøve i menneskets tarmsystem (er restkoncentrationerne inaktive, eller fremkalder de lokale virkninger)

e) restkoncentrationernes systemiske tilgængelighed efter forbrugernes indtag af dem, sammen med et »worst case-estimat« over forbrugernes eksponering.

De ovenfor angivne oplysninger skal evalueres i overensstemmelse med den vejledning, der er offentliggjort af Det Europæiske Lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »agenturet«), for at fastslå, om der er behov for en MRL-evaluering. Biologiske stoffer, for hvilke det konkluderes, at en MRL-evaluering ikke er påkrævet, skal offentliggøres af agenturet i en liste over sådanne stoffer.

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 af 6. maj 2009 om fællesskabsprocedurer for fastsættelse af grænseværdier for restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer i animalske fødevarer, om ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 og om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 152 af 16.6.2009, s. 11).

I.8. Der vil kunne stilles mindre krav til visse aspekter af de data, der skal fremlægges til støtte for en MRL-ansøgning for et stof til anvendelse i mindre udbredte dyrearter eller til anvendelser af mindre betydning, i forhold til kravene for et stof, der ikke hører ind under denne kategori. Evalueringen skal foretages på grundlag af datakravene i agenturets vejledning »Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market« ([1]).

I.9. De generelle principper for beregning af MRL'er for biocidholdige produkter, der anvendes i husdyrhold, som fastsat i artikel 10 i forordning (EF) nr. 470/2009, skal være de samme som for veterinærlægemidler.

II. SIKKERHEDSDOSSIER

II.1. En komplet sikkerhedsdatapakke som beskrevet i dette afsnit er påkrævet for MRL-evaluering af stoffer, der ikke tidligere har været anvendt i dyrearter bestemt til fødevareproduktion.

II.2. Foreligger der relevant litteratur af høj kvalitet, som beskriver alle enkeltheder i undersøgelsen, vil det kunne være muligt at forlade sig på denne frem for en fuldstændig undersøgelsesrapport bestilt af ansøgeren.

II.3. Hvis der ikke fremlægges data om standardendpoints, skal dette begrundes nøje.

II.4. **Udførligt og kritisk resumé**

II.4.1. Der skal fremlægges et udførligt og kritisk resumé af sikkerhedsdossieret.

II.4.2. Det udførlige og kritiske resumé skal:

a) inkludere en klar stillingtagen til tilstrækkeligheden af de fremlagte data i lyset af den aktuelle videnskabelige viden

b) have en indledning, hvori der redegøres for det faktiske eller påtænkte mønster for anvendelse af det undersøgte stof i husdyrhold, og et resumé af enhver anden erfaring med anvendelse af stoffet

c) angive eventuelle ligheder mellem det pågældende stof og andre kendte stoffer, som kan være af relevans for evalueringen

d) dække alle standarddatakrav som fastsat ved Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2017/12 ([2]) og indeholde en kritisk evaluering af de tilgængelige eksperimentelle undersøgelser og en fortolkning af resultaterne

e) videnskabeligt begrunde enhver udeladelse af undersøgelser, der er beskrevet i dette afsnit

f) diskutere behovet for så vidt angår yderligere undersøgelser

g) beskrive og redegøre for de vigtigste resultater af hver enkelt undersøgelse. Følgende emner skal diskuteres: anvendte dyrearter, antal dyr, der er anvendt, administrationsvej(e), dosering, behandlingens varighed, den opnåede eksponering, dosisresponsforholdet, arten af skadelige virkninger (deres indtræden og varighed, deres dosisafhængighed og reversibilitet samt alle arts- eller kønsrelaterede forskelle), kendte relevante struktur/aktivitetsforhold og resultaternes relevans for forbrugerne

h) begrunde den foreslåede NO(A)EL, LO(A)EL eller BMDL for hver enkelt undersøgelse

i) sammenfatte og diskutere relevant videnskabelig litteratur, herunder rapporter om evalueringer foretaget af andre videnskabelige organer (f.eks. Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (EFSA), Det Europæiske Kemikalieagentur (ECHA) og det fælles ekspertudvalg for fødevaretilsætningsstoffer (JECFA) nedsat af FN's Fødevare- og Landbrugsorganisation (FAO) og Verdenssundhedsorganisationen (WHO). Hvis der gøres brug af detaljerede henvisninger til offentliggjort videnskabelig litteratur, skal alle de i punkt I.5 angivne krav så vidt muligt være opfyldt

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

([2]) Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2017/12 af 6. januar 2017 om form og indhold for ansøgninger og anmodninger om fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 4 af 7.1.2017, s. 1).

j) indeholde oplysninger om kvaliteten af batcher af teststoffer anvendt i sikkerhedsundersøgelserne. Enhver sammenhæng mellem resultater og teststoffernes og/eller lægemidlernes kvalitet skal angives. Om nødvendigt skal der gives en kritisk evaluering af de urenheder, der forekommer i den virksomme ingrediens, og oplyses om deres potentielle biologiske virkninger. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem det stof, der anvendes i sikkerhedsundersøgelserne, og den form, der skal markedsføres, skal diskuteres

k) diskutere de fremlagte undersøgelsers status for så vidt angår overholdelse af GLP

l) diskutere eventuelle mangler i udformningen og gennemførelsen af undersøgelserne og dokumentationen for dem, med henvisninger til offentliggjorte vejledninger fra agenturet og andre organer. Enhver afvigelse fra de relevante vejledninger skal fremhæves, og betydningen af afvigelsen diskuteres og begrundes videnskabeligt

m) kommentere brug af forsøgsdyr i undersøgelserne, og hvorvidt undersøgelserne er gennemført i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU

n) begrunde valget af kritiske NO(A)EL'er eller BMDL'er og beregningen af det acceptable daglige indtag (ADI), med en begrundelse for valget af usikkerhedsfaktorer. Hvis der ikke foreslås en ADI, eller hvis der er valgt en alternativ toksikologisk referenceværdi, skal dette begrundes nøje.

II.4.3. Bilag til det udførlige og kritiske resumé skal indeholde:

a) en liste over henvisninger — der skal fremlægges en liste over samtlige henvisninger i overensstemmelse med internationalt anerkendte standarder. Selve henvisningerne skal være angivet i dossieret

b) tabulerede undersøgelsesrapporter — resuméer af undersøgelsesrapporter i tabelform. Dossieret skal desuden indeholde et fuldstændigt sæt undersøgelsesrapporter.

II.5. **Nøjagtig identifikation af det stof, som ansøgningen vedrører**

II.5.1. Dataene skal dokumentere, at stoffet er blevet nøjagtigt identificeret og karakteriseret med henblik på at sikre, at det stof, der er anvendt i sikkerhedsundersøgelser, afspejler det stof, der skal anvendes i felten.

II.5.2. Batcher anvendt i sikkerhedsundersøgelser skal identificeres, med angivelse af de relevante specifikationer, herunder renhed (koncentrationer af urenheder), isomerforhold og enantiomerer, opløselighed og enhver anden faktor, der vil kunne påvirke stoffets aktivitet.

II.5.3. Oplysninger om stoffets kemiske og fysisk-kemiske egenskaber kan gøre det muligt at identificere og/eller adressere potentielle problemer på grundlag af kendte egenskaber hos stoffer med lignende kemiske og fysisk-kemiske egenskaber.

II.6. **Farmakologi**

II.6.1. *Farmakodynamik*

II.6.1.1. Data fra farmakodynamiske undersøgelser skal have til formål at gøre det muligt at identificere og karakterisere den virkemåde/de virkningsmekanismer, der ligger til grund for de påtænkte terapeutiske virkninger, samt den/dem, der ligger til grund for skadelige virkninger/bivirkninger. Disse undersøgelser skal udformes i hvert enkelt tilfælde under hensyntagen til tilgængelige oplysninger vedrørende de sandsynlige farmakologiske virkninger for stoffet.

II.6.1.2. Der skal tages særligt hensyn til farmakodynamiske virkninger af stoffet, som kan forekomme ved doser under dem, der er nødvendige for at producere toksikologiske virkninger, under hensyntagen til behovet for at beregne en farmakologisk ADI.

II.6.1.3. Undersøgelser af relevans for fastsættelsen af en farmakologisk ADI skal identificere eller karakterisere virkemåden og dosisresponsforholdet samt identificere en NOEL eller en BMDL, for så vidt det er muligt, og skal anvendes som udgangspunkt for beregning af en farmakologisk ADI. Hvis der foreligger egnede data fra undersøgelser på mennesker (f.eks. for stoffer, der i længere tid er blevet anvendt i humanmedicin), vil disse normalt være de mest nyttige data til identifikation af en farmakologisk NOEL eller BMDL. Den vejledning, som agenturet har offentliggjort om fastsættelse af farmakologiske ADI'er ([1]), skal følges.

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

II.6.1.4. Data om et stofs farmakodynamiske virkninger skal:

a) gøre det muligt at identificere/karakterisere stoffets virkemåde/virkningsmekanisme

b) gøre det muligt at karakterisere dosisresponsforholdet for relevante farmakologiske endpoints

c) give indsigt i stoffets potentielle toksiske virkninger på grundlag af kendte virkninger af andre stoffer med lignende farmakodynamiske egenskaber

d) fremme forståelsen af de mekanismer, der ligger til grund for skadelige virkninger konstateret i toksikologiundersøgelser

e) i påkommende tilfælde give oplysninger om relevansen for mennesker af virkninger konstateret hos laboratoriedyr.

II.6.1.5. Hvis der ikke fremlægges farmakodynamiske data, skal dette begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge sådanne data diskuteres.

II.6.1.6. Hvis der ikke er beregnet en farmakologisk ADI, skal dette begrundes videnskabeligt.

II.6.2. *Farmakokinetik*

II.6.2.1. Der skal med farmakokinetiske undersøgelser tilvejebringes oplysninger om stoffets optagelse, fordeling og persistens i vævene samt dets metabolisme og udskillelse. Den primære administrationsvej i farmakokinetiske undersøgelser skal være oral eksponering, idet det er sådan, forbrugerne eksponeres.

II.6.2.2. Metabolitter, der produceres hos laboratoriedyrearter, skal sammenlignes med dem, der konstateres hos måldyrearterne, i overensstemmelse med vejledningen i »International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)« — *VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* ([1]).

II.6.2.3. De farmakokinetiske data fra undersøgelser af laboratoriedyr skal bruges til at opstille en model for stoffets skæbne, når det indtages af mennesker.

