



Suomenkielinen laitos

Lainsäädäntö

61. vuosikerta

30. toukokuuta 2018

Sisältö

## II Muut kuin lainsäätämisyjärjestyksessä hyväksyttävät säädökset

### ASETUKSET

- ★ **Komission asetus (EU) 2018/781, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, asetuksen (EY) N:o 847/2000 muuttamisesta ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määritelmän osalta <sup>(1)</sup>** 1
- ★ **Komission asetus (EU) 2018/782, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, asetuksessa (EY) N:o 470/2009 tarkoitetuista riskinarviointiin ja riskinhallintasuosituksiin liittyvistä metodologisista periaatteista <sup>(1)</sup>** ..... 5
- ★ **Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2018/783, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta tehoaineen imidaklopridi hyväksymisedellytysten osalta <sup>(1)</sup>** ..... 31
- ★ **Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2018/784, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta tehoaineen klotianidiini hyväksymisedellytysten osalta <sup>(1)</sup>** ..... 35
- ★ **Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2018/785, annettu 29 päivänä toukokuuta 2018, täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta tehoaineen tiametoksaami hyväksymisedellytysten osalta <sup>(1)</sup>** ..... 40

### PÄÄTÖKSET

- ★ **Neuvoston päätös (EU) 2018/786, annettu 22 päivänä toukokuuta 2018, ETA:n sekakomiteassa Euroopan unionin puolesta esitettävästä kannasta yhteistyöstä muilla kuin neljän vapauden alaan kuuluvilla erityisalueilla tehdyn ETA-sopimuksen pöytäkirjan 31 muuttamiseen (Budjetikohta 04 03 01 03: ”Työntekijöiden vapaa liikkuvuus, sosiaaliturvajärjestelmien yhteensovittaminen ja toimenpiteet siirtolaisten, myös kolmansista maista tulevien siirtolaisten, hyväksi”) <sup>(1)</sup>** ..... 45

<sup>(1)</sup> ETA:n kannalta merkityksellinen teksti.



## II

(Muut kuin lainsäätämismääräyksessä hyväksyttävät säädökset)

## ASETUKSET

**KOMISSION ASETUS (EU) 2018/781,**

**annettu 29 päivänä toukokuuta 2018,**

**asetuksen (EY) N:o 847/2000 muuttamisesta ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määritelmän osalta**

**(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon harvinaislääkkeistä 16 päivänä joulukuuta 1999 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 141/2000 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 8 artiklan 4 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Asetus (EY) N:o 141/2000 annettiin edistämään tutkimusta harvinaisten sairauksien alalla. Siinä tarjotaan harvinaislääkkeitä kehittäville yrityksille mahdollisuus saada kaupallinen yksinoikeus tietyksi määräksi vuosia.
- (2) Komission asetuksessa (EY) N:o 847/2000 <sup>(2)</sup> annetaan ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määritelmä, joka kattaa erityistapaukset ja jossa eritellään, minkälaiset tuotteet on katsottava vastaavanlaisiksi asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan soveltamiseksi. Määritelmää olisi päivitettävä ottaen huomioon etenkin sellainen uusi tieteellinen ja tekninen tieto, joka perustuu biologisten lääkkeiden ja erityisesti pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden alalla tapahtuneeseen merkittävään kehitykseen, sekä harvinaislääkkeiden määrittelyllisestä ja sääntelystä saatu kokemus.
- (3) Lisäksi on tarpeen määritellä selvästi ”molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien” käsite, jota käytetään ”vastaavanlaisen vaikuttavan aineen” käsitteen määrittelyssä; viimeksi mainittua käsitettä käytetään puolestaan ”vastaavanlaisen lääkkeen” käsitteen määrittelyssä. Biologisten lääkkeiden osalta ”molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien” määritelmän on katettava myös tietyt molekulaariset muutokset, jotka vaikuttavat merkittäväällä tavalla niihin vaikuttavan aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin, joilla on merkitystä sen kannalta, katsotaanko tuotteet vastaavanlaisiksi. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden osalta ei molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia voida kuitenkaan määritellä kattavasti. Sen vuoksi pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden tapauksessa olisi kahden vaikuttavan aineen välinen vastaavuus arvioitava biologisten ja toiminnallisten ominaisuuksien perusteella.
- (4) ”Vaikuttavan aineen” määritelmä olisi poistettava, sillä asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklan 4 kohdassa ei anneta komissiolle valtaa määritellä ”vaikuttavan aineen” käsitettä. ”Vaikuttavan aineen” käsite määritellään oikeudellisesti Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY <sup>(3)</sup> 1 artiklan 3 kohdan a alakohdassa, ja asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan 3 kohdan soveltamisala ja tarkoitus liittyvät ”vastaavanlaisen lääkkeen” ja ”kliinisen paremmuuden” käsitteiden määrittelyihin.

<sup>(1)</sup> EYVL L 18, 22.1.2000, s. 1.

<sup>(2)</sup> Komission asetus (EY) N:o 847/2000, annettu 27 päivänä huhtikuuta 2000, lääkkeiden harvinaislääkkeiksi määrittelyä koskevien arviointiperusteiden soveltamista koskevista säännöksistä sekä ”vastaavanlaisen lääkkeen” ja ”kliinisen paremmuuden” käsitteiden määrittelyllisestä (EYVL L 103, 28.4.2000, s. 5).

<sup>(3)</sup> Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/83/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67).

- (5) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

### 1 artikla

Korvataan asetuksen (EY) N:o 847/2000 3 artiklan 3 kohdan johdantokappale sekä a, b ja c alakohta seuraavasti:

”3. Sovelletaessa harvinaislääkkeistä annetun asetuksen (EY) N:o 141/2000 8 artiklaa käytetään seuraavia määritelmiä:

- a) kumotaan;
- b) 'vastaavanlaisella lääkkeellä' tarkoitetaan lääkettä, joka sisältää vastaavanlaista vaikuttavaa ainetta tai vastaavanlaisia vaikuttavia aineita kuin jo luvan saanut, samaan terapeutiseen käyttöaiheeseen tarkoitettu harvinaislääke;
- c) 'vastaavanlaisella vaikuttavalla aineella' tarkoitetaan identtistä vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavaa ainetta, jonka molekyylirakenteen tärkeimmät ominaisuudet ovat samat (mutta kaikki molekyylirakenteen ominaisuudet eivät välttämättä ole samat) ja joka toimii samalla mekanismilla. Kuitenkin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävillä lääkkeillä, joiden osalta molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ei voida määritellä kattavasti, kahden vaikuttavan aineen välinen vastaavuus arvioidaan biologisten ja toiminnallisten ominaisuuksien perusteella.

Edellä olevan c alakohdan soveltamiseksi sovelletaan seuraavaa:

#### 1) Kemiaalliset lääkkeet

Molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat vaikuttavan aineen merkitykselliset rakennekomponentit. Ne voivat olla koko molekyyli tai sen osa. Molekyylirakenteen tärkeimpien ominaisuuksien samankaltaisuus kahden tai useamman molekyylin välillä määritellään vertaamalla molekyylien rakenteita.

1.1) Alkuperäisen vaikuttavan aineen tai sellaisen vaikuttavan aineen, joka poikkeaa alkuperäisestä vaikuttavasta aineesta ainoastaan molekyylirakenteen vähäisten erojen (esimerkiksi rakenteellinen analogia) perusteella, isomeerit, isomeerien seokset, kompleksit, esterit, eetterit, suolat ja johdannaiset katsotaan vastaavanlaisiksi.

1.2) Yksi- ja kaksisäikeiset synteettiset polynukleotidit, jotka koostuvat kahdesta tai useammasta erillisestä nukleotidistä, joiden

- puriini- ja pyrimidiiniemästen tai näiden johdannaisten nukleotidisekvenssin ero ei ole suuri, katsotaan vastaavanlaisiksi. Tämän vuoksi antisense-aineiden tai häiritsevien nukleotidien osalta sellaisen nukleotidin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen, joka ei vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti vastaavanlaiseksi,
- rakenne-ero, joka liittyy riboosi- tai deoksiriboosi-sokeriosan muutokseen tai kyseisten sokerien korvaamiseen synteettisillä analogeilla, tuottaa tavallisesti tulokseksi aineita, jotka katsotaan vastaavanlaisiksi. Antisense-aineiden tai häiritsevien nukleotidien osalta sellaiset (deoksi)riboosia koskevat muutokset, jotka eivät vaikuta merkittävästi hybridisaatiokinetiikkaan, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi.

#### 2) Biologiset lääkkeet (muut kuin pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet)

Molekyylirakenteen tärkeimpiä ominaisuuksia ovat ne vaikuttavan aineen rakennekomponentit, joilla on merkitystä kyseisen aineen toiminnallisten ominaisuuksien kannalta. Molekyylirakenteen tärkeimmät ominaisuudet voivat muodostua terapeuttisesta osasta tai terapeuttisesta osasta yhdessä vaikuttavan aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin merkittävästi vaikuttavan yhden tai useamman rakenteellisen lisäelementin kanssa.

Rakenteellinen lisäelementti voi olla konjugoitunut, sulautunut tai muulla tavoin yhdistynyt terapeuttiseen osaan, tai se voi olla lisäaminohapoista koostuva terapeuttisen osan valkuaisaineketjun jatke. Aineet, joilla on samanlaisiin muuntamismenetelmiin tai konjugointitekniikoihin perustuvia rakenne-elementtejä, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi aineiksi.

Biologiset vaikuttavat aineet, jotka poikkeavat alkuperäisestä biologisesta aineesta ainoastaan molekyylirakenteen vähäisten erojen perusteella, katsotaan vastaavanlaisiksi.

## 2.1) Valkuaisaineet

Jos aineiden rakenne-ero johtuu translaation jälkeisistä tapahtumista (esimerkiksi erilaisesta glykosylaatiosta), aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Jotkin translaation jälkeiset muutokset saattavat kuitenkin poikkeuksellisesti tuottaa tulokseksi aineita, jotka eivät ole vastaavanlaisia, jos muutos vaikuttaa merkittävästi aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin.

Jos aminohapposekvenssin ero ei ole suuri, aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Näin ollen kaksi samaan ryhmään kuuluvaa farmakologisesti samantapaista valkuaisainetta (joiden erot liittyvät esimerkiksi N-terminaaliseen metioniiniin, luontaisesti uutettuihin / rDNA:sta johdettuihin valkuaisaineisiin tai muihin vähäisiin muunnoksiin) katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Rakenne-elementin lisääminen saattaa kuitenkin tuottaa tulokseksi aineita, joiden ei katsota olevan vastaavanlaisia, jos lisäys vaikuttaa merkittävästi aineen toiminnallisiin ominaisuuksiin.

Monoklonaaliset vasta-aineet, jotka sitoutuvat samaan epitoppiin, katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi. Voidaan kuitenkin katsoa, että kahden monoklonaalisen vasta-aineen konjugaatti- tai fuusioproteiinit eivät ole vastaavanlaisia, jos joko vasta-aineen täydentävän määräävän alueen sekvenssit tai konjugoituneen monoklonaalisen vasta-aineen uusi rakenne-elementti olivat erilaiset.

## 2.2) Polysakkaridit

Jos aineiden toistuvat sakkariidisyköt ovat identtiset, myös jos niiden määrä vaihtelee, aineet katsotaan tavallisesti vastaavanlaisiksi.

Polysakkaridikonjugaattirokotteen ei katsota olevan vastaavanlainen aine kuin samaa vasta-ainetta sisältävä konjugoimaton polysakkaridirokote.

## 3) Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet (ATMP-lääkkeet)

### 3.1) Solupohjaiset ATMP-lääkkeet: kaksi samantapaista lääkettä eivät ole vastaavanlaisia, jos

- erot tuotteen lähtöaineissa tai lopullisessa koostumuksessa vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta. Se, että lähtöaineet ovat peräisin eri lähteistä (kuten autologisten ATMP-lääkkeiden tapauksessa), ei ole riittävä peruste väittää, etteivät kaksi tuotetta ole vastaavanlaisia; tai
- erot valmistustekniikassa vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta.

### 3.2) Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet: kahta geeniterapiassa käytettävää lääkettä ei ole syytä katsoa vastaavanlaisiksi, jos niiden terapeuttisen sekvenssin, virusvektorin, siirtojärjestelmän, säätelysekvenssin tai valmistustekniikan erot vaikuttavat merkittävästi biologisiin ominaisuuksiin ja/tai biologiseen aktiivisuuteen, joilla on merkitystä tuotteen aiotun terapeuttisen vaikutuksen ja/tai turvallisuusominaisuuksien kannalta.

Terapeuttisen sekvenssin erot, jotka eivät vaikuta merkittävästi aiottuun terapeuttiseen vaikutukseen, eivät ole riittävä peruste väittää, etteivät kaksi geeniterapiassa käytettävää lääkettä ole vastaavanlaisia.

### 3.3) Geneettisesti muunnetut solut. Tässä pätevät 3.1 ja 3.2 kohdassa esitetyt näkökohdat.

## 4) Radiofarmaseuttiset lääkkeet

Sama radiofarmaseuttinen vaikuttava aine tai sellainen vaikuttava aine, joka eroaa alkuperäisestä radionuklidin, ligandin, leiman sijaintipaikan tai molekyylin ja radionuklidin sidosmekanismin osalta, katsotaan vastaavanlaiseksi aineeksi edellyttäen, että aine toimii samalla mekanismilla kuin alkuperäinen aine.”

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 29 päivänä toukokuuta 2018.

*Komission puolesta*  
*Puheenjohtaja*  
Jean-Claude JUNCKER

---

**KOMISSION ASETUS (EU) 2018/782,**  
**annettu 29 päivänä toukokuuta 2018,**  
**asetuksessa (EY) N:o 470/2009 tarkoitetuista riskinarviointiin ja riskinhallintasuositukseen**  
**liittyvistä metodologisista periaatteista**

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon yhteisön menettelyistä farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi eläimistä saatavissa elintarvikkeissa, neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 kumoamisesta sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta 6 päivänä toukokuuta 2009 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 470/2009 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 13 artiklan 2 kohdan a alakohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Asetuksessa (EY) N:o 470/2009 säädetään, että lukuun ottamatta tapauksia, joissa sovelletaan Codex Alimentarius -menettelyä, kaikkien sellaisten farmakologisesti vaikuttavien aineiden osalta, jotka on tarkoitettu käytettäväksi unionissa elintarviketuotantoeläimille annettavissa eläinlääkkeissä, on hankittava Euroopan lääkevirastolta, jäljempänä 'lääkevirasto', eläinlääkkeissä käytettävien tai käytettäväksi tarkoitettujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismääriä koskeva lausunto. Lääkeviraston lausunnon olisi koostuttava tieteellisestä riskinarvioinnista ja riskinhallintasuosituksista.
- (2) Asetuksella (EY) N:o 470/2009 siirretään komissiolle valta hyväksyä toimenpiteitä, joilla vahvistetaan riskinarviointia ja riskinhallintasuosituksia koskevat metodologiset periaatteet farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismäärien vahvistamisen osalta.
- (3) Oikeusvarmuuden, selkeyden ja ennustettavuuden takaamiseksi jäämien enimmäismäärien vahvistamisprosessissa on aiheellista, että tässä asetuksessa säädetään kriteerit, joihin nähden lääkevirasto arvioi hakemukset.
- (4) Tieteelliseen riskinarviointiin ja riskinhallintasuositukseen liittyvillä metodologisilla periaatteilla olisi pyrittävä varmistamaan ihmisten terveyden suojelun korkea taso ja samalla myös se, ettei ihmisten terveydelle eikä eläinten terveydelle tai hyvinvoinnille aiheudu haittaa siitä, ettei saatavilla ole asianmukaisia eläinlääkkeitä.
- (5) Ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 470/2009 6 artiklassa asetetut vaatimukset tässä asetuksessa olisi säädettävä yksityiskohtaiset säännöt lääkeviraston lausunnon tieteelliseen riskinarviointiin liittyvää osaa koskevista metodologisista periaatteista.
- (6) Ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 470/2009 7 artiklassa asetetut vaatimukset tässä asetuksessa olisi säädettävä yksityiskohtaiset säännöt lääkeviraston lausunnon riskinhallintasuositukseen liittyvää osaa koskevista metodologisista periaatteista. Lääkeviraston edellytetään riskinhallintasuosituksissa tarkastelevan myös vaihtoehtoisten aineiden saatavuutta ja muita merkityksellisiä tekijöitä, kuten elintarvike- ja rehuutuotannon teknologisia näkökohtia tai tarkastusten toteutettavuutta. Tämän vuoksi on aiheellista vahvistaa tätä vaatimusta koskevat säännöt.
- (7) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän eläinlääkekomitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

**Kohde**

1. Tässä asetuksessa vahvistetaan asetuksen (EY) N:o 470/2009 6 ja 7 artiklassa tarkoitettuihin tieteelliseen riskinarviointiin ja riskinhallintasuositukseen liittyvät metodologiset periaatteet, joita lääkeviraston on sovellettava laatiessaan sellaisten farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismääriä koskevia lausuntoja, joita on kyseisen asetuksen nojalla sallittua käyttää eläinperäisissä elintarvikkeissa.

<sup>(1)</sup> EUVL L 152, 16.6.2009, s. 11.

2. Tieteelliseen riskinarviointiin liittyvät metodologiset periaatteet vahvistetaan liitteessä I.
3. Riskinhallintasuositukseen liittyvät metodologiset periaatteet vahvistetaan liitteessä II.

## 2 artikla

### Määritelmät

Asetuksessa (EY) N:o 470/2009 esitettyjen määritelmien lisäksi tässä asetuksessa käytetään seuraavia määritelmiä:

- 'päämetaboliiteilla' tarkoitetaan metaboliitteja, joiden määrä on  $\geq 100$  µg/kg tai  $\geq 10$  prosenttia kokonaisjäämämäärästä kohde-eläinlajilta aineenvaihduntatutkimuksessa kerätyssä näytteessä;
- 'merkkijäämällä' tarkoitetaan jäämää, jonka pitoisuuden suhde syötävän kudoksen kokonaisjäämäpitoisuuteen nähden tunnetaan;
- 'maitotuotteiden hapatteilla' tarkoitetaan useiden maitotuotteiden, kuten voin, juuston, jogurtin ja hapatetun maidon, valmistuksessa käytettäviä mikrobiviljelmiä.

## 3 artikla

### Voimaantulo

Tämä asetusta tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Tämä asetusta on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 29 päivänä toukokuuta 2018.

Komission puolesta  
Puheenjohtaja  
Jean-Claude JUNCKER



## LIITE I

**Asetuksen (EY) N:o 470/2009 6 artiklassa tarkoitettuun tieteelliseen riskinarviointiin liittyvät metodologiset periaatteet**

## I YLEISET PERIAATTEET

- I.1. Jäämien enimmäismäärien (MRL) vahvistamiseksi tehtävät turvallisuus- ja jäämätutkimukset on suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2004/10/EY <sup>(1)</sup> vahvistetun hyvän laboratoriokäytännön (GLP) säännösten mukaisesti.

Jos saatavilla on tietoja, joita ei ole tuotettu hyvän laboratoriokäytännön olosuhteissa, tästä aiheutuvia mahdollisia vaikutuksia on käsiteltävä.

- I.2. Koe-eläinten käytössä turvallisuus- ja jäämätutkimuksissa on noudatettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviä 2010/63/EU <sup>(2)</sup>.

- I.3. Turvallisuus- ja jäämätutkimusten yhteydessä esitettävissä asiakirjoissa on nimettävä laboratorio, jossa työ tehtiin, ja ne on allekirjoitettava ja päivättävä. Päteviksi asiakirjoiksi ei hyväksytä sellaisten tutkimusten tiivistelmiä, joiden mukana ei ole raakatietoja.

Testiraporteista on käytävä selkeästi ilmi tutkimuksen suunnittelu, menetelmät ja toteutus, tutkijan nimi ja pätevyudet sekä tutkimuspaikka ja ajankohta, jona tutkimus tehtiin. Koemenetelmät on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että ne voidaan toistaa, ja tutkijan on vahvistettava niiden validiteetti. Kaikkiin lyhenteisiin ja koodeihin – riippumatta siitä, ovatko ne kansainvälisesti hyväksytyjä vai ei – on liitettävä selitys.

- I.4. Kaikki toimitetuista tutkimuksista saadut tulokset on tapauksen mukaan arvioitava asianmukaisella tilastomenetelmällä ja niistä on keskusteltava muiden saatavilla olevien tutkimusten yhteydessä. Kaikkien tutkimusten tulokset on esitettävä muodossa, joka helpottaa niiden uudelleentarkastelua.

- I.5. Testiraportteihin on sisällyttävä seuraavat tiedot (tapauksen mukaan):

- a) testatun farmakologisesti vaikuttavan aineen kemialliset tunnistetiedot, mukaan luettuina isomeerien suhde ja enantiomeerit, tapauksen mukaan;
- b) testiaineen puhtaus;
- c) annetun lääkkeen formulointi ja annoksen valmistelutapa;
- d) säilyvyys, mukaan luettuna säilyvyys kantaja-aineessa ja rehussa, kun se annetaan tällä tapaa;
- e) annoksen antotapa (annos [ilmaistaan milligrammoina painokiloa kohti], annostuksen tiheys ja hoidon kesto);
- f) testiaineen antaminen muuten kuin osana ruokavaliota tai juomaveteen sekoitettuna: kantaja-aineen ominaispiirteet, mukaan luettuna toksikologiset ominaisuudet;
- g) käytettyjen koe-eläinten laji, kanta ja alkuperä, erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista vapaiden eläinten käyttö, lääkettä saaneiden eläinten sukupuoli, eläinten ikä lääkkeen antamisen alkaessa, lääkettä saaneiden eläinten lukumäärä;
- h) annostaso ja antoreitti ja -tiheys (annostus mg/painokilo/vrk), testausajanjakso, käytetyt parametrit, tarkkailutiheys; kotieläintalouden olosuhteet, mukaan luettuna ympäristöolosuhteet, veden ja ravinnon kulutus (erityisesti kun on kyse juomaveden ja/tai rehun mukana annetuista lääkkeistä);
- i) näytteenoton ajankohdat;
- j) toksisuusoireiden kuvaus: alkamisajankohta, vaikeusaste ja kesto (turvallisuustutkimuksissa), tapauksen mukaan;

<sup>(1)</sup> Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/10/EY, annettu 11 päivänä helmikuuta 2004, hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EUVL L 50, 20.2.2004, s. 44).

