A BIZOTTSÁG (EU) 2018/782 RENDELETE

(2018. május 29.)

a 470/2009/EK rendeletben említett kockázatértékelésre és kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elvek meghatározásáról

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az állati eredetű élelmiszerekben előforduló farmakológiai hatóanyagok maradékanyag-határértékeinek meghatározására irányuló közösségi eljárásokról, a 2377/90/EGK tanácsi rendelet hatályon kívül helyezéséről, és a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv, valamint a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet módosításáról szóló, 2009. május 6-i 470/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletre [1] és különösen annak 13. cikke (2) bekezdése a) pontjára,

mivel:

(1) A 470/2009/EK rendelet előírja, hogy azon esetek kivételével, amikor a Codex Alimentarius eljárást kell alkalmazni, az Európai Gyógyszerügynökségnek (az ügynökség) az Unióban élelmiszer-termelő állatok kezelésére szolgáló állatgyógyászati készítményekben való alkalmazásra szánt minden farmakológiai hatóanyagról véleményt kell adnia a legmagasabb maradékanyag-határértékre vonatkozóan azon farmakológiai hatóanyagok tekintetében, amelyeket állatgyógyászati készítményekben alkalmaznak vagy alkalmazni szándékoznak. Az ügynökség véleményének tudományos kockázatértékelésből és kockázatkezelési ajánlásokból kell állnia.

(2) A 470/2009/EK rendelet felhatalmazza az Európai Bizottságot, hogy fogadjon el intézkedéseket, amelyek meghatározzák a kockázatértékelés és a farmakológiai hatóanyagok legmagasabb maradékanyag-határértékeinek megállapítására vonatkozó kockázatkezelési ajánlások módszertani elveit.

(3) A legmagasabb maradékanyag-határértékek meghatározási folyamatának tekintetében a jogbiztonság, egyértelműség és kiszámíthatóság biztosítása érdekében helyénvaló, hogy e rendelet előírja azon kritériumokat, amelyek alapján az ügynökség értékeli a kérelmeket.

(4) A kockázatértékelésre és a kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elvek célja a magas szintű emberi egészségvédelem biztosítása, annak biztosítása mellett, hogy a megfelelő állatgyógyászati készítmények hiánya ne legyen kedvezőtlen hatással az emberi és az állati egészségre, valamint az állatok jólétére.

(5) A 470/2009/EK rendelet 6. cikkében meghatározott követelmények figyelembevételével e rendeletben meg kell állapítani az ügynökség véleményének részét képező tudományos kockázatértékelés módszertani elveire vonatkozó részletes szabályokat.

(6) A 470/2009/EK rendelet 7. cikkében meghatározott követelmények figyelembevételével e rendeletben meg kell állapítani az ügynökség véleményének részét képező kockázatkezelési ajánlások módszertani elveire vonatkozó részletes szabályokat. A kockázatkezelési ajánlások kidolgozása során az ügynökségnek figyelembe kell vennie az alternatív hatóanyagok rendelkezésre állását és egyéb indokolt tényezőket is, mint az élelmiszer- és takarmány-előállítás technológiai aspektusai vagy az ellenőrzések megvalósíthatósága. Ezért helyénvaló erre a követelményre vonatkozó szabályokat megállapítani.

(7) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak az Állatgyógyászati Készítmények Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

Tárgy

(1) Ez a rendelet meghatározza a 470/2009/EK rendelet 6. és 7. cikkében említett tudományos kockázatértékelésre és kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elveket, amelyeket az ügynökségnek alkalmaznia kell a farmakológiai hatóanyagoknak az említett rendelet alapján az állati eredetű élelmiszerekben megengedhető legmagasabb maradékanyag-határértékeire vonatkozó véleménye megfogalmazásakor.

[1] HL L 152., 2009.6.16., 11. o.

(2) A tudományos kockázatértékelésre vonatkozó módszertani elveket az I. melléklet határozza meg.

(3) A kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elveket a II. melléklet határozza meg.

2. cikk

Fogalommeghatározások

A 470/2009/EK rendeletben megállapított fogalommeghatározásokon túlmenően e rendelet alkalmazásában a következő fogalommeghatározásokat kell alkalmazni:

— „fő metabolitok": olyan metabolitok, amelyek a metabolizmusvizsgálat során a célállatfajokból vett mintában legalább 100 μg/kg-ot, illetve az összes maradékanyag legalább 10 %-át teszik ki,

— „jelző maradékanyag": olyan maradékanyag, amelynek koncentrációja ismert összefüggésben van az ehető szövetben található összes maradékanyag koncentrációjával,

— „tejipari starterkultúrák": olyan preparált mikroorganizmus-kultúrák, amelyeket különböző tejtermékek, többek között vaj, sajt, joghurt és erjesztett tej előállítása során alkalmaznak.

3. cikk

Hatálybalépés

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2018. május 29-én.

a Bizottság részéről

az elnök

Jean-Claude JUNCKER

I. MELLÉKLET

A 470/2009/EK rendelet 6. cikkében említett tudományos kockázatértékelésre vonatkozó módszertani elvek

I. ÁLTALÁNOS ELVEK

I.1. A maximális maradékanyag-határértékek (MRL-ek) meghatározására szolgáló biztonsági és maradékanyag-vizsgálatokat a 2004/10/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben ([1]) megállapított helyes laboratóriumi gyakorlattal (GLP) kapcsolatos rendelkezésekkel összhangban kell elvégezni.

Ha olyan adatok állnak rendelkezésre, amelyeket nem a GLP feltételei mellett állítottak elő, meg kell vizsgálni ennek lehetséges hatását.

I.2. A kísérleti állatok biztonsági és maradékanyag-vizsgálatokban történő felhasználásának összhangban kell lennie a 2010/63/EU európai parlamenti és tanácsi irányelvvel ([2]).

I.3. A biztonsági és maradékanyag-vizsgálatokkal kapcsolatban benyújtott, aláírással és dátummal ellátott dokumentáció megnevezi azt a laboratóriumot, ahol a vizsgálatot elvégezték. Azon vizsgálatok összefoglalói, amelyekhez nem csatolnak nyers adatokat, nem fogadhatók el érvényes dokumentációként.

A vizsgálati jegyzőkönyvekben világosan fel kell tüntetni a vizsgálatok tervét, módszereit és elvégzését, a vizsgáló nevét és képzettségét, a vizsgálat helyét és időtartamát. A kísérleti módszereket kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell azokat. Függetlenül attól, hogy nemzetközileg elfogadottak-e, minden rövidítéshez és kódhoz magyarázatot kell fűzni.

I.4. Adott esetben a vizsgálatok alapján benyújtott minden megfigyelt eredményt megfelelő statisztikai módszerrel ki kell értékelni és össze kell vetni a többi rendelkezésre álló vizsgálattal. Valamennyi vizsgálat eredményeit olyan formában kell ismertetni, amely megkönnyíti az áttekintésüket.

I.5. A vizsgálati jegyzőkönyvek (adott esetben) a következő információkat tartalmazzák:

a) a vizsgált farmakológiai hatóanyag kémiai azonosítása, adott esetben többek között az izomerarány és az enantiomerek;

b) a vizsgált anyag tisztasági foka;

c) a beadott állatgyógyászati készítmény formulációja és a dóziskészítés módszere;

d) stabilitás, a vivőanyag és a vivőanyagként alkalmazott takarmány stabilitása;

e) a dózis beadásának módja ([mg/kg testtömegben kifejezett] dózis, az adagolás gyakorisága és a kezelés időtartama);

f) a vizsgált anyag takarmánytól vagy ivóvíztől eltérő formában történő beadásához: a vivőanyag tulajdonságai, beleértve a toxikológiai tulajdonságokat is;

g) alkalmazott kísérleti állatok faja, törzse és származása, specific pathogen free állatok alkalmazása, a kezelt állatok neme, az állatok életkora az adagolás kezdetekor, a kezelt állatok száma;

h) adagolási szintek, valamint az adagolás módja és gyakorisága (mg/kg testtömeg/nap dózis), vizsgálati időszak, alkalmazott paraméterek, a megfigyelések gyakorisága; állattartási körülmények, beleértve a környezeti feltételeket, a víz- és táplálékfogyasztást (főleg az ivóvízben és/vagy takarmányban beadott állatgyógyászati készítmények esetében);

i) mintavételi időpontok;

j) a mérgezési tünetek leírása, a megjelenés időpontjának, súlyosságának és időtartamának feltüntetése (biztonsági vizsgálatokhoz) adott esetben;

([1]) Az Európai Parlament és a Tanács 2004/10/EK irányelve (2004. február 11.) a helyes laboratóriumi gyakorlat elveinek alkalmazására és annak a vegyi anyagokkal végzett kísérleteknél történő alkalmazásának ellenőrzésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről (HL L 50., 2004.2.20., 44. o.).

([2]) Az Európai Parlament és a Tanács 2010/63/EU irányelve (2010. szeptember 22.) a tudományos célokra felhasznált állatok védelméről (HL L 276., 2010.10.20., 33. o.).

k) a klinikai megfigyelések, autopszia, kórszövettan és minden egyéb vizsgált paraméter eredményei (biztonsági vizsgálatokhoz) adott esetben;

l) adott esetben a megfigyelhető (káros) hatást nem okozó szint („NO(A)EL") vagy a megfigyelhető (káros) hatást okozó legalacsonyabb szint („LO(A)EL"), vagy a benchmark dózis határérték („BMDL") becslése (biztonsági vizsgálatokhoz);

m) a kezelt állat testtömege;

n) tej- és tojástermelés (adott esetben);

o) a jelölt anyagok specifikus aktivitása és tisztasága a radioaktivitás szempontjából (maradékanyag-vizsgálatokhoz);

p) mintavétel, a minta mérete és a minták tárolása;

q) analitikai módszerek: az eljárás teljes leírása, beleértve az analitikai minták elkészítését, a műszereket és a standard anyagokból, kontrolszövetekből, megerősített szövetekből és maradékanyagokat tartalmazó szövetekből származó adatokat; meg kell adni az analitikai módszerhez szükséges validációs adatokat, beleértve a kimutatási határt, a meghatározási határt, a releváns koncentrációtartományon belüli és körüli linearitást, a stabilitást, a pontosságot, a precizitást és a zavaró hatásokra való érzékenységet;

r) az összes vizsgálati eredmény nyers adatai, többek között az ehető szövetekben vagy termékekben található maradékanyagok megállapításához használt analitikai módszer nyers adatai, számítási módszerek.

I.6. A 470/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ([1]) 1. cikke (2) bekezdésének a) pontjában meghatározottaktól eltérő, biológiai eredetű anyagok a következők:

a) normál MRL-t feltételezve, ahol a biológiai eredetű anyag vegyi jellegű annyiban, hogy kémiai szintézissel előállítható, így a vegyi anyagokhoz hasonló aggályokat veti fel, és várhatóan ugyanúgy képez maradékanyagokat, mint a vegyi anyagok (pl. citokinok, hormonok);

b) eseti alapon értékelve, ahol a biológiai eredetű anyag nem vegyi jellegű annyiban, hogy komplexebb, mint a kémiai szintézissel előállított farmakológiai hatóanyagok, így többféle vegyi anyagot tartalmazhat, amelyek maradékanyagai általában sejtek, aminosavak, lipidek, szénhidrátok, nukleinsavak, továbbá ezek bomlástermékei lehetnek.

I.7. Nem vegyi jellegű biológiai eredetű anyagok esetében szükség van az azon kérésre vonatkozó tudományos alapot ismertető jelentésre, hogy szükséges-e vagy sem egy teljes MRL-értékelés elvégzése, valamint az alábbi információkra:

a) a biológiai eredetű anyag jellege (pl. sejt, szövet, élő vagy halott organizmus) és olyan hasonló biológiai eredetű anyagokkal való összehasonlítás, amelyeknek a fogyasztók közismerten rendszeresen ki vannak téve;

b) az anyag terápiás hatásának alapjául szolgáló hatásmechanizmus leírása, valamint a hatáserősségére vonatkozó információk, ha rendelkezésre állnak;

c) az anyag sorsa a kezelt állatban (azaz biológiailag felvehető-e, várhatók-e maradékanyagok az élelmiszercikkekben);

d) minden olyan hatás, amelyet az anyag kiválthat az emberi bélrendszerben (inaktívak-e a maradékanyagok, vagy kifejtenek helyi hatásokat);

e) a maradékanyagok szisztematikus elérhetősége a maradékanyagok fogyasztók általi elfogyasztása után, valamint a fogyasztói expozíció legrosszabb esetének becslése.

A fent megadott információkat az Európai Gyógyszerügynökség (az ügynökség) által kiadott iránymutatásnak megfelelően kell értékelni annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e MRL-értékelésre. Az ügynökség azon biológiai eredetű anyagokat, amelyek esetében úgy határoztak, hogy nincs szükség MRL-értékelésre, az ilyen anyagok jegyzékében közzéteszi.

([1]) Az Európai Parlament és a Tanács 470/2009/EK rendelete (2009. május 6.) az állati eredetű élelmiszerekben előforduló farmakológiai hatóanyagok maradékanyag-határértékeinek meghatározására irányuló közösségi eljárásokról, a 2377/90/EGK tanácsi rendelet hatályon kívül helyezéséről és a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv, valamint a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet módosításáról (HL L 152., 2009.6.16., 11. o.).

I.8. A minor állatfajoknak és alkalmazásoknak szánt anyagok legmagasabb maradékanyag-határértékének megállapítására irányuló kérelem alátámasztására benyújtott adatok bizonyos alkotóelemeitől el lehet tekinteni az olyan anyagokra vonatkozó követelményekhez képest, amelyek nem ebbe a kategóriába tartoznak. Az értékelést az ügynökség „*Iránymutatás a minor állatfajoknak és alkalmazásoknak szánt/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, biztonsági és maradékanyagokkal kapcsolatos adatszolgáltatási követelményekről*” ([1]) című dokumentumában megállapított adatszolgáltatási követelmények alapján kell végezni.

I.9. A 470/2009/EK rendelet 10. cikkében megállapított, az állattenyésztésben használt biocid termékek esetében a maximális maradékanyag-határértékek kiszámítására ugyanazon általános elvek vonatkoznak, mint az állatgyógyászati készítmények esetében.