II.6.2.4. Farmakokinetiske data om laboratoriedyr skal også anvendes til at fastslå, hvorvidt de metabolitter, som forbrugerne vil indtage via animalske fødevarer, også produceres hos de laboratoriedyr, der anvendes til sikkerhedstestning. Dette er nødvendigt for at fastslå betydningen af de toksikologiske virkninger og NO(A)EL'er eller BMDL'er, der er identificeret i toksikologiundersøgelserne. Hvis laboratoriedyrene producerer de samme metabolitter som dem, der produceres af dyret bestemt til fødevareproduktion, anses laboratoriedyrene for at være blevet auto-eksponeret for de metabolitter, som mennesker ville indtage. Dette betragtes normalt som bevis for, at sikkerheden ved metabolitter er blevet behørigt vurderet i toksikologiundersøgelserne. Hvis de metabolitter, der produceres af måldyrearterne, ikke produceres i laboratoriedyreforsøgene, kan der være behov for at gennemføre sikkerhedsundersøgelser med den eller de vigtige metabolitter, der produceres hos måldyret.

II.6.2.5. Farmakokinetiske data kan også bidrage til at forklare usædvanlige resultater af toksicitetsundersøgelser, f.eks. en tilsyneladende mangel på dosisrespons, når lægemidlet ikke optages ordentligt.

II.6.3. *Toksikologi*

II.6.3.1. Generelle principper

II.6.3.1.1. Der skal i dyreforsøg benyttes oral eksponering, idet det er sådan, forbrugerne eksponeres.

II.6.3.1.2. Dyreforsøg skal udføres med etablerede stammer af laboratoriedyr, for hvilke der foreligger historiske data. Hvert stof skal afprøves på den dyreart og -stamme, der er den bedste model for så vidt angår stoffets virkninger hos mennesker.

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

II.6.3.1.3. Det er det virksomme stof, der skal testes. Hvis restkoncentrationer i fødevarer hidrørende fra behandlede dyr indbefatter betydelige mængder af en metabolit, der ikke produceres hos laboratoriedyrearten, vil det dog kunne være nødvendigt at vurdere metabolittens toksicitet særskilt.

II.6.3.1.4. *VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* ([1]) skal følges.

II.6.3.2. Toksicitet ved enkeltindgift, hvis tilgængelig

II.6.3.2.1. Der kan være gennemført undersøgelser for akut toksicitet af andre årsager end for at evaluere sikkerheden for forbrugerne (f.eks. for at evaluere sikkerheden for brugerne af et bestemt produkt), eller undersøgelserne kan være fremlagt i offentliggjort litteratur. Oplysninger om sådanne undersøgelser skal fremlægges som en del af sikkerhedsdossieret.

II.6.3.2.2. Hvis der foreligger data om akut toksicitet, som vil kunne bidrage til at skabe et samlet overblik over stoffets toksikologiske profil og fremhæve virkninger, som der skal ses nærmere på i undersøgelser for langtidsvirkninger, skal disse fremlægges.

II.6.3.3. Toksicitet ved gentagen indgift

II.6.3.3.1. *Test af toksicitet ved gentagen indgift (90 dage, oral)*

II.6.3.3.1.1. Der skal fremlægges data fra undersøgelser af oral toksicitet ved gentagen indgift (90 dage) for både en gnaverart og en ikke-gnaverart sammen med en begrundelse for valg af art, under hensyntagen til enhver tilgængelig viden om stoffets metabolisme i dyr og mennesker.

II.6.3.3.1.2. Data fra testning af oral toksicitet ved gentagen indgift skal:

a) gøre det muligt at evaluere funktionelle og morfologiske forandringer som følge af gentagen indgift af teststoffet/teststofferne og sammenhængen mellem disse forandringer og doseringen

b) gøre det muligt at fastsætte en NO(A)EL, en LO(A)EL eller en BMDL

c) informere om valget af dosisniveauer til undersøgelser af kronisk toksicitet og valget af den bedst egnede art til sådanne undersøgelser.

II.6.3.3.1.3. Der er fastlagt vejledning i udformning af undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift (90 dage) i *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* ([2]), og denne skal følges. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

II.6.3.3.1.4. Hvis der ikke er gennemført undersøgelser af oral toksicitet ved gentagen indgift (90 dage) hos gnavere og/eller ikke-gnavere, skal dette begrundes videnskabeligt, og betydningen af manglen på sådanne undersøgelser diskuteres.

II.6.3.3.2. *Test af toksicitet ved gentagen indgift (kronisk)*

II.6.3.3.2.1. Test af kronisk toksicitet skal udføres på mindst én dyreart. Den pågældende art skal være den bedst egnede på grundlag af alle tilgængelige videnskabelige data, herunder resultaterne af 90-dages-undersøgelser, idet der som standard anvendes rotter.

II.6.3.3.2.2. Data fra undersøgelser af kronisk oral toksicitet skal gøre det muligt at:

a) evaluere funktionelle og morfologiske forandringer som følge af gentagen indgift af teststoffet/test-stofferne og sammenhængen mellem disse forandringer og doseringen

b) fastsætte en NO(A)EL, en LO(A)EL eller en 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. Der er fastlagt vejledning i udformning af undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift (kronisk) i *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* ([1]), og denne skal følges. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

II.6.3.3.2.4. Hvis der ikke fremlægges en undersøgelse af (kronisk) oral toksicitet ved gentagen indgift, skal dette begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge en sådan undersøgelse diskuteres.

II.6.3.4. Tolerance i målarter, hvis det er relevant

II.6.3.4.1. Data om tolerance i målarter er ikke påkrævet for evalueringen af sikkerheden for forbrugerne. Såfremt relevante data er tilvejebragt eller præsenteret i offentliggjort litteratur, skal de dog fremlægges som en del af sikkerhedsdossieret.

II.6.3.4.2. Hvis der foreligger data om tolerance i målarter, vil de kunne bidrage til at skabe et samlet overblik over stoffets toksikologiske profil og fremhæve virkninger, som der skal ses nærmere på i toksicitetsundersøgelser.

II.6.3.5. Reproduktionstoksicitet, herunder udviklingstoksicitet

II.6.3.5.1. *Undersøgelse af virkninger på forplantningsevnen*

II.6.3.5.1.1. Der skal udføres test af generel reproduktionstoksicitet på mindst én dyreart, idet der som standard anvendes rotter. Der skal benyttes oral administration.

II.6.3.5.1.2. Test for virkninger på forplantningsevnen skal have til formål at identificere og karakterisere skadelige virkninger af teststoffet på forplantningsevnen hos eksponerede voksne individer samt på deres afkoms normale udvikling.

II.6.3.5.1.3. Testene skal identificere potentielle virkninger på hanners og hunners forplantningsevne, herunder gonadefunktion, brunstcyklus, parringsadfærd, konception, fødsel, laktation og fravænning samt afkommets vækst og udvikling. Disse undersøgelser kan også give oplysninger om skadelige udviklingsmæssige virkninger såsom teratogenicitet.

II.6.3.5.1.4. Findes der evidens, der giver formodning om virkninger på udviklingen af centralnervesystemet, vil specifikke undersøgelser af sådanne virkninger kunne være påkrævet, f.eks. evaluering af resultaterne af andre test (se punkt II.6.4.1).

II.6.3.5.1.5. Dataene skal gøre det muligt at fastsætte en NO(A)EL, en LO(A)EL eller en BMDL.

II.6.3.5.1.6. Der er fastlagt vejledning i udformning af undersøgelser af reproduktionstoksicitet i *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* ([2]), og denne skal følges. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

II.6.3.5.1.7. Hvis der ikke fremlægges en undersøgelse af reproduktionstoksicitet, skal dette begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge en sådan undersøgelse diskuteres.

II.6.3.5.2. *Undersøgelse af udviklingstoksicitet*

II.6.3.5.2.1. Formålet med udviklingstoksicitetsundersøgelser skal være at påvise eventuelle skadelige virkninger hos den drægtige hun og på embryonets og fosterets udvikling som følge af eksponering fra implantationstidspunktet til slutningen af drægtighedsperioden. Disse virkninger kan omfatte øget toksicitet hos de drægtige hunner, embryoføtal død, ændret fostervækst og strukturelle afvigelser og anomalier hos fosteret.

II.6.3.5.2.2. Findes der klart bevis for teratogenicitet hos rotten, er det ikke nødvendigt at undersøge andre arter, undtagen hvis en gennemgang af alle de væsentligste undersøgelser indikerer, at ADI'en ville blive baseret på undersøgelsen af teratogeniciteten hos rotter. Hvis der ikke er fundet bevis for teratogenicitet hos rotten, eller hvis resultaterne var tvetydige, forventes det, at der udføres testning på en anden art (normalt kaniner).

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

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

II.6.3.5.2.3. Der er fastlagt vejledning i tilgangen til undersøgelser af udviklingstoksicitet i *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* ([1]). Der er tale om en trinvis fremgangsmåde, som indebærer, at der i første omgang testes én enkelt dyreart (rotter). Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

II.6.3.5.2.4. Der skal i undersøgelserne benyttes oral administration.

II.6.3.5.2.5. Dataene skal gøre det muligt at fastsætte en NO(A)EL, en LO(A)EL eller en BMDL.

II.6.3.5.2.6. Hvis der ikke fremlægges en undersøgelse af udviklingstoksicitet, skal dette begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge en sådan undersøgelse diskuteres.

II.6.3.6. Genotoksicitet

II.6.3.6.1. Det er i de fleste tilfælde kun moderforbindelsen, der skal undersøges. I nogle tilfælde kan det dog være nødvendigt også at undersøge en eller flere af de vigtige metabolitter særskilt. Dette vil være tilfældet, hvis en vigtig metabolit, der produceres hos målarterne, ikke produceres hos laboratoriedyrearterne.

II.6.3.6.2. *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* ([2]) beskriver en standardtestrække, som anbefales til afdækning af et stofs potentielle genotoksicitet. Standardtestrækken omfatter test til påvisning af mutagene, klastogene og aneugene virkninger. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

II.6.3.6.3. Det skal på grundlag af resultaterne af genotoksicitetstest evalueres, hvorvidt det er sandsynligt, at et stof vil forårsage genetiske skader, som vil kunne overføres fra modercellen til dattercellerne ved enten direkte eller indirekte påvirkning af deoxyribonucleinsyre (DNA).

II.6.3.6.4. Eksponering for visse genotoksiske stoffer vides at kunne sættes i forbindelse med carcinogenese, og klart positive resultater i genotoksicitetstest skal derfor betragtes som indikation for, at stoffet kan være kræftfremkaldende. Eftersom kimcellemutationer vides at kunne sættes i forbindelse med sygdom, skal klart positive resultater i genotoksicitetstest desuden betragtes som indikation for, at stoffet kan inducere arvelige sygdomme (reproduktionstoksicitet).

II.6.3.6.5. Det er ikke tilladt bevidst at anvende genotoksiske stoffer, der interagerer direkte med DNA, i lægemidler til dyr bestemt til fødevareproduktion.

