

**REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) 2018/782****2019/EES/25/23****frá 29. maí 2018****um að koma á aðferðafræðilegum meginreglum fyrir áhættumat og tilmæli um áhættustjórnun sem um getur í reglugerð (EB) nr. 470/2009 (\*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 <sup>(1)</sup>, einkum a-lið 2. mgr. 13. gr.,*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

- 1) Í reglugerð (EB) nr. 470/2009 er kveðið á um, að frátöldum tilvikum sem falla undir málsmeðferð Alþjóða-matvælaáskrárinnar, að öll lyfjafræðilega virk efni, sem ætluð eru til notkunar innan Sambandsins í dýralyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manndis, skuli heyra undir álit Lyfjastofnunar Evrópu um hámarksgildi leifa fyrir lyfjafræðilega virk efni sem eru notuð eða ætluð til notkunar í dýralyf. Álit Lyfjastofnunar Evrópu ætti að samanstanda af vísindalegu áhættumati og tilmælum um áhættustjórnun.
- 2) Með reglugerð (EB) nr. 470/2009 er framkvæmdastjórninni veitt vald til að samþykka ráðstafanir til að fastsetja aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir áhættumat og tilmæli um áhættustjórnun í tengslum við ákvörðun hámarksgilda leifa fyrir lyfjafræðilega virk efni.
- 3) Til að veita réttarvissu, skýrleika og fyrirsjáanleika að því er varðar ferlið við fastsetningu hámarksgilda leifa þykir rétt að í þessari reglugerð sé kveðið á um þær viðmiðanir sem Lyfjastofnun Evrópu skal nota til að meta umsóknirnar.
- 4) Aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir áhættumatið og tilmælin um áhættustjórnun ættu að miðast við að tryggja öfluga heilsuvernd manna jafnframt því að tryggja að skortur á viðeigandi dýralyfjum hafi ekki neikvæð áhrif á heilbrigði manna og dýra og velferð dýra.
- 5) Að teknu tilliti til krafanna sem settar eru fram í 6. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009 ætti í þessari reglugerð að mæla fyrir um nákvæmar reglur um aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir þann hluta álits Lyfjastofnunar Evrópu sem er um vísindalega áhættumatið.
- 6) Að teknu tilliti til krafanna sem settar eru fram í 7. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009 ætti í þessari reglugerð að mæla fyrir um nákvæmar reglur um aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir þann hluta álits Lyfjastofnunar Evrópu sem er um tilmælin um áhættustjórnun. Í tilmælunum um áhættustjórnun ber Lyfjastofnun Evrópu einnig að íhuga hvort staðgönguefni séu tiltæk og aðra lögmæta þætti, s.s. tæknilegu þættina sem varða matvæla- og fóðurframleiðslu eða möguleika varðandi eftirlit. Því þykir rétt að mæla fyrir um reglur um þá kröfu.
- 7) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um dýralyf.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

*1. gr.***Efni**

1. Í þessari reglugerð eru settar fram aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir vísindalega áhættumatið og tilmælin um áhættustjórnun, sem um getur í 6. og 7. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009, sem Lyfjastofnun Evrópu skal beita þegar hún undirbýr álit sitt á leyfilegum hámarksgildum leifa fyrir lyfjafræðilega virk efni í matvælum úr dýraríkinu samkvæmt þeirri reglugerð.

(\*) Þessi ESB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 132, 30.5.2018, bls. 5. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 236/2018 frá 5. desember 2018 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn (bíður birtingar).

(1) Stjtið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11.

2. Aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir vísindalega áhættumatið eru settar fram í I. viðauka.
3. Aðferðafræðilegu meginreglurnar fyrir tilmælin um áhættustjórnun eru settar fram í II. viðauka.

2. gr.

#### Skilgreiningar

Auk skilgreininganna sem settar eru fram í reglugerð (EB) nr. 470/2009 er merking eftirfarandi hugtaka í þessari reglugerð sem hér segir:

- „helstu umbrotsefni“: umbrotsefni sem eru  $\geq 100$   $\mu\text{g/kg}$  eða  $\geq 10\%$  af heildarleifum í sýni sem tekið er úr markdýrategundunum í rannsókninni á umbroti,
- „leifamerki“: leif með styrk sem hefur þekkt vensl við heildarstyrk leifa í ætum vef,
- „mjólkursýruvaki“: tilbúnar ræktanir örvera sem notaðar eru við framleiðslu á mjólkurafurðum, þ.m.t. smjöri, osti, jógúrt og sýrðri mjólk.

3. gr.

#### Gildistaka

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 29. maí 2018.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,*

Jean-Claude JUNCKER

*forseti.*

## I. VIÐAUKI

**Aðferðafræðilegar meginreglur fyrir vísindalega áhættumatid sem um getur í 6. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009**

## I. ALMENNAR MEGINREGLUR

- I.1. Öryggis- og leifaprófanir til ákvörðunar á hámarksgildi leifa skulu framkvæmdar í samræmi við þau ákvæði er varða góðar starfsvenjur við rannsóknir eins og mælt er fyrir um í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB. <sup>(1)</sup>

Ef gögn eru fyrirbyggjandi sem er ekki aflað samkvæmt góðum starfsvenjum við rannsóknir skal fjallað um möguleg áhrif þess.

- I.2. Notkun á tilraunadýrum í öryggis- og leifaprófunum skal uppfylla ákvæði tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB <sup>(2)</sup>.

- I.3. Í gögnum sem lögð eru fram í tengslum við öryggis- og leifaprófanir skal koma fram heiti rannsóknarstofunnar þar sem verið var unnið og skulu þau vera undirrituð og dagsett. Ekki skal samþykkja neinar samantektir á rannsóknnum sem gild gögn ef óunnu gögnin fylgja þeim ekki.

Hönnun, aðferðir og framkvæmd rannsókna, nafn og menntun og hæfi rannsakandans, staður og tímabilið þegar rannsóknin var framkvæmd, skal koma skýrt fram í prófunarskýrslunum. Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær og skal rannsokandinn sýna fram á gildi þeirra. Skýring skal fylgja öllum skammstöfunum og kóðum, hvort sem þau eru alþjóðlega viðurkennd eða ekki.

- I.4. Allar framkomnar niðurstöður úr rannsóknnum sem lagðar eru fram skulu, eftir atvikum, metnar með viðeigandi tölfræðiaðferð og teknar til umfjöllunar í samhengi við aðrar fyrirbyggjandi rannsóknir. Niðurstöður úr öllum rannsóknnum skulu lagðar fram á formi sem auðveldar rýni á þeim.

- I.5. Í prófunarskýrslunum skulu koma fram eftirfarandi upplýsingar (eftir atvikum):

- a) efnafræðileg samngreining á lyfjafræðilega virka prófunarefni, þ.m.t. hlutfall hverfna og handhverfna, ef við á,
- b) hreinleiki prófunarefnisins,
- c) samsetning lyfsins sem er gefið og aðferð við tilreiðslu skammta,
- d) stöðugleiki, þ.m.t. stöðugleiki í burðarefni og fóðri ef gefið með þeim hætti,
- e) tilhögun skammtagjafar (skammtur (gefinn upp í mg/kg líkamsþyngdar), tíðni skammtagjafar og tímalengd meðferðar),
- f) þegar prófunarefnið er gefið með öðrum hætti en í fóðri eða drykkjarvatni: eiginleikar burðarefnisins, þ.m.t. eiturefnafræðilegir eiginleikar,
- g) tegundir, stofn og uppruni prófunardýra sem eru notuð, notkun á dýrum sem eru laus við tiltekna sjúkdómsvalda, kyn dýranna sem fá skammta, aldur dýranna í upphafi skammtagjafarinnar, fjöldi dýra sem fá skammta,
- h) skammtastærð, íkomuleið og tíðni gjafar (með skammti í mg/kg líkamsþyngdar á dag), prófunartímabil, mæliþættir sem notaðir eru, tíðni athugana, skilyrði í búfjárrækt, þ.m.t. umhverfisaðstæður, neysla fóðurs og vatns (einkum varðandi lyf sem gefin eru með drykkjarvatni og/eða fóðri),
- i) tímamarkar sýnatöku,
- j) lýsing á eitrunareinkennum með upplýsingum um hvenær þau koma fram, hversu alvarleg þau eru og hve lengi þau vara (fyrir öryggisprófanir), eftir því sem við á,

<sup>(1)</sup> Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/10/EB frá 11. febrúar 2004 um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnáskilum um beitingu meginreglna varðandi góðar starfsvenjur við rannsóknir og sannprófun á beitingu þeirra vegna prófana á íðefnum (Stjttíð. ESB L 50 20.2.2004, bls. 44).

<sup>(2)</sup> Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB frá 22. september 2010 um vernd dýra sem eru notuð í vísindaskyni (Stjttíð. ESB L 276, 20.10.2010, bls. 33).

- k) niðurstöður úr klínískum athugunum, stórsærri krufningu, vefjameinafræði og öllum öðrum breytum sem rannsakaðar eru (fyrir öryggisprófanir), eftir því sem við á,
  - l) eftir því sem við á, mat á mörkum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) eða lægstu mörkum um merkjanleg, skaðleg áhrif (LOAEL) eða neðri mörk viðmiðunarskammts (BMDL) (fyrir öryggisprófanir),
  - m) þyngd dýranna sem fá skammta,
  - n) mjólkur- og eggjaframleiðsla (ef við á),
  - o) eðlisvirkni og hreinleiki geislamerktra efna (fyrir leifaprófanir),
  - p) sýnataka, fjöldi sýna og geymsla á þeim,
  - q) greiningaraðferðir: tæmandi lýsing á aðferðinni, þ.m.t. tilreiðslu greiningarsýna, tækjabúnaði og gögnum leiddum af stöðlum, samanburðarvef, styrktum vef og vef sem inniheldur leifar; leggja skal fram gögn um fullgildingu á greiningaraðferðunum, þ.m.t. greiningarmörk, magngreiningarmörk, línuleika innan viðkomandi styrksviðs og við það, stöðugleika, nákvæmni, samkvæmni og næmis fyrir truflunum,
  - r) óunnin gögn úr öllum niðurstöðum úr prófunum, þ.m.t. úr greiningaraðferðinni sem notuð er til að ákvarða leifarnar í ætum vef eða afurðum, reiknaðferðir.
- I.6. Líffræðileg efni önnur en þau sem eru tilgreind í a-lið 2. mgr. 1. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 <sup>(1)</sup> skulu:
- a) falla undir hefðbundin hámarksgildi leifa ef líffræðilega efnið líkist íðefni að því leyti að hægt væri að framleiða það með efnasmíði og gefur þannig tilefni til svipaðra athugunarefna og íðefni og búast má við að það skilji eftir leifar á sama hátt og efni (t.d. frumuboðar og hormón),
  - b) metin í hverju tilviki fyrir sig ef líffræðilega efnið er ólíkt íðefni að því leyti að það er flóknara en lyfjafraðilega virk efni sem eru framleidd með efnasmíði og geta þannig innihaldið margar tegundir íðefna með leifar sem eru aðallega frumur, amínósýrur, lípíð, kolvetni, kjarnsýrur og niðurbrotsefni þeirra.
- I.7. Að því er varðar líffræðileg efni sem eru ólík íðefnum skal krafist skýrslu með lýsingu á vísindalega grundvellingnum fyrir beiðninni um hvort þörf sé á fullu mati á hámarksgildum leifa eða ekki, sem og eftirfarandi upplýsingum:
- a) eðli líffræðilega efnisins (t.d. frumur, vefur, lifandi eða aflífaðar lífverur) og samanburður við svipuð líffræðileg efni sem vitað er að neytendur eru reglulega útsettir fyrir,
  - b) lýsing á verkunarmátanum sem er undirliggjandi lækningaverkun efnisins og, ef við á, upplýsingar um styrk þess,
  - c) afdrif efnisins í dýrinu sem hefur fengið lyfjameðferð (þ.e. hvort það sé lífaðgengilegt, hvort búast megi við leifum í matvörum),
  - d) öll virkni sem efnið kann að hafa í þörmum manna (hvort leifarnar séu óvirkar eða framkalla staðbundin áhrif),
  - e) altæki aðgengileika leifa eftir inntöku neytenda á þeim ásamt mati á verstu hugsanlegu útsetningu sem neytendur yrðu fyrir.

Upplýsingarnar sem veittar eru hér að framan skulu metnar í samræmi við leiðbeiningarnar sem Lyfjastofnun Evrópu birtir til að ákvarða hvort þörf sé á mati á hámarksgildi leifa. Þau líffræðilegu efni sem fá þá niðurstöðu að ekki þurfi að meta hámarksgildi leifa þeirra skulu birt á skrá Lyfjastofnunar Evrópu yfir slík efni.

<sup>(1)</sup> Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafraðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 (Stjórið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11).

