



ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО АКТУАЛИЗАЦИЯ

на методология и научни методи при определяне на референтни точки за действие (*RPA*s) в случай на наличие на неразрешени¹ фармакологично активни вещества в храни от животински произход

Европейската комисия е поискала от ЕОБХ² да актуализира научното си становище относно методологията и научните методи, приложими при определянето на референтни точки за действие (*RPA*s³), с цел установяване наличие на неразрешени фармакологично активни субстанции в храни от животински произход. Насоките, посочени в този документ посочват опростен и прагматичен подход за тълкуване на аналитични резултати и токсикологични проучвания, когато се определят референтни точки за действие.

Референтните точки за действие се дефинират като най-ниските концентрации остатъчни вещества, които лабораториите за изпитване на проби за целите на официалния контрол може да определят категорично и с разумни средства, т.е. тези концентрации представляват разумно постижима и най-ниска граница за вземане на решение (*CC α*). Целта при това е, да се провери дали тази концентрация е достатъчно ниска, за да защити адекватно здравето на консуматори на хранителни продукти, които съдържат конкретна неразрешена субстанция.

В предложени в актуализираното научно становище **стъпаловиден подход** са приложени **токсикологични скринингови стойности** (*TSV*), базирани на генотоксичен потенциал, фармакологична активност, както и други ефекти, които субстанцията причинява.

Най-високата хранителна експозиция, съответстваща на *CC α* за субстанцията, се оценява и сравнява с *TSV*.

Когато е равна или по-ниска от *TSV*, *CC α* може да бъде прието като *RPA*.

Когато е по-висока, се изисква подобряване на чувствителността на аналитичния метод.

¹ Дефиниция – "Неразрешена субстанция" е вещество, чиято употреба не е забранена, но има определени ограничения за прилагането ѝ, регламентирани в нормативен акт. т. 7 от „Допълнителни разпоредби“ към Наредба № 119 от 21 декември 2006 г. за мерките за контрол върху определени субстанции и остатъци от тях в живи животни, суровини и храни от животински произход, предназначени за консумация от хора (ДВ брой: 6/ 2007).

² ЕОБХ – Европейски орган по безопасност на храните

³ *RPA*s – *Reference Points for Action*

В случай че не е възможно аналитичният метод да бъде допълнително подобрен в краткосрочен или средносрочен план, се извършва оценка на риска според спецификата на субстанцията. Този принцип е валиден и когато естеството на потенциални неблагоприятни ефекти не позволява прилагане на „дърво на решенията“: при висок канцерогенен или алергичен потенциал, както и при установяване на негативен ефект върху хематологичните показатели.

Панелът *CONTAM* е заключил, че *RPA*s следва да бъдат независими от матрицата на храните, тъй като се касае за неразрешени субстанции. *RPA*s не се прилагат за матрици, които не се използват като храни, които се следят за наличие на неразрешени фармакологично активни субстанции (ФАС).

РЕЗЮМЕ

След публикуването през 2013 г. научно становище на ЕОБХ относно методология и научни методи за определяне на *RPA*s при неразрешени фармакологично активни вещества в храни от животински произход, през 2018 г. Органът по безопасност на храните е получил искане от Европейската комисия да актуализира това становище, като разгледа следните аспекти:

1. да бъде даден отговор на въпроса, дали единствено очакваната употреба (предназначението) може да се приеме като решаваща за определяне принадлежността на субстанциите към група II и III; дали кожната сенсибилизация следва да е критерий за изключване на субстанции от определена група; как критерият, уточняващ че: "Субстанции от група I са изключени от ръководството, когато са налични доказателства, че определените за тях токсикологични скринингови стойности не са адекватни за защита на здравето", следва да бъде прилаган при вземане на решение и дали неорганичните субстанции следва да бъдат изключени от насоките;

2. преразглеждане текста на становището, с цел избягване на двусмислия;

3. отразяване в насоките на разбирането, че подборът на аналитични методи при определяне на неразрешени фармакологично активни субстанции, следва да позволява прилагане на най-чувствителните от тях, което да послужи за фиксиране на *RPA*s на възможно най-ниската постижима концентрация;

4. дефиниране на връзката между разумно постижимата най-ниска граница на количествено определяне (*RALLOQ*) и границата за вземане на решение (*CC α*). Доколкото *CC α* на аналитичния метод трябва да бъде фиксирана на нивото или под *RPA*, тази стойност е от значение за определяне на това, коя концентрация за *RPA* е постижима чрез аналитичния метод.