<sup>(2)</sup> Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2010/63/EU, annettu 22 päivänä syyskuuta 2010, tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelusta (EUVL L 276, 20.10.2010, s. 33).

- k) kliinisten havaintojen, ruumiinavauksen, histopatologian ja kaikkien muiden tutkittujen parametrien tulokset (turvallisuustutkimuksissa), tapauksen mukaan;
  - l) tapauksen mukaan arvio tasosta, joka ei aiheuta havaittavaa (haitta)vaikutusta (NO(A)EL), tai alhaisimmasta havaittavan (haitta)vaikutuksen aiheuttavasta tasosta (LO(A)EL) tai BMD-arvon alemmasta todennäköisyysrajasta (BMDL) (turvallisuustutkimuksissa);
  - m) lääkettä saaneiden eläinten paino;
  - n) maidon- ja munantuotanto (tapauksen mukaan);
  - o) leimattujen aineiden ominaisaktiivisuus ja radiokemiallinen puhtaus (jäätutkimuksissa);
  - p) näytteen keräys, otoskoko ja näytteiden varastointi;
  - q) analyysimenetelmät: täydellinen menetelmäkuvaus, sisältäen analyysinäytteiden esikäsittelyn, välineistön ja standardeista saadut tiedot, kontrollikudokset, kudokset, joihin on lisätty lääkeainetta, ja kudokset, joihin on kertynyt jäämiä; analyysimenetelmästä on annettava validointitiedot, mukaan lukien toteamisraja, määritysraja, lineaarisuus asiaankuuluvalla pitoisuusalueella ja sen lähellä, säilyvyys, tarkkuus, täsmällisyys ja herkkyys häiriötekijöille;
  - r) raakatiedot kaikista tutkimustuloksista, mukaan luettuina syötävissä kudoksissa tai tuotteissa olevien jäämien määrittämiseksi käytettyjen analyysimenetelmien tulokset, ja laskentamenetelmät.
- I.6. Biologisia aineita, jotka ovat muita kuin Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 470/2009 <sup>(1)</sup> 1 artiklan 2 kohdan a alakohdassa yksilöityjä aineita, koskevat seuraavat vaatimukset:
- a) niihin sovelletaan tavanomaista jäämien enimmäismäärää silloin, kun biologinen aine (esim. sytokiinit, hormonit) on kemiallisen aineen kaltainen sikäli, että se voitaisiin tuottaa kemiallisen synteessin avulla ja siitä aiheutuu näin ollen samankaltaista huolta kuin kemiallisista aineista ja sen voidaan odottaa jättävän jäämiä samalla tavalla kuin kemiallisten aineiden;
  - b) ne arvioidaan tapauskohtaisesti silloin, kun ne eivät ole kemiallisen aineen kaltaisia vaan monimutkaisempia kuin kemiallisesti syntetisoidut farmakologisesti vaikuttavat aineet ja voivat näin ollen olla kemiallisesti monimuotoisia, joten niiden jäämät saattavat yleisesti olla soluja, aminohappoja, rasvoja, hiilihydraatteja, nukleiinihappoja ja niiden hajoamistuotteita.
- I.7. Biologisista aineista, jotka eivät ole kemiallisen aineen kaltaisia, edellytetään raporttia, jossa kuvataan tieteelliset perusteet sille, tarvitaanko täydellistä jäämien enimmäismäärien arviointia vai ei, ja jossa on mainittava seuraavat tiedot:
- a) biologisen aineen luonne (esim. solu, kudokseksi, elävä tai kuollut organismi) ja vertailu samankaltaisiin biologisiin aineisiin nähden, joille kuluttajien tiedetään jatkuvasti altistuvan;
  - b) aineiden hoitovaikutuksen toimintamekanismin kuvaus ja, jos saatavilla, tiedot sen voimakkuudesta;
  - c) aineen käyttäytyminen hoidettavassa eläimessä (eli onko se biologisesti hyödyntämiskelpoinen, onko elintarvikkeisiin odotettavissa jäämiä);
  - d) aineen mahdollinen vaikutus ihmisen suolistoon (ovatko jäämät inaktiivisia vai aiheutuuko niistä paikallisia vaikutuksia);
  - e) jäämien systeeminen hyötyosuus kuluttajien saatua jäämiä ravinnon mukana sekä kuluttajien altistumisen arvio pahimmassa tapauksessa.
- Edellä annetut tiedot on arvioitava Euroopan lääkeviraston, jäljempänä 'lääkevirasto', julkaisemien ohjeiden mukaisesti sen määrittämiseksi, onko jäämien enimmäismäärän arviointi tarpeen. Lääkevirasto julkaisee biologiset aineet, joiden osalta jäämien enimmäismäärän arviointia ei edellytetä, tällaisten aineiden luettelossa.

<sup>(1)</sup> Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 470/2009, annettu 6 päivänä toukokuuta 2009, yhteisön menettelyistä farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi eläimistä saatavissa elintarvikkeissa, neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 kumoamisesta sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta (EUVL L 152, 16.6.2009, s. 11).

- I.8. Kun on kyse toissijaisiin eläinlajeihin tai vähäisiin käyttötarkoituksiin tarkoitetun aineen jäämien enimmäismäärää koskevan hakemuksen tueksi toimitettavista tiedoista, niistä voidaan jättää joitakin osia pois verrattuna aineeseen, joka ei kuulu tähän ryhmään. Arviointi on tehtävä lääkeviraston tästä aiheesta julkaisemissa ohjeissa *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> vahvistettujen tietovaatimusten pohjalta.
- I.9. Asetuksen (EY) N:o 470/2009 10 artiklassa tarkoitettujen kotieläintaloudessa käytettyjen biosidivalmisteiden jäämien enimmäismäärien johtamisessa on käytettävä samoja yleisiä periaatteita kuin eläinlääkkeiden tapauksessa.
- II TURVALLISUUTTA KOSKEVA AINEISTO
- II.1. Tässä kohdassa kuvatun kaltaista täydellistä turvallisuustietopakettia edellytetään sellaisten aineiden jäämien enimmäismäärän arvioimiseksi, joita ei ole aiemmin käytetty elintarviketuotantolajeilla.
- II.2. Soveltuvissa tapauksissa, ja jos saatavilla on korkealuokkaista kirjallisuutta, jossa on kuvattu kaikki tutkimuksen yksityiskohdat, saattaa olla mahdollista turvautua näihin ilman, että hakijan olisi teetettävä täydellinen tutkimusraportti.
- II.3. Jos ei ole esitetty tietoja tavanomaisista tutkittavista ominaisuuksista, edellytetään yksityiskohtaista perustelua.
- II.4. **Yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenveto**
- II.4.1. Turvallisuutta koskevasta aineistosta on esitettävä yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenveto.
- II.4.2. Yksityiskohtaiselta ja kriittiseltä yhteenvedolta edellytetään seuraavaa:
- siinä on sisällyttävä selkeä kanta esitettyjen tietojen riittävydestä nykyisen tieteellisen tiedon perusteella;
  - sen johdannossa on kuvattava tarkasteltavana olevan aineen todellista tai ehdotettua käyttöä kotieläintaloudessa ja esitettävä yhteenveto mahdollisesta muusta sen käyttöön liittyvästä kokemuksesta;
  - siinä on tarkasteltava, missä määrin kyseinen aine on samankaltainen kuin muut tiedossa olevat aineet, joilla saattaa olla merkitystä arvioinnin kannalta;
  - sen on katettava kaikki komission täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2017/12 <sup>(2)</sup> esitetyt vakiotietovaatimukset ja siinä on esitettävä kriittinen arviointi saatavilla olevista kokeellisista tutkimuksista ja tulkinta niiden tuloksista;
  - siinä on tieteellisesti perusteltava jonkin tässä kohdassa kuvatun tutkimuksen poisjättäminen;
  - siinä on tarkasteltava lisätutkimusten tarvetta;
  - siinä on kuvattava ja selostettava kunkin tutkimuksen keskeiset tulokset. Seuraavat näkökohdat on käsiteltävä: käytetty eläinlaji, käytettyjen eläinten lukumäärä, antoreitti(-reitit), annostus, hoidon kesto, aikaansaatu altistuminen, annos-vastesuhde, hättävaiikutusten luonne (niiden alkamisajankohta ja kesto, niiden annosriippuvuus ja palautuvuus sekä mahdolliset eläinlajiin tai sukupuoleen liittyvät erot), tiedossa olevat merkitykselliset rakenne-aktiivisuussuhteet ja tulosten merkityksellisyys ihmisten kannalta;
  - siinä on perusteltava kullekin tutkimukselle ehdotettu NO(A)EL- tai LO(A)EL- tai BMDL-arvo;
  - siinä on tiivistettävä ja käsiteltävä asiaan liittyvää tieteellistä kirjallisuutta, mukaan luettuina muiden tieteellisten elinten tekemien arviointien raportit (kuten Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA), Euroopan kemikaalivirasto (ECHA) sekä YK:n maatalous- ja elintarvikejärjestön (FAO) ja Maailman terveysjärjestön yhteinen elintarvikelisiä aineita käsittelevä asiantuntijakomitea (JECFA)). Jos käytetään yksityiskohtaisia viittauksia julkaistuun tieteelliseen kirjallisuuteen, kaikkien I.5 kohdassa esitettyjen vaatimusten on mahdollisuuksien mukaan täyttyttävä;

<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> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) 2017/12, annettu 6 päivänä tammikuuta 2017, jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevien hakemusten ja pyyntöjen muodosta ja sisällöstä Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisesti (EUVL L 4, 7.1.2017, s. 1).

- j) siihen on sisällyttävä tiedot turvallisuustutkimuksissa käytettyjen testiaineiden erien laadusta. Tulosten ja testiaineiden ja/tai lääkkeiden laadun väliset mahdolliset yhteydet on ilmoitettava. Tarvittaessa on esitettävä kriittinen arviointi vaikuttavassa aineessa olevista epäpuhtauksista ja tietoa niiden mahdollisista biologisista vaikutuksista. Turvallisuustutkimuksissa käytettyjen aineiden ja markkinoille saatettavan muodon kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä;
- k) siinä on käsiteltävä sitä, ovatko toimitetut tutkimukset hyvän laboratoriokäytännön mukaisia;
- l) siinä on käsiteltävä tutkimusten suunnittelun ja toteuttamisen ja niiden asiakirjojen mahdollisia puutteita viitaten lääkeviraston julkaisemiin ja muihin ohjeisiin. Poikkeaminen sovellettavista ohjeista on tuotava esille ja poikkeamisesta johtuvat vaikutukset on käsiteltävä ja perusteltava tieteellisesti;
- m) siinä on kommentoitava koe-eläinten käyttöä tutkimuksissa ja sitä, toteutettiin tutkimukset direktiivin 2010/63/EU mukaisesti;
- n) siinä on perusteltava kriittisen NO(A)EL- tai BMDL-arvon (-arvojen) valinta ja hyväksyttävän päiväsaannin (ADI-arvo) johtaminen siten, että epävarmuustekijöiden valinta perustellaan. Jos ADI-arvoa ei ehdoteta tai jos valitaan vaihtoehtoinen toksikologinen viitearvo, tämä on perusteltava yksityiskohtaisesti.

II.4.3. Yksityiskohtaisen ja kriittisen yhteenvedon liitteisiin on sisällyttävä seuraavat:

- a) viiteluettelo – luettelo kaikista viitetiedoista on annettava kansainvälisesti hyväksytyjen standardien mukaisesti. Itse viitteet on sisällytettävä asiakirja-aineistoon;
- b) taulukkoina olevat tutkimusraportit – taulukkoina olevat tutkimusraporttien yhteenvedot. Aineistoon on lisäksi sisällytettävä kaikki tutkimusraportit.

## II.5. Tarkat tunnistetiedot aineesta, jota hakemus koskee

- II.5.1. Tiedoissa on osoitettava, että aine on yksilöity ja kuvattu täsmällisesti sen varmistamiseksi, että turvallisuustutkimuksissa käytetty aine vastaa kentällä käytettyä ainetta.
- II.5.2. Turvallisuustutkimuksissa käytetyt erät on yksilöitävä ja niistä on esitettävä riittävät eritelvät, mukaan luettuna puhtaus (epäpuhtauksien pitoisuudet), isomeerien suhteet ja enantiomeerit, liukenevuus ja mahdolliset muut niiden aktiivisuuteen vaikuttavat tekijät.
- II.5.3. Aineen kemiallisia ja fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia koskevien tietojen avulla saatetaan voida tunnistaa huolenaiheet ja/tai puuttua niihin sellaisten aineiden, joilla on samanlaisia kemiallisia ja fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia, tunnettujen ominaisuuksien pohjalta.

## II.6. Farmakologia

### II.6.1. Farmakodynamiikka

- II.6.1.1. Farmakodynaamisista tutkimuksista saatavilla tiedoilla on pyrittävä mahdollistamaan aiottujen terapeuttisten vaikutusten sekä haittavaikutusten/sivuvaikutusten taustalla olevan vaikutustavan/-mekanismin tunnistaminen ja kuvaaminen. Nämä tutkimukset on suunniteltava tapauskohtaisesti ottaen huomioon aineen todennäköisistä farmakologisista vaikutuksista saatavilla olevat tiedot.
- II.6.1.2. Erityisesti on tarkasteltava aineen farmakodynaamisia vaikutuksia, joita saattaa esiintyä pienemmillä annoksilla kuin ne, joista aiheutuu toksikologisia vaikutuksia, ja sitä, onko tarpeen johtaa farmakologinen ADI-arvo.
- II.6.1.3. Farmakologisen ADI-arvon vahvistamisen kannalta merkityksellisissä tutkimuksissa on tunnistettava tai kuvattava vaikutustapa ja annos-vastesuhde ja yksilöitävä NOEL- tai BMDL-arvo mahdollisuuksien mukaan ja käytettävä niitä lähtökohtana farmakologisen ADI-arvon johtamisessa. Jos tarkoituksenmukaisia tietoja on saatavilla ihmisillä tehdyistä kokeista (esim. aineista, joita on jo käytetty ihmisille tarkoitetuissa lääkkeissä), näistä on yleensä eniten hyötyä farmakologisen NOEL- tai BMDL-arvon määrittämisessä. On noudatettava lääkeviraston julkaisemia ohjeita farmakologisen ADI-arvon vahvistamisesta <sup>(1)</sup>.

<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.6.1.4. Aineen farmakodynaamisia vaikutuksia koskevilta tiedoilta edellytetään seuraavaa:
- a) niiden avulla on voitava tunnistaa/kuvata aineen vaikutustapa/-mekanismi;
  - b) niiden avulla on voitava kuvata annos-vastesuhde merkityksellisten farmakologisten tutkittavien ominaisuuksien osalta;
  - c) niiden on tarjottava tietoa aineen mahdollisista toksisista vaikutuksista sen pohjalta, mitä tiedetään muiden farmakodynaamisilta ominaisuuksiltaan samanlaisten aineiden tunnetuista vaikutuksista;
  - d) niiden on autettava ymmärtämään toksikologisissa tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten taustalla olevia mekanismeja;
  - e) niiden on tietyissä tapauksissa annettava tietoa koe-eläimillä havaittujen vaikutusten merkityksellisyydestä ihmisten kannalta.
- II.6.1.5. Jos farmakodynaamisia tietoja ei toimiteta, niiden puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja niiden puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.1.6. Jos farmakologista ADI-arvoa ei ole johdettu, sen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti.
- II.6.2. *Farmakokinetiikka*
- II.6.2.1. Farmakokineettisissä tutkimuksissa on annettava tietoa aineen imeytymisestä, sen jakautumisesta ja pysyvyyydestä kudoksissa, sen aineenvaihdunnasta sekä erittymisestä. Tärkein antoreitti farmakokineettisissä tutkimuksissa on suun kautta, koska kuluttajat altistuvat nimenomaan tämän antoreitin kautta.
- II.6.2.2. Koe-eläinlajeissa syntyviä metaboliitteja on verrattava kohde-eläinlajeissa havaittuihin metaboliitteihin niiden ohjeiden mukaisesti, jotka annetaan eläinlääkkeiden rekisteröinnin teknisten vaatimusten harmonisointia koskevan kansainvälisen yhteistyön (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) (VICH) tuottamissa ohjeissa – *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. Koe-eläimillä tehdyistä kokeista saatuja farmakokineettisiä tietoja on käytettävä mallinnettaessa ihmisten ravinnon mukana saaman aineen käyttäytymistä.
- II.6.2.4. Koe-eläimistä saatuja farmakokineettisiä tietoja on myös käytettävä määrittettäessä, syntykö niitä metaboliitteja, joita kuluttajat saavat eläimistä peräisin olevia elintarvikkeita nauttiessaan, myös turvallisuustestauksessa käytettävissä koe-eläimissä. Tämä on tarpeen, jotta voidaan määrittää toksikologisten vaikutusten merkityksellisyys ja toksikologisissa tutkimuksissa saadut NO(A)EL- tai BMDL-arvot. Jos koe-eläimissä syntyy samoja metaboliitteja kuin elintarviketuotantoeläimissä, koe-eläinten on katsottava altistuneen samoilta metaboliiteille kuin ihmiset altistuisivat. Tätä pidetään yleensä osoituksena siitä, että metaboliittien turvallisuutta on riittävästi arvioitu toksikologisissa tutkimuksissa. Jos kohde-eläinlajeissa syntyviä metaboliitteja ei synny koe-eläintutkimuksissa, saattaa olla tarpeen suorittaa turvallisuustutkimuksia käyttäen kohde-eläimessä syntyviä päämetaboliitteja.
- II.6.2.5. Farmakokineettiset tiedot saattavat myös auttaa selittämään toksisuustutkimuksissa saatuja epätavallisia tuloksia, kuten annos-vastesuhteen ilmeisen puuttumisen, kun lääke ei imeydy hyvin.
- II.6.3. *Toksikologia*
- II.6.3.1. Yleiset periaatteet
- II.6.3.1.1. Antoreittinä on eläinkokeissa suun kautta tapahtuva antaminen, koska kuluttajat altistuvat nimenomaan tämän antoreitin kautta.
- II.6.3.1.2. Eläinkokeet on tehtävä vakiintuneilla koe-eläinkannoilla, joista on saatavilla aiempia tietoja. Kukin aine on testattava sellaisella eläinlajilla ja -kannalla, joka on paras malli aineen ihmisiin kohdistuvien vaikutusten kannalta.

<sup>(1)</sup> 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. Testattavan aineen on oltava vaikuttava aine. Jos hoidetuista eläimistä peräisin olevissa elintarvikkeissa olevat jäämät sisältävät kuitenkin huomattavia määriä metaboliittia, jota ei synny koe-eläinlajeissa, metaboliitin toksisuus saatetaan joutua arvioimaan erikseen.
- II.6.3.1.4. On noudatettava ohjeita 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. Kerta-annoksen toksisuus, jos saatavilla
- II.6.3.2.1. Välitöntä toksisuutta koskevia tutkimuksia on saatettu tehdä muista syistä kuin kuluttajien turvallisuuden arvioimiseksi (esim. tuotteen käyttäjän turvallisuuden arvioimiseksi) tai niitä on saatettu raportoida julkaistussa kirjallisuudessa. Tällaisista mahdollisista tutkimuksista tehdyt raportit on toimitettava osana turvallisuutta koskevaa aineistoa.
- II.6.3.2.2. On toimitettava saatavilla olevat välitöntä toksisuutta koskevat tiedot, jotka voivat edistää yleiskuvan saamista aineen toksikologisesta profiilista ja voivat nostaa esiin vaikutuksia, joihin on kiinnitettävä huomiota pidempiaikaisissa tutkimuksissa.
- II.6.3.3. Toistetun annoksen toksisuus
- II.6.3.3.1. *Toistetun annoksen (90 päivää) oraalisen toksisuuden testaus*
- II.6.3.3.1.1. Toistetun annoksen (90 päivää) oraalisen toksisuuden tutkimuksista saadut tiedot on annettava niin jyrksijöiden kuin muiden lajien kuin jyrksijöiden osalta, ja lisäksi on esitettävä lajin valintaan johtaneet syyt ottaen huomioon mahdolliset saatavilla olevat tiedot aineen metaboloitumisesta eläimissä ja ihmisissä.
- II.6.3.3.1.2. Toistetun annoksen oraalisen toksisuuden tutkimuksesta saatavien tietojen on
- mahdollistettava testiaineen(-aineiden) toistuvasta antamisesta johtuvien toiminnallisten ja morfologisten muutosten ja sen arviointi, miten nämä muutokset liittyvät annokseen;
  - mahdollistettava NO(A)EL- tai LO(A)EL- tai BMDL-arvon vahvistaminen;
  - vaikutettava annostasojen valintaan kroonisissa tutkimuksissa ja kroonisiin tutkimuksiin soveltuvimman lajin valintaan.
- II.6.3.3.1.3. Toistetun annoksen (90 päivää) tutkimusten suunnittelusta on annettu ohjeet VICH GL31: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90 days) toxicity testing* <sup>(2)</sup>, joita on noudatettava. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuva vaikutusta käsiteltävä.
- II.6.3.3.1.4. Jos toistetun annoksen (90 päivää) oraalisen toksisuuden tutkimuksia ei ole tehty jyrksijöillä ja/tai muilla kuin jyrksijöillä, tämäkin on perusteltava tieteellisesti, ja tutkimusten puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.3.3.2. *Toistetun annoksen (kroonisen) toksisuuden testaus*
- II.6.3.3.2.1. Kroonista toksisuutta on testattava ainakin yhdellä eläinlajilla. Tutkittavaksi on valittava kaiken saatavilla olevan tieteellisen tiedon, 90 päivän tutkimusten tulokset mukaan luettuina, perusteella tarkoituksenmukaisin eläinlaji – oletuseläinlaji on rotta.
- II.6.3.3.2.2. Kroonisen oraalisen toksisuuden tutkimuksesta saatavien tietojen on mahdollistettava
- testiaineen(-aineiden) toistuvasta antamisesta johtuvien toiminnallisten ja morfologisten muutosten ja sen arviointi, miten nämä muutokset liittyvät annokseen;
  - NO(A)EL- tai LO(A)EL- tai BMDL-arvon vahvistaminen.