- I.8. Fyrir efni til notkunar fyrir aukadýrategundir, eða til minni háttar notkunar, má draga úr tilteknum þáttum gagnanna sem leggja skal fram til stuðnings umsókn um ákvörðun á hámarksgildi leifa miðað við kröfurnar sem gerðar eru vegna efnis sem tilheyrir ekki þessum flokki. Framkvæma skal mat á grundvelli þeirra gagnakrafa sem settar eru fram í leiðbeiningum Lyfjastofnunar Evrópu „*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*“<sup>(1)</sup>.
- I.9. Almennu meginreglurnar fyrir útleiðslu hámarksgildis leifa fyrir sæfandi efni sem notuð eru í búfjárrækt, sem mælt er fyrir um í 10. gr. reglugerðar (EB) nr. 470/2009, skulu vera þær sömu og fyrir dýralyf.
- II. ÖRYGGISGÖGN
- II.1. Gerð er krafa um fullnaðaröryggisgagnapakka, eins og lýst er í þessum lið, við mat á hámarksgildi leifa fyrir efni sem hafa ekki áður verið notuð fyrir tegundir sem gefa af sér afurðir til mannelids.
- II.2. Ef gögn úr fræðiritum sem eru viðeigandi og af miklum gæðum, þar sem öllum atriðum rannsóknarinnar er lýst, eru aðgengileg kann að vera hægt að treysta á þau í stað fullnaðarrannsóknarskýrslu á vegum umsækjanda.
- II.3. Ef ekki eru lögð fram gögn um staðlaða endapunkta er gerð krafa um ítarlegan rökstuðning.
- II.4. **Ítarleg og gagnrýnin samantekt**
- II.4.1. Gerð er krafa um ítarlega og gagnrýna samantekt á öryggisgögnunum.
- II.4.2. Í ítarlegu og gagnrýnu samantektinni skal:
- vera skýr afstaða til nægjanleika gagnanna sem lögð eru fram, í ljósi nýjustu vísindabekkingar,
  - vera innangangur þar sem lýst er raunverulega eða fyrirhugaða notkunarmynstrinu í búfjárrækt fyrir efnið sem verið er að rýna og samantekt á allri annari reynslu af notkun þess,
  - tekið til athugunar hversu mikil líkindi eru með viðkomandi efni og öðrum þekktum efnum sem kunna að skipta máli fyrir matið,
  - uppfylla allar staðlaðar gagnakröfur sem settar eru fram í framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/12<sup>(2)</sup>, veita gagnrýnið mat á fyrirliggjandi tilraunarrannsóknnum og túlkun á niðurstöðunum,
  - veita vísindaleg rök fyrir því ef rannsóknnum sem er lýst í þessum lið er sleppt,
  - fjalla um nauðsyn á frekari rannsóknnum,
  - veita lýsingu og útskýringu á helstu niðurstöðum hvernar rannsóknar. Fjalla skal um eftirfarandi atriði: dýrategundirnar sem eru notaðar, fjöldi dýra sem eru notuð, íkomuleið eða -leiðir, skammt(a), tímalengd meðferðar, útsetninguna sem er náð fram, tengsl milli skammts og svörunar, eðli skaðlegu áhrifanna (hvenær þau koma fram og hve lengi þau standa, skammtahæði og hvort þau ganga til baka og allan mismun sem tengist tegundum eða kyni), þekkt vensl byggingar og virkni sem skipta máli og áhrif niðurstaðnanna á neytendur,
  - veittur rökstuðningur fyrir mörkum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif, lægstu mörkum um merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörkum viðmiðunarskammts sem lögð eru til fyrir hverja rannsókn,
  - taka saman og fjalla um viðeigandi birt vísindaskrif, þ.m.t. skýrslur úr mötum sem aðrar vísindastofnanir hafa unnið (s.s. Matvælaöryggisstofnun Evrópu (EFSA), Efnastofnun Evrópu (ECHA) og sameiginleg sérfræðinganevnd Matvæla- og landbúnaðarstofnunar Sameinuðu þjóðanna og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar um aukefni í matvælum (JECFA)). Ef notaðar eru ítarlegar tilvísanir í birt vísindaskrif skal uppfylla allar þær kröfur sem settar eru fram í lið I.5 eins og framast er unnt,

<sup>(1)</sup> Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

<sup>(2)</sup> Framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/12 frá 6. janúar 2017 um snið og inntak umsókna og beiðna um ákvörðun á hámarksgildum leifa í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 (Stjtð. ESB L 4, 7.1.2017, bls. 1).

- j) hafa með upplýsingar um gæði þeirra prófunarefnalagna sem notaðar eru í öryggisrannsóknunum. Tilgreina skal allar tengingar á milli niðurstaðna og gæða prófunarefnanna og/eða lyfjanna. Ef nauðsyn krefur skal veita gagnrýnið mat á óhreinindunum sem eru til staðar í virka innihaldsefninu og veita skal upplýsingar um möguleg líffræðileg áhrif þeirra. Fjallað skal um merkingu hvers kyns munar sem er á hendni, efnaformi og óhreinindasniði þess efnis sem er notað í öryggisrannsóknunum og þess forms sem fyrirhugað er að setja á markað,
- k) fjalla um hvort rannsóknirnar sem lagðar eru fram hafi verið gerðar samkvæmt góðum starfsvenjum við rannsóknir,
- l) fjalla um mögulega galla í tilhögun og framkvæmd rannsókna og skráningu þeirra með tilvísun í birtar leiðbeiningar Lyfjastofnunar Evrópu eða annarra. Leggja skal áherslu á öll frávik frá viðeigandi leiðbeiningum og fjallað skal um áhrif frávikanna og lögð fram vísindaleg rök,
- m) setja fram athugasemd um notkun á tilraunadýrum í rannsóknunum og hvort rannsóknirnar hafi verið framkvæmdar í samræmi við tilskipun 2010/63/ESB,
- n) veita rökstuðning fyrir valinu á mikilvægustu mörkum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörkum viðmiðunarskammts og útleiðslunni á ásættanlegri, daglegri inntöku (ÁDI) með rökstuðningi fyrir vali á óvissustuðlum. Það skal rökstutt ítarlega ef ekki er lögð til ásættanleg, dagleg inntaka eða ef annað eiturefnafræðilegt viðmiðunargildi verður fyrir valinu.

#### II.4.3. Viðaukar við ítarlegu og gagnrýnu samantektina skulu innihalda:

- a) skrá yfir tilvísanir — leggja skal fram skrá yfir allar tilvísanir í samræmi við alþjóðlega viðurkennda staðla. Tilvísanirnar sjálfar skulu koma fram í málsskjölunum,
- b) töflusettar rannsóknarskýrslur — samantekt rannsóknarskýrslna í töflum. Málsskjölin skulu að auki innihalda heilt sett af rannsóknarskýrslum.

#### II.5. Nákvæm sanngreining efnisins sem umsóknin varðar

- II.5.1. Gögnin skulu sýna fram á að efnið hafi verið sanngreint og eiginleikum þess lýst nákvæmlega til að tryggja að efnið sem notað er í öryggisrannsóknir endurspegli það efni sem verður notað á vettvangi.
- II.5.2. Lagnir sem notaðar eru í öryggisrannsóknum skulu sanngreindar og leggja skal fram fullnægjandi gæðalýsingar, þ.m.t. um hreinleika (styrkleika óhreininda), hlutfall hverfna og handhverfna, leysni og hvern þátt sem kann að hafa áhrif á virkni þeirra.
- II.5.3. Upplýsingar um efnafræðilega og eðlisefnafræðilega eiginleika efnisins geta gert kleift að greina og/eða taka fyrir vanda á grundvelli þekktra eiginleika efna með svipaða efnafræðilega og eðlisefnafræðilega eiginleika.

#### II.6. Líflyfjafræði

##### II.6.1. Lyfhrifafræði

- II.6.1.1. Gögn úr lyfhrifarannsóknunum skulu miða að því að gera kleift að greina og lýsa eiginleikum verkunarháttar/verkunarmáta (e. *mode/mechanisms of action*) sem liggur að baki fyrirhugaðrar lækningaverkunar og skaðlegra áhrifa/aukaverkana. Þessar rannsóknir skulu útfærðar í hverju tilviki fyrir sig með tilliti til fyrirbyggjandi upplýsinga að því er varðar líklega lyfjafræðileg virkni efnisins.
- II.6.1.2. Með hliðsjón af þörfinni á því að leiða út lyfjafræðilega ásættanlega, daglega inntöku (ÁDI) skal athuga sérstaklega lyfhrif efnisins sem gætu komið fram við skammta sem eru minni en þeir sem þarf til að valda eiturefnafræðilegum áhrifum.
- II.6.1.3. Verkunarháttur og tengsl milli skammts og svörunar skulu greind og eiginleikum þeirra lýst í rannsóknum sem skipta máli við fastsetningu lyfjafræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku og mörk um engin merkjanleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts greind, ef það er hægt, og notuð sem upphafspunktur útleiðslu lyfjafræðilegrar ásættanlegrar, daglegrar inntöku. Ef viðeigandi gögn úr rannsóknum á mönnum eru aðgengileg (t.d. fyrir efni sem hafa áður verið notuð í mannalyf) skulu þau yfirleitt teljast nýtast best við greiningu lyfjafræðilegra marka um engin merkjanleg áhrif eða neðri marka viðmiðunarskammts. Fylgja skal leiðbeiningum sem Lyfjastofnun Evrópu birtir um fastsetningu lyfjafræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku (ÁDI) <sup>(1)</sup>.

(1) Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).

- II.6.1.4. Gögn um lyfhrif efnis skulu:
- a) gera kleift að greina/lýsa eiginleikum verkunarháttar/verkunarmáta efnisins,
  - b) gera kleift að lýsa eiginleikum tengslanna milli skammts og svörunar fyrir viðkomandi lyfjafræðilega endapunkta,
  - c) veita innsýn í hugsanleg eiturhrif efnisins á grundvelli þekkingar á þekktum áhrifum annarra efna með svipaða lyfhrifafræðilega eiginleika,
  - d) stuðla að skilningi á verkunarháttum sem liggja að baki aukaverkana sem koma fram í eiturefnafræðilegum rannsóknum,
  - e) veita, í tilteknum tilvikum, upplýsingar um mikilvægi áhrifa sem koma fram hjá tilraunadýrum fyrir menn.
- II.6.1.5. Ef ekki eru lögð fram gögn um lyfhrif skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þau eru ekki til staðar.
- II.6.1.6. Ef ekki er leidd út lyfjafræðilega ásættanleg, dagleg inntaka skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því.
- II.6.2. *Lyfjahvarfafræði*
- II.6.2.1. Rannsóknir á lyfjahvörfum skulu veita upplýsingar um frásög efnisins, dreifingu þess og þrávirgni í vefjum, umbrot og útskilnað þess. Í lyfjahvarfarannsóknunum skal helsta íkomuleiðin vera um munn þar sem það er útsetningarleiðin hjá neytendum.
- II.6.2.2. Umbrotsefnin sem myndast í tilraunadýrategundinni skulu borin saman við þau sem koma fram í markdýrategundinni, í samræmi við leiðbeiningarnar sem eru gefnar í „Alþjóðleg samvinna um samhæfingu á tæknilegum kröfum varðandi skráningu dýralýfja“ (e. *International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* („VICH“)) — *VICH GL47: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies* <sup>(1)</sup>.
- II.6.2.3. Nota skal gögnin um lyfjahvörf sem fást úr rannsóknum á tilraunadýrum til að gera líkan af afdrifum efna sem menn taka inn.
- II.6.2.4. Gögn um lyfjahvörf í tilraunadýrum skal einnig nota til að ákvarða hvort umbrotsefnin sem neytendur innbyrða með matvörum sem unnar eru úr dýrum myndist einnig í tilraunadýrum sem notuð eru í öryggisprófanir. Þetta er nauðsynlegt til að ákvarða þýðingu eiturefnafræðilegu áhrifanna og mörkin um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammtsins sem fást í eiturefnarannsóknunum. Ef tilraunadýrin mynda sömu umbrotsefni og þau dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis teljast tilraunadýrin sjálf hafa orðið útsett fyrir umbrotsefnunum sem menn myndu neyta. Venjulega er litið á það sem sönnun þess að öryggi umbrotsefna hafi verið metið með fullnægjandi hætti í eiturefnarannsóknunum. Ef umbrotsefnin sem markdýrategundirnar mynda myndast ekki í rannsóknum á tilraunadýrum kann að vera þörf á að framkvæma öryggisrannsóknir með helsta umbrotsefninu, eða umbrotsefnunum, sem myndast í markdýrinu.
- II.6.2.5. Einnig getur verið hjálp í gögnum um lyfjahvörf við að útskýra óvenjulegar niðurstöður sem fást úr rannsóknum á eiturhrifum, s.s. greinilegan skort á skammtasvörun ef lyfið frásogast lítið.
- II.6.3. *Eiturefnafræði*
- II.6.3.1. Almennar meginreglur
- II.6.3.1.1. Við rannsóknir á dýrum skal nota íkomuleið um munn þar sem það er útsetningarleiðin hjá neytandanum.
- II.6.3.1.2. Rannsóknir á dýrum skulu framkvæmdar með skilgreindum stofnum tilraunadýra sem til eru söguleg gögn um. Hvert efni skal prófað í þeim tegundum og stofnum dýra sem eru bestu líkönin fyrir áhrif efnisins á menn.