II.6.3.6.6. Resultaterne af genotoksicitetstest skal indgå i vurderingen af behovet for carcinogenicitetsdata. Andre faktorer, der skal tages i betragtning ved fastlæggelsen af behovet for carginogenicitetsdata, er forekomst af relevante faresignaler vedrørende stoffers struktur og præneoplastiske resultater i toksicitetstest med gentagen indgift.

II.6.3.6.7. Et stof, der giver direkte, klart positive resultater i genotoksicitetstest, kan kun godkendes til anvendelse i dyr bestemt til fødevareproduktion, hvis det dokumenteres, at genotoksicitetsresultaterne ikke er relevante for forbrugerne. Resultater af carcinogenicitetsundersøgelser, som dokumenterer, at der ikke forekommer neoplasi, kan indgå som en del af denne dokumentation. Mekanistiske data er også påkrævet til dokumentation af, at den mekanisme, der ligger til grund for den observerede genotoksicitet, ikke er relevant for forbrugerne.

II.6.3.6.8. Foreligger der ikke data, der dokumenterer, at observeret genotoksicitet ikke er relevant for forbrugerne, skal klart positive resultater føre til den konklusion, at det ikke er muligt at fastsætte en ADI, og at stoffet ikke er egnet til anvendelse i dyrearter bestemt til fødevareproduktion.

II.6.3.6.9. Klart negative resultater fra en standardgenotoksicitetstestrække skal føre til den konklusion, at stoffet ikke er genotoksisk.

II.6.3.6.10. Hvis genotoksicitetstest giver tvetydige resultater, skal det — i lyset af de tilgængelige datas overordnede bevisvægt (»weight of evidence«) — overvejes, om der er behov for yderligere testning.

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

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

II.6.3.6.11. Generelt skal undersøgelser af moderstoffet betragtes som tilstrækkelig dokumentation for, hvorvidt vigtige metabolitter er genotoksiske. Imidlertid er det, hvis en vigtig metabolit produceres hos målarterne, men ikke hos laboratoriedyrearterne, ikke nødvendigvis muligt at drage en konklusion vedrørende restkoncentrationers genotoksicitet uden yderligere data tilvejebragt under anvendelse af den pågældende metabolit.

II.6.3.6.12. I princippet er identifikation af mindre vigtige metabolitter ikke påkrævet.

II.6.3.6.13. Mindre vigtige metabolitter er metabolitter, der forekommer i mængder på under 100 µg/kg eller udgør mindre end 10 % af de samlede restkoncentrationer som beskrevet i *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ([1]).

II.6.3.6.14. Hvis en mindre vigtig metabolits struktur er kendt, eller hvis der kan opstilles en hypotese for strukturen, og metabolitten interagerer eller forventes at ville interagere direkte med DNA, skal den potentielle risiko for forbrugerne adresseres. Der skal fremlægges bevis for, at niveauet er så lavt, at det kan anses for at være praktisk talt sikkert — dvs. så lavt, at den øgede kræftrisiko, som eksponering af forbrugerne for stoffet ville være forbundet med, ville være mindre end 1 ud af 10 ([2]). Dette kan gøres enten ved hjælp af specifikke kemiske data eller, hvis sådanne data ikke foreligger, under anvendelse af tærskelværdier for, hvornår et stof anses for toksikologisk problematisk (TTC), som er en metode til kvantificering af den risiko, der er forbundet med en given eksponering for et stof. Den vejledning, som EFSA og WHO har offentliggjort om TTC-metoden ([3]), skal følges.

II.6.3.6.15. Tilsvarende skal der, hvis der er bekymring for, at en mindre vigtig metabolit, som forekommer i en animalsk fødevare, vil metaboliseres yderligere i forbrugeren og resultere i et DNA-reaktivt stof, fremlægges bevis for, at niveauet for eksponering af forbrugerne er så lavt, at det kan anses for at være praktisk talt sikkert.

II.6.3.6.16. For alle disse stoffer (potentielt genotoksiske, mindre vigtige metabolitter, der produceres hos måldyret eller hos forbrugerne) gælder det, at mængden af restkoncentrationer i animalske fødevarer skal resultere i en eksponering af forbrugerne, som på alle punkter i tid efter behandlingens påbegyndelse ligger under TTC. Eftersom eksponering forud for tilbageholdelsestidens udløb ikke kan udelukkes, og i lyset af den alvorlige virkning uden nedre grænse, er det ikke tilstrækkeligt at dokumentere nedbrydning til niveauer, der overholder TTC, på det punkt i tid, hvor mængden af restkoncentrationer falder til under de foreslåede MRL'er.

II.6.3.6.17. Hvis mere end én mindre vigtig metabolit er DNA-reaktiv, skal det i mangel af bevis på det modsatte antages, at samtlige DNA-reaktive stoffer har samme virkemåde. Den samlede mængde DNA-reaktive stoffer (addering af doser) skal derfor sammenlignes med TTC.

II.6.3.6.18. Stoffer og metabolitter, der kan være kræftfremkaldende ved andre mekanismer end direkte interaktion med DNA, kan antages at have tærskelrelevante virkningsmekanismer. Hvis sådanne stoffer skal anvendes i veterinærlægemidler til dyr bestemt til fødevareproduktion, skal der fastsættes NO(A)EL'er eller BMDL'er for de relevante virkninger i behørigt begrundede undersøgelser.

II.6.3.7. Kræftfremkaldende egenskaber

II.6.3.7.1. *Kriterier for valg af stoffer til carcinogenicitetstest*

II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* ([4]) giver vejledning om faktorer, der skal tages i betragtning ved fastlæggelse af behovet for carcinogenicitetstest, og om gennemførelsen af carcinogenicitetstest, og denne skal følges. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

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

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

([4]) 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. I tilfælde, hvor det vurderes at være hensigtsmæssigt med carcinogenicitetstest, er standardkravet en toårig undersøgelse på rotter og en 18-måneders undersøgelse på mus, idet data fra en undersøgelse på én enkelt gnaverart dog kan accepteres, hvis det er behørigt begrundet.

II.6.3.7.1.3. Genotoksiske carcinogener kan ikke godkendes til anvendelse i dyr bestemt til fødevareproduktion.

II.6.3.7.1.4. Et stof, der giver positive resultater i carcinogenicitetstest, kan kun godkendes til anvendelse i dyr bestemt til fødevareproduktion, hvis det dokumenteres, at carcinogenicitetsdataene ikke er relevante for forbrugerne (f.eks. hvis den konstaterede type tumor vides at være uden relevans for mennesker), eller hvis det dokumenteres, at de kræftfremkaldende egenskaber kan tilskrives en tærskelrelevant virkningsmekanisme. I sidstnævnte tilfælde skal der fastsættes en NO(A)EL eller BMDL for kræftfremkaldende egenskaber.

II.6.3.7.1.5. Hvis der ikke er udført carcinogenicitetstest, skal den manglende fremlæggelse af sådanne data begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge dem diskuteres.

II.6.4. *Andre krav*

II.6.4.1. Generelle principper

II.6.4.1.1. Det skal i hvert enkelt tilfælde fastlægges, hvorvidt der er behov for sikkerhedsdata vedrørende andre potentielle virkninger. VICH GL33 adresserer behovet for yderligere test.

II.6.4.1.2. Ved fastlæggelse af, hvorvidt sådanne data er påkrævet, skal der bl.a. tages hensyn til følgende faktorer:

a) stoffets struktur og dets lighed med stoffer med kendte toksikologiske virkninger

b) stoffets kategori og kendte toksikologiske egenskaber hos andre stoffer i samme kategori

c) stoffets virkemåde

d) eventuelle virkninger konstateret i standardtoksicitetsundersøgelser, som giver anledning til yderligere undersøgelser (f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet eller endokrin dysfunktion)

e) offentliggjort litteratur med relevante undersøgelsesresultater, herunder publikationer om virkninger konstateret hos mennesker, der eksponeres for stoffet.

II.6.4.2. Særlige undersøgelser (f.eks. immunotoksicitet, neurotoksicitet)

II.6.4.2.1. *Immunotoksicitet*

II.6.4.2.1.1. Hvis der er konstateret relevante virkninger i toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift eller andre toksicitetsundersøgelser (f.eks. forandringer i lymfoid organvægt og/eller histologi og celleforandringer i lymfevæv, knoglemarv eller perifere leukocytter), kan yderligere funktionelle test være påkrævet. Investigator skal begrunde arten af eventuelle yderligere test under hensyntagen til, hvad der er observeret i andre toksicitetsundersøgelser.

II.6.4.2.1.2. For visse kategorier af stoffer (f.eks. betalaktamantibiotika), som vides at fremkalde overfølsomhedsrespons (allergiske reaktioner) hos følsomme personer, skal der fremlægges data om eksponeringsniveauer, der har været forbundet med overfølsomhedsrespons.

II.6.4.2.1.3. Der skal fremlægges nærmere oplysninger om alle immunologiske undersøgelser af stoffet som en del af ethvert aspekt af vurderingen (f.eks. sensibiliseringsassays vedrørende brugersikkerhed eller virkningsstudier udført på immunmodulatoriske stoffer). Alle rapporter om skadelige virkninger hos mennesker skal også fremlægges.

II.6.4.2.1.4. Data fra sådanne undersøgelser skal tages i betragtning ved fastsættelsen af den toksikologiske ADI eller en alternativ grænse.

II.6.4.2.2. *Neurotoksicitet, udviklingsneurotoksicitet og forsinket neurotoksicitet*

II.6.4.2.2.1. Neurotoksicitetstest er påkrævet, hvis undersøgelser med gentagen indgift indikerer, at stoffet potentielt kan være problematisk.

II.6.4.2.2.2. Stoffer, som i andre toksikologiske assays har vist sig at forårsage histologiske, biofysiske eller biokemiske forandringer i nervesystemet eller neuro-adfærdsmæssige forandringer, skal også testes for neurotoksicitet. Fysisk-kemiske egenskaber, struktur/aktivitet-oplysninger og registrerede skadelige virkninger hos mennesker kan være yderligere en indikation for behov for neurotoksicitetstest.

II.6.4.2.2.3. Neurotoksicitetstest skal udføres under anvendelse af oral administration og i overensstemmelse med vejledningen i *Guidelines for the Testing of Chemicals — Test Guideline 424* ([1]) fra Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) om den metode, der skal anvendes i neurotoksicitetsundersøgelser af gnavere. Denne undersøgelse kan gennemføres som en selvstændig undersøgelse eller kan indgå i andre toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift.