II. AZ ÁRTALMATLANSÁGRA VONATKOZÓ AKTA

II.1. Azon anyagok MRL-jének értékeléséhez, amelyeket korábban nem alkalmaztak élelmiszertermelő állatfajoknál, a biztonsági adatok teljes készlete szükséges az e szakaszban leírtaknak megfelelően.

II.2. Ha rendelkezésre állnak releváns és jó minőségű szakirodalmi adatok, amelyek a vizsgálat összes részletét ismertetik, ezek felhasználhatók a kérelmező megbízásából készítendő teljes vizsgálati jelentés helyett.

II.3. Ha a szokásos végpontokra vonatkozóan nem szolgáltatnak adatot, alapos indoklásra van szükség.

II.4. **Részletes és kritikai összefoglaló**

II.4.1. Szükség van az ártalmatlanságra vonatkozó akta részletes és kritikai összefoglalójára.

II.4.2. A részletes és kritikai összefoglaló:

a) egyértelmű állásfoglalást tartalmaz a benyújtott adatok megfelelőségére vonatkozóan, a jelenlegi tudományos ismeretek figyelembevételével;

b) bevezető része ismerteti a vizsgálat tárgyát képező anyag állattenyésztésben való használatának aktuális vagy tervezett módját, összefoglaló része pedig összegzi a használattal kapcsolatos egyéb tapasztalatokat;

c) megvizsgálja, hogy az adott anyag és egyéb ismert anyagok között milyen mértékű hasonlóságok vannak, amelyek fontosak lehetnek az értékelés szempontjából;

d) magában foglalja az (EU) 2017/12 bizottsági végrehajtási rendeletben ([2]) meghatározott összes alapvető adatszolgáltatási követelményt, foglalkozik a rendelkezésre álló kísérleti vizsgálatok kritikai értékelésével és az eredmények értelmezésével;

e) tudományos indoklással szolgál az e szakaszban leírt bármely vizsgálat elhagyására vonatkozóan;

f) taglalja a további vizsgálatokra vonatkozó követelményeket;

g) minden egyes vizsgálat esetében leírást és magyarázatot ad a legfontosabb megállapításokat illetően. A következő pontokra tér ki: a felhasznált állatfajok, a felhasznált állatok száma, az adagolás módja(i), dózis(ok), a kezelés időtartama, az elért expozíció, a dózis-reakció viszony, a káros hatások jellege (a megjelenésük időpontja és időtartamuk, dózisfüggőségük és visszafordíthatóságuk, továbbá a fajok vagy a nemek közötti különbségek), ismert jelentős szerkezetaktivitási összefüggések és a megállapítások relevanciája az emberi fogyasztók szempontjából;

h) indokolással szolgál az egyes vizsgálatokhoz tervezett NO(A)EL vagy LO(A)EL vagy BMDL vonatkozásában;

i) összefoglalja és tárgyalja a releváns tudományos szakirodalmat, többek között a többi tudományos testület (pl. az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA), az Európai Vegyianyag-ügynökség (ECHA) és az élelmiszer-adalékanyagokkal foglalkozó közös FAO/WHO szakértői bizottság (JECFA)) által végzett értékelésekről szóló jelentéseket. A megjelent tudományos szakirodalomra való részletes hivatkozás esetén lehetőség szerint az I.5. pontban meghatározott valamennyi követelményt teljesíteni kell;

([1]) *Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* (A minor állatfajoknak és alkalmazásoknak szánt/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, biztonsági és maradékanyagokkal kapcsolatos adatszolgáltatási követelmények) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

([2]) Az Európai Bizottság (EU) 2017/12 végrehajtási rendelete (2017. január 6.) a maximális maradékanyag-határértékeknek a 470/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet szerinti megállapítására irányuló kérelmek formájáról és tartalmáról (HL L 4., 2017.1.7., 1. o.).

j) a biztonsági vizsgálatokban felhasznált vizsgált anyagok tételeinek minőségére vonatkozó információt tartalmaz. A megállapítások és a vizsgált anyagok és/vagy állatgyógyászati készítmények minősége közötti összefüggéseket fel kell tüntetni. Szükség esetén be kell nyújtani a hatóanyagban jelen lévő szennyeződések kritikai értékelését, és információt kell benyújtani a potenciális biológiai hatásaikról. Ki kell térni a biztonsági vizsgálatok során használt anyag és a forgalomba hozandó változat kiralitása, kémiai formája és szennyeződési profilja közötti bármilyen eltérés jelentőségére.

k) bemutatja, hogy a benyújtott vizsgálatok megfelelnek-e a helyes laboratóriumi gyakorlatnak;

l) az ügynökség iránymutatására és más iránymutatásokra hivatkozva kitér a vizsgálatok és dokumentációjuk tervezésével és elvégzésével kapcsolatos lehetséges hiányosságokra. Ki kell emelni az alkalmazandó iránymutatástól való minden eltérést, valamint be kell mutatni az eltérés hatását, és tudományos indoklással kell szolgálni;

m) észrevételeket tesz a kísérleti állatok vizsgálatokban való felhasználására és arra vonatkozóan, hogy a vizsgálatokat a 2010/63/EU irányelvnek megfelelően végezték-e el;

n) megindokolja a megfigyelhető (káros) hatást nem okozó kritikus szint (NO(A)EL) vagy kritikus benchmark dózis határérték (BMDL) kiválasztását és a megengedhető napi bevitel (ADI) kiszámítását, indokolva a bizonytalansági tényezők kiválasztását. Ha nincs a megengedhető napi bevitelre vonatkozó javasolt érték, vagy ha alternatív toxikológiai referenciaérték kiválasztására kerül sor, alapos indoklásra van szükség.

II.4.3. A részletes és kritikai összefoglaló mellékletei a következőket tartalmazzák:

a) a hivatkozások felsorolása – az összes hivatkozás felsorolását nemzetközileg elfogadott szabványok szerint kell megadni. Maguknak a hivatkozásoknak szerepelniük kell az aktában;

b) táblázatba foglalt vizsgálati jelentések – a vizsgálati jelentések táblázatos összefoglalói. Az aktában ezenkívül szerepelnie kell az összes vizsgálati jelentésnek.

II.5. A kérelemben szereplő anyag pontos azonosítása

II.5.1. Az adatok bizonyítják, hogy az anyagot pontosan azonosították és jellemezték annak biztosítása érdekében, hogy a biztonsági vizsgálatokban használt anyag megfelelően tükrözze a gyakorlatban használandó anyagot.

II.5.2. Azonosítani kell a biztonsági vizsgálatokban használt tételeket és meg kell adni a megfelelő előírásokat, beleértve az anyag tisztaságát (a szennyeződések koncentrációját), az izomerarányokat és az enantiomereket, az oldhatóságot és minden egyéb tényezőt, amely befolyásolhatja az anyag aktivitását.

II.5.3. Az anyag kémiai és fiziko-kémiai tulajdonságaira vonatkozó információk lehetővé tehetik az aggályok azonosítását és/vagy kezelését a hasonló kémiai és fiziko-kémiai tulajdonságokkal rendelkező anyagok ismert tulajdonságai alapján.

II.6. Farmakológia

II.6.1. *Farmakodinámia*

II.6.1.1. A farmakodinámiás vizsgálatokból származó adatok célja, hogy lehetővé tegyék a kívánt terápiás hatások, valamint a káros hatások/mellékhatások alapjául szolgáló hatásmód/hatásmechanizmusok azonosítását és jellemzését. E vizsgálatokat eseti alapon, az anyag valószínű farmakológiai hatásaival kapcsolatban rendelkezésre álló információk figyelembevételével kell megtervezni.

II.6.1.2. Külön figyelmet kell fordítani az anyag farmakodinámiás hatásaira, amelyek a toxikológiai hatások eléréséhez szükségesnél kisebb dózis esetében jelentkezhetnek, tekintetbe véve a farmakológiai ADI (megengedhető napi bevitel) kiszámításának szükségességét.

II.6.1.3. A farmakológiai ADI meghatározásához tartozó vizsgálatok azonosítják vagy jellemzik a hatásmódot, a dózis-reakció viszonyt, valamint lehetőség szerint azonosítják a NOEL-t vagy BMDL-t, és a farmakológiai ADI meghatározásának kiindulási pontjául szolgálnak. Ha az embereken végzett vizsgálatok alapján megfelelő adatok állnak rendelkezésre (pl. a korábban a humán gyógyászatban használt anyagokra vonatkozóan), általában ezek az adatok a leghasznosabbak a farmakológiai NOEL vagy BMDL azonosításában. Az ügynökség által a farmakológiai ADI meghatározásáról kiadott iránymutatást ([1]) kell követni.

([1]) *Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI)* (A farmakológiai megengedhető napi bevitel (ADI) meghatározásának megközelítési módja) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.1.4. Egy adott anyag farmakodinámiás hatásaira vonatkozó adatok:

a) lehetővé teszik az anyag hatásmódjának/hatásmechanizmusának azonosítását/jellemzését;

b) lehetővé teszik a dózis-reakció viszony jellemzését a releváns farmakológiai végpontok vonatkozásában;

c) a hasonló farmakodinámiás tulajdonságokkal rendelkező egyéb anyagok ismert hatásaira vonatkozó ismeretek alapján betekintést engednek az anyag potenciális toxikus hatásaiba;

d) segítenek megérteni a toxikológiai vizsgálatok során megfigyelt káros hatások alapjául szolgáló mechanizmusokat;

e) bizonyos esetekben információval szolgálnak a laboratóriumi állatoknál megfigyelt hatások relevanciájáról az emberek szempontjából.

II.6.1.5. Ha nem szolgáltatnak farmakodinámiás adatokat, erre vonatkozóan tudományos indoklást kell adni, és ismertetni kell az adatok hiányának hatását.

II.6.1.6. Ha nem kerül sor farmakológiai ADI meghatározására, ezt tudományosan meg kell indokolni.

II.6.2. *Farmakokinetika*

II.6.2.1. A farmakokinetikai vizsgálatok az anyagnak a szövetekben való felszívódásáról, eloszlásáról és megmaradásáról, metabolizmusáról és kiválasztásáról nyújtanak információt. A farmakokinetikai vizsgálatok során az adagolás fő módja a szájon át történő bejuttatás, mivel a fogyasztók ennek vannak kitéve.

II.6.2.2. A laboratóriumi állatfajokból származó metabolitokat az állatgyógyászati készítmények regisztrálása technikai feltételeinek harmonizációját célzó nemzetközi együttműködés (VICH) keretében adott iránymutatással (*VICH GL47: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a laboratóriumi állatok metabolizmusát összehasonlító vizsgálatok* ([1])) összhangban kell összehasonlítani a célállatfajokban megfigyeltekkel.

II.6.2.3. A laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatokat az emberek által elfogyasztott anyag sorsának modellezésére kell felhasználni.

II.6.2.4. A laboratóriumi állatok esetében a farmakokinetikai adatokat annak megállapítására kell felhasználni, hogy a fogyasztók által állati eredetű élelmiszerekben elfogyasztandó metabolitok a biztonsági teszthez használt laboratóriumi állatokban is termelődnek-e. Ez a toxikológiai hatások relevanciájának és a toxikológiai vizsgálatokból származó NO(A)EL-ek vagy BMDL-ek megállapításához szükséges. Ha a laboratóriumi állatokban ugyanazon metabolitok termelődnek, mint az élelmiszer-termelő állatban, úgy kell tekinteni, hogy a laboratóriumi állatok a saját szervezetükből ugyanazon metabolitoknak voltak kitéve, mint amelyeket az emberek elfogyasztanának. Ezt rendszerint bizonyítéknak tekintik annak alátámasztására, hogy a toxikológiai vizsgálatok során megfelelően értékelték a metabolitok biztonságát. Ha a laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatok során nem jönnek létre a célállatfajok által termelt metabolitok, előfordulhat, hogy a célállatban termelődött fő metabolit(ok) felhasználásával biztonsági vizsgálatokat kell elvégezni.

II.6.2.5. A farmakokinetikai adatok a toxicitási vizsgálatokból származó szokatlan eredmények magyarázatában is segíthetnek, például a dózis-reakció nyilvánvaló hiánya esetén, amikor az állatgyógyászati készítmény nem szívódik fel jól.

II.6.3. *Toxikológia*

II.6.3.1. Általános elvek

II.6.3.1.1. Az állatokon végzendő vizsgálatokat a szájon át történő bejuttatás módszerével kell lefolytatni, mivel a fogyasztók esetében ez az expozíciós út.

II.6.3.1.2. Az állatokon végzendő vizsgálatokat régóta alkalmazott laboratóriumi állatokon kell lefolytatni, amelyek esetében rendelkezésre állnak korábbi adatok. Minden egyes anyag vizsgálatát olyan állatfajon vagy -törzsön kell elvégezni, amely a legjobban modellezi az embernél jelentkező hatásokat.

([1]) *VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* (VICH GL47: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a laboratóriumi állatok metabolizmusát összehasonlító vizsgálatok) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.3.1.3. Vizsgálandó anyagként a hatóanyagot kell használni. Ha azonban a kezelt állatokból származó élelmiszerekben előforduló maradékanyagok jelentős mennyiségű metabolitot tartalmaznak, amely nem termelődik laboratóriumi állatfajokban, előfordulhat, hogy a metabolit toxicitását külön kell értékelni.

II.6.3.1.4. A *VICH GL33: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: általános vizsgálati módszer* ([1]) iránymutatást kell követni.

II.6.3.2. Egyszeri dózisú toxicitás (ha ismert)

II.6.3.2.1. Az akut toxicitásra vonatkozó vizsgálatok elvégzésére adott esetben a fogyasztók biztonságának értékelésétől eltérő egyéb okokból (pl. a termék felhasználói biztonságának értékelése céljából) került sor, illetve az eredményekről a megjelent szakirodalom már beszámolt. Az ilyen vizsgálatokról szóló jelentéseket az ártalmatlanságra vonatkozó akta részeként kell benyújtani.

II.6.3.2.2. Ha rendelkezésre állnak, az akut toxicitásra vonatkozó adatok hozzájárulhatnak ahhoz, hogy teljes kép alakuljon ki az anyag toxikológiai profiljáról, és kiemelhetik azon hatásokat, amelyekre a hosszabb távon elvégzendő vizsgálatok során figyelni kell.