(1) VICH GL47 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001515.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.1.3. Efnið sem prófað er skal vera virka efnið. Ef leifar í matvælum sem unnin eru úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð innihalda umtalsvert magn af umbrotsefni sem myndast ekki í tilraunadýrategundunum kann þó að vera nauðsynlegt að meta eiturhrif umbrotaefnisins sérstaklega.
- II.6.3.1.4. *Fylgja skal VICH GL33: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing* <sup>(1)</sup>.
- II.6.3.2. Eiturhrif eftir einn skammt, ef þau liggja fyrir
- II.6.3.2.1. Rannsóknir á bráðum eiturhrifum kunna að hafa verið gerðar af öðrum ástæðum en þeim að meta öryggi neytanda (t.d. til að meta öryggi fyrir notanda varðandi tiltekna afurð) eða kunna að hafa verið skráðar í birtum skrifum. Skýrslur úr öllum slíkum rannsóknum skal leggja fram sem hluta af öryggisgögnunum.
- II.6.3.2.2. Ef fyrirbyggjandi eru gögn um bráð eiturhrif sem bæta við heildarmyndina af eiturefnafræðilegri samantekt efnisins og varpa ljósi á þau áhrif sem leita skal eftir í langtímarannsóknum skal leggja þau fram.
- II.6.3.3. Eiturhrif við endurtekna skammta
- II.6.3.3.1. *90 daga prófun á eiturhrifum við endurtekna skammta um munn*
- II.6.3.3.1.1. Leggja skal fram gögn úr 90 daga rannsóknum á eiturhrifum við endurtekna skammta um munn með nagdýrum og dýrategundum sem ekki eru nagdýr, ásamt ástæðum fyrir vali á tegund, með hliðsjón af öllum fyrirbyggjandi upplýsingum um umbrot efnisins í dýrum og mönnum.
- II.6.3.3.1.2. Gögn úr rannsóknum með prófun á eiturhrifum við endurtekna skammta um munn skulu:
- gera kleift að meta breytingar á starfsemi og formfræðilegar breytingar vegna endurtekinnar gjafar prófunarefnisins, eða prófunarefnanna, og hvernig þessar breytingar tengjast skömmtum,
  - gera kleift að fastsetja mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts,
  - upplýsa um val á skammtastærð fyrir langvinnar rannsóknir sem og val á heppilegustu dýrategundinni fyrir langvinnar rannsóknir.
- II.6.3.3.1.3. Leiðbeiningar um tilhögun 90 daga rannsókna á eiturhrifum við endurtekna skammta er að finna í *VICH GL31: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* <sup>(2)</sup> og þeim skal fylgt. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- II.6.3.3.1.4. Ef ekki eru framkvæmdar 90 daga rannsóknir á eiturhrifum við endurtekna skammta um munn með nagdýrum og/eða dýrategundum sem ekki eru nagdýr skal einnig leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þær eru ekki til staðar.
- II.6.3.3.2. *Prófun á (langvinnum) eiturhrifum við endurtekna skammta*
- II.6.3.3.2.1. Prófun á langvinnum eiturhrifum skal framkvæma á minnst einni tegund. Velja skal heppilegustu tegundina á grundvelli allra fyrirbyggjandi vísindagagna, þ.m.t. niðurstöðunum úr 90 daga rannsóknunum, og sjálfgefna tegundin er rottur.
- II.6.3.3.2.2. Gögnin úr rannsóknum með prófunum á langvinnum eiturhrifum um munn skulu gera kleift að:
- meta breytingar á starfsemi og formfræðilegar breytingar vegna endurtekinnar gjafar prófunarefnisins, eða prófunarefnanna, og hvernig þessar breytingar tengjast skömmtum,
  - fastsetja mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts.

<sup>(1)</sup> VICH GL33 Safety studies for veterinary drug residues in human food: general approach to testing ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001480.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL31 Safety studies for veterinary drug residues in human food: repeat-dose (90) toxicity testing ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001478.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.3.2.3. Leiðbeiningar um tilhögun rannsókna á (langvinnum) eiturhrifum við endurtekna skammta er að finna í *VICH GL37: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* <sup>(1)</sup> og þeim skal fylgt. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- II.6.3.3.2.4. Ef ekki eru lagðar fram rannsóknir á (langvinnum) eiturhrifum við endurtekna skammta um munn skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þær eru ekki til staðar.
- II.6.3.4. Þol hjá marktegundum, ef það liggur fyrir
- II.6.3.4.1. Ekki er gerð krafa um gögn varðandi þol hjá marktegundum fyrir matið á öryggi neytenda. Ef viðkomandi gagna hefur verið aflað eða eru skráð í birtum skrifum skal þó leggja þau fram sem hluta af öryggisgögnunum.
- II.6.3.4.2. Ef þau eru fyrirbyggjandi gætu gögn um þol hjá marktegundum bætt við heildarmyndina af eiturefnafræðilegri samantekt efnisins og varpað ljósi á þau áhrif sem leita skal eftir í eiturhrifarannsóknum.
- II.6.3.5. Eiturhrif á æxlun, að meðtöldum eiturhrifum á þroskun
- II.6.3.5.1. *Rannsókn á áhrifum á æxlun*
- II.6.3.5.1.1. Almenn prófun á eiturhrifum á æxlun skal framkvæma á minnst einni tegund, sjálfgefna tegundin er rottur. Nota skal íkomuleið um munn.
- II.6.3.5.1.2. Prófanir á áhrifum á æxlun skulu miðast að því að greina eiginleika skaðlegra áhrifa prófunarefnisins á tímgunargetu útsettra fullorðinna dýra, sem og á eðlilega þroskun afkvæma þeirra, og lýsa þeim.
- II.6.3.5.1.3. Með prófunum skal greina möguleg áhrif á tímgunargetu karl- og kvendýra, s.s. kynkirtlastarfsemi, gangferil, mökunarhegðun, getnað, got, mjólkurmyndun, fráfærslu og á vöxt og þroskun afkvæmanna. Þessar rannsóknir geta einnig veitt upplýsingar um skaðleg áhrif á þroskun s.s. vansköpunarvalda.
- II.6.3.5.1.4. Ef vísbendingar eru um að fram komi áhrif á þroskun miðtaugakerfisins kann að vera þörf á sérstökum rannsóknum á slíkum áhrifum, t.d. með mati á niðurstöðum úr öðrum prófunum (sjá lið II.6.4.1).
- II.6.3.5.1.5. Gögnin skulu gera kleift að fastsetja mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts.
- II.6.3.5.1.6. Leiðbeiningar um tilhögun rannsókna með prófunum á eiturhrifum á æxlun er að finna í *VICH GL22: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* <sup>(2)</sup> og þeim skal fylgt. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- II.6.3.5.1.7. Ef ekki er lögð fram rannsókn á eiturhrifum á æxlun skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að hún er ekki til staðar.
- II.6.3.5.2. *Rannsókn á eiturhrifum á þroskun*
- II.6.3.5.2.1. Markmiðið með rannsóknum á eiturhrifum á þroskun er að greina öll skaðleg áhrif á unगाfull kvendýr og á þroskun fósturvísis og fósturs sem eru afleiðingar af útsetningu, allt frá hreiðrun til loka meðgöngu. Slík áhrif eru m.a. aukin eiturhrif hjá unगाfullum kvendýrum, dauði fósturvísis/fósturdauði, breyting í vexti og afbrigðileiki í líkamsbyggingu fósturs og fósturgallar.
- II.6.3.5.2.2. Ef greinilegar vísbendingar eru um vansköpun hjá rottunni er ekki nauðsynlegt að rannsaka aðra tegund nema rýni á öllum mikilvægustu rannsóknum gefi til kynna að ásættanleg, dagleg inntaka (ÁDI) miðist við vansköpunarrannsóknina á rottum. Gera má ráð fyrir prófun á annarri tegund (yfírléitt kanínum) ef engar vísbendingar um vansköpun eða tvíræðar niðurstöður er að finna varðandi rottur.

<sup>(1)</sup> VICH GL37 Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001481.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

<sup>(2)</sup> VICH GL22 Safety studies for veterinary drug residues in human food: reproduction studies ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001475.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.5.2.3. Leiðbeiningar um nálgunina við prófun á eiturhrifum á þroskun er að finna í *VICH GL32: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* (1). Þar er kveðið á um stigskipta nálgun með upphafsprófunina gerða á einni tegund (rottum). Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- II.6.3.5.2.4. Í rannsóknum skal nota íkomuleið um munn.
- II.6.3.5.2.5. Gögnin skulu gera kleift að ákvarða mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts.
- II.6.3.5.2.6. Ef ekki eru lagðar fram rannsóknir á eiturhrifum á þroskun skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þær eru ekki til staðar.
- II.6.3.6. Erfðaeiturhrif
- II.6.3.6.1. Í flestum tilvikum skal efnið sem prófað er eingöngu vera móðurefni. Í sumum tilvikum kann þó að vera nauðsynlegt að prófa til viðbótar eitt eða fleiri af helstu umbrotsefnum aðskilið. Þetta væri reyndin ef helsta umbrotsefni sem myndast í marktegundinni myndast ekki í tilraunadýrategundinni.
- II.6.3.6.2. *VICH GL23: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* (2) er bent á staðlaðar prófunarlotur sem mælt er með til að greina hugsanleg erfðaeiturhrif efnis. Stöðluðu prófunarloturnar innihalda prófanir sem miðast að því að greina áhrif sem eru stökkbreytandi, litningabrenglandi og geta valdið mislitnun. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- II.6.3.6.3. Niðurstöður úr prófunum á erfðaeiturhrifum skulu notaðar til að meta hvort líklegt sé að efni valdi erfðafræðilegum skemmdum sem geta borist frá móðurfrumum til dótturfruma, annað hvort með beinum eða óbeinum áhrifum á deoxýríbósakjarnsýru (DNA).
- II.6.3.6.4. Vitað er að útsetning fyrir tilteknum erfðaeiturefnum tengist myndun krabbameins og af þessum sökum skal líta svo á að skýrar jákvæðar niðurstöður úr prófunum á erfðaeiturhrifum gefi vísbendingar um að efnið kunni að vera krabbameinsvaldandi. Þar sem vitað er að stökkbreytingar í kímfrumum má tengja við sjúkdóma skal að auki líta svo á að skýrar jákvæðar niðurstöður úr prófunum á erfðaeiturhrifum gefi til kynna að efnið kunni að valda arfgengum sjúkdómum (eiturhrif á æxlun).
- II.6.3.6.5. Vísitandi notkun á erfðaeiturefnum sem hafa bein áhrif á DNA er ekki samþykkt í lyfjum fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis.
- II.6.3.6.6. Nota skal niðurstöðurnar úr prófunum á erfðaeiturhrifum til að meta þörfina fyrir gögn um krabbameinsvaldandi áhrif. Aðrir þættir sem hafa skal í huga við ákvörðun á þörfinni fyrir gögn um krabbameinsvaldandi áhrif skulu vera hvort viðeigandi byggingarleg hættumerki séu til staðar og niðurstöður sem sýna að fram komi foræxli í prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta.
- II.6.3.6.7. Efni sem gefa með beinum hætti skýrar jákvæðar niðurstöður úr prófunum á erfðaeiturhrifum má eingöngu samþykkja til notkunar fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis ef vitnisburður er um að niðurstöðurnar skipti ekki máli fyrir neytendur. Niðurstöður úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem sýna að æxlismyndun er ekki til staðar geta verið hluti af slíkum vitnisburði. Einnig er þörf á gögnum um verkunarhátt til að sýna fram á að verkunarhátturinn sem liggur að baki erfðaeiturhrifunum sem koma fram skipti ekki máli fyrir neytendur.
- II.6.3.6.8. Ef ekki eru fyrirbyggjandi gögn sem sýna fram á að erfðaeiturhrifin sem finnast skipti ekki máli fyrir neytendur skulu skýrar jákvæðar niðurstöður leiða til þeirrar ályktunar að ekki sé hægt að fastsetja ásættanlega, daglega inntöku og að efnið henti ekki til notkunar fyrir tegundir sem gefa af sér afurðir til manneldis.
- II.6.3.6.9. Skýrar neikvæðar niðurstöður úr stöðluðum lotum prófana á erfðaeiturhrifum skulu leiða til þeirrar ályktunar að efnið sé ekki erfðaeitur.
- II.6.3.6.10. Ef tvíráðar niðurstöður er að finna í erfðaeiturhrifaprófunum skal athuga þörf á frekari prófunum í ljósi heildarvægis rökstuddra vísbendinga fyrirbyggjandi gagna.

(1) VICH GL32 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001479.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

(2) VICH GL23 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001476.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.6.11. Almennt skal líta svo á að nægilega hafi verið fjallað um erfðaeiturhrif helstu umbrotsefna í rannsóknum sem framkvæmdar eru með móðurefninu. Ef helsta umbrotsefni myndast í marktegundinni en ekki í tilraunadýrategundinni er þó hugsanlega ekki hægt að komast að niðurstöðu um erfðaeiturhrif leifanna án viðbótargagna sem er aflað með notkun á viðeigandi umbrotsefni.
- II.6.3.6.12. Að jafnaði er ekki gerð krafa um greiningu minniháttar umbrotsefna.
- II.6.3.6.13. Minniháttar umbrotsefni eru þau sem finnast í magni undir 100 µg/kg eða eru undir 10% af heildarleifunum, eins og lýst er í *VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues* (1).
- II.6.3.6.14. Ef bygging minniháttar umbrotsefnis er þekkt, eða ef hægt er að setja fram kenningu um hana, og ef umbrotsefnið hefur, eða búist er við að það hafi, bein áhrif á DNA skal fjalla um hugsanlegu áhættuna fyrir neytendur. Leggja skal fram sannanir til staðfestingar á að magn þess sé nógu lítið til að teljast vera öruggt — þ.e. magnið skal vera nógu lítið til að tryggja að aukna áhættan á krabbameini sem myndi leiða af útsetningu neytenda fyrir efninu yrði minni en 1 á móti 10<sup>6</sup>. Þessu skal ná annað hvort með því að nota efnasértæk gögn eða, ef slík gögn eru ekki fyrir hendi, með því að nota útfærsluna með eiturefnafræðilegum viðmiðunarmörkum (TTC) sem gefur færi á nálgun við að magngreina áhættuna í tengslum við tiltekna útsetningu fyrir efninu. Fylgja skal leiðbeiningum sem Matvælaöryggisstofnun Evrópu og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin birta varðandi TTC-nálgunina (2).
- II.6.3.6.15. Ef áhyggjur vakna um að minniháttar umbrotsefni sem er til staðar í matvælum úr dýraríkinu brotni enn frekar um í neytandanum og myndi DNA-hvarfgjarni efni skal á sama hátt leggja fram sannanir þess að magnið sem neytendur eru útsettir fyrir sé nógu lítið til að það teljist vera öruggt.
- II.6.3.6.16. Fyrir öll þessi efni (minniháttar umbrotsefni sem hafa mögulega erfðaeiturhrif sem myndast í markdýrinu eða í neytandanum) skal leifamagnið sem er til staðar í matvælum úr dýraríkinu hafa í för með sér að útsetning neytenda fyrir efninu sé undir eiturefnafræðilegum viðmiðunarmörkunum á öllum tímáttakum frá upphafi meðferðarinnar. Þar sem ekki er hægt að útiloka mögulega útsetningu áður en biðtími til afurðanýtingar er liðinn, og m.t.t. þess að áhrifin eru alvarleg og án viðmiðunarmarkna, er ekki nóg að sýna fram á brotthvarf á magni í samræmi við eiturefnafræðilegu viðmiðunarmörkin á þeim tímáttaki þegar leifarnar eru undir tillögðum hámarksgildum leifa.
- II.6.3.6.17. Ef fleiri en eitt minniháttar umbrotsefni er DNA-hvarfgjarni skal gera ráð fyrir að öll DNA-hvarfgjörn efni hafi sama verkunarhátt ef ekki er unnt að sýna fram á hið gagnstæða. Af þessum sökum skal heildarmagn DNA-hvarfgjarnra efna (samanlagður skammtur) borið saman við eiturefnafræðilegu viðmiðunarmörkin.
- II.6.3.6.18. Gera má ráð fyrir að efni og umbrotsefni sem geta valdið krabbameini með öðrum verkunarmáta en beinum áhrifum á DNA hafi viðmiðunarmörk sem byggja á verkunarmáta. Ef nota á slík efni í dýralyf fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manndis skal fastsetja mörk um engin merkjánleg, skaðleg áhrif (NO(A)EL) eða neðri mörk viðmiðunarskammts (BMDL) fyrir viðkomandi áhrif í rannsóknum sem eru rökstuddar á viðeigandi hátt.
- II.6.3.7. Krabbameinsvaldandi áhrif
- II.6.3.7.1. *Viðmiðanir við val á efnum fyrir prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum*
- II.6.3.7.1.1. *VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* (3) eru veittar leiðbeiningar um þætti sem hafa ber í huga þegar þörfin á prófun á krabbameinsvaldandi áhrifum er ákvörðuð og hvenær framkvæma skal prófun á krabbameinsvaldandi áhrifum og skal fylgja þeim. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.

