31987L0153

SMERNICA RADY
zo 16. februára 1987
určujúca pokyny na posudzovanie doplnkových látok vo výžive zvierat

(87/153/EHS)

RADA EURÓPSKYCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho hospodárskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu Rady 70/524/EHS z 23. novembra 1970 týkajúcu sa doplnkových látok v krmivách [1], naposledy zmenenú a doplnenú smernicou Komisie 86/525/EHS [2], a najmä na jej článok 9,

so zreteľom na návrh Komisie,

keďže smernica 70/524/EHS ustanovuje, že skúmanie doplnkových látok sa musí uskutočňovať na základe dokumentácie úradne doručenej členským štátom a Komisii;

keďže takáto dokumentácia musí umožniť preverenie, že doplnkové látky sú, pokiaľ ide o ich navrhované použitie, v súlade so všeobecnými zásadami ustanovenými v smernici na ich zaradenie do prílohy k tejto smernici;

keďže sa zistilo, že je potrebné ustanoviť, že dokumentáciu je potrebné zostaviť v súlade so spoločnými pokynmi definujúcimi vedecké údaje, ktoré umožňujú identifikovať a charakterizovať príslušné produkty, a s overovaniami potrebnými na posudzovanie ich efektívnosti a bezpečnosti pre človeka, zvieratá a životné prostredie;

keďže pokyny majú prvoradý účel ako všeobecná príručka; keďže podľa povahy doplnkovej látky alebo jej podmienok použitia môže sa meniť rozsah overovaní potrebných na posudzovanie jej vlastností alebo jej účinkov;

keďže je nevyhnutné, aby sa uplatnili zásady dobrej laboratórnej praxe pri vývoji doplnkových látok určených na použitie do krmív, aby sa zabezpečilo, že výsledky laboratórnych testov nebudú spochybniteľné; keďže odvolávanie sa na postupy zahŕňajúce použitie laboratórnych zvierat na experimentálne alebo vedecké účely by sa malo minimalizovať;

keďže pokyny boli vypracované na základe súčasných vedeckých a technických poznatkov a, ak je to potrebné, môžu sa prispôsobiť akémukoľvek vývinu v tejto oblasti,

PRIJALA TÚTO SMERNICU:

Článok 1

Členské štáty nariadia, aby dokumentácia, ktorá sa musí priložiť ku každej žiadosti o zaradenie doplnkovej látky do prílohy k smernici 70/524/EHS alebo o nové použitie doplnkovej látky, bola zostavená v súlade s pokynmi uvedenými v tejto smernici.

Článok 2

Táto smernica sa bude uplatňovať bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia:

a) o dobrej laboratórnej praxi na účely vzájomného uznávania údajov na posudzovanie chemických výrobkov a

b) o ochrane zvierat používaných na pokusné alebo iné vedecké účely.

Článok 3

Členské štáty prijmú zákony, iné právne predpisy a administratívne opatrenia potrebné na dosiahnutie súladu s touto smernicou najneskôr do 31. decembra 1987. Bezodkladne o tom budú informovať Komisiu.

[1] Ú. v. ES L 270, 14.12.1970, s. 1.
[2] Ú. v. ES L 310, 5.11.1986, s. 19.

Článok 4

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

V Bruseli 16. februára 1987

Za Radu
predseda
L. TINDEMANS

PRÍLOHA

POKYNY NA HODNOTENIE DOPLNKOVÝCH LÁTOK V KRMIVÁCH

VŠEOBECNÉ HĽADISKÁ

Tieto pokyny sú určené ako návod pri zostavovaní dokumentácie o látkach a prípravkoch, ktoré sa predkladajú na schválenie ako doplnkové látky do krmív. Táto dokumentácia musí umožňovať vypracovanie hodnotenia doplnkových látok na základe súčasného stavu poznatkov a musí umožniť zabezpečenie ich súladu so základnými zásadami ustanovenými na ich povolenie, ktoré sú predmetom ustanovení článku 7 (2) smernice Rady 70/524/EHS z 23. novembra 1970, týkajúcich sa doplnkových látok v krmivách ([1]).

Môžu sa požadovať všetky overovania navrhnuté v týchto pokynoch, a ak je to potrebné, budú sa požadovať ďalšie informácie. Vo všeobecnosti sa musia zabezpečiť overovania potvrdzujúce identitu, podmienky použitia, fyzikálno-chemické vlastnosti, metódy stanovenia doplnkovej látky a metódy overovania účinnosti doplnkovej látky a taktiež jej metabolizmus, biologické a toxikologické účinky na cieľové druhy. Overovania potrebné na vyhodnotenie rizík pre ľudské zdravie alebo životné prostredie budú závisieť hlavne na druhu doplnkovej látky a okolností jej použitia. Z tohto hľadiska neplatí žiadne presne vymedzené pravidlo.