II.6.3.3. Ismételt dózisú toxicitás

II.6.3.3.1. *Ismételt dózisú (90 napos) orális toxicitási vizsgálat*

II.6.3.3.1.1. Az ismételt dózisú (90 napos) orális toxicitási vizsgálatból származó adatokat egy rágcsáló- és egy nem rágcsáló faj esetében egyaránt meg kell adni, az adott faj kiválasztásának indoklásával együtt, figyelembe véve az anyagnak az állatokban és emberekben végbemenő metabolizmusával kapcsolatban rendelkezésre álló ismereteket.

II.6.3.3.1.2. Az ismételt dózisú orális toxicitási vizsgálatokból származó adatok:

a) lehetővé teszik a vizsgált anyag(ok) ismételt adagolásából következő funkcionális és morfológiai változásoknak és annak értékelését, hogy milyen összefüggés van e változások és az adagolás között;

b) lehetővé teszik a NO(A)EL vagy LO(A)EL vagy BMDL meghatározását;

c) tájékoztatnak a krónikus vizsgálatokra vonatkozó dózis kiválasztásáról, valamint a krónikus vizsgálatok szempontjából legmegfelelőbb faj kiválasztásáról.

II.6.3.3.1.3. Az ismételt dózisú (90 napos) vizsgálatok tervezéséhez a *VICH GL31: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: ismételt dózisú (90 napos) toxicitási vizsgálat* ([2]) című iránymutatást kell követni. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

II.6.3.3.1.4. Azt is meg kell tudományosan indokolni, ha nem kerül sor rágcsálókon és/vagy nem rágcsálókon végzendő ismételt dózisú (90 napos) orális toxicitási vizsgálatokra, és ismertetni kell a vizsgálatok elmaradásának hatását.

II.6.3.3.2. *Ismételt dózisú (krónikus) toxicitási vizsgálat*

II.6.3.3.2.1. A krónikus toxicitási vizsgálatot legalább egy fajon el kell végezni. A legalkalmasabb fajt az összes rendelkezésre álló tudományos adat, többek között a 90 napos vizsgálatok eredményei alapján kell kiválasztani; a patkány az alapértelmezett faj.

II.6.3.3.2.2. A krónikus orális toxicitási vizsgálatból származó adatok lehetővé teszik:

a) a vizsgált anyag(ok) ismételt adagolásából következő funkcionális és morfológiai változásoknak és annak értékelését, hogy milyen összefüggés van e változások és az adagolás között;

b) a NO(A)EL vagy LO(A)EL vagy BMDL meghatározását.

([1]) *VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing* (VICH GL33: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságának értékelésére irányuló vizsgálatok: általános vizsgálati módszer) (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* (VICH GL31: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: ismételt dózisú (90 napos) toxicitási vizsgálat) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.3.3.2.3. Az ismételt dózisú (krónikus) vizsgálatok tervezéséhez a *VICH GL37: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: ismételt dózisú (krónikus) toxicitási vizsgálat* ([1]) című iránymutatást kell követni. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

II.6.3.3.2.4. Ha nem kerül sor ismételt dózisú (krónikus) orális toxicitási vizsgálatra, ennek okát tudományosan meg kell indokolni, és ismertetni kell a vizsgálat elmaradásának hatását.

II.6.3.4. Célfaj-tolerancia (ha ismert)

II.6.3.4.1. A fogyasztók biztonságának értékeléséhez nincs szükség célfaj-toleranciára vonatkozó adatokra. Ha azonban már előállítottak vagy megjelent szakirodalomban közölnek releváns adatokat, azokat az ártalmatlanságra vonatkozó akta részeként be kell nyújtani.

II.6.3.4.2. Ha rendelkezésre állnak, a célfaj-toleranciára vonatkozó adatok hozzájárulhatnak ahhoz, hogy teljes kép alakuljon ki az anyag toxikológiai profiljáról, és kiemelhetik azon hatásokat, amelyekre a toxicitási vizsgálatok során figyelni kell.

II.6.3.5. Reprodukciós toxicitás, a fejlődési toxicitást is ideértve

II.6.3.5.1. *A reprodukcióra gyakorolt hatások vizsgálata*

II.6.3.5.1.1. Általános reprodukciós toxicitási vizsgálatot legalább egy fajon el kell végezni; a patkány az alapértelmezett faj. A szájon át történő bejuttatást kell alkalmazni.

II.6.3.5.1.2. A reprodukcióra gyakorolt hatások vizsgálata a vizsgált anyag által a kitett felnőtt egyedek reprodukciós teljesítményére, valamint az utódaik normál fejlődésére gyakorolt káros hatások azonosítására és jellemzésére szolgál.

II.6.3.5.1.3. A vizsgálatok azonosítják a hím és női reprodukciós teljesítményre, például az ivarmirigyek működésére, az ivari ciklusra, a párzási viselkedésre, a fogantatásra, az ellésre, a szoptatásra, az elválasztásra, valamint az utódok növekedésére és fejlődésére gyakorolt potenciális hatásokat. Ezek a vizsgálatok a fejlődésre gyakorolt káros hatásokról, például a teratogenitásról is információval szolgálhatnak.

II.6.3.5.1.4. Ha a bizonyítékok a központi idegrendszer fejlődésére gyakorolt hatások előfordulására utalnak, szükség lehet e hatások közelebbi tanulmányozására, például más vizsgálatok eredményeinek értékelése révén (lásd: II.6.4.1. szakasz).

II.6.3.5.1.5. Az adatoknak lehetővé kell tenniük a NO(A)EL vagy LO(A)EL vagy BMDL meghatározását.

II.6.3.5.1.6. A reprodukciós toxicitási vizsgálatok tervezéséhez a *VICH GL22: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: reprodukciós vizsgálat* ([2]) című iránymutatást kell követni. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

II.6.3.5.1.7. Ha nem kerül sor reprodukciós toxicitási vizsgálatra, ennek okát tudományosan meg kell indokolni, és ismertetni kell a vizsgálat elmaradásának hatását.

II.6.3.5.2. *A fejlődési toxicitás vizsgálata*

II.6.3.5.2.1. A fejlődési toxicitás vizsgálatának az a célja, hogy kimutassa a kitett vemhes nőstényekre és az embrió, illetve a magzat fejlődésére gyakorolt bármilyen káros hatást, a beágyazódástól a teljes vemhességi idő leteltéig. E hatások magukban foglalhatják a megnövekedett toxicitást a vemhes nőstényekben, az embrió- és a magzathalált, a módosult magzati fejlődést és a kóros szerkezeti rendellenességet, valamint a magzatfejlődési rendellenességet.

II.6.3.5.2.2. Ha a patkányon végzett vizsgálat egyértelműen bizonyítja a teratogenitást, nincs szükség a második fajon végzett vizsgálatra, kivéve, ha az alapvető vizsgálatok összegzése azt jelzi, hogy az ADI (a megengedhető napi bevitel) a patkányokon végzett teratogenitási vizsgálatokra épülne. Amennyiben negatív vagy bizonytalan a patkányon végzett teratogenitási vizsgálat eredménye, vizsgálatot kell elvégezni egy második állatfajon, rendszerint nyúlon.

([1]) *VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing* (VICH GL37: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: ismételt dózisú (krónikus) toxicitási vizsgálat) (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* (VICH GL22: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságának értékelésére irányuló vizsgálatok: reprodukciós vizsgálat) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.3.5.2.3. A fejlődési toxicitás vizsgálatának módszerét a *VICH GL32: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: a fejlődési toxicitás vizsgálata* ([1]) című iránymutatás ismerteti. Többszintű megközelítést ír elő: a vizsgálatot először egyetlen fajon (patkányon) kell elvégezni. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

II.6.3.5.2.4. A vizsgálatok során a szájon át történő bejuttatást alkalmazzák.

II.6.3.5.2.5. Az adatoknak lehetővé kell tenniük a NO(A)EL vagy LO(A)EL vagy BMDL meghatározását.

II.6.3.5.2.6. Ha nem kerül sor a fejlődési toxicitás vizsgálatára, ennek okát tudományosan meg kell indokolni, és ismertetni kell a vizsgálat elmaradásának hatását.

II.6.3.6. Genotoxicitás

II.6.3.6.1. Az esetek többségében vizsgálandó anyagként csak az anyavegyületet kell használni. Bizonyos esetekben azonban ezen túlmenően szükség lehet egy vagy több fő metabolit külön vizsgálatára is. Erre akkor van szükség, ha a célfajban termelődött fő metabolit nem termelődik a laboratóriumi állatfajban.

II.6.3.6.2. A *VICH GL23: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: genotoxicitási vizsgálat* ([2]) című iránymutatás meghatározza az adott anyag genotoxikus hatásának megállapítására szolgáló standard vizsgálatsorozatot. A standard vizsgálatsorozat a mutagén, klasztogén és aneugén hatások kimutatására irányuló teszteket foglal magában. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

II.6.3.6.3. A genotoxicitási vizsgálatok eredményeit annak értékelésére kell felhasználni, hogy egy adott anyag okozhat-e az anyasejtről az utódsejtre átvihető genetikai károsodást a dezoxiribonukleinsavra (DNS) gyakorolt közvetlen vagy közvetett hatás által.

II.6.3.6.4. Ismert, hogy bizonyos genotoxikus anyagoknak való kitettség összefügg a daganatképződéssel (a karcinogenezis kialakulásával), következésképpen a genotoxicitási vizsgálatok egyértelműen pozitív eredményei azt jelzik, hogy az adott anyag karcinogén lehet. Ráadásul, mivel a csírasejt-mutációk összefüggésben állnak a betegségekkel, az egyértelműen pozitív genotoxicitási vizsgálati eredmények azt jelzik, hogy az anyag örökölhető betegségeket okozhat (reproduktív toxicitás).

II.6.3.6.5. Élelmiszer-termelő állatoknak készült állatgyógyászati készítményekben nem fogadható el olyan genotoxikus anyagok tudatos alkalmazása, amelyek közvetlenül kölcsönhatásba lépnek a DNS-sel.

II.6.3.6.6. A genotoxicitási vizsgálatokból származó eredményeknek hozzá kell járulniuk a rákkeltő hatással kapcsolatos adatok szükségességének értékeléséhez. A rákkeltő hatással kapcsolatos adatok szükségességének megállapítása során a következő egyéb tényezőket kell figyelembe venni: a releváns szerkezeti figyelmeztető jelek jelenléte és az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok daganatos elváltozást megelőző állapotra vonatkozó (preneoplasztikus) eredményeinek előfordulása.

II.6.3.6.7. Olyan anyag, amely közvetlen módon idéz elő egyértelműen pozitív genotoxicitási vizsgálati eredményeket, csak akkor alkalmazható élelmiszer-termelő állatokban, ha a genotoxicitási vizsgálatok eredményei nem relevánsak a fogyasztókra nézve. Ennek részét képezheti, ha a karcinogenitási vizsgálatok eredményei nem mutatnak neopláziát. Hatásmechanizmus-adatok szintén szükségesek annak kimutatására, hogy az észlelt genotoxiticitás hátterében álló mechanizmusnak nincs jelentősége a fogyasztó szempontjából.

II.6.3.6.8. Olyan adatok hiányában, amelyek azt bizonyítanák, hogy az észlelt genotoxicitásnak nincs jelentősége a fogyasztó szempontjából, az egyértelműen pozitív eredmények alapján arra a következtetésre kell jutni, hogy nem határozható meg a megengedhető napi bevitel értéke (ADI), és hogy az anyag élelmiszer-termelő állatokban való felhasználás céljára nem felel meg.

II.6.3.6.9. A standard genotoxicitási vizsgálatból származó egyértelműen negatív eredmények alapján arra a következtetésre kell jutni, hogy az anyagnak nincs genotoxikus hatása.

II.6.3.6.10. Ha a genotoxicitási vizsgálatok bizonytalan eredményeket mutatnak, további vizsgálat szükségességét a rendelkezésre álló adatok bizonyító erejének figyelembevételével kell mérlegelni.

([1]) *VICH GL32 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* (VICH GL32: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: a fejlődési toxicitás vizsgálata) (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* (VICH GL23: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: genotoxicitási vizsgálat) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.3.6.11. A fő metabolitok genotoxicitása tekintetében általánosságban a kiindulási anyaggal végzett vizsgálatokat kell megfelelőnek tekinteni. Ha azonban egy fő metabolit a célfajban termelődik, de a laboratóriumi állatfajban nem, a releváns metabolit felhasználásával előállított további adatok nélkül nem lehet következtetni a maradékanyagok genotoxicitására.

II.6.3.6.12. Általában nincs szükség a minor metabolitok azonosítására.

II.6.3.6.13. A minor metabolitok azok, amelyek kevesebb mint 100 µg/kg mennyiségben vannak jelen, illetve az összes maradékanyag kevesebb mint 10 %-át teszik ki a következő iránymutatás szerint: *VICH GL46: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a maradékanyagok mennyiségének meghatározását és jellegének azonosítását célzó metabolizmusvizsgálat* ([1]).

II.6.3.6.14. Ha egy minor metabolit szerkezete ismert vagy vélelmezhető, és ha a metabolit várhatóan vagy biztosan közvetlen kölcsönhatásba lép a DNS-sel, meg kell vizsgálni a fogyasztót érintő potenciális kockázatot. Bizonyítékot kell szolgáltatni annak megerősítésére, hogy a metabolit szintje elég alacsony ahhoz, hogy valóban biztonságosnak lehessen tekinteni – azaz elég alacsonynak kell lennie annak biztosításához, hogy a fogyasztók anyagnak való kitettsége következményeként a rák megnövekedett kockázata 10^6 esetből kevesebb mint 1-ben álljon fenn. Ezt vagy kémiai jellegű adatok felhasználásával kell elérni, vagy ilyen adatok hiányában a toxikológiai határérték (TTC) alkalmazásával, amely biztosítja az adott anyagnak való kitettséggel kapcsolatos kockázat mennyiségi meghatározására szolgáló módszert. Az EFSA és a WHO által kiadott, a toxikológiai határérték koncepcióról szóló iránymutatást ([2]) kell követni.