(1) VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

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

(3) VICH GL28 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001477.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.3.7.1.2. Í þeim tilvikum þegar prófun á krabbameinsvaldandi áhrifum er talin viðeigandi er almenna krafan tveggja ára rannsókn með rottum og 18 mánaða rannsókn með músum en þó er hægt að samþykkja gögn úr rannsókn á einni tegund nagdýra ef fyrir því er nægilegur rökstuðningur.
- II.6.3.7.1.3. Krabbameinsvaldandi erfðaeitur er ekki samþykkt til notkunar fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis.
- II.6.3.7.1.4. Efni sem gefur jákvæðar niðurstöður í prófunum á krabbameinsvaldandi eiginleikum má einungis samþykkja til notkunar fyrir dýr sem gefa af sér afurðir til manneldis ef gögnin um krabbameinsvaldandi áhrif sýna fram á að þau skipta ekki máli fyrir neytendur (t.d. ef vitað er að sú tegund æxlis sem verður vart skiptir ekki máli fyrir menn) eða ef sýnt er fram á að krabbameinsvaldandi áhrifin eru afleiðing verkunarmáta sem veltur á viðmiðunarmörkum. Í síðara tilvikinu skal fastsetja mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NO(A)EL) eða neðri mörk viðmiðunarskammts (BMDL) fyrir krabbameinsvaldandi áhrif.
- II.6.3.7.1.5. Ef prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum eru ekki gerðar skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þau eru ekki til staðar.
- II.6.4. *Aðrar kröfur*
- II.6.4.1. Almennar meginreglur
- II.6.4.1.1. Ákvarða skal í hverju tilviki fyrir sig hvort þörf sé á öryggisgögnum þar sem fjallað er um önnur möguleg áhrif. Í VICH GL33 er fjallað um þörfina á viðbótarprófunum.
- II.6.4.1.2. Meðal þeirra þátta sem taka skal tillit til við mat á þörfinni á slíkum gögnum eru:
- bygging efnisins og líkindi þess við efni með þekkt eiturefnafræðileg áhrif,
  - flokkur efnisins og þekktir eiturefnafræðilegir eiginleikar annarra efna í flokknum,
  - verkunarháttur efnisins,
  - öll áhrif sem verður vart í stöðluðum rannsóknum á eiturhrifum sem gefa tilefni til frekari rannsóknar (t.d. ónæmiseiturhrif, taugaeiturhrif eða innkirtlatruflanir),
  - hvort til eru birt skrif sem varpa ljósi á niðurstöður sem skipta máli, þ.m.t. heimildir varðandi áhrif sem verður vart hjá mönnum sem eru útsettir fyrir efninu.
- II.6.4.2. Sérannsóknir (t.d. á ónæmiseiturhrifum og taugaeiturhrifum)
- II.6.4.2.1 *Ónæmiseiturhrif*
- II.6.4.2.1.1. Ef viðkomandi áhrifa verður vart í rannsóknum með endurteknum skömmtum eða öðrum rannsóknum á eiturhrifum (t.d. breytingar í þyngd og/eða vefjagerð eitla eða í frumufjölda í eitlavef, beinmerg eða utanmergshvítkornum) kann að vera þörf á frekari starfrænum prófunum. Rannsakandinn skal færa rök fyrir eðli allra frekari prófana, með hliðsjón af skráðum athugunum í öðrum rannsóknum á eiturhrifum.
- II.6.4.2.1.2. Að því er varðar tiltekna efnaflokk (s.s. betalaktam sýklalyf) sem vitað er að kalla fram ofurnæmissvörun (ofnæmissvörun) hjá viðkvæmum einstaklingum skal leggja fram gögn um útsetningarstig sem hafa verið tengd við ofurnæmissvörun.
- II.6.4.2.1.3. Leggja skal fram upplýsingar um allar ónæmisrannsóknir sem framkvæmdar hafa verið með efninu sem hluta af öllum þáttum matsins (t.d. greiningar á næmingu sem gerðar eru fyrir rannsóknir á öryggi notanda eða virknirannsóknir sem framkvæmdar eru á ónæmisstýrandi efnum). Einnig skal leggja fram allar skýrslur um skaðleg áhrif á menn.
- II.6.4.2.1.4. Taka skal tillit til gagna sem fást úr slíkum rannsóknum við ákvörðun eiturefnafræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku eða annarra viðmiðunarmarka.
- II.6.4.2.2. *Taugaeiturhrif, taugaeiturhrif á þroskun og tafin taugaeiturhrif*
- II.6.4.2.2.1. Gera skal kröfu um prófun á taugaeiturhrifum ef rannsóknir með endurtekna skammta gefa til kynna að mögulega sé til staðar athugunarefni sem skiptir máli.

- II.6.4.2.2.2. Einnig skal gera prófun vegna taugaeiturhrifa á efnum sem sýnt hefur verið fram á í öðrum eiturefnaprófunum að valdi breytingum á taugakerfi sem eru vefjafraðilegar, varða eðlisfræði lífs eða lífefnafræðilegar eða valda taugaatferlislegum breytingum. Eðlisefnafræðilegir eiginleikar, upplýsingar um byggingu/virkni og skráð skaðleg áhrif á menn kunna að gefa frekari vísbendingar um þörfina fyrir prófun á taugaeiturhrifum.
- II.6.4.2.2.3. Við prófun á taugaeiturhrifum skal nota íkomuleið um munn og skal fylgja þeim ráðum sem gefin eru í viðmiðunarreglum Efnahags- og framfarastofnunarinnar um prófun íðefna — viðmiðunarreglu 424 um prófanir <sup>(1)</sup> við aðferðarfræðina sem skal nota í rannsóknum á taugaeiturhrifum með nagdýrum. Rannsóknina er hægt að framkvæma sem sjálfstæða rannsókn eða fella hana inn í aðrar rannsóknir á eiturhrifum við endurtekna skammta.
- II.6.4.2.2.4. Þó að OECD-viðmiðunarregla 424 um prófanir fjalli ekki sérstaklega um áhrif á virkni asetýlkólkólkjúfs skal sá endapunktur vera í öllum rannsóknum á eiturhrifum við endurtekna skammta fyrir tiltekin efni sem vitað er, eða grunur leikur á, að hafi slíka virkni (t.d. lífræn fosföt eða karbamöt). Prófun vegna kólnesterasahömlunar skal a.m.k. fela í sér mælingar á heila og rauðkornum.
- II.6.4.2.2.5. Ef sýnt hefur verið fram á að efni valdi taugakvillum eða taugaeiturhrifum hjá fullorðnum eða valdi annars konar eiturhrifum, sem gefa til kynna áhrif á taugakerfi á þroskunarstigi, getur talist nauðsynlegt að gera prófun á taugaeiturhrifum á þroskun. Í slíku tilviki skal fylgja OECD-viðmiðunarreglu 426 um prófanir <sup>(2)</sup> þar sem fram koma ráðleggingar varðandi aðferðarfræðina sem skal nota í rannsóknum á taugaeiturhrifum á þroskun. Framlengda einnar kynslóðar rannsóknin á eiturhrifum á æxlun (OECD-viðmiðunarregla 443 um prófanir <sup>(3)</sup>) nær einnig yfir prófanir á taugaeiturhrifum á þroskun.
- II.6.4.2.2.6. Gera skal prófun á lífrænu fosfati vegna tafinna taugaeiturhrifa í greiningu á hænum sem felur í sér mælingar á markesterasa taugakvilla (NTE) í heilavef. Bæði skal athuga útsetningu í eitt skipti (OECD-viðmiðunarregla 418 um prófanir <sup>(4)</sup>) og endurtekna útsetningu (OECD-viðmiðunarregla 419 um prófanir <sup>(5)</sup>). Þó að rannsóknir eftir einn skammt sem eru framkvæmdar samkvæmt OECD-viðmiðunarreglu 418 um prófanir kunni eingöngu að gera kleift að greina tafir taugaeiturhrif þá kunna rannsóknir með endurteknum skömmtum (OECD-viðmiðunarregla 419 um prófanir) að gera kleift að greina mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts.
- II.6.4.2.2.7. Rannsóknirnar á taugaeiturhrifum skulu gera kleift að fastsetja mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif, lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts sem taka skal tillit til við ákvörðun eiturefnafræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku eða annarra viðmiðunarmarka.
- II.6.4.3. Örverufræðilegir eiginleikar leifa
- II.6.4.3.1. *Möguleg áhrif á þarmaflóru manna*
- II.6.4.3.1.1. Að því er varðar efni með örverueyðandi verkun þá geta komið fram örverueyðandi áhrif á þarmaflóru manna þegar skammtar eru undir þeim mörkum sem vitað er að hafa valdið eiturhrifum í eiturhrifaprófununum. Fyrir slík efni skal fastsetja örverufræðilega ásættanlega, daglega inntöku í samræmi við *VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI* <sup>(6)</sup>.
- II.6.4.3.1.2. Gögnin skulu notuð til að leiða út örverufræðilega ásættanlega, daglega inntöku.
- II.6.4.3.1.3. Áhættan vegna leifa skal vera skýrt aðskilin frá mögulegri lýðheilsuáhættu sem tengist neyslu á matvælum úr dýraríkinu sem innihalda þolnar bakteríur sem verða til við valþrýsting vegna örverueyðandi meðhöndlunar.

(1) OECD-viðmiðunarregla 424 um prófanir: Rannsókn á taugaeiturhrifum í nagdýrum (Neurotoxicity Study in Rodents) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents\\_9789264071025-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-424-neurotoxicity-study-in-rodents_9789264071025-en)).

(2) OECD-viðmiðunarregla 426 um prófanir: Rannsókn á taugaeiturhrifum á þroskun (Developmental Neurotoxicity Study) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study\\_9789264067394-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-426-developmental-neurotoxicity-study_9789264067394-en)).

(3) OECD-viðmiðunarregla 443 um prófanir: Framlengd einnar kynslóðar rannsókn á eiturhrifum á æxlun (Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study) ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study\\_9789264185371-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)).

(4) OECD-viðmiðunarregla 418 um prófanir: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure\\_9789264070905-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-418-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-following-acute-exposure_9789264070905-en)).

(5) OECD-viðmiðunarregla 419 um prófanir: Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study\\_9789264070929-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-419-delayed-neurotoxicity-of-organophosphorus-substances-28-day-repeated-dose-study_9789264070929-en)).