Правно основание

Регламент (ЕО) № 470/2009⁴ посочва, че *RPA*s може да бъдат определени за неразрешени фармакологично активни субстанции, когато това е необходимо за целите на официалния контрол при внасяне на храни от животински произход.

⁴ Regulation (EC) No 470/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 laying down Community procedures for the establishment of residue limits of pharmacologically active substances in foodstuffs

Референтна точка за действие трябва да бъде определена на база на най-ниската концентрация на остатъци, която е постижима в лабораториите за извършване на изпитвания за целите на официалния контрол. Когато е установено ниво на остатъци от неразрешени субстанции съответстващо на *RPA* или над *RPA*, храната следва да бъде определяна като „несъответстваща на законодателството на Общността“ и да бъде изтегляна от пазара. Дори когато остатъчните количества от такива субстанции са под *RPA*, компетентният орган следва да извърши разследване, за да определи дали е било налице незаконно третиране с неразрешена фармакологично активна субстанция, като при необходимост бъдат приложени съответстващи санкции.

Този документ (насоки) представя прост и прагматичен подход, който взема предвид както аналитичните, така и токсикологичните основания за определяне на *RPA*, но подходът не винаги може да замени пълната научна оценка на риска. В предходното становище е била определена „разумно постижимата най-ниска граница на количествено определяне“ (*RALLOQ*). Когато се касае за фармакологично активни субстанции се прилага границата за вземане на решение (*CCα*), а не границата на количествено определяне (*LOQ*). Иначе казано, *RALLOQ* е заменена с „най-ниската граница за вземане на решение“ (*CCα*).

Следователно, въпросът за дефиниране на връзката между *CCα* и *RALLOQ* вече е неприложим. *RPA* трябва да бъде определена на разумно постижимо най-ниско ниво – *CCα*, като при това лабораториите за изпитване на проби от официалния контрол да са в състояние със сигурност да го постигнат. За да се определи дали разумно постижимото най-ниско ниво *CCα* за съответното вещество е достатъчно ниско, за да защити адекватно потребителя, е необходимо да се вземе предвид токсичния потенциал и фармакологичната активност на субстанцията. Рискови субстанции не се допускат за употреба и е вероятно за тях да няма налична токсикологична информация и / или да притежават свойства, които ги правят неподходящи за определянето им в групата на разрешените субстанции.

Забележка: За субстанции, които попадат в регулаторната рамка като пестициди, вече са определени максимално допустими граници на остатъчни вещества (*MRLs*) за продукти от животински произход, поради което тези вещества не са предмет на настоящите насоки.

Генотоксичните субстанции предизвикват загриженост, тъй като те може да са канцерогени или да причиняват мутации в зародишните клетки. Въз основа на анализ на потенциала на голям брой канцерогени, научният комитет на ЕОБХ е определил **праг за токсикологична опасност** (*TTC*⁵) от 0.0025 $\mu\text{g} / \text{kg}$ телесна маса (*bw*) на ден за потенциално генотоксични съединения като ниво на експозиция при хора, което не представлява риск от гледна точка на общественото здраве, но при условие че съединенията, определени като канцерогени с висока потенциална активност, са предварително изключени. Панелът *CONTAM* е взел решение да използва тази стойност

of animal origin, repealing Council Regulation (EEC) No 2377/90 and amending Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. OJ L 152, 16.6.2009, p. 11–22.