II.6.3.6.15. Ha aggály merül fel azzal kapcsolatban, hogy az állati eredetű élelmiszerben jelen lévő minor metabolit a fogyasztó anyagcseréjében DNS-reaktív anyaggá alakul át, szintén bizonyítékkal kell szolgálni arra vonatkozóan, hogy a fogyasztói expozíció elég alacsony ahhoz, hogy valóban biztonságosnak minősüljön.

II.6.3.6.16. Az említett anyagok bármelyikének esetében (a potenciálisan a célállatfajban vagy a humán fogyasztóban termelődő minor genotoxikus metabolitok esetében) az állati eredetű élelmiszerben jelen lévő maradékanyagok szintje következtében a fogyasztói expozíciónak a kezelés megkezdését követően minden időpontban a toxikológiai határérték alatt kell maradnia. Mivel az élelmezés-egészségügyi várakozási idő lejárta előtt nem zárható ki az expozíció lehetősége, és figyelembe véve a küszöbérték nélküli súlyos hatást, nem elég kimutatni, hogy a kiürülés szintje megfelel a toxikológiai határértéknek abban az időpontban, amikor a maradékanyagok szintje a javasolt MRL-ek alá csökken.

II.6.3.6.17. Ha egynél több minor metabolit DNS-reaktív, ellenkező bizonyíték hiányában azt kell feltételezni, hogy valamennyi DNS-reaktív anyag azonos hatásmóddal rendelkezik. Következésképpen a DNS-reaktív anyagok teljes koncentrációját (dózisaddíció) össze kell vetni a toxikológiai határértékkel.

II.6.3.6.18. Azon anyagokról és metabolitokról, amelyek a DNS-sel való közvetlen kölcsönhatástól eltérő mechanizmusok révén okozhatnak rákot, feltételezhető, hogy küszöbértéken alapuló hatásmechanizmusokkal rendelkeznek. Ha ilyen anyagokat szándékoznak felhasználni élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítményekben, a jelentős hatások vonatkozásában a NO(A)EL-eket vagy BMDL-eket megfelelően alátámasztott vizsgálatok során kell meghatározni.

II.6.3.7. Karcinogenitás

II.6.3.7.1. *Az anyagok karcinogenitási vizsgálatra való kiválasztására vonatkozó kritériumok*

II.6.3.7.1.1. A *VICH GL28: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: karcinogenitási vizsgálat* ([3]) című dokumentum iránymutatással szolgál a karcinogenitási vizsgálat szükségességének megállapításával kapcsolatos tényezők és az elvégzendő karcinogenitási vizsgálat vonatkozásában, és ezt az iránymutatást kell követni. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

([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* (VICH GL46: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a maradékanyagok mennyiségének meghatározását és jellegének azonosítását célzó metabolizmusvizsgálat) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

([2]) *Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree* (A toxikológiai határérték koncepció (TTC) felülvizsgálata és új TTC döntési fa kidolgozása) (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006/epdf).

([3]) *VICH GL28 Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing* (VICH GL28: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságának értékelésére irányuló vizsgálatok: karcinogenitási vizsgálat) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.3.7.1.2. Azon esetekben, amikor szükségesnek tartják karcinogenitási vizsgálat elvégzését, általános követelmény egy kétéves patkány- és egy 18 hónapos egérkísérlet elvégzése, bár megfelelő indoklással elfogadhatók az egyetlen rágcsálófajon végzett vizsgálatból származó adatok is.

II.6.3.7.1.3. Nem fogadható el genotoxikus karcinogének használata élelmiszer-termelő állatokban.

II.6.3.7.1.4. A karcinogenitási vizsgálat során pozitív eredményeket mutató anyag csak akkor fogadható el élelmiszer-termelő állatoknál való felhasználásra, ha a rákkeltő hatással kapcsolatos adatokról bebizonyosodik, hogy a fogyasztók szempontjából nincs jelentőségük (például ha a kimutatott daganat típusáról tudott, hogy nincs jelentőségük az emberek szempontjából), vagy ha a karcinogenitásról bebizonyosodik, hogy küszöbértéken alapuló hatásmechanizmus következménye. Utóbbi esetben meg kell határozni a karcinogenitásra vonatkozó NO(A)EL-t vagy BMDL-t.

II.6.3.7.1.5. Ha nem kerül sor karcinogenitási vizsgálatra, az ilyen jellegű adatok hiányára vonatkozóan tudományos indoklást kell adni, és ismertetni kell az adatok hiányának hatását.

II.6.4. *Egyéb követelmények*

II.6.4.1. Általános elvek

II.6.4.1.1. Eseti alapon kell megállapítani, hogy szükség van-e egyéb potenciális hatásokra vonatkozó biztonsági adatokra. A VICH GL33 foglalkozik a további vizsgálat elvégzésének szükségességével.

II.6.4.1.2. Az ilyen adatok szükségességének mérlegelésekor többek között a következő tényezőket kell figyelembe venni:

a) az anyag szerkezete és ismert toxikológiai hatásokkal rendelkező anyagokkal való hasonlósága;

b) anyagosztály és az osztályba tartozó egyéb anyagok ismert toxikológiai tulajdonságai;

c) az anyag hatásmódja;

d) a szokásos toxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatások, amelyek további vizsgálat elvégzését indokolják (pl. immuntoxicitás, neurotoxicitás vagy az endokrin rendszer működési zavara);

e) megjelent szakirodalom, kiemelve a releváns megállapításokat, többek között az anyagnak kitett embereknél megfigyelt hatásokkal kapcsolatos szakirodalmat.

II.6.4.2. Speciális vizsgálatok (pl. immuntoxicitás, neurotoxicitás)

II.6.4.2.1. *Immuntoxicitás*

II.6.4.2.1.1. Ha az ismételt dózisú vagy egyéb toxicitási vizsgálatok során jelentős hatások figyelhetők meg (pl. a nyirokszervek tömegének és/vagy szövettani képének specifikus változása, valamint a nyirokszövetek sejtjeiben, a csontvelőben vagy a perifériás fehérvérsejtekben elváltozások), további funkcionális vizsgálatra lehet szükség. A vizsgáló az egyéb toxicitási vizsgálatok megfigyeléseinek figyelembevételével indokolja bármely további vizsgálat jellegét.

II.6.4.2.1.2. Bizonyos anyagosztályok (például béta-laktám antibiotikumok) esetében, amelyekről tudott, hogy hiperszenzitivitási (allergiás) reakciót váltanak ki érzékeny egyénekben, adatokat kell benyújtani a hiperszenzitivitási reakciókkal összefüggő expozíciós szintekről.

II.6.4.2.1.3. Az adott anyaggal az értékelés bármely aspektusának részeként végzett valamennyi immunológiai vizsgálat (pl. a felhasználói biztonsággal kapcsolatos szenzibilizációs vizsgálatok vagy az immunmodulátor anyagokon végzett hatékonysági vizsgálatok) adatait meg kell adni. Az embereknél megfigyelt káros hatásokkal kapcsolatos jelentéseket is be kell nyújtani.

II.6.4.2.1.4. A toxikológiai ADI vagy alternatív határértékek megállapításakor figyelembe kell venni az ilyen vizsgálatokból származó adatokat.

II.6.4.2.2. *Neurotoxicitás, a fejlődési neurotoxicitást és a késői neurotoxicitást is ideértve*

II.6.4.2.2.1. Neurotoxicitási vizsgálatra van szükség, ha az ismételt dózisú vizsgálatok jelentős aggályra utalnak.

II.6.4.2.2.2. Azon anyagokat is meg kell vizsgálni a neurotoxicitás szempontjából, amelyekről más toxikológiai vizsgálatok kimutatták, hogy szövettani, biofizikai vagy biokémiai változásokat idéznek elő az idegrendszerben, vagy neurológiai magatartászavart okoznak. Továbbá a fizikai-kémiai tulajdonságok, a szerkezetaktivitási összefüggésre vonatkozó információk és az embereken megfigyelt, feljegyzett káros hatások is arra utalhatnak, hogy szükség van neurotoxicitási vizsgálatokra.

II.6.4.2.2.3. A neurotoxicitási vizsgálatot szájon át történő bejuttatás alkalmazásával kell elvégezni, aminek során követni kell a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (OECD) által a rágcsálókon végzett neurotoxicitási vizsgálatok esetében alkalmazandó módszertanra vonatkozóan adott ajánlást (A kémiai anyagok vizsgálatára vonatkozó iránymutatás – 424. sz. vizsgálati iránymutatás ([1])). Ez a vizsgálat elvégezhető önmagában vagy más ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok részeként.

II.6.4.2.2.4. Jóllehet az OECD 424. sz. vizsgálati iránymutatása nem foglalkozik kifejezetten az acetilkolinészteráz (AChE) aktivitására gyakorolt hatásokkal, ezt a végpontot minden olyan ismételt dózisú toxicitási vizsgálatba be kell venni, amelyet azon anyagokkal kapcsolatban végeznek el, amelyekről ismert vagy feltételezhető, hogy ilyen aktivitással rendelkeznek (pl. szerves foszfátok vagy karbamátok). A kolinészteráz-gátló hatásra vonatkozó vizsgálat legalább az agyban és az eritrocitákon végzett méréseket foglalja magában.

II.6.4.2.2.5. Ha egy anyagról kimutatják, hogy neuropatológiás tüneteket vagy neurotoxicitást idéz elő felnőttekben, vagy más típusú, egy bizonyos fejlődési szakaszban az idegrendszer érintettségére utaló toxicitást okoz, szükségesnek bizonyulhat a fejlődési neurotoxicitási vizsgálat elvégzése. Ilyen esetben az OECD 426. sz. vizsgálati iránymutatását ([2]) kell követni, amely ajánlásokat tartalmaz a fejlődési neurotoxicitás vizsgálata során alkalmazandó módszertanra vonatkozóan. A kiterjesztett egygenerációs reprodukciós toxicitási vizsgálat (OECD 443. sz. vizsgálati iránymutatás ([3])) szintén előírja a fejlődési neurotoxicitás vizsgálatát.

II.6.4.2.2.6. A szerves foszfátok késői neurotoxicitási vizsgálatát tyúkokon kell elvégezni, ami magában foglalja a neuropátiás cél-észteráz (NTE) mérését az agyszövetben. Mind az egyszeri expozíciót (OECD 418. sz. vizsgálati iránymutatás ([4])), mind az ismételt expozíciót (OECD 419. sz. vizsgálati útmutatás ([5])) figyelembe kell venni. Míg az OECD 418. sz. vizsgálati iránymutatása szerinti egyszeri dózisú vizsgálatok csak a késői neurotoxicitás azonosítását teszik lehetővé, az ismételt dózisú vizsgálatok (OECD 419. sz. vizsgálati iránymutatás) lehetővé tehetik a NO(A)EL vagy BMDL meghatározását.

II.6.4.2.2.7. A neurotoxicitási vizsgálatoknak lehetővé kell tenniük a NO(A)EL vagy LO(A)EL vagy BMDL meghatározását, amelyeket figyelembe kell venni a toxikológiai ADI vagy az alternatív határérték megállapításakor.

II.6.4.3. A maradékanyagok mikrobiológiai tulajdonságai

II.6.4.3.1. *Az emberi bélflórára gyakorolt esetleges hatások*

II.6.4.3.1.1. Az antimikrobás hatással rendelkező anyagok esetében az emberi bélflórára gyakorolt antimikrobás hatások a toxicitási vizsgálatok során megfigyeltek szerint toxicitást előidéző dózisoknál kisebb dózisnál jelentkezhetnek. Ilyen anyagok esetében a mikrobiológiai ADI-t a következővel összhangban kell megállapítani: *VICH GL36: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: a mikrobiológiai ADI meghatározásának általános megközelítési módja* ([6]).

II.6.4.3.1.2. Az adatokat a mikrobiológiai ADI meghatározásához kell felhasználni.

II.6.4.3.1.3. A maradékanyagok által előidézett kockázatokat világosan el kell különíteni az olyan állati eredetű élelmiszerek fogyasztásával összefüggő potenciális közegészségügyi kockázattól, amelyek antimikrobiális terápia során kiválasztott rezisztens baktériumokat tartalmaznak.

([1]) *OECD Test No. 424: Neurotoxicity Study in Rodents* (OECD 424. sz. vizsgálati iránymutatás: Rágcsálókon végzett neurotoxicitási vizsgálat) (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en).

([2]) *OECD Test No. 426: Developmental Neurotoxicity Study* (OECD 426. sz. vizsgálati iránymutatás: A fejlődési neurotoxicitás vizsgálata) (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* (OECD 443. sz. vizsgálati iránymutatás: Kiterjesztett egygenerációs reprodukciós toxicitási vizsgálat) (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* (OECD 418. sz. vizsgálati iránymutatás: Szerves foszforvegyületek késői neurotoxicitása akut expozíciót követően) (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* (OECD 419. sz. vizsgálati iránymutatás: Szerves foszforvegyületek késői neurotoxicitása: 28 napos ismételt dózisú vizsgálat) (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* (VICH GL36: Az állatgyógyászati készítmények élelmiszerekben előforduló maradékanyagai biztonságosságának értékelésére irányuló vizsgálatok: a mikrobiológiai ADI meghatározásának általános megközelítési módja) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

II.6.4.3.1.4. A VICH GL36 iránymutatásban megadottak szerint a mikrobiológiai ADI meghatározásával kapcsolatban a következő két problémás végponttal kell foglalkozni:

a) a kolonizációs barrier felbomlása – az egyik problémás végpont azt a kérdést érinti, hogy az állati eredetű élelmiszerekben előforduló antimikrobiológiai hatóanyagok maradékanyagainak elfogyasztása kockázatot jelent-e az emberi egészségre a normál bélflóra barrierfunkciójának felbomlása miatt;

b) a rezisztens baktériumok populációjának növekedése – a másik végpont azt a kérdést érinti, hogy az antimikrobiológiai hatóanyagok maradékanyagainak elfogyasztása kockázatot jelent-e az emberi egészségre amiatt, hogy a rezisztens baktériumok populációja megnövekszik a korábban érzékeny baktériumok által megszerzett rezisztencia vagy a kevésbé érzékeny organizmusok arányának relatív növekedése következtében.

II.6.4.3.1.5. Az elfogadott iránymutatástól való eltérést mindig meg kell indokolni, és ismertetni kell a hatást.