(6) VICH GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001531.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- II.6.4.3.1.4. Eins og lýst er í VICH GL36 skal fjalla um eftirfarandi tvo endapunkta sem skipta máli í tengslum við fastsetningu örverufræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku:
- a) röskun bólfestutálmans (e. *colonisation barrier*) — fyrri endapunkturinn sem skiptir máli skal fjalla um spurninguna hvort inntaka á leifum örverueyðandi virkra efna í matvælum úr dýraríkinu skapi áhættu fyrir heilbrigði manna vegna röskunar á virkni bólfestutálmans í eðlilegri þarmaflóru,
  - b) stækkun stofns þolinna baktería — seinni endapunkturinn sem skiptir máli skal fjalla um spurninguna hvort inntaka á leifum örverueyðandi virkra efna skapi áhættu fyrir heilbrigði manna vegna stækkunar stofns þolinna baktería annaðhvort vegna þess að baktería sem var áður næm hefur öðlast þol eða vegna hlutfallslegrar fjölgunar lífvera sem eru ekki eins næmar.
- II.6.4.3.1.5. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- II.6.4.3.1.6. Ef engar prófanir eru gerðar á áhrifum á þarmaflóru manna skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þau eru ekki til staðar.
- II.6.4.4. Athuganir á mönnum
- II.6.4.4.1. Leggja skal fram öll fyrirbyggjandi gögn um áhrif á heilbrigði manna í kjölfar útsetningar fyrir efninu. Slík gögn geta varðað vísitandi útsetningu manna (t.d. þegar efni er notað í mannalyf) eða óviljandi útsetningu (t.d. skýrslur um útsetningu í starfi). Í slíkum gögnum kann áherslan að vera á faraldsfræðilegar, lyfjafræðilegar, eiturefnafræðilegar eða klínískar niðurstöður.
- II.6.4.4.2. Gögn varðandi útsetningu manna kunna að veita mikilvægar viðbótarupplýsingar um eiturefnafræðilega heildarsamantekt efnisins, ásamt því að veita upplýsingar um samanburð á næmi manna og dýra, jafnvel þó að ekki sé hægt að nota þau til útleiðslu ásættanlegru, daglegu inntökunnar. Í sumum tilvikum geta slík gögn verið gagnleg til að styðja rök varðandi mikilvægi (eða skort á mikilvægi) tiltekinna niðurstaða úr rannsóknum á tilraunadýrum.
- II.6.5. *Niðurstöður annarra stofnana ESB eða alþjóðlegra vísindastofnana*
- II.6.5.1. Ef aðrar stofnanir ESB eða alþjóðlegar vísindastofnanir, þ.m.t. Matvælaöryggisstofnun Evrópu, Efnastofnun Evrópu, sameiginlega sérfræðinganefndin (JECFA) og sameiginlegur fundur Matvæla- og landbúnaðarstofnunar SP og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar um varnarefnaleifar (JMPR), hafa framkvæmt öryggismat á efninu sem skiptir máli skal leggja áherslu á það ásamt ályktununum sem eru dregnar.
- II.6.6. *Ákvörðun ásættanlegrar, daglegrar inntöku (ÁDI) eða önnur viðmiðunarmörk*
- II.6.6.1. *Ákvörðun ásættanlegrar, daglegrar inntöku*
- Almennt skal leiða út ásættanlegu, daglegu inntökuna með lyfjafræðilegum, eiturefnafræðilegum eða örverufræðilegum gögnum en þó er hægt að leiða hana út frá gögnum um menn, ef viðeigandi gögn eru fyrir hendi.
- II.6.6.1.1. *Útleiðsla eiturefnafræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku (ÁDI)*
- II.6.6.1.1.1. Eiturefnafræðilega ásættanlega, daglega inntakan skal leidd út með því að deila í völdu eiturefnafræðilegu mörkin um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NO(A)EL)/neðri mörk viðmiðunarskammtsins með óvissustuðli til að taka til greina hugsanlegan breytileika milli tegunda (þ.e. muninn á næmi manna og tilraunadýra) og breytileika innan tegunda (þ.e. muninn á næmi innan hóps manna). Óvissustuðlinum má breyta til að taka tillit til annarra óvissuþátta, eftir því sem þörf krefur (sjá hér á eftir).
- II.6.6.1.1.2. Formúlan sem notuð er til að ákvarða eiturefnafræðilega ásættanlegu, daglegu inntökuna skal vera sem hér segir:
- $$\text{ÁDI (mg/kg líkamsþyngd/dag)} = \text{NOAEL eða BMDL (mg/kg líkamsþyngd/dag) deilt með óvissustuðli}$$
- II.6.6.1.1.3. Rökstyðja skal valið á mörkunum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NO(A)EL) eða neðri mörkum viðmiðunarskammtsins (BMDL) og óvissustuðlinum.
- II.6.6.1.1.4. Eiturefnafræðilega ásættanlega, daglega inntakan skal leidd út frá lægstu mörkunum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörkum viðmiðunarskammtsins sem koma fram hjá næmstu tegundunum í eiturefnarannsóknunum, nema færð séu rök fyrir öðru. Við tiltekna aðstæður er hægt að færa rök fyrir notkun á öðrum upphafspunkti (t.d. ef gögn liggja fyrir sem sýna fram á að áhrifin sem verður vart við lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif hjá næmstu tegundunum skipta ekki máli fyrir menn).

- II.6.6.1.1.5. Ef notuð er nálgunin með viðmiðunarskammti skulu neðri mörk viðmiðunarskammts (BMDL) notuð sem útgangspunktur útleiðslu ásættanlegu, daglegu inntökunnar. Í flestum tilvikum er ekki reiknað með því að valið á mikilvægasta endapunktinum breytist þegar notuð er nálgunin með neðri mörkum viðmiðunarskammts samanborið við nálgunina með mörkunum um engin merkjanleg, skaðleg áhrif, þar sem sömu líffræðilegu forsendur gilda.
- II.6.6.1.1.6. Við val á sjálfgefnum gildum fyrir umfang svörunarinnar sem neðri mörk viðmiðunarskammts eru leidd út fyrir (þ.e. viðmiðunarsvörun (e. *benchmark response* (BMR))), við val á líkönunum fyrir skammtasvörun sem mælt er með, sem og vegna skýrslugjafarinnar um niðurstöður úr greiningu á viðmiðunarskammti, skal fylgja leiðbeiningum sem er að finna í álitni Matvælaöryggisstofnunar Evrópu „EFSA Scientific Opinion on Use of the benchmark dose approach in risk assessment“<sup>(1)</sup>.
- II.6.6.1.1.7. Að því er varðar óvissustuðla þá er sjálfgefna forsendan sú að menn séu allt að 10 sinnum næmari en tilraunadýrategundin og að munurinn á næmi innan hóps manna sé á bilinu 1 og 10. Að því gefnu að viðeigandi rannsóknir séu aðgengilegar skal því yfirleitt nota óvissustuðullinn 100.
- II.6.6.1.1.8. Ef niðurstöðurnar úr rannsóknum á dýrum gefa til kynna vansköpunarvaldandi áhrif við skammta sem valda ekki eiturrifum á móður skal nota heildaróvissustuðul upp á allt að 1000 vegna markanna um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NO(A)EL) eða neðri marka viðmiðunarskammtsins (BMDL) fyrir vansköpun. Að því er varðar efni sem eru krabbameinsvaldandi með viðmiðunarmörk og hafa ekki erfðaeiturhrif er hægt að nota óvissustuðul upp á allt að 1000, með hliðsjón af verkunarmáta.
- II.6.6.1.1.9. Sú staða getur komið upp að næmasti endapunkturinn komi fram hjá tegund og/eða í rannsókn þar sem allir skammtahópar hafa mikil áhrif miðað við samanburðarhópinn. Í slíkum tilvikum skal mælt með nálguninni með neðri mörkum viðmiðunarskammts (BMDL) til að fastsetja útgangspunktinn sem notaður er til að leiða út ásættanlega, daglega inntöku. Að öðrum kosti, ef áhrifin sem koma fram við minnsta skammt eru nægileg minni háttar svörun, kann að vera hægt að fastsetja ásættanlega, daglega inntöku á grundvelli lægstu marka um merkjanleg, skaðleg áhrif (LO(A)EL). Í því tilviki skal nota viðbótaróvissustuðul á bilinu 2 til 5 til að taka tillit til þess að viðmiðunarpunktur lægstu markanna um merkjanleg, skaðleg áhrif eru á óþekktu bili fyrir ofan „raunverulegu“ viðmiðunarmörkin.
- II.6.6.1.1.10. Valið á óvissustuðlum sem nota skal við útleiðslu ásættanlegu, daglegu inntökunnar skal ekki háð því hvort mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts eru notuð sem útgangspunktur.
- II.6.6.1.1.11. Ef ákvarða á ásættanlegu, daglegu inntökuna á grundvelli gagna um menn skal ekki nota óvissustuðul við yfirfærslu frá dýrum til manna. Þegar notuð eru gögn af miklum gæðum um menn til að leiða út ásættanlega, daglega inntöku þykir því rétt að nota aðeins óvissustuðul upp á 10 til að taka tillit til breytileika í hverri svörun milli manna.
- II.6.6.1.1.12. Samþykkinga má lagfæringar á staðalnálguninni við val á óvissustuðlum ef fullnægjandi rök hafa verið sett fram fyrir þeim. Til dæmis getur verið rétt að lagfæra staðlaða óvissustuðulinn sem notaður er fyrir breytileika milli einstaklinga (innan tegunda) á grundvelli notkunar á óvissustuðlum í tengslum við (efnaskipta)ferli.
- II.6.6.1.1.13. Hægt er að gera frekari lagfæringar, í hverju tilviki fyrir sig, á óvissustuðlunum milli 1 og 10 fyrir mismun innan tegunda og milli tegunda, ef gögn varðandi eiturefnahvörf og eiturrif styðja slíka leiðréttingarstuðla.
- II.6.6.1.1.14. Að því er varðar margföldun óvissustuðla kann að vera viðeigandi að nota líkindanálganir.
- II.6.6.1.1.15. Rökstyðja skal að fullu notkun á þessari og öðrum nálgunum við lagfæringu á stöðluðum óvissustuðlum.
- II.6.6.1.1.16. Með hliðsjón af fyrri atriðum þá skal óvissustuðullinn sem notaður er yfirleitt hafa gildi á milli 10 og 1000. Önnur gildi má taka til athugunar ef fyrir því er nægileg rök.
- II.6.6.1.2. *Útleiðsla lyfjafraðilega ásættanlegar, daglegar inntöku (ÁDI)*
- II.6.6.1.2.1. Ekki skal leiða út lyfjafraðilega ásættanlega, daglega inntöku fyrir öll lyfjafraðilega virk efni þar sem eiturefnarannsóknirnar kunna að ná yfir viðeigandi lyfjafraðilega endapunkta. Í slíkum tilvikum er e.t.v. ekki þörf á aðskilinni eiturefnafraðilega og lyfjafraðilega ásættanlegri, daglegri inntöku.

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

- II.6.6.1.2.2. Fylgja skal leiðbeiningunum um þörfina á lyfjafræðilega ásættanlegri, daglegri inntöku (ÁDI) eins og kveðið er á um í leiðbeiningum dýralyfjanefndarinnar um nálgun við fastsetningu lyfjafræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku <sup>(1)</sup>. Færa skal rök fyrir því ef ekki er leidd út lyfjafræðilega ásættanleg, dagleg inntaka.
- II.6.6.1.2.3. Ef þörf er á lyfjafræðilega ásættanlegri, daglegri inntöku skal nálgunin við útleiðslu hennar vera samsvarandi þeirri sem lýst er hér að framan í lið II. 6.6.1.1. í tengslum við útreikning á eiturefnafræðilega ásættanlegri, daglegri inntöku. Eini munurinn er sá að upphafspunkturinn sem er notaður við útleiðslu lyfjafræðilega ásættanlegu, daglegu inntökunnar skal vera þau lægstu mörk um engin merkjanleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts sem koma fram í flestum næmum tegundum í lyfjafræðilegu rannsóknunum.
- II.6.6.1.3. *Útleiðsla örverufræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku (ÁDI)*
- II.6.6.1.3.1. Eins og lýst er í lið II.6.4.3 skal örverufræðilega ásættanleg, dagleg inntaka leidd út fyrir efni með örverueyðandi virkni. Aðferðirnar við fastsetningu örverufræðilega ásættanlegrar, daglegrar inntöku eru tilgreindar í VICH GL 36 og skal fylgja þeim.
- II.6.6.1.4. *Samanlögð ásættanleg, dagleg inntaka*
- Leiða skal út aðskilið lyfjafræðilega, eiturefnafræðilega og örverufræðilega ásættanlega, daglega inntöku, eins og við á, og samanlagða ásættanlega, daglega inntakan (ÁDI) (þ.e. sú ÁDI sem er notuð í áhættumatinu og við að setja hámarksgildi leifa) skal almennt vera sú lægsta af lyfjafræðilega eiturefnafræðilega og örverufræðilega ÁDI.
- II.6.6.1.5. *Efni sem hafa áhrif sem eru án viðmiðunarmarka*
- Ekki er hægt að leiða út mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts fyrir efni sem hafa áhrif sem eru án viðmiðunarmarka, s.s. krabbameinsvaldandi erfðaeitur, vegna óvissunnar við fastsetningu viðmiðunarmarka fyrir þau áhrif. Ekki er hægt að leiða út ásættanlega, daglega inntöku fyrir slík efni.
- II.6.6.2. *Aðrir valkostir en ásættanleg, dagleg inntaka*
- Ekki er hægt, eða enginn tilgangur með, að fastsetja ásættanlega, daglega inntöku fyrir sum efni. Í slíkum tilvikum er hægt að nota aðra valkosti en ásættanlega, daglega inntöku.
- II.6.6.2.1. *Efni með fastsett gildi fyrir ráðlagt magn sem er tekið inn með fæðu*
- II.6.6.2.1.1. Náttúrulegt grunnildi fyrir flest stein- og snefilefni er í mismunandi hlutum mannslíkamans sem leiðir af upptöku þeirra úr matvælum, og öðrum uppsprettum í umhverfinu, og efnissértækum samvægis- eða uppsöfnunarferlum. Mikilvægt er að greina á milli nauðsynlegra snefilefna sem eru bæði nauðsynleg í daglegum lágmarksskammti og hafa efri mörk fyrir ásættanlega inntöku og ónauðsynlegra efna sem teljast óæskileg og jafnvel eitruð fyrir menn.
- II.6.6.2.1.2. Nálgunin með ásættanlegri, daglegri inntöku hentar ekki við matið á nauðsynlegum snefilefnum þar sem komið geta fram áhrif við útsetningu fyrir mjög litlu magni sem gefa til kynna skort á efninu. Viðkomandi vísindastofnanir (t.d. ESB/Matvælaöryggisstofnun Evrópu, Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin) hafa fastsett gildi fyrir ráðlagt inntekið magn með fæðu af flestum stein- og snefilefnum. Mat á daglegri fæðutengdri útsetningu fyrir nauðsynleg snefilefni er hægt að bera saman við viðeigandi viðmiðunargildi, s.s. ráðlögðu daglegu inntökuna, fæðutengd viðmiðunargildi (áður ráðlagður dagskammtur), þolanlega, daglega inntöku eða þolanlega, vikulega inntöku og bráðabirgðagildi fyrir þolanlega, vikulega inntöku. Þessi gildi er hægt að nota við áhættumatið á hliðstæðan hátt við notkunina á ásættanlegu, daglegu inntökunni. Samanlögð útsetning fyrir leifum af völdum meðferðar og útsetning vegna fæðugjafa og náttúrulegra upptaka skulu ekki fara yfir viðkomandi viðmiðunargildi.
- II.6.6.2.1.3. Þessi nálgun getur verið viðeigandi fyrir steinefni, snefilefni, vítamín og aðra náttúrulega efnisþætti í matvælum sem hafa fastsett gildi fyrir ráðlagt magn sem er tekið inn með fæðu.

<sup>(1)</sup> Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI) ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001530.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001530.jsp&mid=)).