⁵ *Threshold of toxicological concern*

на *TTC* от 0.0025 µg / kg телесна маса на ден като **токсикологична скринингова стойност (TSV)** за неразрешени фармакологичноактивни вещества, за които има пряко доказателство за генотоксичност или недостатъчни доказателства за липса на генотоксичност. В тези случаи, субстанциите са посочени в настоящото ръководство като вещества от група I.

Базата данни, която стои в основата на концепцията за *TTC*, съдържа малък брой фармакологично активни субстанции и затова други стойности на *TTC* не може да се използват в настоящите насоки. Неразрешените фармакологично активни субстанции може да притежават фармакологични или токсикологични свойства, които до известна степен да са сравними с тези на разрешените. Това е основание, Панелът *CONTAM* да е извършил оценка на **приемливите дневни дози (acceptable daily intakes – ADIs)** за ветеринарномедицински фармакологично активни субстанции, определени от *EMA* Европейската агенция по лекарствата. В Регламент (ЕС) № 37/2010⁶ на Комисията тези вещества се класифицират от терапевтична гледна точка в отделни категории, както следва:

- а) средства, действащи върху централната / автономна нервна система;
- б) средства, действащи върху репродуктивната система;
- в) кортикостероиди / глюкокортикостероиди;
- г) анти-инфекциозни агенти (антибиотици / антисептици / химиотерапевтици);
- д) противовъзпалителни агенти (антидиарийни и чревни противовъзпалителни средства / нестероидни противовъзпалителни средства);
- е) антипаразитни агенти (средства срещу ендопаразити / ектопаразити / протозои).

Освен това, *EMA* е определила и *ADIs* за група вещества, които имат фармакологична активност, различна от класовете, споменати по-горе. Тази група, обозначена като "друга", включва вещества като аналгетици, диуретици и транквеланти.

ADIs се основават на нивата при които не се наблюдава ефект (*NOELs*), които са най-приложими при оценка за безопасност, като при това се отчитат факторите на несигурност. За субстанции, които действат върху нервната и репродуктивната система, както и при кортикостероидите / глюкокортикостероидите, *ADIs* се основават на фармакологични или токсикологични ефекти. За другите съединения, *ADIs* се основават на фармакологични, антимикробни или токсикологични ефекти. Панелът *CONTAM* е решил да включи само съединения със специфични ефекти (например агонисти или антагонисти) върху рецепторите на нервната система (напр. α - и β -адренергични) в групата на тези, които действат върху нервната система, и само субстанции с ефект върху прогестерон или простагландин F_{2a}-рецептора в групата на тези които действат върху репродуктивната система. В наличната база данни не са идентифицирани вещества, които въздействат върху естрогенния, андрогенния или тиреоидния рецептор. За фармакологично активни вещества, действащи върху нервната система и

⁶ Commission Regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. OJ L 15, 20.1.2010, p. 1–72.

репродуктивната система и за кортикоидите / глюкокортикоидите, *ADIs* са сравними и чувствително по-ниски от *ADIs* за другите групи. Ето защо тези три класа следва да се третират отделно при определяне на *TSV*. Тъй като *ADIs* за тези вещества са сравними, Панелът е взел решение да групира трите класа и да използва най-ниската *ADIs* от 0.0042 $\mu\text{g} / \text{kg}$ телесна маса на ден като *TSV* за неразрешени фармакологично активни вещества, действащи върху специфични рецептори в нервната или репродуктивната система, или като кортикоиди / глюкокортикоиди (наричани в група II в настоящите насоки).

За останалите класове неразрешени фармакологично активни вещества и "други" неразрешени фармакологично активни вещества, обединени, като *TSV* е била избрана най-ниската стойност на *ADIs* от 0.22 $\mu\text{g} / \text{kg}$ телесна маса на ден. Тази *TSV* стойност се прилага за субстанции, които попадат в предходните две групи (посочени в насоките като "Група III").