II.6.4.3.1.6. Ha nem kerül sor az emberi bélflórára gyakorolt hatások vizsgálatára, az ilyen jellegű adatok hiányára vonatkozóan tudományos indoklást kell adni, és ismertetni kell az adatok hiányának hatását.

II.6.4.4. Embereken végzett megfigyelések

II.6.4.4.1. Az anyagnak való kitettséget követően az embereken megfigyelt egészségügyi hatásokra vonatkozó minden rendelkezésre álló adatot meg kell adni. Ezek az adatok vonatkozhatnak az emberek szándékos expozíciójára (pl. ha az anyagot a humán gyógyászatban használják) vagy a nem szándékos expozícióra (pl. a foglalkozási expozícióról szóló jelentések). Az adatok epidemiológiai, farmakológiai, toxikológiai vagy klinikai eredményekre helyezhetik a hangsúlyt.

II.6.4.4.2. Az emberek expozíciójával kapcsolatos adatok további értékes információkkal szolgálhatnak az anyag általános toxikológiai profiljáról, valamint információt nyújtanak az emberek és az állatok érzékenységének összehasonlításáról, még ha ezek nem is használhatók fel az ADI kiszámítására. Bizonyos esetekben az ilyen adatok hasznosak lehetnek a laboratóriumi állatokkal kapcsolatos egyes eredmények relevanciájára (vagy a relevancia hiányára) vonatkozó érvelések alátámasztásában.

II.6.5. *Más uniós vagy nemzetközi tudományos testületek megállapításai*

II.6.5.1. Ha az anyag releváns biztonsági értékelését más uniós vagy nemzetközi tudományos testületek, többek között az EFSA, ECHA, JECFA és a FAO/WHO növényvédőszer-maradékokkal foglalkozó közös ülései (JMPR) végezték el, ezt a következtetésekkel együtt ki kell emelni.

II.6.6. *Az ADI vagy hasonló határérték meghatározása*

II.6.6.1. Az ADI meghatározása

Az ADI-t általában farmakológiai, toxikológiai vagy mikrobiológiai adatok alapján kell meghatározni, bár megfelelő adatok rendelkezésre állása esetén emberre vonatkozó adatok alapján is meghatározható.

II.6.6.1.1. *A toxikológiai ADI kiszámítása*

II.6.6.1.1.1. A toxikológiai ADI-t úgy kell meghatározni, hogy a kiválasztott toxikológiai NO(A)EL-t/BMDL-t elosztjuk egy bizonytalansági tényezővel, hogy figyelembe vegyük a fajok közötti lehetséges eltérést (azaz az emberek és a laboratóriumi állatok között az érzékenység tekintetében megfigyelhető különbségeket) és a fajon belüli eltérést (azaz a humán populáción belül az érzékenység tekintetében megfigyelhető különbségeket). Egyéb bizonytalanságok figyelembevétele érdekében a bizonytalansági tényező szükség szerint kiigazítható (lásd alább).

II.6.6.1.1.2. A toxikológiai ADI meghatározására a következő képletet kell alkalmazni:

ADI (mg/kg testtömeg/nap) = NOAEL vagy BMDL (mg/kg testtömeg/nap) osztva a bizonytalansági tényezővel.

II.6.6.1.1.3. Meg kell indokolni a NO(A)EL vagy BMDL és a bizonytalansági tényező kiválasztását.

II.6.6.1.1.4. Eltérő indoklás hiányában a toxikológiai ADI-t a toxikológiai vizsgálat során a legérzékenyebb fajnál megfigyelt legalacsonyabb NO(A)EL vagy BMDL alapján kell meghatározni. Bizonyos körülmények között megindokolható alternatív kiindulási pont alkalmazása (például akkor, ha vannak olyan adatok, amelyek bizonyítják, hogy a legérzékenyebb fajnál a megfigyelhető (káros) hatást okozó legalacsonyabb szinten (LO(A)EL) megfigyelt hatás nem releváns az emberre nézve).

II.6.6.1.1.5. A benchmark dózis megközelítés alkalmazása esetén az ADI kiszámításához a BMDL-t kell használni kiindulási pontként. Az esetek többségében a BMDL vagy a NO(A)EL megközelítés alkalmazása várhatóan nem változtat a kritikus végpont kiválasztásán, mivel ugyanazok a biológiai szempontok érvényesek.

II.6.6.1.1.6. Amikor kiválasztják az alapértelmezett értékeket azon reakció nagyságrendjéhez, amely tekintetében a BMDL-t kiszámítják (azaz a benchmark reakció (BMR)), az ajánlott dózis-reakció modellek kiválasztásakor, valamint a BMD-elemzés eredményeinek jelentésekor az EFSA-nak a benchmark dózis megközelítés kockázatértékelésben való alkalmazásáról szóló tudományos véleményében ([1]) található iránymutatás szerint kell eljárni.

II.6.6.1.1.7. Ami a bizonytalansági tényezőket illeti, az az alapértelmezett megközelítés, hogy az emberek mintegy 10-szer érzékenyebbek lehetnek a kísérleti állatfajoknál, és hogy az érzékenység tekintetében a humán populáción belül tízszeres nagyságrendű az eltérés. Következésképpen – feltéve, hogy megfelelő vizsgálatok állnak rendelkezésre – általában 100-as bizonytalansági tényezőt kell alkalmazni.

II.6.6.1.1.8. Ha az állatokon végzett vizsgálatok eredményei teratogén hatásokat mutatnak olyan dózisok mellett, amelyek nem okoznak anyai toxicitást, legfeljebb 1 000-es bizonytalansági tényezőt kell alkalmazni a teratogenicitásra vonatkozó NO(A)EL-hez vagy BMDL-hez. A nem genotoxikus, küszöbértékkel rendelkező karcinogének esetében legfeljebb 1 000-es bizonytalansági tényező alkalmazható, az érintett hatásmechanizmustól függően.

II.6.6.1.1.9. Előfordulhat, hogy a legérzékenyebb végpontot olyan fajnál és/vagy vizsgálatban észlelik, ahol a kontrollcsoporthoz képest minden dóziscsoport jelentős hatásokat mutat. Ilyen esetekben a BMDL megközelítés alkalmazása ajánlott az ADI kiszámítására vonatkozó kiindulási pont meghatározásához. Ha pedig a legalacsonyabb dózisnál észlelt hatás elég kis jelentőségű reakció, az ADI meghatározható e LO(A)EL alapján. Ebben az esetben további 2–5-ös bizonytalansági tényezőt kell alkalmazni annak figyelembevétele érdekében, hogy nem ismert a LO(A)EL referenciapont távolsága a „helyes" küszöbértéktől.

II.6.6.1.1.10. A bizonytalansági tényezőknek az ADI kiszámításához való alkalmazás céljából történő kiválasztása nem függhet attól, hogy egy NO(A)EL vagy BMDL szolgál kiindulási pontul.

II.6.6.1.1.11. Ha az ADI-t emberre vonatkozó adatok alapján kell meghatározni, nem kell bizonytalansági tényezőt alkalmazni az állatokról emberekre történő extrapolációhoz. Ennélfogva ha jó minőségű emberre vonatkozó adatokat használunk az ADI kiszámításához, helyénvaló, hogy az emberek egyéni reakciói közötti eltérés figyelembevétele céljából csak egy 10-es bizonytalansági tényezőt alkalmazzunk.

II.6.6.1.1.12. Megfelelő indoklás esetén elfogadható lehet a bizonytalansági tényezők kiválasztása tekintetében alkalmazott szokásos megközelítés finomítása. A metabolikus útvonallal összefüggő bizonytalansági tényezők használata például megfelelő lehet az egyedek közötti (fajon belüli) eltérés esetében alkalmazott standard bizonytalansági tényező finomításához.

II.6.6.1.1.13. A fajon belüli és fajok közötti eltérés esetében alkalmazandó tízszeres bizonytalansági tényezők további finomítására eseti alapon van lehetőség, ha toxikokinetikai és toxikodinamikai adatok támasztják alá a kiigazítási tényezőket.

II.6.6.1.1.14. A bizonytalansági tényezők multiplikációjához valószínűségi megközelítések alkalmazása lehet megfelelő.

II.6.6.1.1.15. A standard bizonytalansági tényezők finomításához használt, említett és egyéb megközelítéseket részletesen meg kell indokolni.

II.6.6.1.1.16. Tekintettel az előbbi megfontolásokra, az alkalmazott bizonytalansági tényező értékének rendszerint 10 és 1 000 között kell lennie. Más értékek megfelelő indoklás mellett mérlegelhetők.

II.6.6.1.2. *A farmakológiai ADI kiszámítása*

II.6.6.1.2.1. Nem kell farmakológiai ADI-t kiszámítani minden farmakológiai hatóanyag esetében, mivel a toxikológiai vizsgálatok magukban foglalhatnak releváns farmakológiai végpontokat. Ilyen esetekben előfordulhat, hogy nincs szükség külön toxikológiai és farmakológiai ADI-ra.

([1]) *Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment* (A tudományos bizottság iránymutatása a benchmark dózis megközelítés kockázatértékelésben való alkalmazásáról) (http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1150).

II.6.6.1.2.2. A farmakológiai ADI szükségességének tekintetében az állatgyógyászati készítmények bizottságának „A farmakológiai megengedhető napi bevitel (ADI) meghatározásának megközelítési módja” ([1]) című iránymutatásában előírtakat kell követni. Ha nem kerül sor farmakológiai ADI kiszámítására, ennek elmaradását meg kell indokolni.

II.6.6.1.2.3. Ha szükség van farmakológiai ADI-ra, a kiszámítási módszernek azonosnak kell lennie a II.6.6.1.1. szakaszban a toxikológiai ADI kiszámításával kapcsolatban megadottal. Az az egyetlen különbség, hogy a farmakológiai ADI kiszámításához használt kiindulási pont a farmakológiai vizsgálat során a legérzékenyebb fajnál megfigyelt legalacsonyabb NOEL vagy BMDL.

II.6.6.1.3. *A mikrobiológiai ADI kiszámítása*

II.6.6.1.3.1. A II.6.4.3. szakaszban közöltek szerint az antimikrobás hatással rendelkező anyagok esetében mikrobiológiai ADI-t kell kiszámítani. A mikrobiológiai ADI meghatározására szolgáló módszerek részletes ismertetését a VICH GL36 iránymutatás tartalmazza, amelyet követni kell.

II.6.6.1.4. *Az ADI-összérték*

Adott esetben külön farmakológiai, toxikológiai és mikrobiológiai ADI-t kell kiszámítani, és az ADI-összértéke (azaz a kockázatértékelés és az MRL-ek meghatározása során használt ADI) általában a legalacsonyabb farmakológiai, toxikológiai és mikrobiológiai ADI.

II.6.6.1.5. *Küszöbérték nélküli hatásokat kiváltó anyagok*

Olyan anyagok esetében, amelyek küszöbérték nélküli hatásokat idézhetnek elő, úgymint a genotoxikus karcinogének, a hatások küszöbértékének meghatározásával kapcsolatos bizonytalanság miatt nem lehet kiszámítani a NO(A)EL-t vagy BMDL-t. Ilyen anyagok esetében nem lehet ADI-t kiszámítani.

II.6.6.2. Az ADI alternatívái

Bizonyos anyagok esetében nem lehetséges és nincs is értelme az ADI meghatározásának. Ilyen esetekben az ADI alternatíváit lehet használni.

II.6.6.2.1. *Anyagok, amelyek esetében ajánlott beviteli mennyiséget határoztak meg*

II.6.6.2.1.1. Az ásványi anyagok és a nyomelemek többségének esetében az emberi szervezetben egy természetes alapszint alakul ki az élelmiszerekből és egyéb környezeti forrásokból történő felvételük, valamint elemspecifikus homeosztatikus vagy felhalmozási folyamatok eredményeként. Fontos különbséget tenni az alapvető nyomelemek és a nem alapvető nyomelemek között; az előbbire vonatkozóan meg van határozva a napi minimális beviteli szükséglet és a bevitel elfogadható felső határa, az utóbbiakat pedig nemkívánatosnak, sőt adott esetben toxikusnak tekintik az emberre nézve.

II.6.6.2.1.2. Az ADI-megközelítés alkalmazása nem megfelelő az alapvető elemek értékelése során, mivel hatások nagyon alacsony expozíciós szintnél jelentkezhetnek, ami hiányra utal. Az ásványi anyagok és a nyomelemek többségének esetében releváns tudományos testületek (pl. EU/EFSA; WHO) határoztak meg ajánlott beviteli mennyiséget. Az alapvető alkotóelemekre vonatkozó napi étrendi expozíciós értékelés megfelelő referenciaértékekkel vethető össze, úgymint az ajánlott napi bevitel (RDI), tápanyag-beviteli referenciaértékek (DRV, korábban napi ajánlott beviteli mennyiség (RDA)), tolerálható napi bevitel (TDI) vagy tolerálható heti bevitel (TWI) és ideiglenesen megállapított tolerálható heti bevitel (PTWI). Ezek az értékek felhasználhatók a kockázatértékelés során, hasonló módon, mint az ADI esetében. A kezeléssel összefüggő maradékanyagokból származó együttes expozíció és az étrendből és a természetes forrásokból eredő expozíció nem haladhatja meg az adott referenciaértékeket.

II.6.6.2.1.3. Ez a megközelítés ásványi anyagok, elemek, vitaminok és egyéb természetes élelmiszer-összetevők esetében lehet megfelelő, amelyekre vonatkozóan megfelelő ajánlott beviteli mennyiséget határoztak meg.

([1]) *Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI)* (A farmakológiai megengedhető napi bevitel (ADI) meghatározásának megközelítési módja) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=).