II.6.4.2.2.4. Selv om OECD's Test Guideline 424 ikke specifikt omhandler virkninger på acetylcholinesteraseaktiviteten, skal dette endpoint inkluderes i alle toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift for bestemte stoffer, som vides eller mistænkes for at have en sådan aktivitet (f.eks. organophosphater eller carbamater). Testning for cholinesterasehæmning skal som minimum omfatte målinger i hjernen og erytrocytter.

II.6.4.2.2.5. Hvis et stof har vist sig at forårsage neuropatologi eller neurotoksicitet hos voksne eller at forårsage andre former for toksicitet, som indikerer påvirkning af nervesystemet på udviklingsstadiet, kan udviklingsneurotoksicitetstest vurderes at være påkrævet. I så fald skal OECD's Test Guideline 426 ([2]), som beskriver fremgangsmåden ved gennemførelse af undersøgelser for udviklingsneurotoksicitet, følges. Den udvidede reproduktionstoksicitetsundersøgelse på én generation (OECD Test Guideline 443 ([3])) omfatter også udviklingsneurotoksicitetstest.

II.6.4.2.2.6. Organophosphater skal testes for forsinket neurotoksicitet i et assay på høner, som inkluderer måling af neuropatisk target-esterase (NTE) i hjernevæv. Både enkelteksponering (OECD Test Guideline 418 ([4])) og gentagen eksponering (OECD Test Guideline 419 ([5])) skal overvejes. Mens det i enkeltdosisundersøgelser udført i overensstemmelse med OECD's Test Guideline 418 måske kun er muligt at påvise en forsinket neurotoksicitetsvirkning, vil undersøgelser med gentagen indgift (OECD Test Guideline 419) kunne muliggøre fastsættelse af en NO(A)EL eller en BMDL.

II.6.4.2.2.7. Neurotoksicitetsundersøgelserne skal gøre det muligt at fastsætte NO(A)EL'er, LO(A)EL'er eller BMDL'er, som skal tages i betragtning ved fastsættelsen af den toksikologiske ADI eller en alternativ grænse.

II.6.4.3. Restkoncentrationers mikrobiologiske egenskaber

II.6.4.3.1. *Potentielle virkninger på menneskets tarmflora*

II.6.4.3.1.1. For så vidt angår stoffer med antimikrobiel aktivitet kan antimikrobielle virkninger på menneskets tarmflora forekomme ved doser under dem, der konstateres at inducere toksicitet i toksicitetstest. For sådanne stoffer skal der fastsættes en mikrobiologisk ADI i overensstemmelse med *VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* ([6]).

II.6.4.3.1.2. Dataene skal bruges til at beregne en mikrobiologisk ADI.

II.6.4.3.1.3. De risici, der er forbundet med restkoncentrationer, skal holdes klart adskilt fra den potentielle folkesundhedsrisiko, der er forbundet med indtagelse af animalske fødevarer, som indeholder resistente bakterier fremkommet ved selektion under pres i forbindelse med antimikrobiel behandling.

([1]) OECD Test No. 424: Neurotoxicity Study in Rodents (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).
([2]) OECD Test No. 426: Developmental Neurotoxicity Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en).
([3]) OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en).
([4]) OECD Test No. 418: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en).
([5]) OECD Test No. 419: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en).
([6]) VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.4.3.1.4. Som beskrevet i VICH GL36 skal følgende to relevante endpoints adresseres i forbindelse med fastsættelse af en mikrobiologisk ADI:

a) forstyrrelse af koloniseringsbarrieren — det første relevante endpoint skal adressere spørgsmålet om, hvorvidt indtag af restkoncentrationer af antimikrobiologisk virksomme stoffer i animalske fødevarer udgør en sundhedsrisiko for mennesker som følge af forstyrrelse af koloniseringsbarrierens funktion i den normale tarmflora

b) vækst i populationen af resistente bakterier — det andet relevante endpoint skal adressere spørgsmålet om, hvorvidt indtag af restkoncentrationer af antimikrobiologisk virksomme stoffer udgør en sundhedsrisiko for mennesker som følge af vækst i populationen af resistente bakterier, enten fordi bakterier, der tidligere var følsomme, udvikler resistens, eller på grund af en relativ stigning i andelen af mindre følsomme organismer.

II.6.4.3.1.5. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

II.6.4.3.1.6. Hvis der ikke er udført test for virkninger på menneskets tarmflora, skal den manglende fremlæggelse af sådanne data begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge dem diskuteres.

II.6.4.4. Observationer hos mennesker

II.6.4.4.1. Alle tilgængelige data om virkninger på sundheden konstateret hos mennesker efter eksponering for stoffet skal fremlægges. Sådanne data kan vedrøre tilsigtet eksponering af mennesker (f.eks. når stoffet anvendes i humanmedicin) eller utilsigtet eksponering (f.eks. rapporteret erhvervsmæssig eksponering). De pågældende data kan fokusere på epidemiologiske, farmakologiske, toksikologiske eller kliniske resultater.

II.6.4.4.2. Data vedrørende eksponering af mennesker kan — selv om end de måske ikke kan anvendes til beregning af ADI'en — give værdifulde supplerende oplysninger om stoffets generelle toksikologiske profil og om menneskers og dyrs relative følsomhed. I nogle tilfælde kan sådanne data være nyttige med hensyn til at understøtte relevansen (eller den manglende relevans) af visse resultater i laboratoriedyr.

II.6.5. *Andre videnskabelige EU-organers eller internationale organers resultater*

II.6.5.1. Såfremt andre videnskabelige EU-organer eller internationale organer, herunder EFSA, ECHA, JECFA og fælles FAO/WHO-forsamlinger vedrørende pesticidrester (JMPR), har foretaget relevante sikkerhedsevalueringer af stoffet, skal dette fremhæves sammen med de konklusioner, der er draget.

II.6.6. *Bestemmelse af en ADI eller en alternativ grænse*

II.6.6.1. Bestemmelse af en ADI

Generelt skal ADI'en beregnes på grundlag af de farmakologiske, toksikologiske eller mikrobiologiske data, men den kan dog, hvis der foreligger egnede data, beregnes under anvendelse af humane data.

II.6.6.1.1. *Beregning af den toksikologiske ADI*

II.6.6.1.1.1. Den toksikologiske ADI beregnes ved at dividere den valgte toksikologiske NO(A)EL/BMDL med en usikkerhedsfaktor, så der tages hensyn til eventuel variation mellem arter (interspeciesvariation) (dvs. forskelle i følsomhedsniveauet mennesker og laboratoriedyr imellem) og variation inden for den enkelte art (intraspeciesvariation) (dvs. forskelle i følsomhedsniveauet mennesker imellem). Usikkerhedsfaktoren kan om nødvendigt justeres for at tage hensyn til andre usikkerhedsmomenter (se nedenfor).

II.6.6.1.1.2. Til bestemmelse af den toksikologiske ADI anvendes følgende formel:

ADI (mg/kg lgv/dag) = NOAEL eller BMDL (mg/kg lgv/dag) divideret med usikkerhedsfaktoren.

II.6.6.1.1.3. Valget af NO(A)EL eller BMDL og usikkerhedsfaktoren skal begrundes.

II.6.6.1.1.4. Medmindre andet er begrundet, skal den toksikologiske ADI beregnes på grundlag af den laveste NO(A)EL eller BMDL, der er observeret hos de mest følsomme arter i toksikologiundersøgelserne. Under visse omstændigheder vil det kunne være berettiget at anvende et alternativt udgangspunkt (f.eks. hvis der findes data, som dokumenterer, at den virkning, der er konstateret ved LO(A)EL hos de mest følsomme arter, ikke er relevant for mennesker).

II.6.6.1.1.5. Hvis der anvendes en benchmarkdosis (BMD)-tilgang, benyttes BMDL som udgangspunkt for beregning af ADI'en. I de fleste tilfælde forventes valget af kritisk endpoint ikke at ændre sig ved anvendelse af BMDL-tilgangen i forhold til NO(A)EL-tilgangen, idet det er de samme biologiske overvejelser, der gør sig gældende.

II.6.6.1.1.6. Fastlæggelse af standardværdierne for omfanget af det respons, BMDL'en beregnes for (dvs. benchmarkresponset (BMR)), valg af anbefalede dosisresponsmodeller samt rapportering af resultaterne af BMD-analyser skal foretages i overensstemmelse med vejledningen i EFSA's videnskabelige udtalelse »Use of the benchmark dose approach in risk assessment« ([1]).

II.6.6.1.1.7. For så vidt angår usikkerhedsfaktorer antages det som udgangspunkt, at mennesker kan være op til 10 gange mere følsomme end den undersøgte dyreart, og at menneskers følsomhedsniveau varierer med en faktor 10. Der skal således, såfremt der foreligger relevante undersøgelser, normalt anvendes en usikkerhedsfaktor på 100.

II.6.6.1.1.8. Hvis resultaterne af dyreundersøgelser giver indikationer for teratogene virkninger ved doser, der ikke forårsager maternel toksicitet, anvendes en samlet usikkerhedsfaktor på op til 1 000 på NO(A)EL'en eller BMDL'en for teratogenicitet. For ikke-genotoksiske tærskelrelevante carginogener kan der anvendes en usikkerhedsfaktor på op til 1 000, afhængigt af den involverede mekanisme.

II.6.6.1.1.9. Det kan forekomme, at det mest følsomme endpoint observeres i en art og/eller en undersøgelse, hvor alle dosisgrupper frembringer betydelige virkninger i forhold til kontrolgruppen. I sådanne tilfælde anbefales BMDL-tilgangen til fastsættelse af det udgangspunkt, ADI'en skal beregnes på grundlag af. Alternativt kan det, hvis den virkning, der observeres ved den laveste dosis, er et tilstrækkeligt ubetydeligt respons, være muligt at fastsætte en ADI på grundlag af denne LO(A)EL. I dette tilfælde skal der anvendes en yderligere usikkerhedsfaktor på 2-5 for at tage højde for, at LO(A)EL-referencepunktet ligger et ukendt stykke over den »faktiske« tærskel.

II.6.6.1.1.10. Valget af usikkerhedsfaktorer til brug ved beregning af ADI'en må ikke afhænge af, om en NO(A)EL eller en BMDL anvendes som udgangspunkt.

II.6.6.1.1.11. Hvis ADI'en skal fastsættes på grundlag af humane data, anvendes der ikke nogen usikkerhedsfaktor ved ekstrapolering fra dyr til mennesker. Således bør der, når der gøres brug af humane data af god kvalitet som grundlag for at beregne en ADI, kun anvendes en usikkerhedsfaktor på 10, således at der tages højde for variation i responset hos forskellige personer.

II.6.6.1.1.12. Det kan være acceptabelt at finjustere standardtilgangen til valg af usikkerhedsfaktorer, hvis dette begrundes behørigt. For eksempel kan det være hensigtsmæssigt at finjustere den standardusikkerhedsfaktor, der anvendes på interindividuel variation (intraspeciesvariation), på grundlag af usikkerhedsfaktorer i relation til (metaboliserings)vejen.