Панелът *CONTAM* отбелязва, че когато за неразрешено фармакологично активно вещество е налице информация, че причинява нежелани отклонения в хематологичните показатели (като например апластична анемия), алергия (с изключение на кожна сенсibiliзация), че е определено като канцероген с висока потенциална активност или представлява неорганична субстанция, и има вероятност стойността на *TSVs*, определена на базата на по-горе описаната процедура да не е фиксирана на ниво, което защитава в достатъчна степен здравето, се приема че тези вещества не се включват в обхвата на настоящите насоки. За такива вещества се изисква научна оценка на риска, специфична за всяка отделна субстанция.

Панелът *CONTAM* е изказал мнение и по отношение на необходимостта да бъдат определени *RPA*s за различни матрици храни (ядивни тъкани или продукти): определянето на стойности за всички възможни комбинации между субстанция / матрица е било прието като непрактичен подход, като е оценил дали различните стойности, приписани на всяка комбинация биха довели до невярно впечатление за прецизност на *RPA*. Заключение на Панела е, че *RPA*s следва да бъдат определени независимо от матрицата и да отчитат общия прием на храна от животински произход.

Въз основа на разумно постижимия най-нисък *CSa*, потенциално най-високата експозиция трябва да бъде оценена в различни матрици и възрастови групи. За създаването на *RPA*, най-високият очакван прием трябва да бъде сравнен с *TSV*. Ако този прием е равен или по-нисък от *TSV*, тогава приемливата възможно най-ниска стойност на *CSa* може да бъде приета като *RPA*. Когато е по-висока, се приема, че е необходимо подобряване на чувствителността на аналитичния метод. В случаите, когато това не е възможно в краткосрочен до средносрочен план, следва да се обмисли извършване на оценка на риска, съобразена с особеностите на конкретното вещество, като при това се вземат предвид наличните токсикологични данни.

В настоящата актуализация, Панелът *CONTAM* е илюстрирал приложимостта и ефектите на предложената методология за създаване на *RPA*s за редица неразрешени фармакологично активни субстанции.

Панелът *CONTAM* е подчертал, че подходът е елементарен за прилагане и прагматичен, но и че не винаги позволява да бъде избегната оценката на риска. Панелът

CONTAM е наясно с несигурността при извличането на *TSVs*. Като цяло, обаче, това вероятно ще бъде консервативен подход.

Панелът *CONTAM* е отбелязал, че „неядивни“ матрици/“нехрани“ също следва да се проверяват за наличие на неразрешени фармакологично активни субстанции. Такова наблюдение включва например анализ на черупки от скариди или урина, очи или козина от животни. *RPA*s са приложими само за храни и не са подходящи за продукти, които не се консумират.

Панелът *CONTAM* е посочил обстоятелства, при които Европейската комисия би могла да проведе консултация с *EFSA*, с цел да провеждане на оценка на риска, специфична за конкретната субстанция. Този принцип може да е бъде приложен при случаи, когато:

- i) прогнозният прием, получен на базата на най-ниската приемлива стойност на *CCa* е по-висока от *TSV* и не е възможно понижаване на *CCa* за аналитичния метод;
- ii) се касае за субстанции с негативен ефект върху хематологични показатели (например апластична анемия), причиняват алергии (с изключение на случаите на кожна сенсибилизация), които са канцерогени с висока потенциална активност или представляват неорганични вещества, които са извън обхвата на настоящия документ или
- iii) когато са налице експериментални данни, които показват че е вероятно прилагането на съответната *TSV* да не подsigурява адекватна защитата на здравето, поради което прекатегоризирането на субстанцията в друга група е невъзможно.

Пълният текст на насоките е достъпен на електронен адрес:

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5332>

Източник: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5332>

Първа публикация: 24 юли 2018 г.

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5332>

Изготвил: д-р Марина Загорова

Дирекция „Оценка на риска по хранителната верига“

Дата: 10.10.2018 г.