II.6.6.2.2. *Anyagok, amelyeknek a fogyasztók élelmiszereken vagy más forrásokon keresztül ki vannak téve, és amelyek esetében nincsenek meghatározva ajánlott beviteli mennyiségek*

II.6.6.2.2.1. Ha az állati eredetű élelmiszerben található hatóanyag maradékanyagainak való fogyasztói expozíció elhanyagolható vagy nagyon alacsony ahhoz az expozíciós szinthez képest, amely az anyag környezetben való jelenlétének következtében már kialakult, vagy már jelen van árucikkekben (leginkább élelmiszerekben), ki lehet jelenteni, hogy az állatgyógyászati készítményekben való tervezett felhasználás hatása (a maradékanyagoknak való fogyasztói expozíció szempontjából) elhanyagolható, és hogy nincs szükség ADI meghatározására. Közölni kell, hogy legrosszabb esetben mekkorára becsülhető az adott anyag tervezett felhasználásából származó maradékanyag-határérték, valamint az ebből következő fogyasztói expozíció. Ezt össze kell vetni az egyéb forrásokból eredő ismert expozíciós szinttel. Ez a megközelítés főleg a gyógynövénykészítmények és a növényi kivonatok, valamint a természetes szerves savak (pl. oxálsav) esetében lehet helytálló.

II.6.6.2.2.2. A gyógynövény-/növényalapú termékek (többek között kivonatok) kémiai összetétele jellemzően komplex, és elég eltérő lehet a kezelt állatokból származó élelmiszerekben előforduló maradványanyagokétól. A kiinduló anyag összetettsége miatt nem célszerű vagy nem is lehetséges azonosítani a keletkezett maradványanyagokat. Ilyen anyagok esetében az ADI-n alapuló szokásos megközelítés alternatívája lehet megfelelő.

II.6.6.2.2.3. E megközelítés alkalmazásakor fontos kizárni a küszöbérték nélküli hatások, például a genotoxicitás előfordulásának lehetőségét.

II.6.6.2.3. *Endogén farmakológiai hatóanyagok*

II.6.6.2.3.1. Ha a farmakológiai hatóanyag azonos egy endogén eredetű molekulával, adott esetben ki lehet mutatni, hogy az állati eredetű élelmiszerekben előforduló maradékanyagokból eredő fogyasztói expozíció szintje az endogén anyagnak való humán expozíció szintjéhez képest elenyésző.

II.6.6.2.3.2. Az ilyen anyagoknak való humán expozíció származhat exogén (kezeléssel összefüggő maradékanyagok plusz az állati eredetű élelmiszerekben előforduló természetes szint) és endogén (humán fiziológiai) forrásból is. A maradékanyagok kockázatértékelését bonyolultabbá teszi az alacsony exogén koncentrációk bevitelére való valószínű reakció értékelésével kapcsolatos nehézség, amikor az emberek folyamatosan az endogén eredetű anyag viszonylag magas és változó koncentrációjának és változó étrendi koncentrációknak vannak kitéve. Emellett számos hatóanyag (úgymint hormonok, kortikoszteroidok) esetében az exogén expozíció a szervezeten belüli termelődés szabályozásához vezethet, ami pedig az endogén hormonszint és az általános reakció változását idézheti elő. Ez bonyolulttá teszi a hagyományos toxikológiai vizsgálatok értelmezését és az ADI kiszámítását. Ezen túlmenően a laboratóriumi állatokkal kapcsolatos eredmények nehezen extrapolálhatók az emberek helyzetére a biokémiai/farmakodinámiai szabályozási mechanizmusok tekintetében meglévő sajátos komplex különbségek miatt.

II.6.6.2.3.3. A maradékanyagokkal szembeni fogyasztói expozíció úgy mérhető fel a legjobban, ha a maradékanyagok élelmiszerekből történő, kezeléssel összefüggő túlzott bevitelét összehasonlítjuk a kezeletlen állatokból származó anyag bevitelével (természetes háttérértékek mellett). Ez aztán az anyag emberi szervezeten belüli napi termelődésével is összevethető. Ki kell térni a fajspecifikus különbségekre (analógiákra).

II.6.6.2.3.4. Ez a megközelítés hormonok és egyéb endogén úton termelt anyagok esetében lehet megfelelő.

II.6.6.2.4. *Biológiailag nem hasznosuló anyagok*

II.6.6.2.4.1. Azon anyagok esetében, amelyek szájon át történő bevitel után nem szívódnak fel, a szisztémás expozíció elhanyagolható (vagy nem is létezik). Ilyen anyagok esetében nem lehet hagyományos orális NO(A)EL-t vagy BMDL-t és ADI-t meghatározni. Az ilyen típusú anyagok kockázatértékelése rendszerint az orális biohasznosulás hiányának megfelelő mintákban való kimutatásán alapul, vagy adott esetben gasztrikus fázisban történő (valószínűleg in vitro mintákban kimutatható) bomlás és/vagy inaktiválás bizonyításán keresztül történik. Ilyen anyagok esetében emellett foglalkozni kell a gasztrointesztinális rendszerre gyakorolt lehetséges helyi hatásokkal (többek között a kolonizációs barriert érintő mikrobiológiai hatásokkal).

III. A MARADÉKANYAGRA VONATKOZÓ AKTA

III.1. Általában véve a maradékanyagról teljes adatcsomagra van szükség. Ha a szokásos végpontokra vonatkozóan nem szolgáltatnak adatot, ezt alaposan meg kell indokolni.

III.2. **Részletes és kritikai összefoglaló**

III.2.1. Minden kérelem tekintetében szükség van a maradékanyagra vonatkozó akta részletes és kritikai összefoglalójára.

III.2.2. A részletes és kritikai összefoglaló:

a) egyértelmű állásfoglalást tartalmaz a benyújtott adatok megfelelőségére vonatkozóan, a jelenlegi tudományos ismeretek figyelembevételével;

b) bevezető része ismerteti a vizsgálat tárgyát képező anyag állattenyésztésben való használatának aktuális vagy tervezett módját, összefoglaló része pedig összegzi a használattal kapcsolatos egyéb tapasztalatokat;

c) megvizsgálja, hogy az adott anyag és egyéb ismert anyagok között milyen mértékű hasonlóságok vannak, amelyek fontosak lehetnek az értékelés szempontjából;

d) magában foglalja az (EU) 2017/12 végrehajtási rendeletben meghatározott összes alapvető adatszolgáltatási követelményt, foglalkozik a rendelkezésre álló kísérleti vizsgálatok kritikai értékelésével és az eredmények értelmezésével;

e) tudományos indoklással támasztja alá a szokásos vizsgálatok esetleges kihagyását;

f) minden egyes vizsgálat esetében leírást és magyarázatot ad a legfontosabb megállapításokat illetően. A következő kérdéseket kell tárgyalni: a felhasznált állatfajok (faj, törzs, nem, életkor, testtömeg stb.), vizsgálati körülmények (tartás, étrend stb.), időpontok és az állatok időpontonkénti száma, megfelelő esetben tej- és tojástermelés, mintavétel (mintanagyság, begyűjtés és tárolás), valamint az alkalmazott analitikai módszerek;

g) összefoglalja és tárgyalja a vonatkozó tudományos szakirodalmat, beleértve a más tudományos testületek (például az EFSA vagy a JECFA) által végzett értékelésekről szóló jelentéseket. A megjelent tudományos szakirodalomra való részletes hivatkozás esetén lehetőség szerint az „Általános elvek” rész 5. pontjában (az I.5. pontban) meghatározott valamennyi követelményt teljesíteni kell;

h) a maradékanyag-vizsgálatokban felhasznált vizsgált anyagok tételeinek minőségére vonatkozó információt tartalmaz. A megállapítások és a vizsgált anyagok és/vagy állatgyógyászati készítmények minősége közötti összefüggéseket fel kell tüntetni. Szükség esetén be kell mutatni a hatóanyagban jelen lévő szennyeződések kritikai értékelését, és tájékoztatást kell adni arról, hogy ezek mennyiben befolyásolhatják a farmakokinetikát, a metabolizmust, a maradékanyag-kinetikát és a maradékanyagok meghatározására szolgáló analitikai módszereket. Ki kell térni a maradékanyag-vizsgálatok során használt anyag és a forgalomba hozandó változat kiralitása, kémiai formája és szennyeződési profilja közötti bármilyen eltérés jelentőségére.

i) bemutatja, hogy a benyújtott vizsgálatok megfelelnek-e a helyes laboratóriumi gyakorlatnak;

j) az ügynökség iránymutatására és más iránymutatásokra hivatkozva kitér a vizsgálatok és dokumentációjuk tervezésével és elvégzésével kapcsolatos lehetséges hiányosságokra. Ki kell emelni az alkalmazandó iránymutatástól való minden eltérést, valamint be kell mutatni az eltérés hatását, és tudományos indoklással kell szolgálni;

k) észrevételeket tesz a kísérleti állatok vizsgálatokban való felhasználására és arra vonatkozóan, hogy a vizsgálatokat a 2010/63/EU irányelvnek megfelelően végezték-e el;

l) indokolja az egyes vizsgálatok kihagyását, és tárgyalja a további vizsgálatok követelményeit;

m) külön részt közöl a kockázatkezelési szempontokról, és ebben foglalkozik az alábbi II. mellékletben tárgyalt kérdésekkel, és megmagyarázza a javasolt maximális maradékanyag-határértékek kiszámítását.

III.2.3. A részletes és kritikai összefoglaló mellékletei a következőket tartalmazzák:

a) a hivatkozások felsorolása – az összes hivatkozás felsorolását nemzetközileg elfogadott szabványok szerint kell megadni. Maguknak a hivatkozásoknak szerepelniük kell az aktában;

b) táblázatba foglalt vizsgálati jelentések – közölni kell a részletes és kritikai összefoglalóhoz tartozó vizsgálati jelentések táblázatos összefoglalóit. Az aktában ezenkívül szerepelnie kell az összes vizsgálati jelentésnek.

III.3. **Metabolizmus és maradékanyag-kinetika a célfajokban**

III.3.1. Szükség van a metabolizmusra és a maradékanyagokra vonatkozó adatokra, hogy jellemezni lehessen az élelmiszerárukban jelen lévő maradékanyagokat, be lehessen mutatni a biztonságos szintre való csökkenésük időbeli lefolyását (általában az ADI alapján), és így lehetővé váljon a maximális maradékanyag-határértékek kiszámítása.

III.3.2. Az adatokat az összes maradékanyag kiürülését bemutató vizsgálat formájában kell közölni, amely számszerű adatokat ad a kiindulási készítményről és fő metabolitjairól a megfelelő élelmiszerárukban, valamint ezek koncentrációinak időbeli változásáról. Az összes maradékanyagról készült vizsgálatok általában radioaktív izotóppal megjelölt állatgyógyászati készítményeket használnak, bár megfelelő esetben radioaktív megjelölést nem használó vizsgálatokat is lehet közölni (például, ha az anyagról tudni lehet, hogy nem metabolizálódik). Gyakran egy különálló jelző maradékanyag kiürülését bemutató vizsgálatra is szükség van, amelyben nem megjelölt állatgyógyászati készítményt használnak, és azt követik nyomon, hogy a jelző maradékanyag idővel hogyan ürül ki a megfelelő élelmiszerárukból. Az összes maradékanyagra és a jelző maradékanyagra vonatkozó adatokat egyetlen, radioaktív izotópot használó vizsgálatban is meg lehet adni, amelyben megfelelően validált, nem radioaktív megjelöléssel dolgozó módszert is alkalmaznak a jelző maradékanyag kiürülésének nyomon követésére.

III.3.3. A vizsgált anyagnak reprezentatív koncentrációban kell tartalmaznia az aggodalomra okot adó anyagot. Ezt a javasolt termék esetében tervezett beadási módon kell beadni, a legnagyobb tervezett adagban és a leghosszabb tervezett kezelési ideig vagy annyi ideig, amennyire az ehető szövetekben az állandósult állapot eléréséhez szükség van. A vizsgálatokat a javasolt célpopulációkra nézve reprezentatív állatokon kell elvégezni.

III.3.4. A *VICH GL46: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a maradékanyagok mennyiségének meghatározását és jellegének azonosítását célzó metabolizmusvizsgálat* ([1]) szerinti iránymutatásnak megfelelően kell eljárni, hogy nyomon lehessen követni (számszerűsíteni), hogy az összes maradékanyag és ezek fő metabolitjai idővel hogyan ürülnek ki. Ezeket a vizsgálatokat rendes esetben radioaktív izotóppal megjelölt állatgyógyászati készítménnyel hajtják végre.

III.3.5. A *VICH GL49: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a maradékanyagok kiürülésével foglalkozó vizsgálatokban használt módszerek validálása* ([2]) szerinti útmutatást kell követni annak érdekében, hogy igazolni lehessen az analitikai módszer színvonalát, és elfogadható minőségű adatokhoz lehessen jutni a jelző maradékanyag kiürülésével kapcsolatban.

III.3.6. A méztermelő méheknél használni tervezett anyagok esetében a maradékanyagokkal foglalkozó vizsgálatokra vonatkozó egyedi, a *VICH GL56: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a méz esetében a maximális maradékanyag-határértékek és az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására irányuló vizsgálatok megtervezésére vonatkozó ajánlások* ([3]) szerinti iránymutatást kell követni.

III.3.7. Az összes maradékanyagra kiterjedő (rendszerint radioaktív izotóppal megjelölt állatgyógyászati készítménnyel végzett) vizsgálat az alábbiakról ad tájékoztatást:

a) a maradékanyagok kiürülésének időbeli menete a kezelt állatokból nyert élelmiszerárukból;

b) az érintett élelmiszerárukban lévő összes maradékanyag fő összetevőinek azonosítása;

c) a maradékanyag fő összetevői és az összes maradékanyag közötti mennyiségi összefüggések.

Ezeket az adatokat arra kell felhasználni, hogy mindegyik érintett élelmiszerárunál meghatározzák a jelző maradékanyagot, illetve a jelző és az összes maradékanyag közötti arányt.

([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* (VICH GL46: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a maradékanyagok mennyiségének meghatározását és jellegének azonosítását célzó metabolizmusvizsgálat) (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* (VICH GL49: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a maradékanyagok kiürülésével foglalkozó vizsgálatokban használt módszerek validálása) (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* (VICH GL56: Az élelmiszer-termelő állatoknál használt állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére irányuló vizsgálatok: a méz esetében a maximális maradékanyag-határértékek és az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására irányuló vizsgálatok megtervezésére vonatkozó ajánlások) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37).