<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. Toistetun annoksen (kroonisen) toksisuuden tutkimusten suunnittelusta on annettu ohjeet VICH GL37: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing* <sup>(1)</sup>, joita on noudatettava. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- II.6.3.3.2.4. Jos toistetun annoksen (kroonisen) oraalisen toksisuuden tutkimusta ei ole toimitettu, sen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja sen puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.3.4. Kohde-eläinlajien sietokyky, jos saatavilla
- II.6.3.4.1. Kohde-eläinlajien sietokykyä koskevia tietoja ei edellytetä kuluttajien turvallisuuden arvioimiseksi. Jos merkityksellisiä tietoja on kuitenkin tuotettu tai raportoitu julkaistussa kirjallisuudessa, ne on toimitettava osana turvallisuutta koskevaa aineistoa.
- II.6.3.4.2. Kohde-eläinlajien sietokykyä koskevat tiedot, jos sellaisia on saatavilla, voivat edistää yleiskuvan saamista aineen toksikologisesta profiilista ja voivat nostaa esiin vaikutuksia, joihin on kiinnitettävä huomiota toksisuustutkimuksissa.
- II.6.3.5. Lisääntymis- ja kehitystoksisuus
- II.6.3.5.1. *Tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen*
- II.6.3.5.1.1. Yleiset lisääntymistoksisuuskokeet on tehtävä ainakin yhdellä eläinlajilla – oletuseläinlaji on rotta. Antoreittinä on suun kautta tapahtuva antaminen.
- II.6.3.5.1.2. Lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten testauksessa on pyrittävä tunnistamaan ja kuvaamaan testiaineen haittavaikutukset altistuvien aikuisten lisääntymistoimintoihin samoin kuin niiden jälkeläisten normaaliin kehitykseen.
- II.6.3.5.1.3. Kokeissa on yksilöitävä mahdollisia vaikutuksia urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, esimerkiksiä sukupuolirauhasten toiminta, kiimasykli, pariumiskäyttäytyminen, hedelmöityminen, synnytys, imetys, vieroitus sekä vaikutukset jälkeläisten kasvuun ja kehitykseen. Näissä tutkimuksissa voidaan lisäksi antaa tietoa haitallisista vaikutuksista kehitykseen, esimerkkinä teratogeneesi.
- II.6.3.5.1.4. Jos näyttö viittaa keskushermoston kehitykseen liittyvien vaikutusten ilmenemiseen, saatetaan edellyttää erityistutkimuksia tällaisista vaikutuksista esimerkiksi muiden tutkimusten tulosten arvioinnin pohjalta (ks. II.6.4.1 kohta).
- II.6.3.5.1.5. Tietojen on mahdollistettava NO(A)EL- tai LO(A)EL- tai BMDL-arvon vahvistaminen.
- II.6.3.5.1.6. Lisääntymistoksisuuden kokeellisen tutkimuksen suunnittelusta on annettu ohjeet VICH GL22: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: reproduction testing* <sup>(2)</sup>, joita on noudatettava. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- II.6.3.5.1.7. Jos lisääntymistoksisuuden tutkimusta ei ole toimitettu, sen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja sen puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.3.5.2. *Kehitystoksisuustutkimukset*
- II.6.3.5.2.1. Kehitystoksisuustutkimusten tavoitteena on havaita implantaatiosta seuraavan altistumisen mahdolliset haittavaikutukset tiineenä olevaan naaraseen sekä alkion ja sikiön kehitykseen koko tiineyden ajan. Tällaisia vaikutuksia voivat olla muun muassa lisääntynyt toksisuus tiineinä olevissa naaraissa, alkion tai sikiön tuhoutuminen, sikiön kasvuhäiriöt sekä sikiön rakenteelliset poikkeavuudet.
- II.6.3.5.2.2. Jos rotilla saadaan selkeää näyttöä teratogeenisuudesta, toisella eläinlajilla tehtävää tutkimusta ei tarvita, paitsi jos kaikkien keskeisten tutkimusten tarkastelu osoittaa, että ADI-arvo perustuisi rottien teratogeenisuudesta tehtyyn tutkimukseen. Tutkimus on tehtävä toisella eläinlajilla (yleensä kaniinilla), jos rottatutkimuksessa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta tai tulokset ovat epäselvät.

<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. Kehitystoksisuuden kokeellisen tutkimuksen suunnittelusta on annettu ohjeet asiakirjassa VICH GL32: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing* <sup>(1)</sup>. Siinä edellytetään vaiheittaista lähestymistapaa siten, että kokeet tehdään aluksi yhdellä eläinlajilla (rotta). Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- II.6.3.5.2.4. Antoreittinä on tutkimuksissa oltava suun kautta tapahtuva antaminen.
- II.6.3.5.2.5. Tietojen on mahdollistettava NO(A)EL- tai LO(A)EL- tai BMDL-arvon vahvistaminen.
- II.6.3.5.2.6. Jos kehitystoksisuuden tutkimusta ei ole toimitettu, sen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja sen puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.3.6. Genotoksisuus
- II.6.3.6.1. Useimmissa tapauksissa testataan vain emoyhdiste. Joissakin tapauksissa saattaa kuitenkin olla tarpeen testata lisäksi yksi tai useampi päämetaboliitti erikseen. Näin on silloin, jos kohde-eläinlajeissa syntynyt päämetaboliitti ei kehity koe-eläinlajilla.
- II.6.3.6.2. Ohjeissa VICH GL23: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing* <sup>(2)</sup> määritellään vakiokokeet, joita suositellaan tehtäväksi aineen genotoksista potentiaalia arvioitaessa. Vakiokokeisiin kuuluvat tutkimukset, joilla pyritään havaitsemaan mutageenisiiä, klastogeenisiä ja aneugeenisiiä vaikutuksia. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- II.6.3.6.3. Genotoksisuuskokeiden tuloksia on käytettävä sen arvioimiseen, aiheuttaako aine todennäköisesti geneettisiä vaurioita, jotka voivat siirtyä emosolusta sen tytärsoluihin deoksiribonukleiinihappoon (DNA) kohdistuvien joko suorien tai välillisten vaikutusten kautta.
- II.6.3.6.4. Altistumisen tietyille genotoksisille aineille tiedetään liittyvän karsinogeneesiin ja näin ollen genotoksisuuskokeissa saatujen selkeästi positiivisten tulosten on katsottava osoittavan, että aine voi olla karsinogeeninen. Koska sukusolujen mutaation tiedetään liittyvän sairauteen, genotoksisuuskokeista saatujen selkeästi positiivisten tulosten on katsottava osoittavan, että aine voi aiheuttaa periytyvän sairauden (lisääntymistoksisuus).
- II.6.3.6.5. Sellaisten genotoksisten aineiden, jotka vaikuttavat suoraan DNA:han, tarkoituksellinen käyttö elintarviketuotantoeläimille tarkoitetuissa lääkkeissä ei ole hyväksyttävää.
- II.6.3.6.6. Genotoksisuuskokeiden tulosten on edistettävä sen arvioimista, tarvitaanko karsinogeenisuustietoja. Karsinogeenisuustietojen tarpeen määrittämisessä tarkasteltavia muita tekijöitä ovat merkitykselliset hälyttävät rakenteelliset seikat ja preneoplastisten havaintojen esiintyminen toistetun annoksen toksisuus-tutkimuksissa.
- II.6.3.6.7. Aine, joka suoraan saa aikaan selkeästi positiivisia löydöksiä genotoksisuuskokeissa, voidaan hyväksyä käytettäväksi elintarviketuotantoeläimillä ainoastaan, jos genotoksisuuslöydöksillä ei osoiteta olevan merkitystä kuluttajille. Tämän osoittamisessa voidaan käyttää karsinogeenisuustutkimusten tuloksia, joilla osoitetaan neoplasian puuttuminen. Tarvitaan myös mekanistisia tietoja sen osoittamiseksi, ettei havaitun genotoksisuuden taustalla olevalla mekanismilla ole merkitystä kuluttajille.
- II.6.3.6.8. Jos ei toimiteta tietoja, jotka osoittavat, ettei havaitulla genotoksisuudella ole merkitystä kuluttajille, selkeästi positiiviset löydökset johtavat päätelmään, ettei ADI-arvoa voida vahvistaa ja ettei aine sovellu käytettäväksi elintarviketuotantoeläimillä.
- II.6.3.6.9. Jos tavanomaisista genotoksisuuskokeista saadaan selkeästi negatiiviset tulokset, päätelmänä on, ettei kyseinen aine ole genotoksinen.
- II.6.3.6.10. Jos genotoksisuuskokeista saadaan epäselvät tulokset, lisätietämyksen tarvetta on tarkasteltava saatavilla olevan tiedon yleisen todistusnäytön valossa.

<sup>(1)</sup> 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)).

<sup>(2)</sup> 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. Päämetaboliittien genotoksisuutta katsotaan yleisesti käsitellyn riittävästi lähtöaineella tehdyissä tutkimuksissa. Jos päämetaboliittia kuitenkin syntyy kohde-eläinlajeissa mutta ei koe-eläinlajeissa, ei ole ehkä mahdollista tehdä päätelmiä jäämien genotoksisuudesta ilman lisätietoja, jotka on saatu asianomaista metaboliittia käyttäen.
- II.6.3.6.12. Vähäisissä määrin esiintyvien metaboliittien tunnistamista ei periaatteessa edellytetä.
- II.6.3.6.13. Vähäisissä määrin esiintyviä metaboliitteja ovat sellaiset, joita esiintyy alle 100 µg/kg tai joiden osuus kokonaisjäämästä on alle 10 prosenttia, kuten ohjeissa 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> kuvataan.
- II.6.3.6.14. Jos vähäisessä määrin esiintyvän metaboliitin rakenne on tiedossa tai siitä voidaan tehdä oletuksia ja jos metaboliitti on suoraan vuorovaikutuksessa DNA:n kanssa tai sen oletetaan tekevän näin, kuluttajille aiheuttavaa mahdollista riskiä on käsiteltävä. On esitettävä näyttöä sen vahvistamiseksi, että sen pitoisuus on riittävän alhainen, jotta sitä voidaan pitää käytännöllisesti katsoen turvallisena – sen pitoisuuden on siis oltava tarpeeksi alhainen sen varmistamiseksi, että kuluttajan aineelle altistumisesta johtuva kasvanut syöpäriski olisi alle yksi 10<sup>6</sup>:sta. Tähän on päästävä joko käyttämällä kemiallisia erityistietoja tai näiden puuttuessa käyttäen toksikologisen riskin kynnysarvoa (TTC); tämän käsitteen avulla voidaan kvantifioida aineelle tapahtuvaan tiettyyn altistumiseen liittyvä riski. On noudatettava EFSA:n ja WHO:n julkaisemia ohjeita TTC-arvon soveltamisesta <sup>(2)</sup>.
- II.6.3.6.15. Samaten jos on pelättävissä, että eläinperäisessä elintarvikkeessa vähäisessä määrin esiintyvä metaboliitti metaboloituu edelleen kuluttajassa ja muodostaa DNA:n kanssa reagoivan aineen, on esitettävä näyttöä sen osoittamiseksi, että kuluttajan altistuminen on niin vähäistä, että metaboliittia voidaan pitää käytännöllisesti katsoen turvallisena.
- II.6.3.6.16. Minkä tahansa näiden aineiden osalta (mahdollisesti genotoksiset vähäisissä määrin esiintyvät metaboliitit, joita muodostuu kohde-eläimessä tai ihmisessä) eläinperäisessä elintarvikkeessa olevien jäämien pitoisuuden on oltava sellainen, että kuluttajan altistuminen jää TTC-arvon alapuolelle kaikkina ajankohtina hoidon aloittamisen jälkeen. Koska altistumisen mahdollisuutta ennen varoajan päättymistä ei voida sulkea pois ja ottaen huomioon vakavan kynnysarvoon perustumattoman vaikutuksen, ei riitä, että osoitetaan vähentymisen TTC-arvon mukaisille tasoille siihen ajankohtaan mennessä, jona jäämät vähenevät alle jäämien ehdotettujen enimmäismäärien.
- II.6.3.6.17. Jos useampi kuin yksi vähäisessä määrin esiintyvä metaboliitti reagoi DNA:n kanssa, on päinvastaisen näytön puuttuessa oletettava, että kaikilla DNA:n kanssa reagoivilla aineilla on sama vaikutustapa. Näin ollen DNA:n kanssa reagoivien aineiden kokonaistasoa (annossumma) on verrattava TTC-arvoon.
- II.6.3.6.18. Aineilla ja metaboliiteilla, jotka voivat aiheuttaa syöpää muilla mekanismeilla kuin olemalla suoraan vuorovaikutuksessa DNA:n kanssa, voidaan olettaa olevan kynnysarvoihin perustuvat vaikutusmekanismit. Jos tällaisia aineita aiotaan käyttää elintarviketuotantoeläinten lääkkeissä, merkityksellisille vaikutuksille on vahvistettava NO(A)EL- tai BMDL-arvot asianmukaisesti perustelluissa tutkimuksissa.
- II.6.3.7. Karsinogeenisuus
- II.6.3.7.1. *Kriteerit aineiden valitsemiseksi karsinogeenisuustutkimuksiin*
- II.6.3.7.1.1. Ohjeissa VICH GL28: *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: carcinogenicity testing* <sup>(3)</sup> opastetaan, mitkä tekijät on otettava huomioon määrittäessä karsinogeenisuustutkimusten tarve ja mitkä karsinogeenisuustutkimukset on suoritettava. Näitä ohjeita on noudatettava. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.

<sup>(1)</sup> 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)).

<sup>(2)</sup> 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>).

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

- II.6.3.7.1.2. Jos karsinogeenisuustutkimusta pidetään asianmukaisena, vakiovaatimuksena on kahden vuoden rottatutkimus ja 18 kuukauden hiiritutkimus, vaikkakin asianmukaisesti perusteltuna voidaan hyväksyä yhdestä ainoasta jyrksijälajista saadut tiedot.
- II.6.3.7.1.3. Genotoksisten karsinogeenien käyttö elintarviketuotantoeläimillä ei ole hyväksyttävää.
- II.6.3.7.1.4. Aine, josta saadaan positiivisia löydöksiä karsinogeenisuustutkimuksissa, voidaan hyväksyä käytettäväksi elintarviketuotantoeläimillä ainoastaan, jos karsinogeenisuustiedoilla ei osoiteta olevan merkitystä kuluttajille (esimerkiksi jos todetun kasvaintyyppin tiedetään olevan merkityksetön ihmisten kannalta) tai jos karsinogeenisuuden osoitetaan olevan seurausta kynnysarvosta riippuvaisesta vaikutusmekanismista. Jälkimmäisessä tapauksessa on vahvistettava NO(A)EL- tai BMDL-arvo karsinogeenisuudelle.
- II.6.3.7.1.5. Jos karsinogeenisuustutkimusta ei toimiteta, näiden tietojen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja niiden puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.4. *Muut vaatimukset*
- II.6.4.1. Yleiset periaatteet
- II.6.4.1.1. Muita mahdollisia vaikutuksia käsittelevien turvallisuustietojen tarve on määritettävä tapauskohtaisesti. Ohjeissa VICH GL33 käsitellään lisätestauksen tarvetta.
- II.6.4.1.2. Tällaisten tietojen tarvetta tarkasteltaessa on otettava huomioon seuraavat tekijät:
- a) aineen rakenne ja sen samankaltaisuus sellaisiin aineisiin nähden, joilla tiedetään olevan toksikologisia vaikutuksia;
  - b) aineen luokka ja muiden tähän luokkaan kuuluvien aineiden tiedossa olevat toksikologiset ominaisuudet;
  - c) aineen vaikutustapa;
  - d) tavanomaisissa toksisuustutkimuksissa havaitut vaikutukset, joiden vuoksi lisätutkimus on perusteltua (esim. immunotoksisuus, neurotoksisuus tai umpieritysjärjestelmään liittyvä häiriö);
  - e) merkitykselliset tulokset esiin tuova julkaistu kirjallisuus, mukaan luettuna kirjallisuus, joka liittyy aineelle altistuneilla ihmisillä havaittuihin vaikutuksiin.
- II.6.4.2. Erikoistutkimukset (esim. immunotoksisuus, neurotoksisuus)
- II.6.4.2.1 *Immunotoksisuus*
- II.6.4.2.1.1. Jos merkityksellisiä vaikutuksia havaitaan toistetun annoksen tai muissa toksisuustutkimuksissa (esim. muutokset imukudoksen painossa ja/tai histologiassa ja muutokset imukudosten, luuytimen tai perifeeristen leukosyyttien solujen määrässä), saatetaan tarvita toiminnallisia lisäkokeita. Tutkijan on perusteltava mahdollisten lisäkokeiden luonne ottaen huomioon muissa toksisuustutkimuksissa saadut havainnot.
- II.6.4.2.1.2. Tiettyjen sellaisten aineluokkien (kuten beetalaktaamiantibioottien) tapauksessa, joiden tiedetään aiheuttavan (allergisia) yliherkkyysoireita herkällä yksilöllä, on esitettävä tiedot altistumistasoista, joihin liittyy yliherkkyysoireita.
- II.6.4.2.1.3. On esitettävä yksityiskohtaiset tiedot kaikista aineella sen arvioinnin minkä tahansa näkökohdan osana tehdyistä immunologisista tutkimuksista (esim. herkistymismääritykset kuluttajien turvallisuuden kannalta tai immunitetin säätelyyn vaikuttavilla aineilla tehdyt tehokkuustutkimukset). Lisäksi on esitettävä mahdolliset raportit ihmisillä todetuista haittavaikutuksista.
- II.6.4.2.1.4. Tällaisista tutkimuksista saadut tiedot on otettava huomioon määritettäessä toksikologinen ADI-arvo tai vaihtoehtoinen raja-arvo.
- II.6.4.2.2. *Neurotoksisuus, kehitystoksisuus ja viivästynyt neurotoksisuus*
- II.6.4.2.2.1. Neurotoksisuuskokeita edellytetään, kun toistetun annoksen tutkimukset osoittavat, että huoleen saattaa olla aiheutta.