II.6.6.1.1.13. Det vil kunne være muligt, på grundlag af en vurdering i hvert enkelt tilfælde, yderligere at finjustere 10-faktor-usikkerhedsfaktorerne for intraspecies- og interspeciesvariation, når toksikokinetiske og toksikodynamiske data understøtter sådanne justeringsfaktorer.

II.6.6.1.1.14. Til multiplikation af usikkerhedsfaktorer kan det være hensigtsmæssigt at anvende sandsynlighedsberegning.

II.6.6.1.1.15. Brug af disse og andre tilgange til finjustering af standardusikkerhedsfaktorer skal begrundes behørigt.

II.6.6.1.1.16. Under henvisning til ovenstående skal usikkerhedsfaktoren normalt have en værdi på mellem 10 og 1 000. Andre værdier kan komme i betragtning, såfremt det er velbegrundet.

II.6.6.1.2. *Beregning af den farmakologiske ADI*

II.6.6.1.2.1. Der skal ikke beregnes farmakologiske ADI'er for alle farmakologisk virksomme stoffer, idet toksikologiundersøgelserne kan omfatte farmakologiske endpoints. I sådanne tilfælde vil der måske ikke være behov for særskilte toksikologiske og farmakologiske ADI'er.

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

II.6.6.1.2.2. Vejledningen om behovet for en farmakologisk ADI i *Guideline on the approach to establish a pharmacological ADI* ([1]) fra Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) skal følges. Hvis der ikke er beregnet en farmakologisk ADI, skal dette begrundes.

II.6.6.1.2.3. Hvis en farmakologisk ADI er påkrævet, skal den beregnes som beskrevet i punkt II.6.6.1.1 ovenfor vedrørende beregning af den toksikologiske ADI. Den eneste forskel er, at udgangspunktet for beregning af den farmakologiske ADI skal være den laveste NOEL eller BMDL, der er observeret hos den mest følsomme art i farmakologiundersøgelserne.

II.6.6.1.3. *Beregning af en mikrobiologisk ADI*

II.6.6.1.3.1. Som beskrevet i punkt II.6.4.3 skal der beregnes mikrobiologiske ADI'er for stoffer med antimikrobiel aktivitet. VICH GL36 beskriver detaljeret metoderne til bestemmelse af en mikrobiologisk ADI og skal følges.

II.6.6.1.4. *Samlet ADI*

Der skal beregnes særskilte farmakologiske, toksikologiske og mikrobiologiske ADI'er som fornødent, og den samlede ADI (dvs. den ADI, der anvendes i forbindelse med risikovurderingen og fastsættelsen af MRL'er) skal generelt være den laveste af de farmakologiske, toksikologiske og mikrobiologiske ADI-værdier.

II.6.6.1.5. *Stoffer med virkninger uden nedre grænse*

For stoffer, der kan inducere virkninger uden nedre grænse, såsom genotoksiske carcinogener, er det — på grund af den usikkerhed, der er forbundet med fastsættelse af en tærskel for disse virkninger — ikke muligt at beregne en NO(A)EL eller en BMDL. Der kan for sådanne stoffer ikke beregnes en ADI.

II.6.6.2. Alternativer til ADI

For visse stoffer er det måske ikke muligt eller relevant at fastsætte en ADI. I sådanne situationer kan der anvendes alternativer til ADI.

II.6.6.2.1. *Stoffer, for hvilke der er fastsat anbefalede niveauer for indtag via kosten*

II.6.6.2.1.1. De fleste mineraler og sporstoffer forekommer naturligt i en vis udgangsmængde forskellige steder i menneskekroppen som et resultat af optagelsen af dem fra fødevarer og andre miljøkilder samt sporstof-specifikke homeostatiske processer eller akkumuleringsprocesser. Det er vigtigt at sondre mellem essentielle sporstoffer, for hvilke der er fastsat både krav vedrørende et vist dagligt minimumsindtag via kosten og en øvre grænse for acceptabelt indtag, og ikke-essentielle sporstoffer, der betragtes som uønskede eller ligefrem giftige for mennesker.

II.6.6.2.1.2. ADI-tilgangen er ikke egnet til brug i forbindelse med vurdering af essentielle sporstoffer, idet der kan opstå virkninger ved meget lave eksponeringsniveauer, som er udtryk for en mangelfuld tilførsel. For de fleste mineraler og sporstoffers vedkommende har de relevante videnskabelige organer (f.eks. EU/EFSA, WHO) fastsat anbefalede niveauer for indtag via kosten. Estimater over den daglige eksponering for essentielle sporstoffer via kosten kan sammenholdes med passende referenceværdier, såsom anbefalet dagligt indtag (RDI), kostreferenceværdier (DRV'er — tidligere: anbefalet daglig tilførsel (RDA)), tolerabelt dagligt indtag (TDI) eller tolerabelt ugentligt indtag (TWI) og provisorisk tolerabelt ugentligt indtag (PTWI). Disse værdier kan anvendes i risikovurderingen på en måde svarende til den, ADI anvendes på. Den samlede eksponering som følge af behandlingsrelaterede restkoncentrationer og eksponering via kosten og naturlige kilder må ikke overstige de respektive referenceværdier.

II.6.6.2.1.3. Denne tilgang kan være hensigtsmæssig for mineraler, sporstoffer, vitaminer og andre naturlige bestanddele af fødevarer, for hvilke der er fastsat relevante anbefalede niveauer for indtag via kosten.

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

II.6.6.2.2. *Stoffer, som forbrugerne eksponeres for via fødevarer eller andre kilder, og for hvilke der ikke er fastsat anbefalede niveauer for indtag*

II.6.6.2.2.1. Når forbrugernes eksponering for restkoncentrationer af det virksomme stof i animalske fødevarer er ubetydelig eller meget lav i forhold til det eksponeringsniveau, der allerede gør sig gældende qua materialets forekomst i miljøet eller allerede forekommer i varer (hovedsagelig fødevarer), må det være muligt at argumentere for, at virkningen (i form af forbrugernes eksponering for restkoncentrationer) af den påtænkte anvendelse i veterinærlægemidler er ubetydelig, og at det ikke er nødvendigt at fastsætte en ADI. Der skal fremlægges et »worst case-estimat« over restkoncentrationer, der vil kunne forekomme som følge af den påtænkte anvendelse af stoffet, sammen med et estimat over den deraf følgende eksponering af forbrugerne. Dette skal sammenholdes med det eksponeringsniveau, som andre kilder vides at give. Denne tilgang kan i særlig grad være relevant for plantelægemidler og planteekstrakter samt naturlige organiske syrer (f.eks. oxalsyre).

II.6.6.2.2.2. Den kemiske sammensætning af produkter på basis af urter/grøntsager (herunder ekstrakter) er typisk kompleks og kan være meget forskellig fra sammensætningen af de restkoncentrationer, der vil være at finde i fødevarer hidrørende fra behandlede dyr. Det vil på grund af grundmaterialets komplekse sammensætning måske ikke være hensigtsmæssigt — eller overhovedet muligt — at identificere de pågældende restkoncentrationer. For sådanne stoffer kan det være hensigtsmæssigt at anvende et alternativ til standard-ADI'en.

II.6.6.2.2.3. Når denne tilgang vælges, er det vigtigt at udelukke enhver mulighed for virkninger uden nedre grænse, som f.eks. genotoksicitet.

II.6.6.2.3. *Endogene farmakologisk virksomme stoffer*

II.6.6.2.3.1. Hvis det farmakologisk virksomme stof er identisk med et endogent produceret molekyle, vil det kunne være muligt at dokumentere, at den eksponering af forbrugerne, der finder sted som følge af restkoncentrationer i animalske fødevarer, er ubetydelig i forhold til menneskers eksponering for det endogene stof.

II.6.6.2.3.2. Mennesker kan forventes at ville blive eksponeret for sådanne stoffer fra både eksogene kilder (behandlingsrelaterede restkoncentrationer plus naturligt forekommende mængder i animalske fødevarer) og endogene (humanfysiologiske) kilder. Risikovurdering af restkoncentrationerne kompliceres af, at det er vanskeligt at vurdere det sandsynlige respons ved indtag på lavt niveau fra eksogene kilder, når mennesker konstant eksponeres for forholdsvis høje, varierende niveauer af endogent produceret stof samt varierende niveauer via kosten. For mange virksomme stoffer (såsom hormoner og corticoider) gælder det desuden, at eksogen eksponering kan føre til regulering af den endogene produktion, hvilket igen vil kunne ændre de endogene hormonniveauer og det samlede respons. Dette komplicerer fortolkningen af konventionelle toksikologiundersøgelser og beregning af en ADI. Dertil kommer, at det på grund af komplekse specifikke forskelle på de biokemiske/farmakodynamiske reguleringsmekanismer kan være svært at ekstrapolere resultater for laboratoriedyr til mennesker.

II.6.6.2.3.3. Forbrugernes eksponering for restkoncentrationer kan bedst estimeres ved at sammenligne et behandlingsrelateret overdrevent indtag af restkoncentrationer via fødevarer med indtag af stoffet fra ubehandlede dyr (med naturlige baggrundsniveauer). Der kan efterfølgende også sammenlignes med den daglige endogene produktion af stoffet hos mennesker. Eventuelle artsspecifikke forskelle (analoger) skal diskuteres.

II.6.6.2.3.4. Denne tilgang kan være hensigtsmæssig for hormoner og andre endogent producerede stoffer.

II.6.6.2.4. *Ikke-biotilgængelige stoffer*

II.6.6.2.4.1. For stoffer, der ikke optages efter at være blevet indtaget oralt, er den systemiske eksponering ubetydelig (eller endog ikke-eksisterende). For sådanne stoffer er det ikke muligt at fastsætte en konventionel oral NO(A)EL eller BMDL og en ADI. Risikovurderingen af disse typer af stoffer vil normalt skulle baseres på dokumentation for manglende oral biotilgængelighed i egnede modeller eller, hvis det er relevant, ved fremlæggelse af bevis for, at stoffet nedbrydes og/eller inaktiveres under gastriske betingelser (vil sandsynligvis blive påvist i in vitro-modeller). For disse stoffer skal også de potentielle lokale virkninger på mave-tarm-systemet (herunder mikrobiologiske virkninger på koloniseringsbarrieren) adresseres.

III. DOSSIER VEDRØRENDE RESTKONCENTRATIONER

III.1. Der skal generelt fremlægges en komplet pakke med restkoncentrationsdata. Hvis der ikke fremlægges data om standardendpoints, skal dette begrundes nøje.