III.3.8. Meg kell határozni egy alkalmas jelző maradékanyagot. A jelző maradékanyag lehet a kiindulási készítmény, annak bármely metabolitja vagy ezek bármilyen kombinációja. A jelző maradékanyag a következő tulajdonságokkal rendelkezik:

a) ismert összefüggés van közte és a vizsgált ehető szövetben/élelmiszeráruban lévő teljes maradékanyag-koncentráció között;

b) alkalmas arra, hogy a maradékanyagok vizsgált időpontban való jelenlétét mérő vizsgálatokhoz használják fel;

c) tartozik hozzá egy gyakorlatban használható analitikai módszer, amellyel a maximális maradékanyag-határértékek szintjén mérni lehet.

III.3.9. A jelző és az összes maradékanyag közötti arány azt mutatja be, hogy az egyes érintett élelmiszerárukban hogyan viszonyul a jelző maradékanyag az összes maradékanyaghoz. Ez az arány a különböző élelmiszerárukban eltérő lehet, és mivel időben is változhat, addig az időpontig kell megállapítani, ameddig az aggodalomra okot adó maradékanyagok szintje várhatóan az ADI alá csökken. A jelző és az összes maradékanyag közötti arányt a bevitel kiszámításához használják fel, hogy a jelző maradékanyagokra vonatkozó adatokból ki lehessen számítani az összes maradékanyagnak való potenciális fogyasztói kitettséget.

III.3.10. Az összes maradékanyag ehető szövetekből/élelmiszerárukból való kiürülésének nyomon követésével meg kell határozni azt az időpontot, amikorra az összes maradékanyag szintje az ADI (vagy az ADI felhasználható része) alá csökken. Mindegyik szövet/élelmiszeráru esetében úgy kell tekinteni, hogy a kiválasztott jelző maradékanyag ebben az időpontban mért koncentrációja az a kiindulópont, amelyből a maximális maradékanyag-határértéket meghatározzák.

III.3.11. A metabolizmusvizsgálatból származó információnak lehetővé kell tennie a célállatfajokban keletkező metabolitok összehasonlítását a laboratóriumi állatfajokban keletkezőkkel, hogy biztosítani lehessen, hogy azokat a fő maradékanyagokat, amelyeknek a fogyasztók ki lesznek téve (azaz a célfajokban keletkező fő metabolitokat), megfelelően vizsgálták a laboratóriumi állatokon végzett toxicitási vizsgálatok során.

III.3.12. Indokolni kell a meghatározott iránymutatástól való eltéréseket, és ismertetni kell a hatást.

III.4. **Monitoringadatok és expozíciós adatok (ha releváns)**

III.4.1. A farmakológiai hatóanyagra vonatkozó monitoring- vagy expozíciós adatokra nincs szükség. Ha azonban ezek rendelkezésre állnak, bizonyos esetekben hasznos kiegészítő információkkal szolgálhatnak, például az olyan anyagokról, amelyek a környezetben már jelen vannak (természetes úton vagy az állatgyógyászati vagy más ágazatokban való felhasználás folytán). Az ilyen adatok hasznosnak bizonyulhatnak az olyan háttérszintek meghatározásához, amelyeknek a fogyasztók már ki vannak téve. Ha vannak ilyen – akár a hivatalos maradékanyag-ellenőrző testületek közzétett eredményeiből, akár tudományos vagy más kutatásból származó – adatok, ezeket közölni kell.

III.5. **A maradékanyag-kimutatás analitikai módszere**

III.5.1. A jelző maradékanyag számszerűsítésére használt analitikai módszer validálási jelentését közölni kell a maradékanyagok vizsgálatában. A validálásnak azt kell bizonyítania, hogy az analitikai módszer megfelel az adott teljesítményjellemzőkre vonatkozó kritériumoknak. Az analitikai módszerek validálására vonatkozóan a VICH GL49-ben adott egyedi iránymutatást kell követni.

III.5.2. Az analitikai módszereket legalább azoknak az élelmiszeráruknak és fajoknak az esetében meg kell adni, amelyeknél szükség van a maximális maradékanyag-határértékre.

III.5.3. Meg kell erősíteni az előírások meglétét, és közölni kell a kapcsolattartási adatokat, hogy szükség esetén lehetővé váljon az információcsere az uniós és nemzeti referencialaboratórium munkatársainak képviselői és a vállalat között.

III.5.4. A fenti követelményektől való eltérést mindig meg kell indokolni, és tárgyalni kell a hatását.

III.5.5. Az analitikai módszer esetében értékelni kell, hogy megfelel-e a VICH GL49 iránymutatásainak és a fentiekben felvetett további pontoknak. Az ügynökség ezenfelül konzultál az adott szertípus maradékanyagainak felügyeletéért felelős európai referencialaboratóriummal a rendelkezésre álló módszerek és validálási adatok megfelelőségéről.

III.5.6. Az ügynökség véleményét követően a validálási adatokat más uniós és nemzeti referencialaboratóriumokkal is meg lehet osztani, hogy segítsék az említett hatóságokat a megfelelő módszerek kidolgozásában.

III.6. **Az ipari élelmiszer-feldolgozásban használt mikroorganizmusokra gyakorolt esetleges hatások**

III.6.1. A maradékanyagok értékelésének tartalmaznia kell a mikrobiológiailag aktív maradékanyagok által az ipari élelmiszer-feldolgozásban használt mikroorganizmusokra gyakorolt esetleges hatások felmérését, különös tekintettel a tejtermékek gyártására.

III.6.2. Az adatokat a starterkultúrákra hatással nem lévő maradékanyag-koncentráció megállapítására kell felhasználni. Ezt figyelembe kell venni a maximális maradékanyag-határértékek levezetésekor, hogy a megfelelő élelmiszerárukban (pl. a tejben) jelen lévő maradékanyagok ne legyenek olyan mértékben jelen, amely hatással lenne a tejipari starterkultúrákra.

III.6.3. Az elvégzendő vizsgálatoknak be kell tartaniuk az ügynökség által az antimikrobás szerek starterkultúrákra gyakorolt hatásának értékeléséhez adott iránymutatást ([1]).

III.6.4. Az elfogadott iránymutatástól való eltérést mindig meg kell indokolni, és ismertetni kell a hatást.

III.6.5. Ha az ipari élelmiszer-feldolgozásban használt mikroorganizmusokat nem tesztelték, az ilyen adatok hiányára vonatkozóan tudományos indoklást kell adni, és tárgyalni kell e hiány hatását.

III.7. **Más uniós vagy nemzetközi tudományos testületek megállapításai**

III.7.1. Ha az anyag releváns maradékanyag-értékeléseit valamely más uniós vagy nemzetközi tudományos testület, köztük az EFSA, az ECHA, a JECFA és a JMPR már elvégezte, ezt a levont következtetésekkel együtt be kell mutatni.

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

II. MELLÉKLET

A 470/2009/EK rendelet 7. cikkében említett kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elvek

I. MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG-HATÁRÉRTÉK KIDOLGOZÁSA

I.1. A számszerű maximális maradékanyag-határértékek kiszámítása

I.1.1. Ha ezzel a rendelettel összhangban helyénvalónak tekinthető a számszerű maximális maradékanyag-határértékek megállapítása, az alább felsorolt ehető szövetekre nézve rutinszerűen ajánlott a maximális maradékanyag-határértékek megállapítása:

a) emlősök, a sertés kivételével: izom, zsír, máj és vese;

b) sertés és baromfi: izom, zsír és bőr természetes arányban, máj és vese;

c) uszonyos halak: izom és bőr természetes arányban;

d) ha az anyagot tejtermelő, tojástermelő vagy méztermelő fajoknál való felhasználásra javasolják, lehetőség szerint a tejre, a tojásra és/vagy a mézre nézve kell maximális maradékanyag-határértéket ajánlani. A szövetekhez hasonlóan a tej, a tojás és a méz esetében javasolt maximális maradékanyag-határértéknek is a maradékanyag említett árukból való kiürülési profilját bemutató adatokon kell alapulnia. Ha ilyen adatok nem állnak rendelkezésre, szükségesnek tűnhet az ADI egy fel nem használt részének fenntartása az ezekre az árukra vonatkozó maximális maradékanyag-határérték jövőbeni megállapításához (II.5. szakasz).

I.1.2. A maximális maradékanyag-határértékek meghatározásakor mérlegelni kell a következőket:

a) az ADI (vagy adott esetben egy hasonló határérték) – a maximális maradékanyag-határértékek ajánlott szintjének olyannak kell lennie, hogy az aggodalomra okot adó maradékanyagoknak való fogyasztói kitettség biztosan az ADI alatt maradjon;

b) a javasolt jelző maradékanyag;

c) a jelző maradékanyag aránya az összes maradékanyaghoz képest;

d) a maradékanyagok eloszlása az ehető szövetekben – a különböző ehető szövetek esetében javasolt egyéni maximális maradékanyag-határértéknek tükröznie kell a maradékanyagok eloszlását ezekben a szövetekben. Olyan esetekben, amikor a maradékanyagok egy szövetben gyorsan az analitikai módszer mennyiségi meghatározási határértéke (egy analitban mérhető legkisebb tartalom, amely felett az analit meghatározását az előírt szintű pontossággal lehet végezni) alá csökkennek, nem lehet olyan maximális maradékanyag-határértéket megállapítani, amely tükrözi a maradékanyagok szövetekben való eloszlását. Ekkor a maximális maradékanyag-határértéket a mennyiségi meghatározási határ kétszeresében kell megállapítani, hogy a maximális maradékanyag-határérték használható legyen a maradékanyagok felügyelete során. A maradékanyag nyomon követésének céljára kiválasztott szövetnek lehetőség szerint olyannak kell lennie, amelyhez a maximális maradékanyag-határértéket a maradékanyag szövetekben való eloszlásának figyelembevételével határozták meg;

e) a fogyasztó maradékanyagoknak való általános expozíciója – igazolni kell, hogy ez alatta marad az ADI-nak, a kiürülési vizsgálatokban mért maradékanyag-szintek alapján és a standard élelmiszerkosarat alapul véve (lásd alább).

I.1.3. A maximális maradékanyag-határértékek levezetésekor feltételezni kell, hogy a fogyasztó mindennap az állati eredetű termékekből álló standard élelmiszerkosár tartalmát fogyasztja. A fogyasztók biztonságát úgy kell biztosítani, hogy a standard élelmiszerkosárban megtalálható maradékanyagok teljes mennyiségét az ADI alatti szinten tartják.

A standard élelmiszerkosár az alábbi táblázatban szereplő élelmiszerárukból a következő mennyiségeket tartalmazza:

Emlősök		Baromfi		Halak		Méh	
Izom	0,300 kg	Izom	0,300 kg	Természetes arányban jelen lévő izom és bőr	0,300 kg	Méz	0,020 kg
Zsír	0,050 kg [1]	Zsír és bőr természetes arányban	0,090 kg				

Emlősök		Baromfi		Halak		Méh	
Máj	0,100 kg	Máj	0,100 kg				
Vese	0,050 kg	Vese	0,010 kg				
Tej	1,500 kg	Tojás	0,100 kg				

([1]) Zsír és bőr természetes arányban sertések esetében

I.1.4. A maradékanyag kiürülésére vonatkozó adatok felhasználásával ki kell számolni a standard élelmiszerkosár teljes maradékanyag-terhelését a maradékanyag-kiürülési görbén elhelyezkedő egyes időpontokban megfigyelt maradékanyag-szintek alapján, hogy meg lehessen állapítani azt az időpontot, amikor a teljes maradékanyag-terhelés az ADI alá csökken. Ha az egész ADI rendelkezésre áll, akkor ezeket a – megfelelő esetben felfelé kerekített (általában a legközelebbi 50 μg/kg-ra a szövetek esetében) – maradékanyag-értékeket potenciális maximális maradékanyag-határértékeknek kell tekinteni. Figyelembe kell venni a II. szakasz 1–7. pontjában felsorolt tényezőket is, és adott esetben (ha például az ADI egészénél kevesebb áll rendelkezésre) a maradékanyag-kiürülési görbén egy ennél későbbi időpontot kell felhasználni olyan pontként, amelyből a maximális maradékanyag-határértékeket levezetik.

I.1.5. A maximális maradékanyag-határérték levezetését követően ki kell számítani a maradékanyagok elméleti maximális napi bevitelét (TMDI) a standard élelmiszerkosár felhasználásával, azt feltételezve, hogy a maradékanyagok minden élelmiszeráruban a javasolt maximális maradékanyag-határérték szintjén vannak jelen. A TMDI kiszámítása az összes szövetben lévő maradékanyagoknak való expozíció összeadásával történik, az alábbi számítás szerint:

Az ehető szövetre vagy termékre jutó mennyiség = (a szövetre vagy termékre nézve javasolt maximális maradékanyag-határérték x (szorozva) a szövet vagy termék napi fogyasztásával)/(osztva) a jelző maradékanyagnak a szövetben vagy termékben lévő összes maradékanyaghoz mért arányával.

I.2. **A „Nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre” besorolás**

I.2.1. A „Nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre” besorolást olyan esetekben lehet felajánlani, amikor egyértelmű, hogy a fogyasztó védelméhez nincs szükség számszerű maximális maradékanyag-határérték megállapítására. A maradékanyagoknak való fogyasztói expozíciónak mindig biztonságos szinten (az ADI vagy hasonló határérték alatt) kell maradnia ahhoz, hogy „Nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre” besorolást lehessen ajánlani.

I.2.2. Egy anyagot akkor lehet a „Nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre” besorolásra jelölt anyagnak tekinteni, ha az alábbi kritériumok közül egynek vagy többnek megfelel. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy e kritériumok közül egynek vagy többnek a teljesítéséből még nem következik, hogy automatikusan fel kellene ajánlani a „Nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre” besorolást. A következtetések levonása előtt minden egyes anyag esetében teljeskörűen értékelni kell az alábbi sajátosságokat:

a) endogén eredetű anyagok, különösen ha a maradékanyagoknak való expozíció csak csekély hatással van az anyagnak való összesített expozícióra;

b) olyan anyagok, amelyek alapvető tápanyagok, vagy az emberek és állatok étrendjének szokásos összetevői;

c) olyan anyagok, amelyeknél nem figyeltek meg biológiailag relevánsnak tekinthető farmakológiai aktivitást;

d) olyan anyagok, amelyek toxicitása a szájon át történő expozíciót követően bizonyítottan alacsony;

e) olyan anyagok, amelyek az emésztőrendszerből vagy a helyi alkalmazás helyéről (pl. bőr vagy szem) nem, vagy rosszul szívódnak fel;

f) olyan anyagok, amelyek gyorsan és nagymértékben méregtelenítődnek vagy kiválasztódnak;

g) olyan anyagok, amelyek bizonyítottan nem eredményeznek kimutatható maradékanyagot a kezelt állatokból származó élelmiszerekben.