- II.6.4.2.2.2. Aineita, joiden on muissa toksikologisissa määrityksissä osoitettu aiheuttavan histologisia, biofysikaalisia tai biokemiallisia muutoksia hermostossa tai aiheuttavan neurobehavioraalisia muutoksia, on myös testattava neurotoksisuuden osalta. Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet, rakenne-aktiivisuustiedot ja kirjatut haittavai-  
kutukset ihmisillä saattavat antaa lisäosviittaa neurotoksisuustutkimusten tarpeesta.
- II.6.4.2.2.3. Neurotoksisuustestaus on tehtävä suun kautta, ja siinä on noudatettava taloudellisen yhteistyön ja kehityksen järjestön (OECD) antamia ohjeita *Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 424* <sup>(1)</sup> jyrksijöillä tehtävissä neurotoksisuustutkimuksissa käytettävistä menetelmistä. Tämä tutkimus voidaan suorittaa erillisenä tai sisällyttää muihin toistetun annoksen toksisuustutkimuksiin.
- II.6.4.2.2.4. Vaikka OECD:n testiohjeessa 424 ei nimenomaisesti käsitellä vaikutuksia asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuuteen, tämä tutkittava ominaisuus on sisällytettävä kaikkiin toistetun annoksen toksisuustutkimuksiin, jotka tehdään aineille, joilla tiedetään tai epäillään olevan tämänkaltaista vaikutusta (esimerkiksi organofosfaatit tai karbamaatit). Koliiniesteraasin estoa koskeviin tutkimuksiin on sisällytettävä ainakin aivoissa ja punasoluissa tehtävät mittaukset.
- II.6.4.2.2.5. Jos aineen on osoitettu aiheuttavan neuropatologiaa tai neurotoksisuutta aikuisilla tai aiheuttavan myyntyyppistä toksisuutta, joka viittaa hermostovaikutuksiin sen kehitysvaiheessa, kehitysneurotoksisuuden testausta saatetaan pitää tarpeellisenä. Tällaisessa tapauksessa on noudatettava OECD:n testiohjetta 426 <sup>(2)</sup>, jossa opastetaan kehitysneurotoksisuustutkimuksissa käytettävistä menetelmistä. Laajennetussa yhden sukupolven lisääntymistoksisuustutkimuksessa (OECD:n testiohje 443 <sup>(3)</sup>) edellytetään myös kehitysneurotoksisuuden testausta.
- II.6.4.2.2.6. Organofosfaatteja on testattava viivästyneen neurotoksisuuden osalta kanoilla tehtävässä tutkimuksessa, jossa mitataan neuropatian kohde-esteraasia (NTE) aivokudoksessa. On tarkasteltava niin kerta-altistumista (OECD:n testiohje 418 <sup>(4)</sup>) kuin toistuvaa altistumista (OECD:n testiohje 419 <sup>(5)</sup>). OECD:n testiohjeen 418 mukaan tehdyissä kerta-annoksen tutkimuksissa voidaan todeta vain viivästynyt neurotoksisuus, mutta toistetun annoksen tutkimusten (OECD:n testiohje 419) avulla saatetaan voida määrittää NO(A)EL- tai BMDL-arvo.
- II.6.4.2.2.7. Neurotoksisuustutkimusten on mahdollistettava NO(A)EL- tai LO(A)EL- tai BMDL-arvojen vahvistaminen. Tämä arvo on otettava huomioon määritettäessä toksikologista ADI-arvoa tai vaihtoehtoisia raja-arvoja.
- II.6.4.3. Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet
- II.6.4.3.1. *Mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan*
- II.6.4.3.1.1. Sellaisten aineiden tapauksessa, joilla on antimikrobista vaikutusta, tällaisia vaikutuksia ihmisen suolistoflooraan voi esiintyä pienemmällä annoksilla kuin ne, joiden on havaittu aiheuttavan toksisuutta toksisuustutkimuksissa. Tällaisten aineiden mikrobiologinen ADI-arvo on vahvistettava ohjeiden 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> mukaisesti.
- II.6.4.3.1.2. Tietoja on käytettävä mikrobiologisen ADI-arvon johtamiseksi.
- II.6.4.3.1.3. Jäämistä aiheutuvat riskit on erotettava selkeästi siitä kansanterveydelle aiheutuvasta mahdollisesta riskistä, joka liittyy sellaisen eläinperäisen elintarvikkeen nauttimiseen, joka sisältää mikrobilääkehoidon aiheuttamassa paineessa valikoituneita resistenttejä bakteereja.

<sup>(1)</sup> OECD Test No. 424: 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)).

<sup>(2)</sup> OECD Test No. 426: 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)).

<sup>(3)</sup> OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study ([http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study\\_9789264185371-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en)).

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

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

<sup>(6)</sup> 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. Kuten ohjeissa VICH GL36 kuvataan, seuraavia kahta huolta aiheuttavaa tutkittavaa ominaisuutta on käsiteltävä vahvistettaessa mikrobiologinen ADI-arvo:
- kolonisaatioesteen häiriintyminen – tutkittavan ominaisuuden osalta ensimmäisenä päämääränä on käsiteltävä sitä, aiheuttaako eläinperäisessä elintarvikkeessa olevien antimikrobisesti vaikuttavien aineiden jäämien nauttiminen riskin ihmisten terveydelle sen vuoksi, että normaalin suolistoflooran kolonisaatiota estävä vaikutus häiriintyy;
  - resistenttien bakteerien kannan kasvu – tutkittavan ominaisuuden osalta toisena päämääränä on käsiteltävä sitä, aiheuttaako antimikrobisesti vaikuttavien aineiden jäämien nauttiminen riskin ihmisten terveydelle sen vuoksi, että resistenttien bakteerien kanta on kasvanut joko aiemmin herkkien bakteerien tultua resistenteiksi tai vähemmän herkkien organismien osuuden kasvettua suhteellisesti.
- II.6.4.3.1.5. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- II.6.4.3.1.6. Jos ihmisen suolistoflooraan kohdistuvia vaikutuksia käsittelevää tutkimusta ei toimiteta, näiden tietojen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja niiden puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- II.6.4.4. Havainnot ihmisissä
- II.6.4.4.1. On toimitettava kaikki saatavilla olevat tiedot aineelle altistumisesta aiheutuvista terveysvaikutuksista ihmisillä. Tällaiset tiedot voivat liittyä ihmisten tahalliseen altistumiseen (esim. kun ainetta käytetään ihmisille tarkoitetuissa lääkkeissä) tai tahattomaan altistumiseen (esim. raportit työperäisestä altistumisesta). Tällaisissa tiedoissa voidaan keskittyä epidemiologisiin, farmakologisiin, toksikologisiin tai klinisiin löydöksiin.
- II.6.4.4.2. Ihmisten altistumiseen liittyvät tiedot voivat tarjota arvokasta lisätietoa aineen yleisestä toksikologisesta profiilista ja antaa tietoa ihmisten ja eläinten suhteellisesta herkkyydestä, vaikka niitä ei voidakaan käyttää ADI-arvon johtamiseen. Joissakin tapauksissa tällaisista tiedoista voi olla hyötyä tiettyjen koe-eläimillä saatujen löydösten merkityksellisyyttä (tai sen puutetta) koskevien perusteiden tukemisessa.
- II.6.5. *Muiden EU:n tai kansainvälisten tieteellisten elinten saamat tulokset*
- II.6.5.1. Jos muut EU:n tai kansainväliset tieteelliset elimet, mukaan luettuina EFSA, ECHA, JECFA ja FAO:n ja WHO:n yhteiset kokoukset torjunta-aineiden jäämistä, ovat toteuttaneet asian kannalta merkityksellisiä aineen turvallisuusarviointoja, ne on tuotava esiin ja mainittava niissä tehdyt päätelmät.
- II.6.6. *Hyväksyttävä päiväsaanti tai vaihtoehtoinen raja-arvo*
- II.6.6.1. Hyväksyttävän päiväsaannin (ADI) määrittäminen
- ADI-arvo on yleensä johdettava farmakologisista, toksikologisista tai mikrobiologisista tiedoista, vaikkakin se voidaan – jos asianmukaisia tietoja on saatavilla – johtaa ihmisiä koskevista tiedoista.
- II.6.6.1.1. *Toksikologisen ADI-arvon johtaminen*
- II.6.6.1.1.1. Toksikologinen ADI-arvo on johdettava jakamalla valittu toksikologinen NO(A)EL-/BMDL-arvo epävarmuustekijällä, jotta voidaan ottaa huomioon mahdollinen lajienvälinen vaihtelu (eli erot ihmisten ja koe-eläinten herkkyydessä) ja lajinsisäinen vaihtelu (eli ihmisten väliset herkkyyserot). Epävarmuustekijää voidaan mukauttaa muun epävarmuuden ottamiseksi tarvittaessa huomioon (ks. jäljempänä).
- II.6.6.1.1.2. Toksikologisen ADI-arvon määrittämisessä käytetään seuraavaa kaavaa:
- $$\text{ADI (mg/painokilo/vrk)} = \text{NO(A)EL tai BMDL (mg/painokilo/vrk) jaettuna epävarmuustekijällä}$$
- II.6.6.1.1.3. NO(A)EL- tai BMDL-arvon valinta ja epävarmuustekijä on perusteltava.
- II.6.6.1.1.4. Jollei muu ole perusteltua, toksikologinen ADI-arvo on johdettava alhaisimmasta kaikkein herkimmillä eläinlajilla toksikologisuustutkimuksissa havaitusta NO(A)EL- tai BMDL-arvosta. Joissakin olosuhteissa saattaa olla perusteltua käyttää vaihtoehtoista lähtökohtaa (esim. jos olemassa olevien tietojen perusteella on osoitettu, että kaikkein herkimmillä eläinlajilla LO(A)EL-tasolla havaitulla vaikutuksella ei ole merkitystä ihmisille).

- II.6.6.1.1.5. Jos käytetään viiteannosta (BMD), BMDL-arvoa on käytettävä ADI-arvon johtamisen lähtökohtana. Useimmissa tapauksissa kriittisen tutkittavan ominaisuuden valinnan ei odoteta muuttuvan käytettiinpä sitten BMDL-arvoa tai NO(A)EL- arvoa, koska samat biologiset näkökohdat ovat voimassa.
- II.6.6.1.1.6. Valittaessa oletusarvoja sitä vastetasoa varten, jolle BMDL-arvo johdetaan (eli viitevaste (BMR)), samoin kuin suositeltuja annos-vastesuhdemalleja ja raporttoitaessa BMD-analyysin tuloksista on noudatettava EFSA:n tieteellisessä lausunnossa viiteannosmallin käyttämisestä riskinarvioinnissa <sup>(1)</sup> annettuja ohjeita.
- II.6.6.1.1.7. Epävarmuustekijöiden osalta oletuksena on, että ihmiset saattavat olla jopa 10 kertaa herkempiä kuin koe-eläinlajit ja että ihmisväestön sisällä erot herkkyudessa ovat kymmenkertaiset. Tämän vuoksi on tavallisesti käytettävä epävarmuustekijää 100 olettaen, että tarkoituksenmukaisia tutkimuksia on saatavilla.
- II.6.6.1.1.8. Jos eläinkokeiden tulokset viittaavat teratogeenisiin vaikutuksiin annostasoilla, jotka eivät aiheuta emomyrkyllisyyttä, teratogeenisuuden osalta on NO(A)EL- tai BMDL-arvoon sovellettava yleistä epävarmuustekijää, joka on enintään 1 000. Ei-genotoksisten kynnysarvoisten karsinogeenien osalta voidaan käyttää epävarmuustekijää, joka on enintään 1 000, käytetyn mekanismin mukaan.
- II.6.6.1.1.9. Saattaa olla, että kaikkein herkin tutkittava ominaisuus havaitaan eläinlajilla ja/tai tutkimuksessa, jonka osalta kaikki annosryhmät tuottavat merkittäviä vaikutuksia kontrolliryhmään verrattuna. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa käyttää BMDL-arvoa lähtökohtana ADI-arvon johtamiseksi. Vaihtoehtoisesti, jos alhaisimmalla annostasolla havaittu vaikutus on riittävän vähäinen vaste, saattaa olla mahdollista vahvistaa ADI-arvo tämän LO(A)EL-arvon pohjalta. Tällaisessa tapauksessa käytetään ylimääräistä epävarmuustekijää 2–5 sen ottamiseksi huomioon, että LO(A)EL-viitekohdan sijainti "todellisen" kynnysarvon yläpuolella ei ole tiedossa.
- II.6.6.1.1.10. ADI-arvon johtamisessa käytettyjen epävarmuustekijöiden valinta ei riipu siitä, otetaanko lähtökohdaksi NO(A)EL- vai BMDL-arvo.
- II.6.6.1.1.11. Jos ADI-arvo asetetaan ihmisiä koskevien tietojen pohjalta, tulosten ekstrapolointiin eläimistä ihmisiin ei käytetä epävarmuustekijää. Kun siis käytetään korkealuokkaisia, ihmisiä koskevia tietoja ADI-arvon johtamiseksi, on aiheellista käyttää epävarmuustekijää, joka on suuruudeltaan vain 10, ihmisten yksilöllisten vasteiden vaihtelun ottamiseksi huomioon.
- II.6.6.1.1.12. Epävarmuustekijöiden valitsemisessa käytettävää tavanomaista lähestymistapaa voidaan tarkentaa, jos esitetään riittävät perustelut. Esimerkiksi (aineenvaihdunta)reittiin liittyvien epävarmuustekijöiden käyttö voi olla asianmukaista yksilöiden välisessä (lajinsisäisessä) vaihtelussa käytettävän tavanomaisen epävarmuustekijän tarkentamiseksi.
- II.6.6.1.1.13. Lajinsisäisten ja lajienvälisten kymmenkertaisten epävarmuustekijöiden lisätarkennus voi olla mahdollista tapauskohtaisesti, kun toksikokineettiset ja toksikodynaamiset tiedot puoltavat tällaista mukauttamista.
- II.6.6.1.1.14. Epävarmuustekijöiden kertomiseksi saattaa olla asianmukaista käyttää todennäköisyyteen perustuvaa lähestymistapaa.
- II.6.6.1.1.15. Näiden ja muiden tavanomaisten epävarmuustekijöiden tarkentamisessa käytetyt lähestymistavat on perusteltava täysimääräisesti.
- II.6.6.1.1.16. Ottaen huomioon aiemmat näkökohdat käytettävän epävarmuustekijän arvon on oltava välillä 10–1 000. Muita arvoja voidaan harkita asianmukaisesti perusteltuina.

## II.6.6.1.2. *Farmakologisen ADI-arvon johtaminen*

- II.6.6.1.2.1. Farmakologisia ADI-arvoja ei johdeta kaikille farmakologisesti vaikuttaville aineille, koska merkitykselliset farmakologiset tutkittavat ominaisuudet saattavat sisältyä toksikologisiin tutkimuksiin. Tällaisissa tapauksissa ei ehkä tarvita erillisiä toksikologisia ja farmakologisia ADI-arvoja.

<sup>(1)</sup> 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. On noudatettava farmakologisen ADI-arvon tarpeesta annettua ohjeistusta, jota esitetään eläinlääkekomitean ohjeissa farmakologisen ADI-arvon vahvistamisessa käytetystä lähestymistavasta <sup>(1)</sup>. Kun farmakologista ADI-arvoa ei anneta, sen puuttuminen on perusteltava.
- II.6.6.1.2.3. Jos farmakologinen ADI-arvo tarvitaan, se on johdettava saman mallin mukaan kuin II.6.6.1.1 kohdassa esitetty malli toksikologisen ADI-arvon johtamiseksi. Ainoa ero on, että farmakologisen ADI-arvon johtamisessa lähtökohtana on alhaisin NOEL- tai BMDL-arvo, joka on havaittu kaikkein herkimmillä eläinlajeilla farmakologisissa tutkimuksissa.
- II.6.6.1.3. *Mikrobiologisen ADI-arvon johtaminen*
- II.6.6.1.3.1. Kuten II.6.4.3 kohdassa kuvattiin, mikrobiologiset ADI-arvot on johdettava aineille, joilla on antimikrobista vaikutusta. Mikrobiologisen ADI-arvon vahvistamisessa käytettävät menetelmät on esitetty yksityiskohtaisesti ohjeissa VICH GL36, joita on noudatettava.
- II.6.6.1.4. *ADI:n kokonaisarvo*
- Tarvittaessa on johdettava erilliset farmakologiset, toksikologiset ja mikrobiologiset ADI-arvot, ja ADI:n kokonaisarvo (eli riskinarvioinnissa ja jäämien enimmäismäärien asettamisessa käytetty ADI-arvo) on yleensä alhaisin farmakologisista, toksikologisista ja mikrobiologisista ADI-arvoista.
- II.6.6.1.5. *Aineet, joiden vaikutuksilla ei ole kynnsarvoja*
- Aineille, joiden vaikutuksilla ei ole kynnsarvoja (kuten genotoksiset karsinogeenit), ei ole mahdollista johtaa NO(A)EL- tai BMDL-arvoa näiden vaikutusten kynnsarvon vahvistamiseen liittyvän epävarmuuden vuoksi. Tällaisille aineille ei voida johtaa ADI-arvoa.
- II.6.6.2. *ADI-arvon vaihtoehdot*
- Joillekin aineille ei ehkä ole mahdollista eikä järkevää vahvistaa ADI-arvoa. Tällaisissa tapauksissa voidaan käyttää ADI-arvon vaihtoehtoja.
- II.6.6.2.1. *Aineet, joille on vahvistettu suositeltu ravinnon kautta tapahtuva saanti*
- II.6.6.2.1.1. Useimmille kivennäisaineille ja hivenaineille on ihmisen elimistössä olemassa luonnollinen perustaso, joka on seurausta niiden elintarvikkeista ja muista ympäristölähteistä tapahtuvasta saannista, ja niillä on ainekohtaiset homeostaattiset tai kertymisprosessit. On tärkeää erottaa toisistaan välttämättömät hivenaineet, joille on olemassa sekä päivittäinen ruokavalioon liittyvä vähimmäisvaatimus että ylin hyväksyttävä saanti, sekä muut kuin välttämättömät hivenaineet, joita pidetään ei-toivottuina tai jopa myrkyllisinä ihmisille.
- II.6.6.2.1.2. ADI-arvo ei sovellu käytettäväksi välttämättömien hivenaineiden arvioinnissa, koska vaikutuksia saattaa esiintyä erittäin alhaisilla altistumistasoilla, joilla niiden saanti on puutteellista. Useimpien kivennäisaineiden ja hivenaineiden suositellun, ravinnon kautta tapahtuvan saannin ovat määrittäneet tieteelliset elimet (esim. EU/EFSA; WHO). Välttämättömien hivenaineiden päivittäisen ravinnon kautta tapahtuvan altistumisen arvioita voidaan verrata asianmukaisiin viitearvoihin, joita ovat esimerkiksi suositeltu päiväannos (RDI), ravintoon liittyvät viitearvot (DRV, aiemmin: suositellut päiväannokset (RDA)), siedettävä päiväsaanti (TDI) tai siedettävä viikkosaanti (TWI) ja väliaikainen siedettävä viikkosaanti (PTWI). Näitä arvoja voidaan käyttää riskinarvioinnissa samaan tapaan kuin ADI-arvoa. Hoitoon liittyville jäämille tapahtuva altistuminen ja ravinnosta ja luonnollisista lähteistä tapahtuva altistuminen eivät yhteensä saa ylittää asianomaisia viitearvoja.
- II.6.6.2.1.3. Tämä lähestymistapa voi olla asianmukainen kivennäisaineiden, hivenaineiden, vitamiinien ja muiden elintarvikkeiden luonnollisten osatekijöiden osalta, joille on vahvistettu asianmukainen suositeltu päivittäinen ruokavalion kautta tapahtuva saanti.

<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. *Aineet, joille kuluttajat altistuvat elintarvikkeiden tai muiden lähteiden kautta ja joille ei ole vahvistettu saantisuosituksia*
- II.6.6.2.2.1. Kun kuluttajien altistuminen eläinperäisissä elintarvikkeissa oleville vaikuttavan aineen jäämille on merkityksetöntä tai hyvin vähäistä verrattuna altistumistasoon, joka saavutetaan jo ympäristössä tai hyödykkeissä (erityisesti elintarvikkeissa) olevan aineksen seurauksena, saattaa olla mahdollista väittää, että eläinlääkkeessä ehdotetun käytön vaikutus (kun on kyse kuluttajien altistumisesta jäämille) on merkityksetöntä ja että ADI-arvon vahvistaminen ei ole tarpeen. On esitettävä jäämäpitoisuuksien sellaisen pahimman tapauksen arvio, joka voi toteutua aineen ehdotetun käytön seurauksena, samoin kuin arvio seurauksena olevasta kuluttajien altistumisesta. Tätä on verrattava muista lähteistä tiedossa olevan altistumisen tasoon. Tämä lähestymistapa voi olla erityisen merkityksellinen rohdosvalmisteiden ja kasviuutteiden sekä luonnollisten orgaanisten happojen (esim. oksaalihappo) osalta.
- II.6.6.2.2.2. Yrtti-/vihannespohjaisten tuotteiden (uutteet mukaan luettuina) kemiallinen koostumus on tyypillisesti monimutkainen ja saattaa poiketa merkittävästi niiden jäämien koostumuksesta, joita on jäljellä hoidetuista eläimistä saatavissa elintarvikkeissa. Lähtöaineen monimutkaisuuden vuoksi ei ehkä ole käytännöllistä tai edes mahdollista tunnistaa seurauksena olevia jäämiä. Tällaisten aineiden osalta tavanomaisen ADI-arvon vaihtoehto saattaa olla tarkoituksenmukainen.
- II.6.6.2.2.3. Tätä lähestymistapaa käytettäessä on tärkeää sulkea pois sellaisten vaikutusten, joilla ei ole kynnsarvoa (kuten genotoksisuuden), mahdollisuus.
- II.6.6.2.3. *Endogeeniset farmakologisesti vaikuttavat aineet*
- II.6.6.2.3.1. Jos farmakologisesti vaikuttava aine on identtinen sisäsyntyisesti tuotetun molekyylin kanssa, saattaa olla mahdollista osoittaa, että eläinperäisissä elintarvikkeissa olevien jäämien seurauksena tapahtuva kuluttajien altistuminen on mitätöntä verrattuna ihmisen sisäsyntyiselle aineelle tapahtuvan altistumisen tasoon.
- II.6.6.2.3.2. Ihmisten voidaan olettaa altistuvan tällaisille aineille niin ulkoisesti (hoitoon liittyvät jäämät sekä luonnolliset pitoisuudet eläinperäisissä elintarvikkeissa) kuin sisäisesti (ihmisen fysiologia). Jäämien riskinarviointi on hankalaa, koska on vaikea arvioida alhaisten ulkopuolelta saatavien pitoisuuksien nauttimisesta aiheutuva todennäköinen vaste, kun ihmiset altistuvat jatkuvasti suhteellisen korkeille ja vaihteleville sisäisesti tuotetuille aineille ja vaihteleville ravinnon kautta saataville pitoisuuksille. Lisäksi eksogeeninen altistuminen voi monien vaikuttavien aineiden (kuten hormonien, kortikosteroidien) tapauksessa johtaa sisäisen tuotannon sääntelyyn, joka voi puolestaan muuttaa sisäisiä hormonipitoisuuksia ja kokonaisvastetta. Tämä hankaloittaa perinteisten toksikologisten tutkimusten tulkintaa ja ADI-arvon johtamista. Koe-eläimillä saatuja tuloksia saattaa lisäksi olla vaikea ekstrapoloida ihmisten tilanteeseen, kun otetaan huomioon monimutkaiset erityiset erot biokemiallisissa/farmakodynaamisissa sääntelymekanismeissa.
- II.6.6.2.3.3. Kuluttajien altistumista jäämille saattaa olla parasta arvioida vertaamalla elintarvikkeista peräisin olevaa, hoitoon liittyvää jäämien liiallista saantia sellaisista eläimistä, joita ei ole hoidettu, tapahtuvaan aineen saantiin (luonnollisilla taustatasoilla). Tätä altistumistasoa voidaan sitten verrata myös aineen ihmisen sisäiseen päivittäiseen tuotantoon. Mahdollisia lajikohtaisia eroja (analogiat) on käsiteltävä.
- II.6.6.2.3.4. Tämä lähestymistapa voi olla asianmukainen hormonien ja muiden sisäisesti tuotettujen aineiden tapauksessa.
- II.6.6.2.4. *Aineet, joilla ei ole biologista hyötyosuutta*
- II.6.6.2.4.1. Niiden aineiden tapauksessa, jotka eivät imeydy suun kautta tapahtuvan nauttimisen seurauksena, systeeminen altistuminen on merkityksetöntä (tai sitä ei tapahdu ollenkaan). Tällaisille aineille ei ole mahdollista vahvistaa perinteistä suun kautta tapahtuvaan nauttimiseen liittyvää NO(A)EL- tai BMDL- ja ADI-arvoa. Tällaisten aineiden riskinarvioinnissa on tavallisesti sopivissa malleissa osoitettava suun kautta saatavan biologisen hyötyosuuden puuttuminen tai tarvittaessa todistamalla hajoaminen ja/tai inaktivointi mahalaukussa (osoitetaan todennäköisesti in vitro -malleissa). Tällaisten aineiden osalta on lisäksi käsiteltävä mahdollisia paikallisia vaikutuksia mahasuolikanavaan (mukaan luettuina mikrobiologiset vaikutukset kolonisaatioesteeseen).