- II.6.6.2.2. *Efni sem neytendur eru útsettir fyrir með matvælaneyslu, eða frá öðrum upptökum, sem hafa ekki fastsett gildi fyrir ráðlagt innbyrt magn*
- II.6.6.2.2.1. Þegar útsetning neytenda fyrir leifum virks efnis í matvælum úr dýraríkinu er óveruleg eða mjög lítil miðað við það umfang útsetningar sem þegar er til staðar af völdum efnisins í umhverfinu, eða sem er þegar til staðar í hrávöru (einnar helst matvælum), þá má færa rök fyrir því að áhrifin (með tilliti til útsetningar neytenda fyrir leifum) af tillagðri notkun í dýrallyfjum séu óveruleg og að ekki sé þörf á að fastsetja ásættanlega, daglega inntöku. Mat á verstu aðstæðum sem gætu orðið vegna leifamagns sem eru afleiðing tillagðrar notkunar á efninu skal lagt fram ásamt mati á útsetningu neytenda í kjölfar þeirra. Það skal borið saman við það magn leifa sem vitað er að verður vegna annarra upptaka. Þessi nálgun getur einkum átt við vegna jurtafyllja og jurtafjarna, sem og náttúrulegra lífrænna sýra (t.d. oxalsýru).
- II.6.6.2.2.2. Efnafræðileg samsetning afurða sem eru að stofni til úr jurtum (þ.m.t. kjarnar) er yfirleitt flókin og getur verið nokkuð ólík samsetningu leifa sem verða eftir í matvörum sem fengnar eru úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð. Þar eð móðurefnið er flókið getur verið óhentugt og jafnvel ómögulegt að greina leifar þess. Að því er varðar slík efni kann að vera rétt að velja annan valkost en staðalnálgunina sem byggir á ásættanlegri, daglegri inntöku.
- II.6.6.2.2.3. Þegar þessi nálgun er notuð er mikilvægt að útiloka alla möguleika á áhrifum sem eru án viðmiðunarmarkna, s.s. erfðaeiturhrif.
- II.6.6.2.3. *Innrænt lyfjafræðilega virkt efni*
- II.6.6.2.3.1. Ef lyfjafræðilega virka efnið er eins og sameind sem myndast innrænt kann að vera hægt að sýna fram á að útsetning neytenda fyrir leifum í matvælum úr dýraríkinu sé óveruleg miðað útsetningu manna fyrir innræna efninu.
- II.6.6.2.3.2. Reikna má með að útsetning manna fyrir slíkum efninum sé bæði af útrænum uppruna (leifar í tengslum við meðferð ásamt náttúrulegu magni í matvælum úr dýraríkinu) og innrænum uppruna (vegna lífeðlisfræði manna). Áhættumat á leifunum er flókið þar sem erfitt er að meta líklega svörun við inntöku á litlu útrænu magni þegar menn eru stöðugt útsettir fyrir tiltölulega miklu og sveiflukenndu magni efna sem myndast innrænt og sveiflukenndu fæðutengdu magni. Að því er varðar mörg virk efni (s.s. hormón og barkstera) getur útræn útsetning þar að auki leitt til stýringar á innrænu mynduninni sem á móti gæti breytt innræna hormónamagninu og heildarsvöruninni. Þetta flækir túlkunina á hefðbundnum eiturefnarannsóknnum og útleiðslu ásættanlegrar, daglegrar inntöku. Að auki getur verið erfitt að yfirfæra niðurstöður rannsókna á tilraunadýrum yfir á menn þar sem flókin sértækur munur er á lífefnafræðilegum/lyfhrifafræðilegum verkunarháttum.
- II.6.6.2.3.3. Best getur verið að meta útsetningu neytenda fyrir leifum með því að gera samanburð á umframinntöku leifa lyfjameðferðar í matvælum og inntöku á efninu úr dýrum sem hafa ekki fengið lyfjameðferð (með náttúruleg bakgrunnsgildi). Þetta er þá einnig hægt að bera saman við daglega innræna myndun efnisins í mönnum. Fjalla skal um mögulegan tegundasértækan mun (hliðstæður).
- II.6.6.2.3.4. Þessi nálgun getur verið viðeigandi fyrir hormóna og önnur efni sem myndast innrænt.
- II.6.6.2.4. *Efni sem eru ekki lífaðgengileg*
- II.6.6.2.4.1. Altæk útsetning er óveruleg (eða jafnvel ekki til staðar) ef upptaka efnanna verður ekki eftir inntöku um munn. Fyrir slík efni er ekki hægt að fastsetja hefðbundin mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif eða neðri mörk viðmiðunarskammts og ásættanlega, daglega inntöku fyrir inntöku um munn. Áhættumatið fyrir þessar tegundir efna skal að jafnaði byggt á því að sýna fram á að lífaðgengi um munn sé ekki fyrir hendi í viðeigandi líkönnum eða, eftir því sem við á, með sönnun á niðurbroti og/eða óvirkjun í maga (líklega sýnt með líkönnum í *glasi*). Að því er varðar slík efni skal að auki fjalla um hugsanleg staðbundin áhrif á meltingarkerfið (þ.m.t. örverufræðileg áhrif á bólfestutálmann).

## III. GÖGN UM LEIFAR

III.1. Almennt er gerð krafa um fullnaðargagnapakka um leifar. Ef ekki eru lögð fram gögn um staðlaða endapunkta skal það rökstutt ítarlega.

III.2. **Ítarleg og gagnrýnin samantekt**

III.2.1. Gerð er krafa um ítarlega og gagnrýna samantekt á gögnunum um leifar vegna allra umsókna.

III.2.2. Í ítarlegu og gagnrýnu samantektinni skal:

- a) vera skýr afstaða til nægjanleika gagnanna sem lögð eru fram, í ljósi nýjustu vísindabekkingar,
- b) vera inngangur þar sem lýst er raunverulega eða fyrirhugaða notkunarmynstrinu í búfjárrækt fyrir efnið sem verið er að rýna og samantekt á allri annarri reynslu af notkun þess,
- c) tekið til athugunar hversu mikil líkindi eru með viðkomandi efni og öðrum þekktum efnum, sem kann að skipta máli fyrir matið,
- d) uppfylla allar staðlaðar gagnakröfur sem settar eru fram í framkvæmdarreglugerð (ESB) 2017/12, veita gagnrýnið mat á fyrirliggjandi tilraunarráttóknum og túlkun á niðurstöðunum,
- e) veita vísindaleg rök fyrir því ef einhverjum stöðluðu rannsóknanna er sleppt,
- f) veita lýsingu og útskýringu á helstu niðurstöðum hversrar rannsóknar. Fjalla skal um eftirfarandi atriði: dýrategundir sem eru notaðar (tegund, stofn, kyn, aldur, þyngd o.s.frv.), prófunarskilyrði (búskapur, fæða o.s.frv.), tímamark og fjöldi dýra á hverjum tímamarki, mjólkur- og eggjaframleiðsla, ef við á, úrtaka (stærð úrtaks, sýnataka og -geymsla), og greiningaraðferðir sem notaðar eru,
- g) taka saman og fjalla um viðeigandi birt vísindaskrif, þ.m.t. skýrslur úr mati sem aðrar vísindastofnanir hafa unnið (s.s. Matvælaöryggisstofnun Evrópu eða sameiginlega sérfræðinganefndin (JECFA)). Ef notaðar eru ítarlegar tilvísanir í birt vísindaskrif skal uppfylla allar þær kröfur sem settar eru fram samkvæmt almennu meginreglunum, lið 1.5 í 5. lið, eins og framast er unnt,
- h) hafa með upplýsingar um gæði þeirra prófunarefnalagna sem notaðar eru í rannsóknunum á leifum. Tilgreina skal allar tengingar á milli niðurstaðna og gæða prófunarefnanna og/eða lyfjanna. Ef nauðsyn krefur skal veita gagnrýnið mat á óhreinindunum sem eru til staðar í virka innihaldsefninu og veita skýr upplýsingar um möguleg áhrif þeirra á lyfjahvarfafærni, umbrot, leifahvörf og greiningaraðferðir til að ákvarða magn leifa. Fjallað skal um merkingu hvers kyns munar sem er á hendni, efnaformi og óhreinindasniði þess efnis sem er notað í rannsóknunum á leifum og þess forms sem fyrirhugað er að setja á markað,
- i) fjalla um hvort rannsóknirnar sem lagðar eru fram hafi verið gerðar samkvæmt góðum starfsvenjum við rannsóknir,
- j) fjalla um mögulega galla í tilhögun og framkvæmd rannsóknanna og skráningu þeirra með tilvísun í birtar leiðbeiningar Lyfjastofnunar Evrópu eða annarra. Leggja skal áherslu á öll frávik frá viðeigandi leiðbeiningum og fjallað skal um áhrif frávikanna og lögð fram vísindaleg rök,
- k) setja fram athugasemd um notkun á tilraunadýrum í rannsóknunum og hvort rannsóknirnar hafi verið framkvæmdar í samræmi við tilskipun 2010/63/ESB,
- l) færa vísindaleg rök fyrir því að sleppa einstökum rannsóknunum og fjalla um nauðsyn á frekari rannsóknunum,
- m) vera liður um atriði sem hafa ber í huga við áhættustjórnun, fjalla um málefnið sem lýst er í II. viðauka hér á eftir og útskýra útleiðsluna á tillögðum hámarks-gildum leifa.

III.2.3. Viðaukar við ítarlegu og gagnrýnu samantektina skulu innihalda:

- a) skrá yfir tilvísanir — leggja skal fram skrá yfir allar tilvísanir í samræmi við alþjóðlega viðurkennda staðla. Tilvísanirnar sjálfar skulu koma fram í málsskjölunum,
- b) töflusettar rannsóknarskýrslur — samantekt úr rannsóknarskýrslum í töflum skal vera í ítarlegu og gagnrýnu samantektinni. Málsskjölin skulu að auki innihalda heilt sett af rannsóknarskýrslum.

### III.3. Umbrot og leifahvörf í marktegundunum

- III.3.1. Gerð er krafa um gögn um umbrot og leifar til að lýsa eiginleikum leifa sem eru til staðar í viðkomandi matvörum, til að sýna fram á tímann sem það tekur brotthvarf þeirra að ná öruggu stigi (yfirleitt byggt á ásættanlegu, daglegu inntökunni) og gera þannig kleift að leiða út hámarksgildi leifa.
- III.3.2. Gögnin skulu lögð fram í formi rannsóknar á brotthvarfi heildarleifa sem veitir meginlegar upplýsingar um móðurefnið og helstu umbrotsefni í viðkomandi matvörum og breytingar á þessum stigum með tímanum. Í rannsóknum á heildarleifum er venjulega notað geislamerkt lyf en þó er hægt að leggja fram gögn úr rannsóknum án geislamerkinga, eftir því sem við á (t.d. ef vitað er að efnið breytist ekki með efnaskiptum). Einnig skal oft leggja fram aðskilda brotthvarfsrannsókn með merkiefni sem í er notað ómerkt lyf og langtímaþróun á brotthvarfi leifamerkisins í viðkomandi matvörum. Heimilt er að veita gögn um heildarleifar og leifamerki með einni rannsókn með geislamerktu efni sem í er einnig notuð viðeigandi fullgilt aðferð án geislamerkingar til að vakta brotthvarf leifamerkisins.
- III.3.3. Prófunarefnið skal innihalda efnið sem gefur tilefni til áhyggna í dæmigerðum styrk. Það skal gefið með fyrirhugaðri íkomuleið tillögðu vörunnar, með stærsta fyrirhugaða skammti og í lengsta fyrirhugaða tíma meðferðar eða í þann tíma sem þarf til að ná stöðugu ástandi í ætum vef. Rannsóknir skulu framkvæmdar á dýrum sem eru dæmigerð fyrir tillagt markþýði.
- III.3.4. Leiðbeiningum í *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* <sup>(1)</sup> skal fylgt til að vakta (magngreina) brotthvarf heildarleifa og helstu umbrotsefna með tímanum. Þessar rannsóknir skulu venjulega gerðar með geislamerktu lyfi.
- III.3.5. Leiðbeiningum í *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* <sup>(2)</sup> skal fylgt til að sýna staðla greiningaraðferðarinnar og til að öðlast gögn í viðunandi gæðum um brotthvarf leifamerkis.
- III.3.6. Sérstakar leiðbeiningar varðandi rannsóknir á leifum sem skal framkvæma vegna efna til notkunar fyrir býflugur er að finna í *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* <sup>(3)</sup> og skal þeim fylgt.
- III.3.7. Rannsóknin á heildarleifum (yfirleitt framkvæmd með geislamerktu lyfi) skal veita upplýsingar um:
- brotthvarf leifa með tímanum úr viðkomandi matvörum úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð,
  - sanngreiningu helstu efnisþátta heildarleifa í viðkomandi matvörum,
  - meginleg vensl helstu efnisþátta leifa og heildarleifa.
- Þessi gögn skulu notuð til að fastsetja leifamerkið og hlutfall merkiefnis miðað við heildarleifar fyrir hverja viðkomandi matvöru.

(1) VICH GL46 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001516.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

(2) VICH GL49 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001513.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

(3) VICH GL56 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety\\_residues\\_pharmaceuticals/general\\_content\\_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/safety_residues_pharmaceuticals/general_content_001815.jsp&mid=WC0b01ac058002dd37)).