III.2. **Udførligt og kritisk resumé**

III.2.1. Der skal for alle ansøgninger fremlægges et udførligt og kritisk resumé af dossieret vedrørende restkoncentrationer.

III.2.2. Det udførlige og kritiske resumé skal:

a) inkludere en klar stillingtagen til tilstrækkeligheden af de fremlagte data i lyset af den aktuelle videnskabelige viden

b) have en indledning, hvori der redegøres for det faktiske eller påtænkte mønster for anvendelse af det undersøgte stof i husdyrhold, og et resumé af enhver anden erfaring med anvendelse af stoffet

c) angive eventuelle ligheder mellem det pågældende stof og andre kendte stoffer, som kan være af relevans for evalueringen

d) dække alle standarddatakrav som fastsat ved gennemførelsesforordning (EU) 2017/12 og indeholde en kritisk evaluering af de tilgængelige eksperimentelle undersøgelser og en fortolkning af resultaterne

e) videnskabeligt begrunde enhver udeladelse af standardundersøgelser

f) beskrive og redegøre for de vigtigste resultater af hver enkelt undersøgelse. Følgende emner skal diskuteres: de anvendte dyrearter (art, stamme, køn, alder, vægt osv.), forsøgsbetingelser (husdyrhold, kost osv.), punkter i tid og antal dyr pr. punkt i tid, mælke- og ægproduktion, hvis det er relevant, prøveudtagning (størrelse, indsamling og opbevaring af prøver) og anvendte analysemetoder

g) sammenfatte og diskutere relevant videnskabelig litteratur, herunder rapporter om evalueringer gennemført af andre videnskabelige organer (f.eks. EFSA eller JECFA). Hvis der gøres brug af detaljerede henvisninger til offentliggjort videnskabelig litteratur, skal alle de i afsnit 5 (Generelle principper), punkt I.5, angivne krav så vidt muligt være opfyldt

h) indeholde oplysninger om kvaliteten af batcher af teststoffer anvendt i restkoncentrationsundersøgelserne. Enhver sammenhæng mellem resultater og teststoffernes og/eller lægemidlernes kvalitet skal angives. Om nødvendigt skal der fremlægges en kritisk evaluering af de urenheder, der forekommer i den virksomme ingrediens, og oplyses om deres potentielle indvirkning på farmakokinetik, metabolisme, restkinetik og analysemetoder til bestemmelse af restkoncentrationer. Betydningen af eventuelle forskelle i chiralitet, kemisk form og urenhedsprofil mellem det stof, der anvendes i restkoncentrationsundersøgelserne, og den form, der skal markedsføres, skal diskuteres

i) diskutere de fremlagte undersøgelsers status for så vidt angår overholdelse af GLP

j) diskutere eventuelle mangler i udformningen og gennemførelsen af undersøgelserne og dokumentationen for dem, med henvisninger til offentliggjorte vejledninger fra agenturet og andre organer. Enhver afvigelse fra de relevante vejledninger skal fremhæves, og betydningen af afvigelsen diskuteres og begrundes videnskabeligt

k) kommentere brug af forsøgsdyr i undersøgelserne, og hvorvidt undersøgelserne er gennemført i overensstemmelse med direktiv 2010/63/EU

l) begrunde udeladelse af specifikke undersøgelser og diskutere behovet med hensyn til yderligere undersøgelser

m) inkludere et afsnit om overvejelserne vedrørende risikohåndtering, hvori man adresserer de i bilag II beskrevne spørgsmål og redegør for, hvordan de foreslåede MRL'er er beregnet.

III.2.3. Bilag til det udførlige og kritiske resumé skal indeholde:

a) en liste over henvisninger — der skal fremlægges en liste over samtlige henvisninger i overensstemmelse med internationalt anerkendte standarder. Selve henvisningerne skal være angivet i dossieret

b) tabulerede undersøgelsesrapporter — der skal fremlægges resuméer af undersøgelsesrapporter i tabelform til det udførlige og kritiske resumé. Dossieret skal desuden indeholde et fuldstændigt sæt undersøgelsesrapporter.

III.3. **Metabolisme og restkinetik hos målarterne**

III.3.1. Metabolisme- og restkoncentrationsdata er påkrævet for at kunne karakterisere restkoncentrationer i de relevante fødevarer, dokumentere tidsforløbet for deres nedbrydning til et sikkert niveau (almindeligvis baseret på ADI) og dermed gøre det muligt at beregne MRL'er.

III.3.2. Dataene skal fremlægges i form af en undersøgelse af nedbrydningen af de samlede restkoncentrationer, med kvantitative data om moderstoffet og dets vigtige metabolitter i de relevante fødevarer og ændringen i niveauerne af disse over tid. I undersøgelser af de samlede restkoncentrationer anvendes der almindeligvis radioaktivt mærkede lægemidler, men der kan også fremlægges data fra undersøgelser uden radioaktiv mærkning, hvis det er relevant (f.eks. hvis stoffet vides ikke at metaboliseres). Ofte skal der også fremlægges en særskilt undersøgelse af restmarkørens nedbrydning, hvor der er anvendt ikke-mærkede lægemidler, og med overvågning af restmarkørens nedbrydning i de relevante fødevarer over tid. Data om samlede restkoncentrationer og restmarkører kan tilvejebringes ved hjælp af en enkelt undersøgelse med radioaktiv mærkning, hvor der også anvendes en behørigt valideret metode uden radioaktiv mærkning til overvågning af restmarkørens nedbrydning.

III.3.3. Testmaterialet skal indeholde det potentielt problematiske stof i en repræsentativ koncentration. Det skal indgives ad den påtænkte administrationsvej for det foreslåede produkt i den højeste påtænkte dosis og i det maksimale påtænkte behandlingstidsrum, eller så længe det tager at opnå ligevægtstilstand i spiseligt væv. Undersøgelserne skal gennemføres med dyr, der er repræsentative for de påtænkte målpopulationer.

III.3.4. Vejledningen i *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* ([1]) skal følges med henblik på at overvåge (kvantificere) nedbrydningen af de samlede restkoncentrationer og de vigtigste metabolitter over tid. Disse undersøgelser skal normalt gennemføres under anvendelse af radioaktivt mærkede lægemidler.

III.3.5. Vejledningen i *VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies* ([2]) skal følges med henblik på at dokumentere analysemetodestandarderne og tilvejebringe data af acceptabel kvalitet om restmarkørens nedbrydning.

III.3.6. Der er fastlagt specifik vejledning i restkoncentrationsundersøgelser, som skal gennemføres for stoffer, der er bestemt til anvendelse i honningbier, i *VICH GL56: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods* ([3]), og denne skal følges.

III.3.7. Undersøgelsen af de samlede restkoncentrationer (gennemføres normalt med radioaktivt mærkede lægemidler) skal give oplysninger om:

a) nedbrydningen over tid af restkoncentrationer fra relevante fødevarer hidrørende fra behandlede dyr

b) identiteten af hovedbestanddelene af de samlede restkoncentrationer i relevante fødevarer

c) de kvantitative forhold mellem de vigtigste restkoncentrationsbestanddele og de samlede restkoncentrationer.

Disse data skal bruges til at bestemme restmarkøren og restmarkørens andel i forhold til de samlede restkoncentrationer for hver enkelt relevant fødevare.

([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. Der skal identificeres en passende restmarkør. Restmarkøren kan være moderstoffet eller en af dets metabolitter eller en kombination af disse. Restmarkøren skal have følgende egenskaber:

a) Der skal være et kendt forhold mellem restmarkøren og de samlede restkoncentrationer i det/den undersøgte spiselige væv/fødevare.

b) Restmarkøren skal være egnet til brug i test for forekomst af restkoncentrationer på det undersøgte punkt i tid.

c) Der skal foreligge en praktisk anvendelig analysemetode til måling af restmarkøren på MRL-niveauet.

III.3.9. Restmarkørens andel i forhold til de samlede restkoncentrationer beskriver forholdet mellem restmarkøren og de samlede restkoncentrationer i hver enkelt relevant fødevare. Denne andel kan være forskellig fra fødevare til fødevare og skal, eftersom den kan variere over tid, fastlægges indtil det tidspunkt, der svarer til det, hvor potentielt problematiske restkoncentrationer forventes at ligge under ADI. Restmarkørens andel i forhold til de samlede restkoncentrationer skal anvendes i beregningen af indtaget til at beregne den potentielle eksponering af forbrugerne for de samlede restkoncentrationer ud fra data om restmarkøren.

III.3.10. Det skal, ved at overvåge nedbrydningen af de samlede restkoncentrationer i de spiselige væv/fødevarer, fastlægges, på hvilket punkt i tid de samlede restkoncentrationer nedbrydes til under ADI'en (eller den brøkdel af ADI'en, der er tilgængelig). I hver(t) væv/fødevare skal koncentrationen af den valgte restmarkør på det pågældende punkt i tid anvendes som udgangspunktet, hvorfra MRL'en skal udvikles.

III.3.11. Oplysninger fra metabolismeundersøgelsen skal også gøre det muligt at sammenligne de metabolitter, der produceres hos måldyrearterne, med dem, der produceres hos laboratoriedyrearterne, med henblik på at sikre, at de vigtigste restkoncentrationer, som forbrugerne vil blive eksponeret for (dvs. de vigtige metabolitter, der produceres hos målarterne), er blevet behørigt undersøgt i toksicitetsundersøgelserne af laboratoriedyr.

III.3.12. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

III.4. **Overvågnings- og eksponeringsdata (eventuelt)**

III.4.1. Overvågnings- eller eksponeringsdata om det farmakologisk virksomme stof er ikke påkrævet. Hvis de foreligger, kan de dog i visse tilfælde, dvs. for stoffer, der allerede forekommer i miljøet (enten naturligt eller som følge af anvendelse i veterinærlægemidler eller andre sektorer), give værdifulde supplerende oplysninger. Sådanne data kan være nyttige i forbindelse med bestemmelse af baggrundsniveauer, som forbrugerne måske allerede er eksponeret for. Hvis der foreligger sådanne data — hvad enten der er tale om resultater offentliggjort af officielle organer med ansvar for overvågning af restkoncentrationer eller resultater af akademisk eller anden forskning — skal de fremlægges.

III.5. **Metode til analyse af restkoncentrationer**

III.5.1. Der skal forelægges en valideringsrapport om den anvendte analysemetode til kvantitativ bestemmelse af restmarkøren i restkoncentrationsundersøgelsen. Det skal ved validering godtgøres, at analysemetoden er i overensstemmelse med de krav, der gælder for de relevante karakteristika for metodens ydeevne. Der er fastlagt specifik vejledning i validering af analysemetoder i VICH GL49, og denne skal følges.

III.5.2. Der skal fremlægges analysemetoder for som minimum de fødevarer og arter, for hvilke der kræves MRL'er.