### III JÄÄMIÄ KOSKEVA AINEISTO

III.1. Yleensä edellytetään täydelliset jäämiä koskevat tiedot. Jos tietoja ei toimiteta tavanomaisista tutkittavista ominaisuuksista, tämä on perusteltava yksityiskohtaisesti.

#### III.2. Yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenveto

III.2.1. Jäämiä koskevasta aineistosta on kaikkien hakemusten osalta esitettävä yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenveto.

III.2.2. Yksityiskohtaiselta ja kriittiseltä yhteenvedolta edellytetään seuraavaa:

- a) siihen on sisällyttävä selkeä kanta esitettyjen tietojen riittävydestä nykyisen tieteellisen tiedon perusteella;
- b) sen johdannossa on kuvattava tarkasteltavana olevan aineen todellista tai ehdotettua käyttöä kotieläintaloudessa ja esitettävä yhteenveto mahdollisesta muusta sen käyttöön liittyvästä kokemuksesta;
- c) siinä on tarkasteltava, missä määrin kyseinen aine on samankaltainen kuin muut tiedossa olevat aineet, joilla saattaa olla merkitystä arvioinnin kannalta;
- d) sen on katettava kaikki täytäntöönpanoasetuksessa (EU) 2017/12 esitetyt vakiotietovaatimukset ja siinä on esitettävä kriittinen arviointi saatavilla olevista kokeellisista tutkimuksista ja tulkinta niiden tuloksista;
- e) siinä on tieteellisesti perusteltava jonkin vakiotutkimuksen poisjättäminen;
- f) siinä on kuvattava ja selostettava kunkin tutkimuksen keskeiset tulokset. Seuraavat näkökohdat on käsiteltävä: käytetty eläinlaji (laji, kanta, sukupuoli, ikä, paino jne.), testausolosuhteet (kotieläintalous, ravinto jne.), ajankohdat ja eläinten lukumäärä kunakin ajankohtana, tapauksen mukaan maidon- ja munientuotanto, näytteenotto (otoksen koko, keruu ja varastointi) sekä käytetyt analyysimenetelmät;
- g) siinä on tiivistettävä ja käsiteltävä asiaan liittyvää tieteellistä kirjallisuutta, mukaan luettuina muiden tieteellisten elinten (kuten EFSA tai JECFA) tekemien arviointien raportit. Jos käytetään yksityiskohtaisia viittauksia julkaistuu tieteelliseen kirjallisuuteen, kaikkien otsakkeen ”Yleiset periaatteet” 5 kohdassa (I.5) esitettyjen vaatimusten on mahdollisuuksien mukaan täytyttävä;
- h) siihen on sisällyttävä tiedot jäämätutkimuksissa käytettyjen testiaineiden erien laadusta. Tulosten ja testiaineiden ja/tai lääkkeiden laadun väliset mahdolliset yhteydet on ilmoitettava. Tarvittaessa on esitettävä kriittinen arviointi vaikuttavassa aineessa olevista epäpuhtauksista ja tietoa niiden mahdollisista vaikutuksista farmakokinetiikkaan, metaboloitumiseen, jäämäkinetiikkaan ja jäämien määrittämisessä käytettäviin analyysimenetelmiin. Jäämätutkimuksissa käytettyjen aineiden ja markkinoille saatettavan muodon kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä;
- i) siinä on käsiteltävä sitä, ovatko toimitetut tutkimukset hyvän laboratoriokäytännön mukaisia;
- j) siinä on käsiteltävä tutkimusten suunnittelun ja toteuttamisen ja niiden asiakirjojen mahdollisia puutteita viitaten lääkeviraston julkaisemiin ja muihin ohjeisiin. Poikkeaminen sovellettavista ohjeista on tuotava esille ja poikkeamisesta johtuvat vaikutukset on käsiteltävä ja perusteltava tieteellisesti;
- k) siinä on kommentoitava koe-eläinten käyttöä tutkimuksissa ja sitä, toteutettiin tutkimukset direktiivin 2010/63/EU mukaisesti;
- l) siinä on perusteltava tiettyjen tutkimusten poisjättäminen ja käsiteltävä lisätutkimusten tarvetta;
- m) siinä on oltava riskinhallintaa koskeva osio, jossa käsitellään jäljempänä liitteessä II kuvattuja aiheita ja selostetaan ehdotettujen jäämien enimmäismäärien johtamista.

III.2.3. Yksityiskohtaisen ja kriittisen yhteenvedon liitteisiin on sisällyttävä seuraavat:

- a) viiteluettelo – luettelo kaikista viitetiedoista on annettava kansainvälisesti hyväksytyjen standardien mukaisesti. Itse viitteet on sisällytettävä asiakirja-aineistoon;
- b) taulukkoina olevat tutkimusraportit – taulukkoina olevat, yksityiskohtaisen ja kriittiseen yhteenvetoon liittyvien tutkimusraporttien yhteenvedot. Aineistoon on lisäksi sisällytettävä kaikki tutkimusraportit.



### III.3. Aineenvaihdunta ja jäämäkinetiikka kohdelajeissa

- III.3.1. Aineenvaihduntaa ja jäämiä koskevia tietoja edellytetään kuvaamaan merkityksellisissä elintarvikkeissa olevia jäämiä, osoittamaan niiden poistumiseen turvalliselle tasolle (tavallisesti ADI-arvon pohjalta) kuluva aika ja mahdollistamaan näin jäämien enimmäismäärien johtaminen.
- III.3.2. Tiedot on esitettävä kokonaisjäämien poistumista koskevana tutkimuksena, jossa esitetään määrälliset tiedot lääkeaineesta itsestään ja sen päämetaboliiteista merkityksellisissä elintarvikkeissa sekä näiden pitoisuuksien muuttumisesta ajan mittaan. Kokonaisjäämätutkimuksissa käytetään yleensä radioaktiivisesti leimattua lääkettä, vaikkakin tarpeen mukaan voidaan esittää tietoja radioaktiivisesti leimaamatonta lääkettä käyttävistä tutkimuksista (esim. jos tiedetään, että aine ei ole metaboloitunut). Usein on esitettävä myös erillinen merkkijäämän poistumista koskeva tutkimus, jossa käytetään leimaamatonta lääkettä ja seurataan merkkijäämän poistumista merkityksellisestä elintarvikkeesta ajan mittaan. Kokonaisjäämiä ja merkkijäämää koskevat tiedot voidaan esittää yhdessä radioaktiivisesti leimattua lääkettä koskevassa tutkimuksessa, jossa käytetään myös asianmukaisesti validoitua radioaktiiviseen leimaukseen perustumatonta menetelmää merkkijäämän poistumisen seuraamiseksi.
- III.3.3. Koeaineiston on sisällettävä tarkkailtavaa ainetta edustavana pitoisuutena. Sitä on annettava ehdotetun tuotteen aiottua antoreittiä, suurimpana aiottuna annoksena ja hoidon pisimmän aiottun keston ajan tai niin kauan, kunnes syötävissä kudoksissa saavutetaan vakaa tila. Tutkimukset on tehtävä eläimillä, jotka edustavat ehdotettuja kohdepopulaatioita.
- III.3.4. On noudatettava asiakirjassa 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> annettuja ohjeita kokonaisjäämien ja keskeisten metaboliittien poistumisen seuraamiseksi (kvantifioimiseksi) ajan mittaan. Nämä tutkimukset on tavallisesti suoritettava käyttämällä radioaktiivisesti leimattua lääkettä.
- III.3.5. On noudatettava asiakirjassa 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> annettuja ohjeita analyysimenetelmästandardien osoittamiseksi ja hyväksyttävää laatua olevien merkkijäämän poistumista koskevien tietojen saamiseksi.
- III.3.6. On noudatettava asiakirjassa 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> annettuja erityisiä ohjeita, jotka liittyvät hunajamehiläisillä käytettäviksi tarkoitettujen aineiden osalta toteutettaviin jäämätutkimuksiin.
- III.3.7. Kokonaisjäämätutkimuksessa (joka yleensä suoritetaan radioaktiivisesti leimatulla lääkkeellä) on annettava seuraavat tiedot:
- a) jäämien poistuminen ajan mittaan merkityksellisistä elintarvikkeista, jotka on saatu hoidetuista eläimistä;
  - b) kokonaisjäämän pääkomponenttien tunnistaminen merkityksellisissä elintarvikkeissa;
  - c) pääasiallisten jäämien komponenttien ja kokonaisjäämän määrälliset suhteet.
- Näitä tietoja on käytettävä kunkin merkityksellisen elintarvikkeen osalta merkkijäämän sekä merkkijäämän ja kokonaisjäämän välisen suhteen vahvistamiseksi.

<sup>(1)</sup> 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)).

<sup>(2)</sup> 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)).

<sup>(3)</sup> 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. On yksilöitävä sopiva merkkijäämä. Merkkijäämä voi olla itse lääkeaine, mikä tahansa sen metaboliiteista tai minkä tahansa näiden yhdistelmä. Merkkijäämällä on oltava seuraavat ominaisuudet:
- a) on tunnettava sen ja syötävässä kudoksessa / kiinnostuksen kohteena olevassa elintarvikkeessa olevan kokonaisjäämäpitoisuuden välinen suhde;
  - b) se on tarkoituksenmukainen jäämien esiintymisen testaamiseksi kyseisenä ajankohtana;
  - c) on oltava olemassa käytännöllinen analyysimenetelmä sen mittaamiseksi jäämien enimmäismäärän tasolla.
- III.3.9. Merkkijäämän ja kokonaisjäämän välinen suhde kuvaa merkkijäämän ja kokonaisjäämän välistä suhdetta kussakin merkityksellisessä elintarvikkeessa. Tämä suhde voi olla erilainen eri elintarvikkeissa, ja koska se voi vaihdella ajan mittaan, se on vahvistettava siihen saakka, kunnes tarkasteltavana olevien jäämien odotetaan vähentyvän ADI-arvon alapuolelle. Merkkijäämän ja kokonaisjäämän välistä suhdetta on käytettävä saantilaskelmissa laskettaessa kuluttajien mahdollista altistumista kokonaisjäämille merkkijäämään liittyvien tietojen pohjalta.
- III.3.10. Seuraamalla kokonaisjäämän poistumista syötävistä kudoksista / elintarvikkeista on vahvistettava ajankohta, jona kokonaisjäämät poistuvat alle ADI-arvon (tai sen ADI-arvon osan alle, joka on käytettävissä). Valitun merkkijäämän pitoisuus tänä ajankohtana otetaan kussakin kudoksessa/elintarvikkeessa lähtökohdaksi jäämien enimmäismäärän määrittämisessä.
- III.3.11. Aineenvaihduntatutkimuksesta saatujen tietojen ansiosta on lisäksi mahdollista verrata kohde-eläinlajeissa syntyneitä metaboliitteja koe-eläimissä syntyneisiin metaboliitteihin sen varmistamiseksi, että niitä merkittäviä jäämiä, joille kuluttajat altistuvat (eli kohde-eläinlajeissa syntyneet päämetaboliitit), testattiin riittävästi koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa.
- III.3.12. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- III.4. **Seuranta- ja altistustiedot, jos oleelliset**
- III.4.1. Farmakologisesti vaikuttavan aineen seuranta- tai altistustietoja ei edellytetä. Jos niitä kuitenkin on saatavilla, niistä voi saada arvokasta lisätietoa tietyissä tapauksissa eli aineista, joita esiintyy jo ympäristössä (joko luonnostaan tai eläinlääkintä- tai muilla sektoreilla tapahtuneen käytön seurauksena). Tällaiset tiedot voivat auttaa määrittämään ne taustatasot, joille kuluttajat ovat jo voineet altistua. Jos tällaisia tietoja on saatavilla joko virallisten jäämiä seuraavien elinten julkaisemina tuloksina tai akateemisen tai muun tutkimuksen tuloksina, ne on esitettävä.
- III.5. **Jäämiä koskeva analyysimenetelmä**
- III.5.1. On esitettävä merkkijäämän kvantifointiin jäämätutkimuksessa käytettyä analyysimenetelmää käsittelevä validointiraportti. Validoinnissa on osoitettava, että analyysimenetelmä noudattaa merkityksellisiin suorituskäytännöihin sovellettavia kriteerejä. On noudatettava asiakirjassa VICH GL49 analyysimenetelmien validoinnista annettuja erityisiä ohjeita.
- III.5.2. Analyysimenetelmät on esitettävä ainakin niiden elintarvikkeiden ja lajien osalta, joilta edellytetään jäämien enimmäismääriä.
- III.5.3. Standardien saatavuus on vahvistettava ja yhteystiedot annettava, jotta tietoja voidaan tarvittaessa vaihtaa EU:n vertailulaboratorion ja kansallisen vertailulaboratorion henkilöstön ja yrityksen edustajien välillä.
- III.5.4. Edellä mainituista vaatimuksista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- III.5.5. Analyysimenetelmää on arvioitava sen suhteen, onko se ohjeiden VICH GL49 ja edellä esiiin tuotujen lisänäkökohtien mukainen. Lisäksi lääkevirasto kuulee tietyn aineityypin jäämien valvontaa käsittelevää EU:n vertailulaboratoriota saatavilla olevien menetelmien ja validointitietojen riittävydestä.

- III.5.6. Lääkeviraston lausunnon pohjalta validointitiedot voidaan jakaa muiden EU:n ja kansallisten vertailulaboratorioiden kanssa, jotta kyseisten viranomaisten olisi helpompi kehittää asianmukaisia menetelmiä.
- III.6. **Mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin**
- III.6.1. Jäämien arviointiin on sisällyttävä arviointi mikrobiologisesti vaikuttavien jäämien mahdollisista vaikutuksista elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin erityisesti, kun on kyse maitotuotteiden valmistuksesta.
- III.6.2. Tietoja on käytettävä sellaisen jäämien pitoisuuden vahvistamiseksi, jolla ei ole vaikutusta hapatteisiin. Tämä on otettava huomioon määritettäessä jäämien enimmäismääriä sen varmistamiseksi, että merkityksellisissä elintarvikkeissa (maidossa) olevia jäämiä ei esiinny sellaisia määriä, että ne vaikuttaisivat maitotuotteiden hapatteisiin.
- III.6.3. Tehtävissä tutkimuksissa on noudatettava lääkeviraston ohjeita mikrobilääkeaineista maitotuotteiden hapatteisiin aiheutuvan vaikutuksen arvioimiseksi <sup>(1)</sup>.
- III.6.4. Annetuista ohjeista poikkeaminen on perusteltava ja tästä aiheutuvaa vaikutusta käsiteltävä.
- III.6.5. Jos elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettäviä mikro-organismeja käsittelevää tutkimusta ei toteuteta, näiden tietojen puuttuminen on perusteltava tieteellisesti ja niiden puuttumisen vaikutusta on käsiteltävä.
- III.7. **Muiden EU:n tai kansainvälisten tieteellisten elinten saamat tulokset**
- III.7.1. Jos muut EU:n tai kansainväliset tieteelliset elimet, mukaan luettuina EFSA, ECHA, JECFA ja FAO:n ja WHO:n yhteiset kokoukset torjunta-aineiden jäämistä, ovat toteuttaneet asian kannalta merkityksellisiä aineen jäämäarviointeja, ne on esitettävä ja mainittava niissä tehdyt päätelmät.

---

<sup>(1)</sup> 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)).

## LIITE II

**Asetuksen (EY) N:o 470/2009 7 artiklassa tarkoitettuihin riskinhallintasuositukseen liittyvät metodologiset periaatteet**

## I JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRIEN MUODOSTAMINEN

## I.1. Numeeristen jäämien enimmäismäärien johtaminen

I.1.1. Jos tämän asetuksen mukaisesti katsotaan olevan aiheellista vahvistaa numeeriset jäämien enimmäismäärien arvot, jäämien enimmäismääriä suositellaan tavallisesti seuraavassa luetelluille syötävälle kudoksille:

- muut nisäkkäät kuin siat: lihas, rasva, maksa ja munuaiset;
- siat ja siipikarja: lihas, rasva ja nahka luonnollisessa suhteessa, maksa ja munuaiset;
- eväkalat: lihas ja nahka luonnollisessa suhteessa;
- jos ainetta ehdotetaan käytettäväksi maitoa tuottavilla, munia tuottavilla tai hunajaa tuottavilla lajeilla, jäämien enimmäismääriä suositellaan mahdollisuuksien mukaan maidolle, munille ja/tai hunajalle. Kudosten osalta maidolle, munille ja hunajalle suositeltujen jäämien enimmäismäärien on perustuttava tietoihin, joilla osoitetaan jäämien poistumisen profiili näissä elintarvikkeissa. Jos tällaisia tietoja ei ole saatavilla, saatetaan katsoa tarpeelliseksi varata ADI-arvon käyttämätön osa jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi vastaisuudessa näille elintarvikkeille (II.5 kohta).

I.1.2. Jäämien enimmäismääriä vahvistettaessa on otettava huomioon seuraavat seikat:

- ADI-arvo (tai tarvittaessa vaihtoehtoinen raja-arvo) – jäämien enimmäismääriä suositellaan tasoilla, joilla varmistetaan, että kuluttajien altistuminen huolta aiheuttaville jäämille jää alle ADI-arvon;
- ehdotettu merkkijäämä;
- merkkijäämän suhde jäämien kokonaismäärään;
- jäämien jakautuminen syötävissä kudoksissa – eri syötävälle kudoksille ehdotettujen yksittäisten jäämien enimmäismäärien on heijasteltava jäämien jakautumista näissä kudoksissa. Niissä tapauksissa, joissa jäämien määrä kudoksessa putoaa nopeasti analyysimenetelmän määritysrajan (analyytin pienin mitattavissa oleva pitoisuus, jonka ylittyessä analyysin määritys voidaan tehdä määrättyllä tarkkuudella ja täsmällisyydellä) alapuolelle, ei ole mahdollista vahvistaa jäämien enimmäismääriä, jotka heijastelevat jäämien jakautumista kudoksissa. Tällöin jäämien enimmäismääräksi asetetaan määritysraja kaksinkertaisena, jotta saadaan jäämän valvontaan käytettävä jäämän enimmäismäärä. Jäämien seurantatarkoituksiin valitun kudoksen on mahdollisuuksien mukaan oltava sellainen, jolle jäämän enimmäismäärä asetettiin ottaen huomioon jäämien jakautuminen kudoksissa;
- kuluttajien kokonaisaltistuminen jäämille – tämän on osoitettava olevan alle poistumista koskevissa tutkimuksissa havaittuihin jäämien määriin perustuvan ADI-arvon, ja tällöin on käytettävä vakioruokakoria (ks. jäljempänä).

I.1.3. Jäämien enimmäismääriä johdettaessa oletetaan, että kuluttaja syö päivittäin eläinperäisistä tuotteista koostuvan vakioruokakorin. Kuluttajan turvallisuus on varmistettava pitämällä jäämien kokonaismäärä vakioruokakorissa alle ADI-arvon.