- III.3.8. Greina skal hentugt leifamerki. Leifamerkið getur verið móðurefni, umbrotsefni þess eða hvers konar samsetning þeirra. Leifamerkið skal hafa eftirfarandi eiginleika:
- a) vensl þess og heildarstyrks leifa í ætum vef/matvörum sem eru til rannsóknar skulu vera þekkt,
  - b) það skal henta til notkunar í prófanir á tilvist leifa á þeim tímapunkti sem er til rannsóknar,
  - c) fyrirleggjandi skal vera raunhæf greiningaraðferð til að mæla það við hámarksgildi leifa.
- III.3.9. Hlutfall merkiefnis og heildarleifa lýsir venslunum milli leifamerkisins og heildarleifa í hverri viðkomandi matvöru. Þetta hlutfall getur verið mismunandi milli matvara og þar sem það getur verið breytilegt yfir lengri tíma skal það fastsett fram að þeim tíma sem samsvarar þeim þegar búist er við að leifarnar sem gefa tilefni til áhyggna séu komnar undir ásættanlegu, daglegu inntökuna. Við útreikning á hugsanlegri útsetningu neytenda fyrir heildarleifum, með gögnum sem varða leifamerkið, skal nota hlutfall merkiefnis á móti heildarleifum við útreikninginn á inntökunni.
- III.3.10. Með vöktun á brotthvarfi heildarleifa í ætum vef/matvörum skal fastsetja tímapunktinn þegar heildarleifarnar fara undir ásættanlegu, daglegu inntökuna (eða þann þátt ásættanlegu, daglegu inntökunnar sem er tiltækur). Í hverjum vef/matvörum skal líta á styrk valda leifamerkisins á þessum tímapunkti sem upphafspunkturinn sem hámarksgildi leifanna skal þróað út frá.
- III.3.11. Upplýsingar úr rannsókninni á umbrotinu skulu einnig gera kleift að gera samanburð á umbrotsefnunum sem myndast í markdýrategundunum og þeim sem myndast í tilraunadýrategundunum til að tryggja að helstu leifarnar sem neytendur eru útsettir fyrir (þ.e. helstu umbrotsefnin sem myndast í marktægundunum) hafi verið prófaðar með fullnægjandi hætti í eiturhrifarannsóknnum með tilraunadýrum.
- III.3.12. Rökstyðja skal öll frávik frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- III.4. **Gögn um vöktun og útsetningu, ef þau skipta máli**
- III.4.1. Ekki er gerð krafa um gögn um vöktun lyfjafræðilega virka efnisins eða útsetningu fyrir því. Ef gögnin eru aðgengileg geta þau þó veitt mikilvægar viðbótarupplýsingar í tilteknum tilvikum, þ.e. vegna efna sem eru þegar til staðar í umhverfinu (annaðhvort frá náttúrunnar hendi eða vegna notkunar í dýralækningum eða á öðrum sviðum). Slík gögn geta verið gagnleg við að ákvarða bakgrunnsgildi sem neytendur geta þegar verið útsettir fyrir. Séu slík gögn aðgengileg, hvort sem það eru birtar niðurstöður frá opinberum stofnunum sem vakta leifar eða niðurstöður fræðilegra rannsókna eða annarra rannsókna, skal leggja þær fram.
- III.5. **Aðferð til greiningar á leifum**
- III.5.1. Leggja skal fram fullgildingarskýrslu varðandi greiningaraðferðina sem notuð er til að magnákvæða leifamerki í rannsókninni á leifum. Með fullgildingu skal sýnt fram á að greiningaraðferðin sé í samræmi við viðmiðanirnar sem gilda um viðkomandi nothæfiseiginleika. Fylgja skal sérstökum leiðbeiningum um fullgildingu greiningaraðferða sem er að finna í VICH GL49.
- III.5.2. Leggja skal fram greiningaraðferðir a.m.k. fyrir þær matvörur og tegundir þar sem krafist er hámarksgilda fyrir leifar.
- III.5.3. Staðfesta skal hvort staðlar séu tiltækir og leggja skal fram samskiptaupplýsingar til að hægt sé að hafa upplýsingaskipti, ef þörf krefur, milli fulltrúa ESB, starfsfólks landsbundinna tilvísunarrannsóknarstofa og fyrirtækisins.
- III.5.4. Rökstyðja skal öll frávik frá fyrrnefndum kröfum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- III.5.5. Meta skal hvort greiningaraðferðin sé í samræmi við VICH GL49 og önnur atriði til viðbótar sem getið er hér á undan. Að auki skal Lyfjastofnun Evrópu hafa samráð við tilvísunarrannsóknarstofu Evrópu fyrir eftirlit með leifum tilteknu efnategundarinnar um hve fullnægjandi tiltækar aðferðir og fullgildingargögn eru.

- III.5.6. Þegar Lyfjastofnun Evrópu hefur skilað álitinu sínu er heimilt að deila fullgildingargögnunum með öðrum tilvísunarrannsóknarstofum ESB og landsbundnum tilvísunarrannsóknarstofum til að auðvelda þessum yfirvöldum að þróa viðeigandi aðferðir.
- III.6. **Möguleg áhrif á örverur sem eru notaðar í iðnaðarvinnslu matvæla**
- III.6.1. Matíð á leifunum skal fela í sér úttekt á hugsanlegum áhrifum örverufræðilega virkra leifa á örverur sem eru notaðar í iðnaðarvinnslu matvæla, einkum að því er varðar framleiðslu á mjólkurafurðum.
- III.6.2. Nota skal gögnin til að fastsetja leifastyrk sem hefur ekki áhrif á sýruvaka. Taka skal tillit til þessa við útleiðslu hámarksgilda leifa til að tryggja að leifar í viðkomandi matvörum (þ.e. mjólk) séu ekki til staðar í því magni að það hafi áhrif á sýruvaka mjólkurbúa.
- III.6.3. Rannsóknirnar sem eru framkvæmdar skulu vera samkvæmt leiðbeiningum Lyfjastofnunar Evrópu um mat á áhrifum örverueyðandi efna á sýruvaka mjólkurbúa <sup>(1)</sup>.
- III.6.4. Rökstyðja skal öll frávík frá viðteknum leiðbeiningum og fjalla skal um áhrif þeirra.
- III.6.5. Ef engar prófanir fara fram á örverum sem eru notaðar í iðnaðarvinnslu matvæla skal leggja fram vísindaleg rök fyrir því og fjalla um áhrif þess að þær eru ekki til staðar.
- III.7. **Niðurstöður annarra stofnana ESB eða alþjóðlegra vísindastofnana**
- III.7.1. Ef aðrar stofnanir ESB eða alþjóðlegar vísindastofnanir, þ.m.t. Matvælaöryggisstofnun Evrópu, Efnastofnun Evrópu, sameiginlega sérfræðinganeftindin (JECFA) og sameiginlegur fundur Matvæla- og landbúnaðarstofnunar SP og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar um varnarefnaleifar (JMPR), hafa framkvæmt viðeigandi leifamat á efninu skal leggja það fram ásamt dregnum ályktunum.

---

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

## II. VIÐAUKI

**Aðferðafræðilegar meginreglur fyrir tilmæli um áhættustjórnun sem um getur í 7. gr. reglugerðar  
(EB) nr. 470/2009**

## I. ÚTFÆRSLA HÁMARKSGILDA LEIFA

## I.1. Útleiðsla tölulegra hámarksgilda leifa

I.1.1. Ef það þykir rétt í samræmi við þessa reglugerð að fastsetja tölulegt hámarksgildi leifa skulu reglulega gefin tilmæli um hámarksgildi leifa fyrir ætu vefina sem tilgreindir eru hér á eftir:

- a) fyrir spendýr önnur en svín: vöðva, fitu, lifur og nýru,
- b) fyrir svín og alifugl: vöðva, fitu og húð í eðlilegum hlutföllum, lifur og nýru,
- c) fyrir fiska: vöðva og roð í eðlilegum hlutföllum,
- d) ef lagt er til að efnið verði til notkunar fyrir tegundir sem framleiða mjólk, egg eða hunang, skulu gefin tilmæli um hámarksgildi leifa fyrir mjólk, egg og/eða hunang, eftir því sem við á, þar sem því verður við komið. Að því er varðar vef skulu tilmæli um hámarksgildi leifa í mjólk, eggjum og hunangi byggjast á gögnum sem sýna fram á snið brotthvarfs leifa í þeim vörum. Ef engin slík gögn eru tiltæk getur talist þurfa að hafa hluta ásættanlegu, daglegu inntökunnar ónýttan til vara fyrir seinni tíma fastsetningu hámarksgildis leifa í þeim vörum (liður II.5).

I.1.2. Við ákvörðun á hámarksgildum leifa skal hafa eftirfarandi atriði í huga:

- a) gefa skal tilmæli um að ásættanleg, dagleg inntaka (eða annað gildi, ef við á) — hámarksgilda leifa skuli vera af því magni sem tryggir að útsetning neytenda fyrir leifum sem gefa tilefni til áhyggna haldist undir ásættanlegu, daglegu inntökunni,
- b) tillagða leifamerkið,
- c) hlutfall leifamerkisins á móti leifum í heild sinni,
- d) dreifingu leifa í ætum vef — tillögð hámarksgildi leifa fyrir hvern mismunandi ætan vef skal endurspegla dreifingu leifa í þeim vef. Í þeim tilvikum þegar leifar í vef falla hratt undir magngreiningarmörkin (minnsta, mælda innihald greiniefnis sem gefur færi á ákvörðun á greiniefninu með tiltekinni nákvæmni og samkvæmni) í greiningaraðferðinni skal ekki vera hægt að fastsetja hámarksgildi leifa sem endurspegla dreifingu leifa í vefjum. Þegar þetta gerist skal ákvarða hámarksgildi leifa við tvöföld magngreiningarmörk til að fá hámarksgildi leifa til notkunar við eftirlit með leifum. Vefurinn sem valinn er fyrir eftirlit með leifum skal, þar sem því verður við komið, vera einn þeirra sem hámarksgildi leifa var ákvarðað í með hliðsjón af dreifingu leifa í vefjum,
- e) heildarútsetningu neytenda fyrir leifum — sýna skal fram á að hún sé undir ásættanlegu, daglegu inntökunni sem byggir á leifamagninu sem verður vart í rannsóknunum á brotthvarfi og með notkun á staðlaðri matarkörfu (sjá hér á eftir).

I.1.3. Við útleiðslu hámarksgilda leifa skal gera ráð fyrir að neytandinn borði á hverjum degi sem nemur staðlaðri matarkörfu af vörum sem unnar eru úr dýrum. Tryggja skal öryggi neytenda með því að halda heildarmagni leifa í stöðluðu matarkörfunni undir ásættanlegri, daglegri inntöku.

Staðlaða matarkarfan samanstendur af matvörum í því magni sem sýnt er í töflunni hér að neðan:

Spendýr		Alifuglar		Fiskur		Býflugur	
Vöðvi	0,300 kg	Vöðvi	0,300 kg	Vöðvi og roð í eðlilegum hlutföllum	0,300 kg	Hunang	0,020 kg
Fita	0,050 kg <sup>(1)</sup>	Fita og húð í eðlilegum hlutföllum	0,090 kg				

Spendýr		Alifuglar		Fiskur		Býflugur	
Lifur	0,100 kg	Lifur	0,100 kg				
Nýru	0,050 kg	Nýru	0,010 kg				
Mjólk	1,500 kg	Egg	0,100 kg				

(<sup>1</sup>) Fita og húð í eðlilegum hlutföllum fyrir svín

I.1.4. Með því að nota gögn um brotthvarf leifa er heildarálag leifa í staðlaðri matarkörfu reiknað út á grundvelli mælanlegra leifa á hverjum tímapunkti á kúrfunni fyrir brotthvarf leifa þannig að tímapunkturinn þegar heildarálag leifanna fer undir ásættanlega, daglega inntöku sé fastsettur. Ef nota má alla ásættanlegu, daglegu inntökuna skal líta svo á að þetta leifamagn, námundað eins og við á (yfirleitt að næsta 50 µg/kg fyrir vefi), sé hugsanlegt hámarksgildi leifa. Einnig skal taka tillit til þeirra þátta sem tilgreindir eru í 1. til 7. lið II. liðar og, ef við á (t.d. ef ásættanlega, daglega inntakan er ekki öll ónotuð) skal nota síðari tímapunkt á kúrfunni fyrir brotthvarf leifa sem punktin sem notaður er til að leiða út hámarksgildi leifa.

I.1.5. Þegar búið er að leiða út hámarksgildi leifa skal reikna út fræðilega, daglega hámarksinntöku á leifum með því að nota stöðluðu matarkörfuna og gera ráð fyrir að leifar séu til staðar í öllum matvörum í því magni sem samsvarar tillögðum hámarksgildum leifa. Fræðilega, daglega hámarksinntakan er reiknuð út með því að leggja saman útsetningu fyrir leifum úr öllum vefjum sem fæst með eftirfarandi útreikningi:

Magn á hvern ætan vef eða vöru = (tillögð hámarksgildi leifa fyrir vefinn eða vöruna x (skipti) dagleg neysla á vefnum eða vörunni)/(deilt með) hlutfall merkiefnisins á móti leifum í heild sinni í vefnum eða vörunni.

## I.2. Flokkunin „hámarksgildis leifa ekki krafist“

I.2.1. Tilmæli um flokkunina „hámarksgildis leifa ekki krafist“ eru heimil í þeim tilvikum þegar ljóst er að ekki er þörf á fastsetningu tölulegra hámarksgilda leifa til að vernda neytendur. Útsetning neytenda fyrir leifum skal alltaf vera innan öruggra marka (undir ásættanlegu, daglegu inntökunni eða öðrum mörkum) til að mælst sé til flokkunarinnar „hámarksgildis leifa ekki krafist“.