III.5.3. Det skal bekræftes, at der foreligger standarder, og der skal fremlægges kontaktoplysninger, som gør det muligt om nødvendigt at udveksle oplysninger mellem repræsentanter for EU, det nationale referencelaboratorium og virksomheden.

III.5.4. Enhver fravigelse af ovenstående krav skal begrundes, og betydningen af fravigelsen diskuteres.

III.5.5. Analysemetoden skal evalueres med hensyn til overensstemmelse med VICH GL49 og de øvrige aspekter, der er nævnt ovenfor. Derudover skal agenturet høre EU-referencelaboratoriet med ansvar for kontrol med restkoncentrationer af den pågældende type stof om tilstrækkeligheden af de tilgængelige metoder og valideringsdata.

III.5.6. Når agenturet har afgivet udtalelse, kan valideringsdataene deles med andre EU-referencelaboratorier og nationale referencelaboratorier med henblik på at gøre det lettere for de pågældende myndigheder at udvikle egnede metoder.

III.6. **Potentielle virkninger på mikroorganismer, der anvendes ved industriel forarbejdning af fødevarer**

III.6.1. Restkoncentrationsevalueringen skal omfatte en vurdering af mikrobiologisk virksomme restkoncentrationers potentielle virkninger på mikroorganismer, der anvendes ved industriel forarbejdning af fødevarer, navnlig fremstilling af mejeriprodukter.

III.6.2. Dataene skal bruges til at bestemme en restkoncentration uden indvirkning på starterkulturer. Der skal tages hensyn til dette ved beregningen af MRL'er for at sikre, at der ikke forekommer restkoncentrationer i de relevante fødevarer (dvs. mælk) på så høje niveauer, at de påvirker starterkulturer til mejeriprodukter.

III.6.3. De undersøgelser, der skal gennemføres, skal være i overensstemmelse med agenturets vejledning i vurdering af antimikrobielle stoffers indvirkning på starterkulturer til mejeriprodukter ([1]).

III.6.4. Enhver afvigelse fra den fastlagte vejledning skal begrundes, og betydningen af afvigelsen diskuteres.

III.6.5. Hvis der ikke er udført test af mikroorganismer, der anvendes ved industriel forarbejdning af fødevarer, skal den manglende fremlæggelse af sådanne data begrundes videnskabeligt, og betydningen af ikke at fremlægge dem diskuteres.

III.7. **Andre videnskabelige EU-organers eller internationale organers resultater**

III.7.1. Såfremt andre videnskabelige EU-organer eller internationale organer, herunder EFSA, ECHA, JECFA og JMPR, har foretaget relevante restkoncentrationsevalueringer af stoffet, skal disse fremlægges sammen med de konklusioner, der er draget.

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

BILAG II

Metodologiske principper for risikohåndteringsanbefalinger som omhandlet i artikel 7 i forordning (EF) nr. 470/2009

I. UDARBEJDELSE AF MRL'ER

I.1. **Beregning af numeriske MRL'er**

I.1.1. Vurderes det i overensstemmelse med denne forordning at være hensigtsmæssigt at fastlægge numeriske MRL-værdier, skal der rutinemæssigt anbefales MRL'er for følgende spiselige væv:

a) Andre pattedyr end svin: muskel, fedt, lever og nyre.

b) Svin og fjerkræ: muskel, fedt og hud i naturlige forhold, lever og nyre.

c) Fisk: muskel og skind i naturlige forhold.

d) Hvis stoffet foreslås anvendt i en mælke-, æg- eller honningproducerende art, skal der så vidt muligt anbefales MRL'er for henholdsvis mælk, æg og/eller honning. Hvad angår væv skal anbefalinger af MRL'er for mælk, æg og honning baseres på data, der dokumenterer restkoncentrationsnedbrydningsprofilen i disse produkter. Hvis der ikke foreligger sådanne data, kan det anses for nødvendigt at afsætte en uudnyttet del af ADI'en til den fremtidige fastsættelse af MRL'er for disse produkter (punkt II.5).

I.1.2. Ved fastsættelsen af MRL'er skal der tages hensyn til følgende:

a) ADI'en (eller en eventuel alternativ grænse) — de MRL'er, der anbefales, skal ligge på et niveau, der sikrer, at forbrugernes eksponering for potentielt problematiske restkoncentrationer til enhver tid vil ligge under ADI'en

b) den foreslåede restmarkør

c) restmarkørens andel af de samlede restkoncentrationer

d) restkoncentrationernes fordeling i spiselige væv — de enkelte foreslåede MRL'er for de forskellige typer af spiseligt væv skal afspejle restkoncentrationernes fordeling i disse væv. I tilfælde, hvor indholdet af restkoncentrationer i et væv hurtigt falder til under analysemetodens bestemmelsesgrænse (det mindste målte indhold af en analysand, over hvilket analysanden kan bestemmes kvantitativt med en nærmere fastlagt grad af nøjagtighed og præcision), er det ikke muligt at fastsætte MRL'er, der afspejler restkoncentrationernes fordeling i vævene. I sådanne tilfælde skal MRL'er fastsættes til to gange bestemmelsesgrænsen med henblik på at tilvejebringe en MRL til brug for restkoncentrationsovervågning. Det væv, der udvælges til restkoncentrationsovervågningsformål, skal så vidt muligt være væv, for hvilket MRL'en er fastsat under hensyntagen til restkoncentrationernes fordeling i vævet

e) den samlede eksponering af forbrugeren for restkoncentrationer; det skal — på grundlag af de restkoncentrationsniveauer, der er konstateret i nedbrydningsundersøgelser, og under anvendelse af standardfødevarekurven (se nedenfor) — dokumenteres, at den samlede eksponering ligger under ADI.

I.1.3. Ved beregning af MRL'er skal det antages, at forbrugeren vil indtage en standardfødevarekurv med animalske produkter hver dag. Sikkerheden for forbrugerne skal sikres ved at holde den samlede mængde restkoncentrationer i standardfødevarekurven under ADI.

Standardfødevarekurven består af de fødevarer, der er opført i nedenstående tabel, i de angivne mængder:

Pattedyr		Fjerkræ		Fisk		Bier	
Muskel	0,300 kg	Muskel	0,300 kg	Muskel og skind i naturlige forhold	0,300 kg	Honning	0,020 kg
Fedt	0,050 kg [1]	Fedt og hud i naturlige forhold	0,090 kg				

Pattedyr		Fjerkræ		Fisk		Bier	
Lever	0,100 kg	Lever	0,100 kg				
Nyre	0,050 kg	Nyre	0,010 kg				
Mælk	1,500 kg	Æg	0,100 kg				

(1) Fedt og hud i naturlige forhold for svin.

I.1.4. Den samlede restkoncentrationsbelastning i standardfødevarekurven skal beregnes under anvendelse af restkoncentrationsnedbrydningsdataene og på grundlag af de observerede restkoncentrationsniveauer på hvert enkelt punkt i tid på restkoncentrationsnedbrydningskurven, således at det fastslås, på hvilket punkt i tid den samlede restkoncentrationsbelastning falder til under ADI'en. Hvis hele ADI'en er tilgængelig, skal disse restkoncentrationsniveauer, rundet op som relevant (normalt rundes op til nærmeste 50 µg/kg for væv), betragtes som potentielle MRL'er. Der skal også tages hensyn til de faktorer, der er nævnt i afsnit II, punkt II.1-II.7, og hvis det er relevant (f.eks. hvis ikke hele ADI'en er tilgængelig), skal der vælges et senere punkt i tid på restkoncentrationsnedbrydningskurven, som MRL'erne skal beregnes ud fra.

I.1.5. Efter beregningen af MRL-niveauerne skal det teoretiske maksimale daglige indtag (TMDI) af restkoncentrationer beregnes ved hjælp af standardfødevarekurven og ud fra den forudsætning, at alle fødevarerne indeholder restkoncentrationer på niveauet for de foreslåede MRL'er. TMDI'en beregnes ved at addere eksponeringen for restkoncentrationer fra alle væv i overensstemmelse med følgende beregning:

Mængde pr. spiseligt væv eller produkt = (foreslået MRL for vævet eller produktet × (gange) dagligt indtag af vævet eller produktet)/(divideret med) restmarkørens andel i forhold til den samlede restkoncentration i vævet eller produktet.

I.2. **»MRL ikke påkrævet«-klassificering**

I.2.1. »MRL ikke påkrævet«-klassificering kan anbefales i tilfælde, hvor det er klart, at det ikke er nødvendigt at fastsætte numeriske MRL'er for at beskytte forbrugerne. Forbrugernes eksponering for restkoncentrationer skal til enhver tid ligge på et sikkert niveau (under ADI'en eller en alternativ grænse), hvis en »MRL ikke påkrævet«-klassificering skal kunne anbefales.

I.2.2. Stoffer kan betragtes som kandidater til »MRL ikke påkrævet«-status, hvis de opfylder et eller flere af de nedenfor anførte kriterier. Det skal dog bemærkes, at opfyldelse af et eller flere af disse kriterier ikke automatisk skal medføre anbefaling af »MRL ikke påkrævet«-status. Der skal foretages en tilbundsgående evaluering af følgende karakteristika for hvert enkelt stof, inden der drages en konklusion:

a) stoffer af endogen oprindelse, navnlig hvis eksponering for restkoncentrationer kun har begrænset indvirkning på den samlede eksponering for stoffet

b) stoffer, der er essentielle næringsstoffer eller almindelige bestanddele af kosten for mennesker og dyr

c) stoffer, for hvilke der ikke er konstateret farmakologisk aktivitet, der anses for biologisk relevant

d) stoffer, som det er dokumenteret har lav toksicitet efter oral eksponering

e) stoffer, der ikke eller kun i ringe omfang optages af mave-tarmkanalen eller de lokale applikationssteder (f.eks. hud eller øjne)

f) stoffer, der hurtigt og i vidt omfang afgiftes eller udskilles

g) stoffer, som det er dokumenteret ikke resulterer i påviselige restkoncentrationer i fødevarer hidrørende fra behandlede dyr.

I.2.3. I visse tilfælde kan en »MRL ikke påkrævet«-anbefaling inkludere begrænsninger for måden at anvende stoffet på (f.eks. kan begrænsningen »kun til kutan anvendelse« anbefales i tilfælde, hvor det står klart, at kutan anvendelse ikke vil resultere i potentielt problematiske restkoncentrationer, men hvor skadelige restkoncentrationer efter indgift ad en anden administrationsvej ikke kan udelukkes).