Vakioruokakori muodostuu jäljempänä olevassa taulukossa esitettyjen elintarvikkeiden määräistä:

| Nisäkkäät |                         | Siipikarja                               |          | Kalat                                     |          | Mehiläiset |          |
|-----------|-------------------------|--|----------|---|----------|------------|----------|
| Lihasset  | 0,300 kg                | Lihasset                                 | 0,300 kg | Lihaset ja nahka luonnollisessa suhteessa | 0,300 kg | Hunajaset  | 0,020 kg |
| Rasvat    | 0,050 kg <sup>(1)</sup> | Rasvat ja nahka luonnollisessa suhteessa | 0,090 kg |   |          |            |          |

| Nisäkkäät |          | Siipikarja |          | Kalat |  | Mehiläiset |  |
|-----------|----------|------------|----------|-------|--|------------|--|
| Maksa     | 0,100 kg | Maksa      | 0,100 kg |       |  |            |  |
| Munuaiset | 0,050 kg | Munuaiset  | 0,010 kg |       |  |            |  |
| Maito     | 1,500 kg | Munat      | 0,100 kg |       |  |            |  |

(<sup>1</sup>) Rasva ja nahka luonnollisessa suhteessa sikojen osalta

I.1.4. Jäämien kokonaisrasitus vakioruokakorissa on käyttäen jäämien poistumista koskevia tietoja laskettava jäämien poistumista koskevalla käyrällä kunakin ajankohtana havaittujen jäämien määrien pohjalta, jotta voidaan määrittää se ajankohta, jona jäämien kokonaismäärä putoaa alle ADI-arvon. Jos ADI:n kokonaisarvo on saatavilla, näitä tarvittaessa pyöristettyjä (tavallisesti lähimpään 50 µg:aan/kg kudosten osalta) jäämien määriä on pidettävä mahdollisina jäämien enimmäismäärinä. Huomioon on lisäksi otettava II kohdan 1–7 alakohdassa luetellut tekijät ja, jos on tarpeen (esim. jos saatavilla on vähemmän kuin ADI:n kokonaisarvo), myöhempää ajankohtaa jäämien poistumista koskevalla käyrällä on käytettävä jäämien enimmäismäärien johtamisen lähtökohtana.

I.1.5. Kun jäämien enimmäismäärät on johdettu, on laskettava jäämien teoreettinen enimmäispäiväsaanti (TMDI-arvo) käyttäen vakioruokakoria ja olettaen, että jäämiä esiintyy kaikissa elintarvikkeissa ehdotettujen jäämien enimmäismäärien tasolla. TMDI-arvo lasketaan lisäämällä altistuminen kaikista altistuneista kudoksista peräisin oleville jäämille käyttäen seuraavaa kaavaa:

Määrä syötävää kudosta tai tuotetta kohden = (ehdotettu jäämän enimmäismäärä kudokselle tai tuotteelle x (kerrottuna) kudoksen tai tuotteen päivittäisellä kulutuksella) / (jaettuna) merkkijäämän suhteella kokonaisjäämään kudoksessa tai tuotteessa.

## I.2. "MRL-arvoa ei edellytetä" -luokitus

I.2.1. "MRL-arvoa ei edellytetä" -luokitusta voidaan suositella niissä tapauksissa, joissa on selvää, että numeeristen jäämien enimmäismäärien vahvistaminen ei ole tarpeen kuluttajien suojelemiseksi. Kuluttajien altistumisen jäämille on aina oltava turvallisella tasolla (alle ADI-arvon tai vaihtoehtoisen raja-arvon), jotta "MRL-arvoa ei edellytetä" -luokitusta voidaan suositella.

I.2.2. Aineita voidaan harkita "MRL-arvoa ei edellytetä" -luokituksen piiriin otettaviksi, jos ne täyttävät yhden tai useamman jäljempänä esitetyistä kriteereistä. On kuitenkin huomattava, että yhden tai useamman kriteerin täyttymisen ei automaattisesti katsota tarkoittavan, että "MRL-arvoa ei edellytetä" -luokitusta suositellaan. Kunkin yksittäisen aineen seuraavat erityispiirteet on arvioitava täysimääräisesti ennen päätöksen tekemistä:

- sisäsyntyiset aineet erityisesti, jos jäämille altistumisella on vain vähäinen vaikutus kokonaisaltistumiseen kyseiselle aineelle;
- aineet, jotka ovat välttämättömiä ravintoaineita tai tavanomaisia ihmisten ja eläinten ruokavalion osatekijöitä;
- aineet, joiden osalta ei ole yksilöity biologisesti merkityksellistä farmakologista vaikutusta;
- aineet, joiden on osoitettu olevan lievästi toksisia suun kautta tapahtuneen altistuksen jälkeen;
- aineet, jotka eivät imeydy tai imeytyvät heikosti ruoansulatuskanavasta tai paikallisesta antopaikasta (esim. iho tai silmät);
- aineet, jotka muuttuvat myrkyttömiksi tai erittyvät nopeasti ja laajasti;
- aineet, joiden osalta on osoitettu, ettei niistä aiheudu havaittavissa olevia jäämiä hoidetuista eläimistä peräisin oleviin elintarvikkeisiin.

I.2.3. Joissakin tapauksissa "MRL-arvoa ei edellytetä" -suositukseen saattaa sisältyä aineen käyttötapaa koskeva rajoitus (esimerkiksi rajoitusta "ainoastaan iholle" voidaan suositella tapauksissa, joissa on selvää, ettei iholla tapahtuvasta käytöstä ole seurauksena huolta aiheuttavia jäämiä, kun taas haitallisten jäämien mahdollisuutta ei voida sulkea pois, jos ainetta annetaan eri reittiä).

## II VAIHTOEHTOISTEN LÄÄKKEIDEN SAATAVUUS JA MUUT MERKITYKSELLISET TEKIJÄT

### II.1. Vaihtoehtoisten lääkkeiden saatavuus

Aineen tarpeellisuus kohde-eläinten tarpeettoman kärsimyksen välttämiseksi tai eläimiä hoitavien henkilöiden turvallisuuden varmistamiseksi saattaa olla tarpeen ottaa huomioon niissä tapauksissa, joissa ei ole olemassa käytännön hoitovaihtoehtoja. Näiden näkökohtien pohjalta saattaa olla perusteltua hyväksyä tyypistetympi tietopaketti lääkeviraston tästä aiheesta julkaisemissa ohjeissa *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> vahvistettujen suositusten pohjalta. Näitä tekijöitä voidaan myös tarkastella sen suhteen, onko jäämien enimmäismäärät tarpeen asettaa tasoille, jotka mahdollistavat sellaisen tuotteen kehittelyn, jolla on määritelty Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2001/82/EY <sup>(2)</sup> toteuttamiskelpoinen varoaika.

### II.2. Elintarvike- ja rehuotannon teknologiset näkökohdat

II.2.1. Tarpeen mukaan on tarkasteltava mahdollisuutta, että mikrobiologisesti vaikuttavat jäämät vaikuttavat elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin erityisesti, kun on kyse maitotuotteiden valmistuksesta.

II.2.2. Liitteessä I olevassa III.6 kohdassa esitetään yksityiskohtaisesti tiedot testauksesta, jota on harkittava tämän näkökohdan käsittelemiseksi.

II.2.3. Suositeltavat jäämien enimmäismäärät on asetettava tasoille, joilla varmistetaan, ettei elintarvikkeiden jalostus häiriinny (esim. maitotuotteiden hapatteen).

### II.3. Tarkastusten toteutettavuus

II.3.1. Joidenkin sellaisten aineiden kohdalla, joille ei ole mahdollista asettaa numeerisia jäämien enimmäismääriä (esim. aineet, joita voi esiintyä luontaisesti eläintuotteessa), jäämien valvonnan toteutettavuutta on tarkasteltava tapauskohtaisesti. Tästä päätetään kuluttajille aiheutuvan mahdollisen riskin perusteella.

II.3.2. Tapauksissa, joissa jäämien poistuminen suositellun jäämän enimmäismäärän tasolle saattaa kestää kauemmin yhdessä (tai useammassa) kudostyyppissä kuin muissa kudoksissa, on suositeltavaa, että jos koko ruho on käytettävissä, jäämien seurantaan valitaan ne kudokset, joissa jäämien poistuminen jäämän enimmäismäärän tasolle on hitainta, koska jäämän pysyminen enimmäismäärän rajoissa tässä kudoksessa on osoituksena siitä, että jäämä pysyy enimmäismäärien rajoissa myös muissa kudoksissa. Tämä on erityisen todennäköistä niissä tapauksissa, joissa jäämien on havaittu olevan vähäisiä yhdessä tai useammassa kudoksessa kaikkina ajankohtina, ja näin ollen tälle kudokselle (tai näille kudoksille) suositeltu jäämän enimmäismäärä perustuu analyysimetelmän määritysrajaan.

### II.4. Aineiden käyttöä ja soveltamista eläinlääkkeissä koskevat edellytykset, hyvä käytäntö eläinlääkkeiden ja biosidivalmisteiden käytössä, väärinkäytön tai laittoman käytön todennäköisyys ja muut merkitykselliset tekijät

II.4.1. Niiden aineiden kohdalla, joita ehdotetaan käytettäväksi maitoa tai munia tuottavilla eläinlajeilla, on tarkasteltava mahdollisuutta suositella jäämien enimmäismääriä näille elintarvikkeille. Jos jäämien enimmäismääriä ei voida suositella maidolle tai munille turvallisuussyistä, on todettava, että aineen käyttö on rajattava eläimiin, jotka eivät tuota maitoa tai munia elintarvikkeiksi.

II.4.2. Tapauksen mukaan on tarkasteltava aineen käyttöä koskevan rajoituksen suosittamista. Jos esitetyt jäämätiedot esimerkiksi liittyvät vain aineen iholla tapahtuvaan käyttöön ja on huolta siitä, että jäämien määrät eläinperäisissä elintarvikkeissa olisivat huomattavasti suuremmat, jos ainetta annettaisiin muuta reittiä, tällöin on tarkasteltava sen suosittelemista, että aineen käyttö rajataan vain iholla tapahtuvaan käyttöön.

II.4.3. Jos jäämien enimmäismäärien vahvistaminen voi lisätä aineen väärinkäytön tai laittoman käytön todennäköisyyttä (esimerkiksi suhteessa käyttöön kasvun edistäjänä), tämä on mainittava selkeästi. Samaten jos jäämien enimmäismäärien vahvistaminen voi lisätä hyviä käytäntöjä ja rajoittaa väärinkäyttöä tai laitonta käyttöä, tämäkin voidaan mainita.

<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> Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/82/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 1).

II.4.4. Muita tekijöitä voidaan tarkastella tapauskohtaisesti, jos on näyttöä siitä, että farmakologisesti vaikuttavan aineen käyttöön liittyy erityisen merkittävää huolta. Yleisperiaatteena on, ettei jäämien enimmäismääriä koskevissa arvioinneissa tarkastella elintarvikkeiden jalostuksen (erityisesti kypsennyksen) vaikutuksia jäämiin. Jos saatavilla on kuitenkin tietoja, jotka osoittavat, että elintarvikkeiden jalostuksen voidaan odottaa lisäävän huolta aiheuttavien jäämien määriä, on tarkasteltava mahdollista vaikutusta ihmisten terveyteen.

## II.5. ADI-arvon käyttämättömän osan tarve

II.5.1. Koska aineen tulevaa käyttöä muilla eläinlajeilla ei voida varmuudella ennustaa ja ottaen huomioon eläinlääkkeiden saatavuuden lisääntymisen yleisesti ottaen, on yleisperiaatteena katsottava, että ellei jäämien enimmäismääriä ehdoteta kaikille vakioruokakoriin sisältyville elintarvikkeille, riittävä osa ADI-arvosta jää käyttämättä.

II.5.2. Jäämien enimmäismääriä koskevat hakemukset kohdistuvat yleensä kudoksiin, mutta mahdollista tulevaa käyttöä maidossa, munissa ja hunajassa on tarkasteltava. Yleisesti ottaen osa ADI-arvosta varataan tulevaan käyttöön ja sellaiset jäämien enimmäismäärät, joissa käytetään koko ADI-arvo, hyväksytään vain poikkeustapauksissa.

II.5.3. Tarkasteltaessa tarvetta säilyttää osa ADI-arvosta käyttämättömänä on tarkasteltava muun muassa seuraavia ainekohtaisia tekijöitä:

- a) tiedot aineen todennäköisestä hyödyllisyydestä muilla eläinlajeilla (esim. käyttöaihe alkuperäisellä eläinlajilla, vaikutusmekanismi, aineen tiedossa oleva toksisuus eri eläinlajeissa);
- b) fysikaalis-kemialliset ja farmakokineettiset tiedot, jotka voivat osoittaa aineen todennäköisen jakautumisen maidossa, munissa tai hunajassa;
- c) sen tarkastelu, edellyttääkö aineen aiottu käyttö jäämien enimmäismääriä, joissa käytetään ADI-arvo lähes kokonaan, ja onko olemassa erityisiä näkökohtia (kuten saatavuusongelmat), joiden pohjalta olisi perusteltua suositella jäämien enimmäismääriä, jotka rajoittaisivat aineen tulevan kehittelyn mahdollisuutta;
- d) aineen muilla aloilla kuin eläinlääketieteessä tapahtuvan nykyisen käytön tarkastelu ja näistä käyttötarkoituksista mahdollisesti seuraava kuluttajien altistuminen (mainittu II.6 kohdassa).

## II.6. Altistuminen muista lähteistä (yhteisaltistuminen kaksikäyttöisille aineille)

II.6.1. Sen varmistamiseksi, että tarkastellaan kaikkia lähteitä, joista kuluttajat altistuvat aineelle, on otettava huomioon kaikki aineen tiedossa olevat käyttötarkoitukset ja näistä käyttötarkoituksista seuraava kuluttajien altistuminen on arvioitava. Jäämien enimmäismääriä on ehdotettava sellaisilla tasoilla, joilla varmistetaan, että kaikista todennäköisesti nautittavista lähteistä peräisin oleva jäämien kokonaismäärä ei ylitä ADI-arvoa.

II.6.2. Sellaisten aineiden kohdalla, joita käytetään myös kasvinsuojeluaineina, voidaan antaa yleisohjeena, että 45 prosenttia ADI-arvosta voidaan varata eläinlääkinnälliseen käyttöön.

II.6.3. Jos voimassa oleva torjunta-aineen lupa sallii ja saatavilla on riittävästi tietoja kasvinsuojelukäytöstä tapahtuvasta saannista, voi olla mahdollista kohdentaa suurempi osa eläinlääkinnälliseen käyttöön ylittämättä ADI-arvoa. Jotta voidaan selvittää käytettävissä oleva osuus ADI-arvosta, on otettava huomioon kasvinsuojelutuotteelle hyväksytty jäämän enimmäismäärä.

II.6.4. Koska menetelmä syötävien kudosten jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi poikkeaa kasvinsuojelutuotteiden ja eläinlääkintäkäytön välillä, on oltava varovainen yhdistettäessä eri menetelmillä saatu arvioitu altistumisriski.

II.6.5. Kotieläintaloudessa biosideinä käytettävien kaksikäyttöisten aineiden osalta on noudatettava eläinlääkekomitean ohjeita biosidien riskinluonnehdinnasta ja jäämien enimmäismäärien arvioinnista <sup>(1)</sup>.

II.6.6. Rehun lisäaineiden osalta on katsottava rehujen lisäaineita koskevasta Euroopan unionin rekisteristä, onko aine hyväksytty käytettäväksi eläinten rehussa. Tällaisia aineita arvioitaessa on kuultava EFSAa.

<sup>(1)</sup> 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. Pistoskohdan jäämät

- II.7.1. Lihaskudoksen jäämän enimmäismäärä on asetettava muussa kuin pistoskohdassa olevassa lihaskudoksessa esiintyvien jäämien seurannan tasolle, koska kuluttajat yleensä syövät muun kuin pistoskohdan lihaskudosta ja harvoin pistoskohdan lihaskudosta.
- II.7.2. Lääkeviraston on vahvistettava pistoskohdan jäämän viitearvo (ISRRV-arvo) niille injektiona annettaville aineille, joiden osalta pistoskohdan jäämien poistuminen verrattuna lihaskudoksen jäämien sallittuun enimmäismäärään johtaisi pitkiin (kohtuuttomiin) varoikoihin. ISRRV-arvo on asetettava tasolle, jolla varmistetaan, että todennäköisenä varoaikana vakioruokakori, joka sisältää 300 g pistoskohdan lihaskudosta, sisältäisi jäämiä alle ADI-arvon.
- II.7.3. ISRRV-arvoa ei julkaista asetuksen (EU) N:o 37/2010 liitteessä. Arvo on saatavilla vain eurooppalaisessa julkisessa jäämien enimmäismäärien arviointiraportissa (EPMAR) ja sitä on käytettävä määrittäessä varoaika eläinlääkkeelle.

## III JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRIEN MAHDOLLISTA EKSTRAPOLOINTIA KOSKEVAT NÄKÖKOHDAT

- III.1. Jäämien enimmäismäärien ekstrapolointia on tarkasteltava komission asetuksessa (EU) 2017/880 <sup>(1)</sup> asetettujen vaatimusten mukaisesti.
- III.2. Ekstrapoloinnin kannalta hyödylliset tiedot, jos niitä on saatavilla, on esitettävä aineiston osana.

---

<sup>(1)</sup> Komission asetus (EU) 2017/880, annettu 23 päivänä toukokuuta 2017, säännöistä farmakologisesti vaikuttavalle aineelle tietyn elintarvikkeen osalta vahvistetun jäämän enimmäismäärän soveltamisesta samasta eläinlajista saatavaan toiseen elintarvikkeeseen ja farmakologisesti vaikuttavalle aineelle yhden tai useamman eläinlajin osalta vahvistetun jäämän enimmäismäärän soveltamisesta muihin eläinlajeihin Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 470/2009 mukaisesti (EUVL L 135, 24.5.2017, s. 1).



**KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2018/783,****annettu 29 päivänä toukokuuta 2018,****täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta tehoaineen imidaklopridi hyväksymisedellytysten osalta****(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta sekä neuvoston direktiivien 79/117/ETY ja 91/414/ETY kumoamisesta 21 päivänä lokakuuta 2009 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1107/2009 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 21 artiklan 3 kohdan, 49 artiklan 2 kohdan sekä 78 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Tehoaine imidaklopridi sisällytettiin neuvoston direktiivin 91/414/ETY <sup>(2)</sup> liitteeseen I komission direktiivillä 2008/116/EY <sup>(3)</sup>.
- (2) Direktiivin 91/414/ETY liitteessä I olevia tehoaineita pidetään asetuksen (EY) N:o 1107/2009 mukaisesti hyväksytyinä, ja ne luetaan komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 <sup>(4)</sup> liitteessä olevassa A osassa.
- (3) Komission täytäntöönpanoasetuksella (EU) N:o 485/2013 <sup>(5)</sup> muutettiin tehoaineen imidaklopridi hyväksymisedellytyksiä ja edellytettiin hakijan toimittavan vahvistavia tietoja seuraavista:
  - a) riski muille pölyttäjille kuin mehiläisille;
  - b) riski mehiläisille, jotka keräävät ravintoa medestä tai siitepölystä seuraavan vuoden sadosta;
  - c) mahdollinen siirtyminen kukkiviin rikkakasveihin juurten kautta;
  - d) riskit mehiläisille, jotka keräävät ravintoa mesikasteesta;
  - e) mahdollinen pisarointialtistus sekä välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle ja tällaisesta altistumisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille;
  - f) mahdollinen altistuminen kylvöstä syntyvälle pölylle sekä välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle ja tällaisesta altistumisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille;
  - g) välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle sekä saastuneen meden ja siitepölyn nauttimisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille.
- (4) Hakija toimitti joulukuussa 2014 tietojen toimittamista varten asetetussa määräajassa esittelijänä toimivalle jäsenvaltiolle Saksalle mehiläisiä (eli mehiläisiä, kimalaisia ja erakkomehiläisiä) koskevaa lisätietoa.
- (5) Saksa arvioi hakijan toimittamat lisätiedot. Se toimitti arviointinsa arviointikertomusluonnoksen lisäyksenä muille jäsenvaltioille, komissiolle ja Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaiselle, jäljempänä 'elintarviketurvallisuusviranomaisen', 18 päivänä tammikuuta 2016.
- (6) Komissio kuuli elintarviketurvallisuusviranomaista, joka esitti päätelmänsä imidaklopridin riskinarvioinnista 13 päivänä lokakuuta 2016 <sup>(6)</sup>. Elintarviketurvallisuusviranomaisen yksilöi useimpien viljelykasvien osalta, että

<sup>(1)</sup> EUVL L 309, 24.11.2009, s. 1.

<sup>(2)</sup> Komission direktiivi 91/414/ETY, annettu 15 päivänä heinäkuuta 1991, kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta (EYVL L 230, 19.8.1991, s. 1).

<sup>(3)</sup> Komission direktiivi 2008/116/EY, annettu 15 päivänä joulukuuta 2008, neuvoston direktiivin 91/414/ETY muuttamisesta aklonifeenin, imidaklopridin ja metatsakloorin sisällyttämiseksi siihen tehoaineina (EUVL L 337, 16.12.2008, s. 86).

<sup>(4)</sup> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) N:o 540/2011, annettu 25 päivänä toukokuuta 2011, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1107/2009 täytäntöönpanosta hyväksytyjen tehoaineiden luettelon osalta (EUVL L 153, 11.6.2011, s. 1).

<sup>(5)</sup> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) N:o 485/2013, annettu 24 päivänä toukokuuta 2013, täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta siltä osin kuin on kyse tehoaineiden klotianidi, tiametoksaami ja imidaklopridi hyväksymisedellytyksistä sekä kyseisiä tehoaineita sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjen siementen käytön ja myynnin kieltämisestä (EUVL L 139, 25.5.2013, s. 12).