I.2.2. Efni sem uppfylla eina eða fleiri viðmiðanir sem tilgreindar eru hér á eftir geta komið til greina fyrir flokkunarstöðuna „hámarksgildis leifa ekki krafist“. Það skal tekið fram að þó að ein eða fleiri af þessum viðmiðunum séu uppfylltar þá skal ekki lítið svo á að sjálfkrafa sé gefið í skyn að mælst sé til flokkunarinnar „hámarksgildis leifa ekki krafist“. Framkvæma skal fullnaðarmat á sértækum eiginleikum hvers eftirfarandi efna áður en dregin er ályktun:

- efna af innrænum uppruna, einkum ef útsetning fyrir leifum hefur aðeins minni háttar áhrif á heildarútsetningu fyrir efninu,
- efna sem eru nauðsynleg næringarefni eða eðlileg innihaldsefni í fæðu fyrir menn og dýr,
- efna sem hafa ekki greinst með neina lyfjafræðilega virkni sem telst hafa líffræðilega þýðingu,
- efna sem sýnt hefur verið fram á að hafi lítil eiturhrif í kjölfar útsetningar með íkomuleið um munn,
- efna sem eru ekki tekin upp eða tekin upp að takmörkuðu leyti í meltingarvegi eða á staðbundnum áburðarstað (t.d. húð eða augu),
- efna sem afeitrast, eða losna sem úrgangsefni, hratt og að miklu leyti,
- efna sem sýnt hefur verið fram á að skilja ekki eftir sig greinanlegar leifar í matvælum úr dýrum sem hafa fengið lyfjameðferð.

I.2.3. Í sumum tilvikum fela tilmæli um flokkunina „hámarksgildis leifa ekki krafist“ í sér takmörkun á því hvernig efnið skal notað (til dæmis er hægt að mælast til takmörkunarinnar „einungis til notkunar á húð“ í þeim tilvikum þegar sem ljóst er að notkun á húð leiði ekki af sér neinar varasamar leifar en ekki er hægt að útiloka möguleikann á skaðlegum leifum þegar önnur íkomuleið er notuð fyrir efnin).

## II. TILTÆKILEIKI ANNARRA LYFJA OG AÐRIR LÖGMÆTIR ÞÆTTIR

### II.1. Tiltækileiki annarra lyfja

Þörfin fyrir efnið, til að komast hjá óþörfum þjáningum markdýra eða til að tryggja öryggi þeirra sem meðhöndla þau, getur verið þáttur sem er viðeigandi að athuga í þeim tilvikum þegar aðrir hagnýtir meðferðarmöguleikar eru ekki til staðar. Þessi atriði geta réttlætt samþykki á takmörkuðum gagnapakka í samræmi við tilmælin í leiðbeiningum Lyfjastofnunar Evrópu „*Guideline on safety and residue data requirements for pharmaceutical veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market*“<sup>(1)</sup>. Þessa þætti er einnig hægt að athuga í tengslum við þörfina á að fastsetja hámarksgildi leifa af því magni sem leyfir þróun á vöru með raunhæfum biðtíma til afurðanýtingar, eins og hann er skilgreindur í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB<sup>(2)</sup>.

### II.2. Tæknilegir þættir sem varða matvæla- og fóðurframleiðslu

II.2.1. Athuga skal þann möguleika, þar sem við á, að örverufræðilega virkar leifar hafi áhrif á örverur sem eru notaðar í iðnaðarvinnslu matvæla, einkum að því er varðar framleiðslu á mjólkurafurðum.

II.2.2. Upplýsingar um prófanir sem hafa skal í huga til að fjalla um þessi atriði eru tilgreindar í lið III.6. í I. viðauka.

II.2.3. Hámarksgildi leifa sem gefin eru tilmæli um skulu fastsett við það magn sem tryggir að matvælavinnsla verði ekki fyrir neikvæðum áhrifum (t.d. sýruvakar mjólkurbúa).

### II.3. Möguleikar varðandi eftirlit

II.3.1. Að því er varðar sum efni sem ekki er raunhæft að fastsetja töluleg hámarksgildi fyrir (t.d. efni sem eru til staðar frá náttúrunnar hendi í dýraafurðum) skal athuga í hverju tilviki fyrir sig möguleika á eftirliti með leifum. Þetta skal ákvarðað á grundvelli athugunar á mögulegri áhættu fyrir neytandann.

II.3.2. Ef það tekur mislangan tíma fyrir leifar að hverfa, að þeim hámarksgildum leifa sem mælst er til, úr einum vef, eða fleirum, en úr öðrum vefjum, og ef allur skrokkurinn er aðgengilegur, er mælst til þess að vefurinn sem er valinn til að vakta leifarnar í skuli vera sá sem leifar eru lengst að hverfa brott úr af því að ef farið er að hámarksgildum leifa miðað við þann vef bendir það til þess að farið sé að hámarksgildum leifa í hinum vefjunum líka. Þetta er einkum líklegt í þeim tilvikum þegar leifar koma fram sem litlar í einum vef, eða fleirum, á öllum tímupunktum og tilmælin um hámarksgildi leifa fyrir þennan vef, eða þessa vefi, því byggð á magngreiningarmörkum greiningaraðferðarinnar.

### II.4. Notkunarskilyrði og notkun efnanna í dýralyf, góðar starfsvenjur við notkun dýralyfja og sæfivara, líkur á rangnotkun eða ólöglegri notkun og aðrir viðkomandi þættir

II.4.1. Að því er varðar efni sem lagt er til að verði notað fyrir tegundir sem framleiða mjólk eða egg skal athuga þann möguleika að mælast til hámarksgilda leifa fyrir þær vörur. Ef tilmæli um hámarksgildi leifa í mjólk eða eggjum koma ekki til greina af öryggisástæðum þá skal tekið fram að notkun á efninu skuli takmarkast við dýr sem framleiða ekki mjólk eða egg til manneldis.

II.4.2. Ef við á skal athugað að gefa tilmæli um takmörkun á notkun efnisins. Til dæmis ef gögnin um leifarnar sem lögð eru fram eiga aðeins við um notkun efnisins á húð og það veldur áhyggjum hvort magn leifa í matvælum úr dýraríkinu yrði umtalsvert meira ef aðrar íkomuleiðir væru notaðar fyrir efnið, þá skal tekið til athugunar að gefa tilmæli um að notkun efnisins sé takmörkuð við notkun á húð.

II.4.3. Ef fastsetning hámarksgilda leifa kann að auka líkurnar á rangnotkun eða ólöglegri notkun á efninu (til dæmis í tengslum við að nota það sem vaxtarhvata) skal það tekið skýrt fram. Að sama skapi, ef fastsetning hámarksgilda leifa kann að ýta undir góðar starfsvenjur og takmarka rangnotkun eða ólöglega notkun þá má einnig taka það fram.

(1) Safety and residue data requirements for veterinary medicinal products intended for minor use or minor species (MUMS)/limited market ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001536.jsp&mid=WC0b01ac058002dd38)).

(2) Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/82/EB frá 6. nóvember 2001 um Bandalagsreglur um dýralyf (Stjútíð. EB L 311, 28.11.2001, bls. 1).

II.4.4. Athuga má aðra þætti í hverju tilviki fyrir sig ef vísbendingar eru um sérstök og viðeigandi áhyggjuefni varðandi notkun lyfjafræðilega virka efnisins. Almenna meginreglan er sú að mat á hámarksgildi leifa nær ekki yfir áhrif af völdum matvælavinnslu (einkum eldun) á leifar. Ef gögn eru aðgengileg, sem benda til þess að búast megi við að matvælavinnsla auki magn varasamra leifa, skal þó athuga möguleg áhrif þess á heilbrigði neytenda.

## II.5. Þörf fyrir ónýttan hluta af ásættanlegu, daglegu inntökunni

II.5.1. Þar eð ekki er hægt að spá með vissu fyrir um framtíðarnotkun efnis í öðrum tegundum og með það fyrir augum að auka tiltækileika dýralyfja skal hafa í huga, að meginreglu til, að ef ekki er gerð tillaga um hámarksgildi leifa í öllum matvörum, þ.m.t. í stöðluðu matarkörfunni, er fullnægjandi skammtur ásættanlegrar, daglegrar inntöku ekki notaður.

II.5.2. Í umsóknum um hámarksgildi leifa er yfirleitt lögð áhersla á vefi en þó skal hafa í huga mögulega framtíðarnotkun í mjólk, eggjum og hunangi. Almenn skal hluti af ásættanlegu, daglegu inntökunni tekinn frá fyrir framtíðarnotkun og hámarksgildi leifa sem nýta alla ásættanlega, daglega inntöku skulu eingöngu samþykkt í undantekningartilvikum.

II.5.3. Þegar tekið er tillit til þarfarinnar á að nýta ekki hluta af ásættanlegu, daglegu inntökunni skal hafa í huga nokkra efnasértæka þætti, þ.m.t.:

- a) upplýsingar varðandi líklega nytsemi efnisins í öðrum tegundum (t.d. vísbendingar í upprunalegu tegundinni, verkunarmáti, þekkt eiturhrif efnisins í öðrum tegundum),
- b) eðlisesnafræðileg og lyfjahvarfafræðileg gögn sem kunna að gefa vísbendingar um líklega dreifingu efnisins í mjólk, eggjum eða hunangi,
- c) hvort fyrirhuguð notkun efnisins krefst hámarksgilda leifa sem nýta nær alla ásættanlegu, daglegu inntökuna og hvort tiltekin athugunarefni (s.s. áhyggjur af tiltækileika) myndu réttlæta tilmæli um hámarksgildi leifa sem myndu takmarka möguleika á þróun efnisins í framtíðinni,
- d) athugun á fyrirbyggjandi notkun á efninu á öðru sviði en dýralækningum og útsetningu neytenda sem kann að fylgja þeirri notkun (tilgreind undir lið II.6).

## II.6. Útsetning af völdum annarra upptaka (samanlögð útsetning af völdum efna með tvíþætta notkun)

II.6.1. Til að tryggja að öll upptök útsetningar neytenda fyrir efninu séu tekin til athugunar skal taka tillit til allrar notkunar efnisins sem þekkt er og meta þá útsetningu neytenda sem fylgir þeirri notkun. Leggja skal til hámarksgildi sem nemur því magni sem tryggir að líklegt heildarmagn inntöku leifanna frá öllum upptökum fari ekki yfir ásættanlegu, daglegu inntökuna.

II.6.2. Ef um er að ræða efni sem eru einnig notuð sem plöntuverndarvörur skal almenn viðmiðunartala fyrir þann skammt ásættanlegu, daglegu inntökunnar sem heimilt er að taka frá fyrir dýralyf vera 45% af ásættanlegu, daglegu inntökunni.

II.6.3. Ef fyrirbyggjandi leyfi fyrir varnarefni heimilar það, og nægjanleg gögn liggja fyrir um inntöku vegna notkunar plöntuverndarvara, kann að vera hægt að úthluta stærri hluta til dýralyfja án þess að það fari yfir ásættanlegu, daglegu inntökuna. Til að greina þann part ásættanlegu, daglegu inntökunnar sem er tiltækur skal taka tillit til hámarksgilda leifanna sem eru samþykkt fyrir plöntuverndarvöruna.

II.6.4. Þar sem aðferðin sem notuð er til að fastsetja hámarksgildi leifa fyrir plöntuverndarvörur í ætum vefjum er frábrugðin þeirri sem notuð er fyrir dýralyf skal gæta varúðar við að leggja saman áætluðu áhættuna á útsetningu samkvæmt þessum mismunandi aðferðum.

II.6.5. Að því er varðar efni með tvíþætt notagildi, notuð sem sæfiefni í búfjárrækt, skal fylgja leiðbeiningum dýralyfja-nefndarinnar um áhættulýsingu og mat á hámarksgildum leifa fyrir sæfiefni (1).

II.6.6. Að því er varðar fóðuraufefni skal vera hægt að sjá í skrá Evrópusambandsins yfir fóðuraufefni hvort efnið hefur verið leyft til notkunar í fóður. Hafa skal samráð við Matvælaöryggisstofnun Evrópu þegar slík efni eru metin.

(1) Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001541.jsp&mid=WC0b01ac05804aca04)).

## II.7. Lyfjaleifar á inndælingarstað

- II.7.1. Hámarksgildi leifa í vöðva skal haft við magn leifa sem er vaktað í vöðva sem er utan inndælingarstaðar þar eð neytendur neyta reglulega vöðva sem er utan inndælingarstaðar og neyta sjaldan vöðva á inndælingarstað.
- II.7.2. Lyfjastofnun Evrópu skal einnig fastsetja viðmiðunargildi fyrir leifar á inndælingarstað (e. *Injection Site Residue Reference Value (ISRRV)*) fyrir þau inndælingarefni með leifabrotthvarf á inndælingarstað sem myndi leiða til lengri (bannaðs) biðtíma til afurðanýtingar en hámarksgildi leifa í vöðvanum. Viðmiðunargildi fyrir leifar á inndælingarstað skulu höfð við magn sem tryggir að leifarnar í staðlaðri matarkörfu með 300 g af vöðvavef af inndælingarstað myndu vera undir ásættanlegri, daglegri inntöku eftir líklegan biðtíma til afurðanýtingar.
- II.7.3. Viðmiðunargildið fyrir lyfjaleifar á inndælingarstað skal ekki birt í viðaukanum við reglugerð (ESB) nr. 37/2010; gildið skal eingöngu aðgengilegt í hinni opinberu evrópsku matsskýrslu fyrir hámarksgildi leifa (e. *European Public MRL Assessment Report (EPMAR)*) og skal notað við útleiðslu biðtíma til afurðanýtingar fyrir dýralyf.

## III. ATHUGUNAREFNI VIÐVÍKJANDI HUGSANLEGRI YFIRFÆRSLU HÁMARKSGILDIS LEIFA

- III.1. Yfirfærsla hámarksgilda leifa skal athuguð í samræmi við kröfurnar sem settar eru fram í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/880 <sup>(1)</sup>.
- III.2. Gögn sem kunna að vera gagnleg í tengslum við álitamál vegna yfirfærslunnar skulu lögð fram sem hluti af málsskjölunum, þar sem þau liggja fyrir.

---

<sup>(1)</sup> Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) 2017/880 frá 23. maí 2017 um að setja reglur um notkun hámarksgildis leifa, sem ákvarðað hefur verið fyrir lyfjafræðilega virkt efni í tilteknum matvælum, fyrir önnur matvæli sem unnin eru úr sömu dýrategund og hámarksgildis leifa, sem ákvarðað hefur verið fyrir lyfjafræðilega virkt efni í einni eða fleiri dýrategundum, fyrir aðrar tegundir dýra í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 (Stjttíð. ESB L 135, 24.5.2017, bls. 1).