II. ADGANG TIL ALTERNATIVE LÆGEMIDLER OG ANDRE RELEVANTE FAKTORER

II.1. **Adgang til alternative lægemidler**

Behovet for stoffet som middel til at undgå, at måldyr lider unødigt, eller til at garantere sikkerheden for dem, der behandler dyrene, kan være relevante faktorer at tage hensyn til i tilfælde, hvor der er mangel på praktisk anvendelige behandlingsalternativer. Disse hensyn kan berettige accept af en begrænset datapakke i overensstemmelse med anbefalingerne i agenturets vejledning *Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* ([1]). Disse faktorer kan også vurderes i forhold til behovet for at fastsætte MRL'er på niveauer, der vil gøre det muligt at udvikle et produkt med en praktisk anvendelig tilbageholdelsestid som defineret i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF ([2]).

II.2. **Teknologiske aspekter af fødevare- og foderproduktion**

II.2.1. I det omfang det er relevant, skal der tages hensyn til, at mikrobiologisk virksomme restkoncentrationer vil kunne påvirke mikroorganismer, der anvendes ved industriel forarbejdning af fødevarer, navnlig fremstilling af mejeriprodukter.

II.2.2. Bilag I, punkt III.6, indeholder nærmere oplysninger om test, der skal overvejes med henblik på at adressere denne problemstilling.

II.2.3. De anbefalede MRL'er skal fastsættes på niveauer, der sikrer, at forarbejdningen af fødevarer ikke påvirkes negativt (f.eks. starterkulturer til mejeriprodukter).

II.3. **Kontrolmuligheder**

II.3.1. For visse stoffer, som det ikke er praktisk muligt at fastsætte numeriske MRL'er for (f.eks. stoffer, der kan forekomme naturligt i animalske produkter), skal det i hvert enkelt tilfælde vurderes, om det er muligt at føre kontrol med restkoncentrationer. Dette afgøres på grundlag af den potentielle risiko for forbrugerne.

II.3.2. I tilfælde, hvor det tager længere tid for restkoncentrationer at nedbrydes til den anbefalede MRL i en eller flere vævstyper end i andre, skal anbefalingen — såfremt hele slagtekroppen er til rådighed — være, at de væv, der udvælges til overvågning af restkoncentrationer, skal være dem, hvor nedbrydningen af restkoncentrationer til MRL-niveauet tager længst tid, idet overholdelse af MRL'en i dette væv vil indikere, at MRL'erne også er overholdt i de øvrige væv. Dette er særlig sandsynligt i tilfælde, hvor der på alle punkter i tid konstateres lave restkoncentrationer i et eller flere væv, og de anbefalede MRL-værdier for det eller de pågældende væv derfor baseres på analysemetodens bestemmelsesgrænse.

II.4. **Betingelser for anvendelse og brug af stofferne i veterinærlægemidler, god praksis for anvendelse af veterinærlægemidler og biocidholdige produkter, sandsynligheden for forkert eller ulovlig brug og andre relevante faktorer**

II.4.1. For stoffer, der foreslås anvendt i arter, der producerer mælk eller æg, skal det overvejes at anbefale MRL'er for disse produkter. Hvis det af sikkerhedsmæssige årsager ikke er muligt at anbefale MRL'er for mælk eller æg, skal det angives, at anvendelse af stoffet er begrænset til dyr, der ikke producerer mælk eller æg til konsum.

II.4.2. Det skal i påkommende tilfælde overvejes at anbefale begrænsninger for anvendelsen af stoffet. For eksempel skal det, hvis restkoncentrationsdataene kun vedrører kutan anvendelse af stoffet og der er bekymring for, at restkoncentrationsniveauerne i animalske fødevarer ville være betydeligt højere, hvis der blev anvendt en anden administrationsvej for stoffet, overvejes at anbefale, at anvendelsen af stoffet begrænses til kutan anvendelse.

II.4.3. Hvis fastsættelse af MRL'er vil kunne øge sandsynligheden for forkert eller ulovlig brug af stoffet (f.eks. hvad angår anvendelse som vækstfremmer), skal dette klart angives. Tilsvarende gælder det, at hvis fastsættelse af MRL'er vil kunne bidrage til at udbrede god praksis og begrænse forkert eller ulovlig brug, kan dette også angives.

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

([2]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (EFT L 311 af 28.11.2001, s. 1).

II.4.4. Andre faktorer kan komme i betragtning i individuelle tilfælde, hvor der findes evidens, der indikerer, at anvendelsen af det farmakologisk virksomme stof bør give anledning til specifikke relevante betænkeligheder. Som et generelt princip tages der i MRL-vurderinger ikke hensyn til indvirkningen på restkoncentrationer af forarbejdning af fødevarer (navnlig stegning/kogning). Hvis der foreligger data, der indikerer, at forarbejdning af fødevarer kan forventes at ville give øgede mængder af potentielt problematiske restkoncentrationer, skal der dog tages hensyn til de potentielle konsekvenser for forbrugernes sundhed.

II.5. **Behovet for en uudnyttet del af ADI**

II.5.1. Da det ikke er muligt med sikkerhed at forudsige den fremtidige anvendelse af et stof i andre arter og med henblik på at øge udbuddet af veterinærlægemidler, skal det, som et generelt princip, og medmindre der foreslås MRL'er for alle fødevarerne i standardfødevarekurven, overvejes at lade en passende del af ADI forblive uudnyttet.

II.5.2. Der fokuseres i MRL-ansøgninger normalt på væv; der skal imidlertid tages højde for mulige fremtidige anvendelser i mælk, æg og honning. Generelt skal en del af ADI'en afsættes til fremtidige anvendelser, og MRL'er, hvortil hele ADI'en udnyttes, kan kun accepteres i undtagelsestilfælde.

II.5.3. I forbindelse med overvejelserne om behovet for at lade en del af ADI være uudnyttet skal der tages hensyn til en række stofspecifikke faktorer, herunder:

a) oplysninger om sandsynligheden for, at stoffet kan være til gavn hos andre arter (f.eks. indikationer i den oprindelige art, virkningsmekanisme og kendt toksicitet af stoffet hos andre arter)

b) fysisk-kemiske og farmakokinetiske data, som kan indikere stoffets sandsynlige fordeling for så vidt angår mælk, æg eller honning

c) hvorvidt den påtænkte anvendelse af stoffet nødvendiggør MRL'er, der bruger næsten hele ADI'en, og hvorvidt særlige hensyn (f.eks. betænkeligheder vedrørende tilgængelighed) ville berettige anbefaling af MRL'er, som ville begrænse muligheden for udvikling af stoffet på et senere tidspunkt

d) hensyntagen til stoffets eksisterende anvendelser på andre områder end inden for veterinærmedicin og den eksponering af forbrugerne, der kan følge af disse anvendelser (jf. afsnit II.6).

II.6. **Eksponering fra andre kilder (samlet eksponering for stoffer med dobbelt anvendelse)**

II.6.1. For at sikre, at der tages højde for alle kilder til eksponering af forbrugerne for stoffet, skal alle kendte anvendelser af stoffet tages i betragtning, og eksponeringen af forbrugerne som følge af disse anvendelser estimeres. Der skal foreslås MRL'er på niveauer, der sikrer, at den samlede mængde restkoncentrationer fra alle kilder, der kan forventes at ville blive indtaget, ikke overstiger ADI'en.

II.6.2. For så vidt angår stoffer, der også anvendes som plantebeskyttelsesmidler, afsættes der — som et generelt, vejledende tal — 45 % af ADI'en til veterinærbrug.

II.6.3. Hvis den eksisterende pesticidproduktgodkendelse giver mulighed for det, og der foreligger tilstrækkelige data om indtaget som følge af anvendelse som plantebeskyttelsesmiddel, vil det kunne være muligt at afsætte en større del til veterinærbrug, uden at ADI'en overskrides. Med henblik på at fastlægge, hvor stor en del af ADI'en der er tilgængelig, skal der tages hensyn til den MRL, der er godkendt for plantebeskyttelsesmidlet.

II.6.4. Eftersom den metode, der anvendes til fastsættelse af MRL'er for spiseligt væv for plantebeskyttelsesmidler, adskiller sig fra den, der benyttes til veterinærlægemidler, skal der udvises omhu ved sammenlægning af de estimerede eksponeringsrisici ifølge de forskellige metodologier.

II.6.5. For stoffer med dobbelt anvendelse, der anvendes som biocider i husdyrhold, skal CVMP's »Guideline on risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides« ([1]) følges.

II.6.6. For så vidt angår fodertilsætningsstoffer vil det af EU-registret over fodertilsætningsstoffer fremgå, om stoffet er godkendt til anvendelse i foder. Ved evaluering af sådanne stoffer skal EFSA konsulteres.

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

II.7. **Restkoncentrationer på injektionsstedet**

II.7.1. MRL'en for muskelvæv skal fastsættes på et passende niveau i forhold til overvågning af restkoncentrationer andre steder i musklen end på injektionsstedet, idet forbrugerne normalt indtager andet muskelkød end kødet på det sted, hvor injektionen er foretaget, og kun sjældent indtager muskelkød fra injektionsstedet.

II.7.2. For injicerbare stoffer, for hvilke nedbrydningen af restkoncentrationer på injektionsstedet, i forhold til MRL'en for muskelvæv, ville føre til udvidede (prohibitive) tilbageholdelsestider, skal agenturet også fastsætte en referenceværdi for restkoncentrationer på injektionsstedet (Injection Site Residue Reference Value (ISRRV)). ISRRV'en skal fastsættes på et niveau, der sikrer, at restkoncentrationerne i en standardfødevarekurv med 300 g muskelkød fra injektionsstedet ville ligge under ADI ved udløbet af den forudsigelige tilbageholdelsestid.

II.7.3. ISRRV'en offentliggøres ikke i bilaget til forordning (EU) nr. 37/2010; værdien gøres kun tilgængelig i den europæiske offentlige MRL-vurderingsrapport (European Public MRL Assessment Report (EPMAR)) og skal anvendes ved beregning af en tilbageholdelsestid for veterinærlægemidlet.

III. OVERVEJELSER VEDRØRENDE MULIG EKSTRAPOLERING AF MRL'ER

III.1. Ekstrapolering af MRL'er overvejes i overensstemmelse med kravene i Kommissionens forordning (EU) 2017/880 ([1]).

III.2. Data, som vil kunne være nyttige i forbindelse med ekstrapoleringsovervejelserne, skal, hvis de foreligger, indsendes som en del af dossieret.

([1]) Kommissionens forordning (EU) 2017/880 af 23. maj 2017 om regler vedrørende anvendelsen af en maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer, som er fastsat for et farmakologisk virksomt stof i en bestemt fødevare, i forbindelse med en anden fødevare, der stammer fra samme art, og om anvendelsen af en maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer, som er fastsat for et farmakologisk virksomt stof i en eller flere arter, i forbindelse med andre arter, jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 470/2009 (EUT L 135 af 24.5.2017, s. 1).