<sup>(6)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2016. Peer review of the pesticide risk assessment for the active substance imidacloprid in light of confirmatory data submitted. EFSA Journal 2016;14(11):4607. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4607.

mehiläisille aiheutuu suuri välitön riski kasvinsuojeluaineista, jotka sisältävät tehoainetta imidaklopridi. Erityisesti pölyn kautta tapahtuvan altistumisen osalta elintarviketurvallisuusviranomaisen totesi, että mehiläisille aiheutuu suuri riski useissa tapauksissa, joissa ainetta käytetään pellolla. Käsitellyissä viljelykasveissa ravintoa kerääville mehiläisille todettiin aiheutuvan suuri riski, kun ainetta käytetään perunoihin ja syysviljaan. Lähes kaiken pellolla tapahtuvan käytön osalta mehiläisille todettiin aiheutuvan suuri riski myös seuraavan vuoden sadoista. Lisäksi elintarviketurvallisuusviranomaisen totesi tiedoissa lukuisia puutteita.

- (7) Kuten täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 johdanto-osan 16 kappaleessa todetaan, komissio ryhtyi tarkastelemaan uusia tieteellisiä tietoja 11 päivänä helmikuuta 2015 antamalla elintarviketurvallisuusviranomaiselle tehtäväksi avoimen tietopyynnön järjestämisen. Elintarviketurvallisuusviranomaisen käynnisti avoimen tietopyynnön, joka päättyi 30 päivänä syyskuuta 2015 <sup>(1)</sup>.
- (8) Komissio pyysi 13 päivänä marraskuuta 2015 elintarviketurvallisuusviranomaista antamaan päätelmänsä mehiläisiä koskevasta päivitetystä riskinarvioinnista siementen käsittelyyn tai rakeina käytetyn imidaklopridin käytön osalta järjestämällä vertaisarvioinnin ja ottamalla huomioon avoimen tietopyynnön puitteissa kerätyt tiedot ja mahdolliset muut tarkasteltavina olevien käyttötarkoitusten kannalta merkityksellisistä tutkimuksista sekä tutkimus- ja seurantatoimista saadut uudet tiedot. Elintarviketurvallisuusviranomaisen esitti 28 päivänä helmikuuta 2018 päätelmänsä <sup>(2)</sup> tehoainetta imidaklopridi sisältävien torjunta-aineiden päivitettyä riskinarviointia mehiläisten osalta koskevasta vertaisarvioinnista, jossa käsiteltiin aineen käyttöä siementen käsittelyyn ja rakeina. Hakijalle annettiin mahdollisuus esittää huomautuksia näistä päätelmistä. Hakija toimitti huomautuksensa, ja ne on tutkittu huolellisesti.
- (9) Jäsenvaltiot ja komissio tarkastelivat arviointikertomusluonnosta, arviointikertomusluonnoksen lisäystä ja elintarviketurvallisuusviranomaisen päätelmiä pysyvässä kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomiteassa, ja ne saatiin valmiiksi imidaklopridia koskevan komission tarkastelukertomuksen tarkistettuna lisäyksenä 27 päivänä huhtikuuta 2018.
- (10) Komissio pyysi hakijaa toimittamaan imidaklopridia koskevaan tarkastelukertomukseen tehtyä tarkistettua lisäystä koskevat huomautuksensa. Hakija toimitti huomautuksensa, ja ne on tutkittu huolellisesti.
- (11) Tutkittuaan hakijan vuonna 2014 toimittamia tietoja komissio on tullut siihen tulokseen, että täytäntöönpanoasetuksessa (EU) N:o 485/2013 edellytetyt vahvistavia lisätietoja ei ole toimitettu ja tarkasteltuaan myös mehiläisiä koskevasta päivitetystä riskiarvioinnista esitettyjä päätelmiä komissio katsoo, ettei mehiläisiin kohdistuvia lisäriskejä voida sulkea pois ottamatta käyttöön lisärajoituksia. Kun otetaan huomioon tarve varmistaa unionissa tavoitteena olevaa eläinten terveyden korkeatasoista suojelua vastaava turvallisuuden ja suojelun taso, on aiheellista kieltää kaikki ulkotiloissa tapahtuva käyttö. Tämän vuoksi on aiheellista rajoittaa imidaklopridin käyttö pysyviin kasvihuoneisiin ja edellyttää, että viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa eikä sitä istuteta uudelleen ulos.
- (12) Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 liitettä olisi sen vuoksi muutettava.
- (13) Kun otetaan huomioon käsitellyistä siemenistä mehiläisille aiheutuvat riskit, imidaklopridia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjen siementen markkinoille saattamiseen ja käyttöön olisi sovellettava samoja rajoituksia kuin imidaklopridin käyttöön. Tämän vuoksi on aiheellista säätää, että imidaklopridia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä saa saattaa markkinoille ja käyttää ainoastaan silloin, kun siemenet on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan pysyvissä kasvihuoneissa ja kun viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa.
- (14) Jäsenvaltioille olisi annettava riittävästi aikaa imidaklopridia sisältävien kasvinsuojeluaineiden lupien muuttamiseen tai peruuttamiseen.
- (15) Jos jäsenvaltiot myöntävät imidaklopridia sisältävien kasvinsuojeluaineiden osalta siirtymäajan asetuksen (EY) N:o 1107/2009 46 artiklan perusteella, kyseisen siirtymäajan olisi päätyttävä viimeistään 19 päivänä joulukuuta 2018.
- (16) Käsiteltyjen siementen markkinoille saattamista ja käyttöä koskevaa kieltoa olisi sovellettava vasta 19 päivästä joulukuuta 2018, jotta annetaan riittävä siirtymäaika.
- (17) Tässä asetuksessa säädetty toimenpiteet ovat pysyvän kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomitean lausunnon mukaiset,

<sup>(1)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2015. Technical report on the open call for new scientific information as regards the risk to bees from the use of the three neonicotinoid pesticide active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam applied as seed treatments and granules in the EU. EFSA supporting publication 2015:EN-903. 8 pp.

<sup>(2)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2018. Conclusions on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance imidacloprid considering the uses as seed treatments and granules. EFSA Journal 2018;16(2):5178 113 pp.

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

*1 artikla*

**Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttaminen**

Muutetaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 liitteessä oleva A osa tämän asetuksen liitteen mukaisesti.

*2 artikla*

**Käsiteltyjen siementen markkinoille saattamista ja käyttöä koskeva kielto**

Imidaklopridia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä saa saattaa markkinoille tai käyttää ainoastaan silloin, kun

- a) siemenet on tarkoitettu käytettäväksi pysyvissä kasvihuoneissa, ja
- b) viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa.

*3 artikla*

**Siirtymätoimenpiteet**

Jäsenvaltioiden on asetuksen (EY) N:o 1107/2009 mukaisesti tarvittaessa muutettava tai peruutettava imidaklopridia tehoaineena sisältävien kasvinsuojeluaineiden voimassa olevat luvat viimeistään 19 päivänä syyskuuta 2018.

*4 artikla*

**Siirtymäaika**

Jäsenvaltioiden asetuksen (EY) N:o 1107/2009 46 artiklan mukaisesti mahdollisesti myöntämän siirtymäajan on oltava mahdollisimman lyhyt, ja sen on päättyttävä viimeistään 19 päivänä joulukuuta 2018.

*5 artikla*

**Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 muuttaminen**

Kumotaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 2 artikla siltä osin kuin se koskee imidaklopridia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä.

*6 artikla*

**Voimaantulo**

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Asetuksen 2 ja 5 artiklaa sovelletaan kuitenkin 19 päivästä joulukuuta 2018.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 29 päivänä toukokuuta 2018.

*Komission puolesta*  
*Puheenjohtaja*  
Jean-Claude JUNCKER

## LIITE

Korvataan sarake ”Erityiset säännökset” asetuksen (EU) N:o 540/2011 liitteessä olevassa A osassa olevalla rivillä 216, imidaklopridi, seuraavasti:

## ”A OSA

Lupa voidaan myöntää ainoastaan käyttöön hyönteisten torjunta-aineena pysyvissä kasvihuoneissa tai sellaisten siementen käsittelyyn, joita on tarkoitus käyttää ainoastaan pysyvissä kasvihuoneissa. Viljelystä saatavan sadon on pysyttävä koko elinkaarensa ajan pysyvissä kasvihuoneessa.

## B OSA

Asetuksen (EY) N:o 1107/2009 29 artiklan 6 kohdassa tarkoitettujen yhdenmukaisten periaatteiden täytäntöönpanemiseksi on otettava huomioon elintarvikeketjua ja eläinten terveyttä käsittelevässä pysyvässä komiteassa 26. syyskuuta 2008 valmistuneen imidaklopridia koskevan tarkastelukertomuksen päätelmät ja erityisesti sen lisäykset I ja II sekä pysyvässä kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomiteassa 27. huhtikuuta 2018 valmistuneen imidaklopridia koskevan tarkastelukertomuksen tarkistettua lisäystä koskevat päätelmät.

Kokonaisarvioinnissa jäsenvaltioiden on kiinnitettävä erityistä huomiota

- pölytykseen vapautetuille mehiläisille ja kimalaisille aiheutuvaan riskiin pysyvissä kasvihuoneissa,
- vesieliöihin kohdistuviin vaikutuksiin,
- mehiläisten altistumiseen pysyvistä kasvihuoneista peräisin olevan saastuneen veden nauttimisen välityksellä.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että siementen peittäus suoritetaan ainoastaan ammattimaisissa siementenkäsittelylaitoksissa. Kyseissä laitoksissa on käytettävä parasta käytettävissä olevaa tekniikkaa sen varmistamiseksi, että pölyn vapautuminen tuotteen siemeniin lisäämisen, varastoinnin ja kuljetuksen aikana minimoidaan

Käyttöedellytyksiin on tarvittaessa sisällyttävä riskinhallintatoimenpiteitä.”

---

**KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2018/784,**  
**annettu 29 päivänä toukokuuta 2018,**  
**täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta tehoaineen klotianidiini hyväksymisedellytysten osalta**  
**(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta sekä neuvoston direktiivien 79/117/ETY ja 91/414/ETY kumoamisesta 21 päivänä lokakuuta 2009 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1107/2009 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 21 artiklan 3 kohdan, 49 artiklan 2 kohdan sekä 78 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Tehoaine klotianidiini sisällytettiin neuvoston direktiivin 91/414/ETY <sup>(2)</sup> liitteeseen I komission direktiivillä 2006/41/EY <sup>(3)</sup>.
- (2) Direktiivin 91/414/ETY liitteessä I olevia tehoaineita pidetään asetuksen (EY) N:o 1107/2009 mukaisesti hyväksytyinä, ja ne luetaan komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 <sup>(4)</sup> liitteessä olevassa A osassa.
- (3) Komission täytäntöönpanoasetuksella (EU) N:o 485/2013 <sup>(5)</sup> muutettiin tehoaineen klotianidiini hyväksymisedellytyksiä ja edellytettiin hakijoiden toimittavan vahvistavia tietoja seuraavista:
  - a) riski muille pölyttäjille kuin mehiläisille;
  - b) riski mehiläisille, jotka keräävät ravintoa medestä tai siitepölystä seuraavan vuoden sadosta;
  - c) mahdollinen siirtyminen kukkiviin rikkakasveihin juurten kautta;
  - d) riskit mehiläisille, jotka keräävät ravintoa mesikasteesta;
  - e) mahdollinen pisarointialtistus sekä välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle ja tällaisesta altistumisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille;
  - f) mahdollinen altistuminen kylvöstä syntyvälle pölylle sekä välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle ja tällaisesta altistumisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille;
  - g) välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle sekä saastuneen meden ja siitepölyn nauttimisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille.
- (4) Hakijat toimittivat joulukuussa 2014 tietojen toimittamista varten asetetussa määräajassa esittelijänä toimivalle jäsenvaltiolle Belgialle mehiläisiä (eli mehiläisiä, kimalaisia ja erakkomehiläisiä) koskevaa lisätietoa. Ne toimittivat päivitettyt asiakirja-aineistot maaliskuussa 2015 ja kesäkuussa 2015.
- (5) Belgiaa arvioi hakijoiden toimittamat lisätiedot. Se toimitti arviointinsa arviointikertomusluonnoksen lisäyksenä muille jäsenvaltioille, komissiolle ja Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaiselle, jäljempänä 'elintarviketurvallisuusviranomainen', 31 päivänä elokuuta 2015.

<sup>(1)</sup> EUVL L 309, 24.11.2009, s. 1.

<sup>(2)</sup> Neuvoston direktiivi 91/414/ETY, annettu 15 päivänä heinäkuuta 1991, kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta (EYVL L 230, 19.8.1991, s. 1).

<sup>(3)</sup> Komission direktiivi 2006/41/EY, annettu 7 päivänä heinäkuuta 2006, neuvoston direktiivin 91/414/ETY muuttamisesta klotianidiinin ja petoksamidin sisällyttämiseksi siihen tehoaineina (EUVL L 187, 8.7.2006, s. 24).

<sup>(4)</sup> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) N:o 540/2011, annettu 25 päivänä toukokuuta 2011, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1107/2009 täytäntöönpanosta hyväksytyjen tehoaineiden luettelon osalta (EUVL L 153, 11.6.2011, s. 1).

<sup>(5)</sup> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) N:o 485/2013, annettu 24 päivänä toukokuuta 2013, täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta siltä osin kuin on kyse tehoaineiden klotianidiini, tiametoksaami ja imidaklopridi hyväksymisedellytyksistä sekä kyseisiä tehoaineita sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjen siementen käytön ja myynnin kieltämisestä (EUVL L 139, 25.5.2013, s. 12).

- (6) Komissio kuuli elintarviketurvallisuusviranomaista, joka esitti päätelmänsä klotianidiinin riskinarvioinnista 13 päivänä lokakuuta 2016 <sup>(1)</sup>. Elintarviketurvallisuusviranomaisen yksilöi useimpien viljelykasvien osalta, että mehiläisille aiheutuu suuri välitön riski kasvinsuojeluaineista, jotka sisältävät tehoainetta klotianidiini. Erityisesti pölyn kautta tapahtuvan altistumisen osalta elintarviketurvallisuusviranomaisen totesi, että mehiläisille aiheutuu suuri välitön riski, kun ainetta käytetään syysviljoihin, eikä mehiläiselle aiheutuvaa suurta pitkäaikaista riskiä voida sulkea pois sokerijuurikkaiden osalta. Mitä tulee torjunta-ainejäämien saamiseen saastuneesta siitepölystä ja medestä, suuri välitön ja pitkäaikainen riski todettiin tai suurta riskiä ei voitu sulkea pois useimmissa tapauksissa, joissa ainetta käytetään pellolla. Kaiken pelloilla tapahtuvan käytön osalta mehiläisille todettiin aiheutuvan suuri pitkäaikainen ja välitön riski myös seuraavan vuoden sadoista. Hakijat eivät toimittaneet tietoja metsäpuiden taimien tuotannosta, joten mehiläisille aiheutuvia riskejä ei voida sulkea pois. Lisäksi elintarviketurvallisuusviranomaisen totesi tiedoissa lukuisia puutteita.
- (7) Kuten täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 johdanto-osan 16 kappaleessa todetaan, komissio ryhtyi tarkastelemaan uusia tieteellisiä tietoja 11 päivänä helmikuuta 2015 antamalla elintarviketurvallisuusviranomaiselle tehtäväksi avoimen tietopyynnön järjestämisen. Elintarviketurvallisuusviranomaisen käynnisti avoimen tietopyynnön, joka päättyi 30 päivänä syyskuuta 2015 <sup>(2)</sup>.
- (8) Komissio pyysi 13 päivänä marraskuuta 2015 elintarviketurvallisuusviranomaista antamaan päätelmänsä mehiläisiä koskevasta päivitetystä riskinarvioinnista siementen käsittelyyn tai rakeina käytetyn klotianidiinin käytön osalta järjestämällä vertaisarvioinnin ja ottamalla huomioon avoimen tietopyynnön puitteissa kerätyt tiedot ja mahdolliset muut tarkasteltavina olevien käyttötarkoitusten kannalta merkityksellisistä tutkimuksista sekä tutkimus- ja seurantatoimista saadut uudet tiedot. Elintarviketurvallisuusviranomaisen esitti 28 päivänä helmikuuta 2018 päätelmänsä <sup>(3)</sup> tehoainetta klotianidiini sisältävien torjunta-aineiden päivitettyä riskinarviointia mehiläisten osalta koskevasta vertaisarvioinnista, jossa käsiteltiin aineen käyttöä siementen käsittelyyn ja rakeina. Hakijoille annettiin mahdollisuus esittää huomautuksia näistä päätelmistä. Hakijat toimittivat huomautuksensa, ja ne on tutkittu huolellisesti.
- (9) Jäsenvaltiot ja komissio tarkastelivat arviointikertomusluonnosta, arviointikertomusluonnoksen lisäystä ja elintarviketurvallisuusviranomaisen päätelmiä pysyvässä kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomiteassa, ja ne saatiin valmiiksi klotianidiinia koskevan komission tarkastelukertomuksen tarkistettuna lisäyksenä 27 päivänä huhtikuuta 2018.
- (10) Komissio pyysi hakijoita toimittamaan klotianidiinia koskevaan tarkastelukertomukseen tehtyä tarkistettua lisäystä koskevat huomautuksensa. Hakijat toimittivat huomautuksensa, ja ne on tutkittu huolellisesti.
- (11) Tutkittuaan hakijoiden vuonna 2014 ja 2015 toimittamia tietoja komissio on tullut siihen tulokseen, että täytäntöönpanoasetuksessa (EU) N:o 485/2013 edellytetyt vahvistavia lisätietoja ei ole toimitettu ja tarkasteltuaan myös mehiläisiä koskevasta päivitetystä riskiarvioinnista esitetyt päätelmiä komissio katsoo, ettei mehiläisiin kohdistuvia lisäriskejä voida sulkea pois ottamatta käyttöön lisärajoituksia. Kun otetaan huomioon tarve varmistaa unionissa tavoitteena olevaa eläinten terveyden korkeatasoista suojelua vastaava turvallisuuden ja suojelun taso, on aiheellista kieltää kaikki ulkotiloissa tapahtuva käyttö. Tämän vuoksi on aiheellista rajoittaa klotianidiinin käyttö pysyviin kasvihuoneisiin ja edellyttää, että viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvissä kasvihuoneissa eikä sitä istuteta uudelleen ulos.
- (12) Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 liitettä olisi sen vuoksi muutettava.
- (13) Kun otetaan huomioon käsitellyistä siemenistä mehiläisille aiheutuvat riskit, klotianidiinia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjen siementen markkinoille saattamiseen ja käyttöön olisi sovellettava samoja rajoituksia kuin klotianidiinin käyttöön. Tämän vuoksi on aiheellista säätää, että klotianidiinia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä saa saattaa markkinoille ja käyttää ainoastaan silloin, kun siemenet on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan pysyvissä kasvihuoneissa ja kun viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvissä kasvihuoneissa.

<sup>(1)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2016. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the active substance clothianidin in light of confirmatory data submitted. EFSA Journal 2016;14(11):4606, 34 pp. doi:10.2903/j.efs.2016.4606.

<sup>(2)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2015. Technical report on the open call for new scientific information as regards the risk to bees from the use of the three neonicotinoid pesticide active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam applied as seed treatments and granules in the EU. EFSA supporting publication 2015:EN-903, 8 pp.

<sup>(3)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2018. Conclusions on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance clothianidin considering the uses as seed treatments and granules. EFSA Journal 2018;16(2):5177, 86 pp.

- (14) Jäsenvaltioille olisi annettava riittävästi aikaa klotianidiinia sisältävien kasvinsuojeluaineiden lupien muuttamiseen tai peruuttamiseen.
- (15) Jos jäsenvaltiot myöntävät klotianidiinia sisältävien kasvinsuojeluaineiden osalta siirtymäajan asetuksen (EY) N:o 1107/2009 46 artiklan perusteella, kyseisen siirtymäajan olisi päätyttävä viimeistään 19 päivänä joulukuuta 2018.
- (16) Käsiteltyjen siementen markkinoille saattamista ja käyttöä koskevaa kieltoa olisi sovellettava vasta 19 päivästä joulukuuta 2018, jotta annetaan riittävä siirtymäaika.
- (17) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

*1 artikla*

### **Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttaminen**

Muutetaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 liitteessä oleva A osa tämän asetuksen liitteen mukaisesti.

*2 artikla*

### **Käsiteltyjen siementen markkinoille saattamista ja käyttöä koskeva kielto**

Klotianidiinia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä saa saattaa markkinoille tai käyttää ainoastaan silloin, kun

- a) siemenet on tarkoitettu käytettäväksi pysyvissä kasvihuoneissa, ja
- b) viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvissä kasvihuoneessa.

*3 artikla*

### **Siirtymätoimenpiteet**

Jäsenvaltioiden on asetuksen (EY) N:o 1107/2009 mukaisesti tarvittaessa muutettava tai peruutettava klotianidiinia tehoaineena sisältävien kasvinsuojeluaineiden voimassa olevat luvat viimeistään 19 päivänä syyskuuta 2018.

*4 artikla*

### **Siirtymäaika**

Jäsenvaltioiden asetuksen (EY) N:o 1107/2009 46 artiklan mukaisesti mahdollisesti myöntämän siirtymäajan on oltava mahdollisimman lyhyt, ja sen on päätyttävä viimeistään 19 päivänä joulukuuta 2018.

*5 artikla*

### **Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 muuttaminen**

Kumotaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 2 artikla siltä osin kuin se koskee klotianidiinia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä.

*6 artikla*

### **Voimaantulo**

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Asetuksen 2 ja 5 artiklaa sovelletaan kuitenkin 19 päivästä joulukuuta 2018.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 29 päivänä toukokuuta 2018.