I.2.3. Egyes esetekben a „Nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre” ajánláshoz hozzátartozhat az anyag felhasználási módjára vonatkozó korlátozás (például a „csak külsőleges alkalmazásra” korlátozást lehet ajánlani olyan esetekben, amikor egyértelmű, hogy a külsőleges alkalmazást követően nem keletkezik aggodalomra okot adó maradékanyag, de az anyag más beadási módját követően nem zárható ki az ártalmas maradékanyagok lehetősége).

II. ALTERNATÍV ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK RENDELKEZÉSRE ÁLLÁSA ÉS EGYÉB INDOKOLT TÉNYEZŐK

II.1. **Alternatív állatgyógyászati készítmények rendelkezésre állása**

Az, hogy az anyagra szükség van a célállatok szükségtelen szenvedéseinek elkerülése vagy az őket kezelők biztonságának garantálása érdekében, releváns szempont lehet olyan esetekben, amikor a kezelésnek nincs a gyakorlatban alkalmazható alternatívája. Ezek a szempontok indokolhatják egy csökkentett adatcsomag elfogadását, az ügynökség „*Iránymutatás a minor állatfajoknak és alkalmazásoknak szánt/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, biztonsági és maradékanyagokkal kapcsolatos adatszolgáltatási követelményekről*” ([1]) című iránymutatásában adott ajánlásoknak megfelelően. Ezeket a tényezőket abban az összefüggésben is figyelembe lehet venni, hogy a maximális maradékanyag-határértékeket olyan szinten kell meghatározni, amely lehetővé teszi a gyakorlatban érvényesíthető élelmezés-egészségügyi várakozási idővel rendelkező termék kifejlesztését, ahogyan azt a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv ([2]) meghatározza.

II.2. **Az élelmiszer- és takarmánytermékek előállításának technológiai szempontjai**

II.2.1. Megfelelő esetben figyelembe kell venni azt a lehetőséget, hogy a mikrobiológiailag aktív maradékanyagok hatással vannak az ipari élelmiszer-feldolgozásban használt mikroorganizmusokra, különös tekintettel a tejtermékek gyártására.

II.2.2. Az e kérdés kezelése érdekében figyelembe veendő tesztelésről részletesen az I. melléklet III.6. pontja ad tájékoztatást.

II.2.3. Az ajánlott maximális maradékanyag-határértékeket olyan szinten kell megállapítani, amely biztosítja, hogy az élelmiszer-feldolgozást ne érje kedvezőtlen hatás (pl. tejipari starterkultúrák).

II.3. **Az ellenőrzések megvalósíthatósága**

II.3.1. Néhány anyag esetében, amelyeknél a számszerű maximális maradékanyag-határértékek meghatározása a gyakorlatban nem kivitelezhető (pl. az állati termékekben természetesen előforduló anyagoknál), a maradékanyag-ellenőrzés elvégzésének megvalósíthatóságát eseti alapon kell mérlegelni. Ezt a fogyasztót fenyegető potenciális veszély figyelembevétele alapján kell meghatározni.

II.3.2. Olyan esetekben, amikor a maradékanyagoknak az ajánlott maximális maradékanyag-határértékre való kiürüléséhez szükséges idő egy (vagy több) szövettípusnál hosszabb lehet, mint másoknál, ajánlott, hogy – amennyiben a teljes hasított test rendelkezésre áll – a maradékanyagok nyomon követésére kiválasztott szövetek azok legyenek, amelyekben a maradékanyagoknak a maximális maradékanyag-határérték szintjére való kiürülése a leglassúbb, mivel a maximális maradékanyag-határértéknek való megfelelés e szövet esetében azt fogja jelezni, hogy más szövetek is eleget tesznek a határértéknek. Ez különösen valószínű azokban az esetekben, amikor a maradékanyagok szintjét egy vagy több szövetben minden időpontban alacsonynak találják, ebből következően az ajánlott maximális maradékanyag-határértékek e szövet(ek) esetében az analitikai módszer mennyiségi meghatározási határértékén alapulnak.

II.4. **Az anyagok állatgyógyászati készítményekben való használatának és alkalmazásának feltételei, az állatgyógyászati készítmények és a biocid termékek felhasználására vonatkozó bevált gyakorlatok, a visszaélés vagy tiltott felhasználás valószínűsége, valamint egyéb lényeges tényezők**

II.4.1. A tejet vagy tojást termelő fajoknál való használatra javasolt anyagok esetében mérlegelni kell az ezekre az árukra vonatkozó maximális maradékanyag-határértékek ajánlásának lehetőségét. Ha biztonsági okokból nem lehet a tejre vagy tojásra vonatkozó maximális maradékanyag-határértékekre vonatkozó ajánlást tenni, ki kell jelenteni, hogy az anyag használata az emberi fogyasztásra szánt tejet vagy tojást nem termelő állatokra korlátozódik.

II.4.2. Megfelelő esetben mérlegelni kell az anyag felhasználására vonatkozó korlátozás ajánlását. Ha például a maradékanyagokról megadott adatok csak az anyag külsőleges alkalmazására vonatkoznak, és felmerül az az aggodalom, hogy az állati eredetű élelmiszerekben lényegesen magasabbak lennének a maradékanyag-szintek, ha az anyagot más módon alkalmaznák, akkor mérlegelni kell azt az ajánlást, hogy az anyag felhasználása a külsőleges felhasználásra korlátozódjon.

II.4.3. Ha a maximális maradékanyag-határértékek megállapítása növelheti az anyagokkal való visszaélésnek vagy azok tiltott felhasználásának valószínűségét (például a növekedésserkentőként való felhasználás kapcsán), ezt világosan ki kell jelenteni. Hasonlóképpen, ha a maximális maradékanyag-határértékek megállapítása erősítheti a helyes gyakorlatot, és határt szabhat a visszaélésnek vagy a tiltott felhasználásnak, ezt is jelezni kell.

([1]) *Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market* (A minor állatfajoknak és alkalmazásoknak szánt/korlátozott piacra szánt állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, biztonsági és maradékanyagokkal kapcsolatos adatszolgáltatási követelmények) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38).

([2]) Az Európai Parlament és a Tanács 2001/82/EK irányelve (2001. november 6.) az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 1. o.).

II.4.4. Eseti alapon más tényezőket is figyelembe lehet venni, ha a bizonyítékok azt jelzik, hogy a farmakológiai hatóanyag felhasználásával kapcsolatban valamilyen konkrét, érdemi aggály merül fel. Általános elv, hogy a maximális maradékanyag-határérték vizsgálatakor nem veszik figyelembe az élelmiszer-feldolgozás (különösen a főzés) maradékanyagokra gyakorolt hatását. Ha azonban a rendelkezésre álló adatok azt jelzik, hogy az élelmiszer-feldolgozás várhatóan emeli az aggodalomra okot adó maradékanyagok szintjét, mérlegelni kell a fogyasztók egészségére gyakorolt lehetséges hatást.

II.5. **Az ADI fel nem használt részének szükségessége**

II.5.1. Mivel teljes bizonyossággal nem lehet megjósolni egy anyag más fajoknál való jövőbeni felhasználását, és tekintettel az állatgyógyászati készítmények növekvő hozzáférhetőségére, általános elvként úgy kell tekinteni, hogy amennyiben nem javasolnak maximális maradékanyag-határértéket a standard élelmiszerkosárban szereplő összes élelmiszerárura nézve, az ADI egy megfelelő részének felhasználatlanul kell maradnia.

II.5.2. A maximális maradékanyag-határérték alkalmazásának középpontjában általában a szövetek állnak, azonban a tejben, a tojásban és a mézben való potenciális jövőbeni felhasználást is mérlegelni kell. Általában véve az ADI egy részét fenn kell tartani a jövőbeni felhasználások részére, és csak kivételes esetekben lehet elfogadni olyan maximális maradékanyag-határértékeket, amelyek az ADI egészét kihasználják.

II.5.3. Annak mérlegelése során, hogy szükség van-e az ADI fel nem használt részének fenntartására, több anyagspecifikus szempontot kell figyelembe venni, köztük a következőket:

a) az anyag más fajoknál való felhasználhatóságának valószínűségére vonatkozó információ (pl. az eredeti fajokra érvényes javallat, a hatásmechanizmus, az anyag ismert toxicitása a különböző fajoknál);

b) fizikai-kémiai és farmakokinetikai adatok, amelyek jelezhetik az anyag tejben, tojásban vagy mézben való valószínűsíthető eloszlását;

c) hogy az anyag tervezett felhasználása az ADI szinte egészét kimerítő maximális maradékanyag-határértéket tesz-e szükségessé, és vannak-e olyan különleges szempontok (pl. elérhetőségi aggályok), amelyek indokolnák az anyag jövőbeni fejlesztési lehetőségeit behatároló maximális maradékanyag-határérték ajánlását;

d) az anyag állatgyógyászattól eltérő területeken való meglévő felhasználásainak mérlegelése és az ilyen felhasználásokból eredő esetleges fogyasztói expozíció (a II.6. pontban jelzettek szerint).

II.6. **Más forrásokból származó expozíció (a kettős felhasználású anyagoknak való kombinált expozíció)**

II.6.1. Annak érdekében, hogy az anyagnak való fogyasztói expozíció valamennyi forrását biztosan figyelembe vegyék, meg kell vizsgálni az anyag összes ismert felhasználását, és fel kell becsülni az ilyen felhasználásokból eredő fogyasztói expozíciót. A maximális maradékanyag-határértékek javasolt szintjét úgy kell megállapítani, hogy az összes forrásból elfogyasztott maradékanyagok teljes várható mennyisége ne haladja meg az ADI-t.

II.6.2. A növényvédő szerként is használt anyagok esetében az ADI állatgyógyászati használatra fenntartható részéhez az általános irányadó számérték az ADI 45 %-a.

II.6.3. Ha a növényvédő szer meglévő engedélyezése lehetővé teszi, és a növényvédelmi felhasználásból eredő bevitelről elegendő adat áll rendelkezésre, nagyobb hányadot is el lehet különíteni az állatgyógyászati felhasználásra, anélkül azonban, hogy az ADI-t túllépnék. Az ADI rendelkezésre álló részének meghatározásához számításba kell venni a növényvédő szer tekintetében jóváhagyott maximális maradékanyag-határértéket.

II.6.4. Mivel az ehető szövetekre vonatkozó maximális maradékanyag-határértékek megállapításához használt módszer a növényvédő szerek esetében eltér az állatgyógyászati felhasználásban alkalmazottól, a különböző módszerekkel becsült expozíciós kockázatok kombinálásakor körültekintően kell eljárni.

II.6.5. Az állattenyésztésben biocid termékként használt kettős felhasználású anyagok esetében a CVMP-nek a biocid termékek kockázatjellemzéséről és az ezekre vonatkozó maximális maradékanyag-határértékek (MRL) értékeléséről szóló iránymutatását ([1]) kell követni.

II.6.6. Ami a takarmány-adalékanyagokat illeti, a takarmány-adalékanyagok európai uniós regisztere felvilágosítást ad arról, hogy az anyag esetében engedélyezték-e az állati takarmányokban való felhasználást. Ilyen anyagok értékelésekor ki kell kérni az EFSA véleményét.

([1]) *Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides* (A biocid termékek kockázatjellemzése és az ezekre vonatkozó maximális maradékanyag-határértékek (MRL) értékelése) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)

II.7. **Maradékanyagok a befecskendezés helyén**

II.7.1. Az izomra vonatkozó maximális maradékanyag-határértéket a maradékanyagnak a befecskendezéstől eltérő helyen megfigyelt szintjében kell meghatározni, mivel a fogyasztók jellemzően nem a befecskendezés helyéről származó izmot fogyasztják, és csak ritkán fogyasztják a befecskendezés helyéről vett izmot.

II.7.2. Az olyan befecskendezhető anyagok esetében, amelyeknél a maradékanyagoknak a befecskendezés helyéről való kiürülése az izomra vonatkozó maximális maradékanyag-határértékhez képest az élelmezés-egészségügyi várakozási idő (tilalom) meghosszabbodásához vezetne, az ügynökség külön megállapítja a befecskendezés helyén mért maradékanyag referenciaértékét (ISRRV) is. Az ISRRV értékét olyan szinten kell megállapítani, amely biztosítja, hogy a valószínűsíthető élelmezés-egészségügyi várakozási idő után a befecskendezés helyéről vett 300 g mennyiségű izmot tartalmazó standard élelmiszerkosár maradékanyag-tartalma az ADI alatt maradjon.

II.7.3. Az ISRRV-t nem teszik közzé a 37/2010/EK rendelet mellékletében; ez az érték csak az európai nyilvános MRL-értékelési jelentésben (EPMAR) érhető el, és az állatgyógyászati termékre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő levezetéséhez használják.

III. AZ MRL-EK LEHETSÉGES EXTRAPOLÁCIÓJÁVAL KAPCSOLATOS MEGFONTOLÁSOK

III.1. A maximális maradékanyag-határértékek extrapolálását az (EU) 2017/880 európai bizottsági rendeletben ([1]) meghatározott követelményeknek megfelelően kell mérlegelni.

III.2. Az extrapolációs szempontokkal kapcsolatban esetleg hasznosnak bizonyuló adatokat az akta részeként be kell nyújtani, amennyiben rendelkezésre állnak.

([1]) Az Európai Bizottság (EU) 2017/880 rendelete (2017. május 23.) az egy adott élelmiszerben található farmakológiai hatóanyagra megállapított legmagasabb maradékanyag-határértéknek az ugyanabból a fajból előállított más élelmiszer tekintetében, illetve az egy vagy több fajban található farmakológiai hatóanyagra megállapított legmagasabb maradékanyag-határértéknek a más fajok tekintetében történő alkalmazására vonatkozó, a 470/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendelettel összhangban lévő szabályok meghatározásáról (HL L 135., 2017.5.24., 1. o.).