*Komission puolesta*  
*Puheenjohtaja*  
Jean-Claude JUNCKER

---



## LIITE

Korvataan sarakkeessa ”Erityiset säännökset” asetuksen (EU) N:o 540/2011 liitteessä olevassa A osassa olevalla rivillä 121, klotianidiini, teksti seuraavasti:

## ”A OSA

Lupa voidaan myöntää ainoastaan käyttöön hyönteisten torjunta-aineena pysyvissä kasvihuoneissa tai sellaisten siementen käsittelyyn, joita on tarkoitus käyttää ainoastaan pysyvissä kasvihuoneissa. Viljelystä saatavan sadon on pysyttävä koko elinkaarensa ajan pysyvissä kasvihuoneissa.

## B OSA

Asetuksen (EY) N:o 1107/2009 29 artiklan 6 kohdassa tarkoitettujen yhdenmukaisten periaatteiden täytäntöönpanemiseksi on otettava huomioon elintarvikeketjua ja eläinten terveyttä käsittelevässä pysyvässä komiteassa 27. tammikuuta 2006 valmistuneen klotianidiinia koskevan tarkastelukertomuksen päätelmät ja erityisesti sen lisäykset I ja II sekä pysyvässä kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomiteassa 27. huhtikuuta 2018 valmistuneen klotianidiinia koskevan tarkastelukertomuksen tarkistettua lisäystä koskevat päätelmät.

Kokonaisarvioinnissa jäsenvaltioiden on kiinnitettävä erityistä huomiota

- pohjavedelle aiheutuvaan riskiin,
- pölytykseen vapautetuille mehiläisille ja kimalaisille aiheutuvaan riskiin pysyvissä kasvihuoneissa,
- mehiläisten altistumiseen pysyvistä kasvihuoneista peräisin olevan saastuneen veden nauttimisen välityksellä.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että siementen peittäminen suoritetaan ainoastaan ammattimaisissa siementenkäsittelylaitoksissa. Kyseissä laitoksissa on käytettävä parasta käytettävissä olevaa tekniikkaa sen varmistamiseksi, että pölyn vapautuminen tuotteen siemeniin lisäämisen, varastoinnin ja kuljetuksen aikana minimoidaan

Käyttöedellytyksiin on tarvittaessa sisällyttävä riskinhallintatoimenpiteitä.”

---

**KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2018/785,****annettu 29 päivänä toukokuuta 2018,****täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta tehoaineen tiametoksaami hyväksymisedellytysten osalta****(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta sekä neuvoston direktiivien 79/117/ETY ja 91/414/ETY kumoamisesta 21 päivänä lokakuuta 2009 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1107/2009 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 21 artiklan 3 kohdan, 49 artiklan 2 kohdan sekä 78 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Tehoaine tiametoksaami sisällytettiin neuvoston direktiivin 91/414/ETY <sup>(2)</sup> liitteeseen I komission direktiivillä 2007/6/EY <sup>(3)</sup>.
- (2) Direktiivin 91/414/ETY liitteessä I olevia tehoaineita pidetään asetuksen (EY) N:o 1107/2009 mukaisesti hyväksytyinä, ja ne luetaan komission täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 <sup>(4)</sup> liitteessä olevassa A osassa.
- (3) Komission täytäntöönpanoasetuksella (EU) N:o 485/2013 <sup>(5)</sup> muutettiin tehoaineen tiametoksaami hyväksymisedellytyksiä ja edellytettiin hakijan toimittavan vahvistavia tietoja seuraavista:
  - a) riski muille pölyttäjille kuin mehiläisille;
  - b) riski mehiläisille, jotka keräävät ravintoa medestä tai siitepölystä seuraavan vuoden sadosta;
  - c) mahdollinen siirtyminen kukkiviin rikkakasveihin juurten kautta;
  - d) riskit mehiläisille, jotka keräävät ravintoa mesikasteesta;
  - e) mahdollinen pisarointialtistus sekä välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle ja tällaisesta altistumisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille;
  - f) mahdollinen altistuminen kylvöstä syntyvälle pölylle sekä välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle ja tällaisesta altistumisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille;
  - g) välitön ja pitkän aikavälin riski yhdyskunnan säilymiselle ja kehitymiselle sekä saastuneen meden ja siitepölyn nauttimisesta aiheutuva riski mehiläisten jälkeläisille.
- (4) Hakija toimitti esittelijänä toimivalle jäsenvaltiolle Espanjalle mehiläisiä (eli mehiläisiä, kimalaisia ja erakkomehiläisiä) koskevaa lisätietoa.
- (5) Espanja arvioi hakijan toimittamat lisätiedot. Se toimitti arviointinsa arviointikertomusluonnoksen lisäyksenä muille jäsenvaltioille, komissiolle ja Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaiselle, jäljempänä 'elintarviketurvallisuusviranomainen', 12 päivänä marraskuuta 2015.

<sup>(1)</sup> EUVL L 309, 24.11.2009, s. 1.

<sup>(2)</sup> Neuvoston direktiivi 91/414/ETY, annettu 15 päivänä heinäkuuta 1991, kasvinsuojeluaineiden markkinoille saattamisesta (EYVL L 230, 19.8.1991, s. 1).

<sup>(3)</sup> Komission direktiivi 2007/6/EY, annettu 14 päivänä helmikuuta 2007, neuvoston direktiivin 91/414/ETY muuttamisesta metrafenonin, Bacillus subtilisin, spinosadin ja tiametoksaamin sisällyttämiseksi siihen tehoaineina (EUVL L 43, 15.2.2007, s. 13).

<sup>(4)</sup> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) N:o 540/2011, annettu 25 päivänä toukokuuta 2011, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1107/2009 täytäntöönpanosta hyväksytyjen tehoaineiden luettelon osalta (EUVL L 153, 11.6.2011, s. 1).

<sup>(5)</sup> Komission täytäntöönpanoasetus (EU) N:o 485/2013, annettu 24 päivänä toukokuuta 2013, täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttamisesta siltä osin kuin on kyse tehoaineiden klotianidi, tiametoksaami ja imidaklopridi hyväksymisedellytyksistä sekä kyseisiä tehoaineita sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjen siementen käytön ja myynnin kieltämisestä (EUVL L 139, 25.5.2013, s. 12).

- (6) Jäsenvaltioita, hakijaa ja elintarviketurvallisuusviranomaista kuultiin, ja niitä pyydettiin toimittamaan huomautuksia esittelijänä toimivan jäsenvaltion tekemästä arvioinnista. Elintarviketurvallisuusviranomaisen julkaisi 20 päivänä huhtikuuta 2016 teknisen raportin <sup>(1)</sup>, jossa esitetään tiivistetysti tiametoksaamia koskevan kuulemisen tulokset.
- (7) Kuten täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 johdanto-osan 16 kappaleessa todetaan, komissio ryhtyi tarkastelemaan uusia tieteellisiä tietoja 11 päivänä helmikuuta 2015 antamalla elintarviketurvallisuusviranomaiselle tehtäväksi avoimen tietopyynnön järjestämisen. Elintarviketurvallisuusviranomaisen käynnisti avoimen tietopyynnön, joka päättyi 30 päivänä syyskuuta 2015 <sup>(2)</sup>.
- (8) Komissio pyysi 13 päivänä marraskuuta 2015 elintarviketurvallisuusviranomaista antamaan päätelmänsä mehiläisiä koskevasta päivitetystä riskinarvioinnista siementen käsittelyyn tai rakeina käytetyn tiametoksaamin käytön osalta järjestämällä vertaisarvioinnin ja ottamalla huomioon avoimen tietopyynnön puitteissa kerätyt tiedot ja mahdolliset muut tarkasteltavina olevien käyttötarkoitusten kannalta merkityksellisistä tutkimuksista sekä tutkimus- ja seurantatoimista saadut uudet tiedot. Elintarviketurvallisuusviranomaisen esitti 28 päivänä helmikuuta 2018 päätelmänsä <sup>(3)</sup> tehoainetta tiametoksaami sisältävien torjunta-aineiden päivitettyä riskinarviointia mehiläisten osalta koskevasta vertaisarvioinnista, jossa käsiteltiin aineen käyttöä siementen käsittelyyn ja rakeina. Hakijalle annettiin mahdollisuus esittää huomautuksia näistä päätelmistä. Hakija toimitti huomautuksensa, ja ne on tutkittu huolellisesti.
- (9) Jäsenvaltiot ja komissio tarkastelivat arviointikertomusluonnosta, lisäystä, teknistä raporttia ja elintarviketurvallisuusviranomaisen päätelmiä pysyvässä kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomiteassa, ja ne saatiin valmiiksi tiametoksaamia koskevan komission tarkastelukertomuksen tarkistettuna lisäyksenä 27 päivänä huhtikuuta 2018.
- (10) Komissio pyysi hakijaa toimittamaan tiametoksaamia koskevaan tarkastelukertomukseen tehtyä tarkistettua lisäystä koskevat huomautuksensa. Hakija toimitti huomautuksensa, ja ne on tutkittu huolellisesti.
- (11) Tutkittuaan hakijan toimittamia tietoja komissio on tullut siihen tulokseen, että täytäntöönpanoasetuksessa (EU) N:o 485/2013 edellytetyt vahvistavia lisätietoja ei ole toimitettu ja tarkasteltuaan myös mehiläisiä koskevasta päivitetystä riskinarvioinnista esitettyjä päätelmiä komissio katsoo, ettei mehiläisiin kohdistuvia lisäriskejä voida sulkea pois ottamatta käyttöön lisärajoituksia. Kun otetaan huomioon tarve varmistaa unionissa tavoitteena olevaa eläinten terveyden korkeatasoista suojelua vastaava turvallisuuden ja suojelun taso, on aiheellista kieltää kaikki ulkotiloissa tapahtuva käyttö. Tämän vuoksi on aiheellista rajoittaa tiametoksaamin käyttö pysyviin kasvihuoneisiin ja edellyttää, että viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa eikä sitä istuteta uudelleen ulos.
- (12) Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 liitettä olisi sen vuoksi muutettava.
- (13) Kun otetaan huomioon käsitellyistä siemenistä mehiläisille aiheutuvat riskit, tiametoksaamia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjen siementen markkinoille saattamiseen ja käyttöön olisi sovellettava samoja rajoituksia kuin tiametoksaamin käyttöön. Tämän vuoksi on aiheellista säätää, että tiametoksaamia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyä siementä saa saattaa markkinoille ja käyttää ainoastaan silloin, kun siemenet on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan pysyvissä kasvihuoneissa ja kun viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa.
- (14) Jäsenvaltioille olisi annettava riittävästi aikaa tiametoksaamia sisältävien kasvinsuojeluaineiden lupien muuttamiseen tai peruuttamiseen.
- (15) Jos jäsenvaltiot myöntävät tiametoksaamia sisältävien kasvinsuojeluaineiden osalta siirtymäajan asetuksen (EY) N:o 1107/2009 46 artiklan perusteella, kyseisen siirtymäajan olisi päätyttävä viimeistään 19 päivänä joulukuuta 2018.

<sup>(1)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2016. Technical report on the outcome of the consultation with Member States, the applicant and EFSA on the pesticide risk assessment for thiamethoxam in light of confirmatory data. EFSA supporting publication 2016:EN-1020. 27 pp.

<sup>(2)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2015. Technical report on the open call for new scientific information as regards the risk to bees from the use of the three neonicotinoid pesticide active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam applied as seed treatments and granules in the EU. EFSA supporting publication 2015:EN-903. 8 pp.

<sup>(3)</sup> EFSA (Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen), 2018. Conclusions on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance thiamethoxam considering the uses as seed treatments and granules. EFSA Journal 2018;16(2):5179, 59 pp.

- (16) Käsiteltyjen siementen markkinoille saattamista ja käyttöä koskevaa kieltoa olisi sovellettava vasta 19 päivästä joulukuuta 2018, jotta annetaan riittävä siirtymäaika.
- (17) Tässä asetuksessa säädetty toimenpiteet ovat pysyvän kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomitean lausunnon mukaiset,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

*1 artikla*

**Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 muuttaminen**

Muutetaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 540/2011 liitteessä oleva A osa tämän asetuksen liitteen mukaisesti.

*2 artikla*

**Käsiteltyjen siementen markkinoille saattamista ja käyttöä koskeva kielto**

Tiametoksaamia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä saa saattaa markkinoille tai käyttää ainoastaan silloin, kun

- a) siemenet on tarkoitettu käytettäväksi pysyvissä kasvihuoneissa, ja
- b) viljelystä saatava sato pysyy koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa.

*3 artikla*

**Siirtymätoimenpiteet**

Jäsenvaltioiden on asetuksen (EY) N:o 1107/2009 mukaisesti tarvittaessa muutettava tai peruutettava tiametoksaamia tehoaineena sisältävien kasvinsuojeluaineiden voimassa olevat luvat viimeistään 19 päivänä syyskuuta 2018.

*4 artikla*

**Siirtymäaika**

Jäsenvaltioiden asetuksen (EY) N:o 1107/2009 46 artiklan mukaisesti mahdollisesti myöntämän siirtymäajan on oltava mahdollisimman lyhyt, ja sen on päättyttävä viimeistään 19 päivänä joulukuuta 2018.

*5 artikla*

**Täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 muuttaminen**

Kumotaan täytäntöönpanoasetuksen (EU) N:o 485/2013 2 artikla siltä osin kuin se koskee tiametoksaamia sisältävillä kasvinsuojeluaineilla käsiteltyjä siemeniä.

*6 artikla*

**Voimaantulo**

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Asetuksen 2 ja 5 artiklaa sovelletaan kuitenkin 19 päivästä joulukuuta 2018.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 29 päivänä toukokuuta 2018.

*Komission puolesta*  
*Puheenjohtaja*  
Jean-Claude JUNCKER

---

## LIITE

Korvataan sarake 'Erityiset säännökset' asetuksen (EU) N:o 540/2011 liitteessä olevassa A osassa olevalla rivillä 140, tiametoksaami, seuraavasti:

## "A OSA

Lupa voidaan myöntää ainoastaan käyttöön hyönteisten torjunta-aineena pysyvissä kasvihuoneissa tai sellaisten siementen käsittelyyn, joita on tarkoitus käyttää ainoastaan pysyvissä kasvihuoneissa. Viljelystä saatavan sadon on pysyttävä koko elinkaarensa ajan pysyvässä kasvihuoneessa.

## B OSA

Asetuksen (EY) N:o 1107/2009 29 artiklan 6 kohdassa tarkoitettujen yhdenmukaisten periaatteiden täytäntöönpanemiseksi on otettava huomioon elintarvikeketjua ja eläinten terveyttä käsittelevässä pysyvässä komiteassa 14. heinäkuuta 2006 valmistuneen tiametoksaamia koskevan tarkastelukertomuksen päätelmät ja erityisesti sen lisäykset I ja II sekä pysyvässä kasvi-, eläin-, elintarvike- ja rehukomiteassa 27. huhtikuuta 2018 valmistuneen tiametoksaamia koskevan tarkastelukertomuksen tarkistettua lisäystä koskevat päätelmät.

Kokonaisarvioinnissa jäsenvaltioiden on kiinnitettävä erityistä huomiota

- pohjavedelle aiheutuvaan riskiin,
- vesieläimille aiheutuvaan riskiin,
- pölytykseen vapautetuille mehiläisille ja kimalaisille aiheutuvaan riskiin pysyvissä kasvihuoneissa,
- mehiläisten altistumiseen pysyvistä kasvihuoneista peräisin olevan saastuneen veden nauttimisen välityksellä.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että siementen peittäminen suoritetaan ainoastaan ammattimaisissa siementenkäsittelylaitoksissa. Kyseissä laitoksissa on käytettävä parasta käytettävissä olevaa tekniikkaa sen varmistamiseksi, että pölyn vapautuminen tuotteen siemeniin lisäämisen, varastoinnin ja kuljetuksen aikana minimoidaan

Käyttöödellytyksiin on tarvittaessa sisällyttävä riskinhallintatoimenpiteitä."

---

# PÄÄTÖKSET

## NEUVOSTON PÄÄTÖS (EU) 2018/786,

annettu 22 päivänä toukokuuta 2018,

**ETA:n sekakomiteassa Euroopan unionin puolesta esitettävästä kannasta yhteistyöstä muilla kuin neljän vapauden alaan kuuluvilla erityisalueilla tehdyn ETA-sopimuksen pöytäkirjan 31 muuttamiseen (Budjettikohta 04 03 01 03: ”Työntekijöiden vapaa liikkuvuus, sosiaaliturvajärjestelmien yhteensovittaminen ja toimenpiteet siirtolaisten, myös kolmansista maista tulevien siirtolaisten, hyväksi”)**

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen ja erityisesti sen 46 ja 48 artiklan yhdessä sen 218 artiklan 9 kohdan kanssa,

ottaa huomioon Euroopan talousalueesta tehdyn sopimuksen soveltamista koskevista yksityiskohtaisista säännöistä 28 päivänä marraskuuta 1994 annetun neuvoston asetuksen (EY) N:o 2894/94 <sup>(1)</sup> ja erityisesti sen 1 artiklan 3 kohdan,

ottaa huomioon Euroopan komission ehdotuksen,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Sopimus Euroopan talousalueesta <sup>(2)</sup>, jäljempänä ’ETA-sopimus’, tuli voimaan 1 päivänä tammikuuta 1994.
- (2) ETA-sopimuksen 98 artiklan mukaan ETA:n sekakomitea voi päättää muuttaa muun muassa ETA-sopimuksen pöytäkirjaa 31.
- (3) ETA-sopimuksen pöytäkirjaan 31 sisältyy erityismääräyksiä, jotka koskevat yhteistyötä muilla kuin neljän vapauden alaan kuuluvilla erityisalueilla.
- (4) On aiheellista jatkaa ETA-sopimuksen sopimuspuolten välistä yhteistyötä unionin yleisestä talousarviosta rahoitettavissa unionin toimissa, jotka koskevat työntekijöiden vapaata liikkuvuutta, sosiaaliturvajärjestelmien yhteensovittamista ja toimenpiteitä siirtolaisten, myös kolmansista maista tulevien siirtolaisten, hyväksi.
- (5) ETA-sopimuksen pöytäkirjaa 31 olisi sen vuoksi muutettava, jotta tätä laajennettua yhteistyötä voitaisiin jatkaa 31 päivän joulukuuta 2017 jälkeen.
- (6) Unionin kannan ETA:n sekakomiteassa olisi sen vuoksi perustuttava tähän liitettyyn päätösluonnokseen,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN PÄÄTÖKSEN:

### 1 artikla

ETA:n sekakomiteassa unionin puolesta esitettävä kanta yhteistyöstä muilla kuin neljän vapauden alaan kuuluvilla erityisalueilla tehdyn ETA-sopimuksen pöytäkirjan 31 ehdotettuun muuttamiseen perustuu tähän päätökseen liitettyyn ETA:n sekakomitean päätösluonnokseen.

<sup>(1)</sup> EYVL L 305, 30.11.1994, s. 6.

<sup>(2)</sup> EYVL L 1, 3.1.1994, s. 3.

*2 artikla*

Tämä päätös tulee voimaan päivänä, jona se hyväksytään.

Tehty Brysselissä 22 päivänä toukokuuta 2018.

*Neuvoston puolesta*  
*Puheenjohtaja*  
E. KARANIKOLOV

---



## LUONNOS

## ETA:N SEKAKOMITEAN PÄÄTÖS N:o ...,

annettu ... päivänä ...kuuta ...,

**yhteistyöstä muilla kuin neljän vapauden alaan kuuluvilla erityisalueilla tehdyn ETA-sopimuksen pöytäkirjan 31 muuttamisesta**

ETA:N SEKAKOMITEA, joka

ottaa huomioon Euroopan talousalueesta tehdyn sopimuksen, jäljempänä 'ETA-sopimus', ja erityisesti sen 86 ja 98 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) On aiheellista jatkaa ETA-sopimuksen sopimuspuolten yhteistyötä unionin yleisestä talousarviosta rahoitettavissa unionin toimissa, jotka koskevat työntekijöiden vapaata liikkuvuutta, sosiaaliturvajärjestelmien yhteensovittamista ja toimenpiteitä siirtolaisten, myös kolmansista maista tulevien siirtolaisten, hyväksi.
- (2) ETA-sopimuksen pöytäkirjaa 31 olisi sen vuoksi muutettava, jotta tätä laajennettua yhteistyötä voitaisiin tehdä 1 päivästä tammikuuta 2018,

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN PÄÄTÖKSEN:

*1 artikla*

Korvataan ETA-sopimuksen pöytäkirjassa 31 olevan 5 artiklan 5 ja 13 kohdassa ilmaisu ”ja 2017” ilmaisulla ”, 2017 ja 2018”.

*2 artikla*

Tämä päätös tulee voimaan sitä päivää seuraavana päivänä, jona viimeinen ETA-sopimuksen 103 artiklan 1 kohdan mukainen ilmoitus on tehty (\*).

Sitä sovelletaan 1 päivästä tammikuuta 2018.

*3 artikla*Tämä päätös julkaistaan *Euroopan unionin virallisen lehden* ETA-osastossa ja ETA-täydennysosassa.

Tehty Brysselissä

*ETA:n sekakomitean puolesta**Puheenjohtaja**ETA:n sekakomitean sihteerit*

---

(\*) [Valtiosäännön asettamista vaatimuksista ei ole ilmoitettu.] [Valtiosäännön asettamista vaatimuksista on ilmoitettu.]





ISSN 1977-0812 (sähköinen julkaisu)  
ISSN 1725-261X (painettu julkaisu)



**Euroopan unionin julkaisutoimisto**  
2985 Luxembourg  
LUXEMBURG

**FI**