Nebude vždy potrebné, aby doplnkové látky určené výlučne do krmív pre spoločenské zvieratá podliehali náročnému programu overovania chronickej toxicity, mutagenecity a karcinogenecity, ako sa požaduje pre doplnkové látky určené na kŕmenie hospodárskych zvierat, z ktorých pochádzajú produkty pre ľudskú spotrebu. Na určenie chronickej toxicity budú vo všeobecnosti postačovať overovania na dvoch cieľových druhoch alebo na jednom cieľovom druhu a potkanoch počas doby jedného roka. Overovania mutagenity a karcinogenity sa vo všeobecnosti nemusia požadovať, ak chemické zloženie, praktické skúsenosti alebo iné dôvody nenaznačujú pravdepodobnosť zmien. Je možné nepožadovať analýzu zvyškov u spoločenských zvierat.

Podstatné sú poznatky o metabolizme doplnkovej látky v tele hospodárskych zvierat, ich rezíduí a ich biovyužiteľnosti pri hospodárskych zvieratách, z ktorých sa vyrábajú potraviny. Musia umožňovať najmä stanovenie rozsahu toxikologických overovaní, ktoré sa majú vykonať na laboratórnych zvieratách, aby sa posúdili riziká pre spotrebiteľa, ak existujú. Základom tohto hodnotenia nemôžu byť iba údaje obmedzené na stanovenie priamych účinkov doplnkových látok na laboratórnych zvieratách, pretože neposkytujú špecifické informácie o skutočných účinkoch rezíduí vznikajúcich pri metabolizme pri druhoch zvierat, pre ktoré je doplnková látka určená.

Každá žiadosť o povolenie doplnkovej látky alebo o nové použitie doplnkovej látky musí byť doplnená dokumentáciou, ktorá musí zahŕňať podrobné správy predkladané v takom poradí a s takým označením, ktoré je navrhnuté v týchto pokynoch. Pre akékoľvek vynechanie údajov v dokumentácii predpísaných v týchto pokynoch sa musia uviesť dôvody. K dokumentácii sa musia pripojiť publikácie, na ktoré sú odkazy v dokumentácii. Správy o pokusoch musia obsahovať plán a referenčné číslo pokusu, detailné opisy pokusov, výsledky a ich analýzu a taktiež meno, adresu a podpis osoby zodpovednej za overovanie. K správam sa musí pripojiť vyhlásenie osoby zodpovednej za správne vykonané laboratórne postupy, pokiaľ ide o dodržiavanie takýchto postupov.

Určenie fyzikálno-chemických, toxikologických a ekotoxikologických vlastností sa uskutoční v súlade s metódami určenými smernicou Komisie 84/449/EHS z 25. apríla 1984, ktorá po šiesty raz prispôsobuje k technickému pokroku smernicu Rady 67/548/EHS o aproximácii zákonov, nariadení a administratívnych opatrení vo vzťahu ku klasifikácii, baleniu a označovaniu nebezpečných látok ([2]) alebo v súlade s metódami medzinárodne uznanými vedeckými orgánmi. Použitie iných metód sa musí odôvodniť.

Každá dokumentácia musí obsahovať primerané zhrnutie. K dokumentácii týkajúcej sa antibiotík, kokcidiostatík a iných liečivých látok a stimulátorov rastu sa musí doložiť monografia v súlade so vzorom uvedeným v oddiele V, ktorá umožní, aby sa príslušná doplnková látka identifikovala a charakterizovala v súlade s článkom 8 (1) smernice 70/524/EHS.

Pojem „doplnková látka“ použitý v týchto pokynoch sa vzťahuje na aktívne látky alebo prípravky obsahujúce aktívne látky v stave, v ktorom budú zapracované do premixov a krmív.

Členský štát, ktorý predložil Komisii dokumentáciu, jej musí v rámci dostatočnej lehoty oznámiť akúkoľvek zmenu výrobného procesu alebo zloženia doplnkovej látky, jej oblasti použitia alebo podmienok jej použitia. Toto by malo vyžadovať predloženie dokumentácie pre nové hodnotenie doplnkovej látky. Tieto požiadavky budú potrebné najmä pre produkty mikrobiálneho pôvodu, ktorých genetické vlastnosti sa modifikovali alebo ktoré vzniknú ako prírodzené mutanty.

([1]) Ú. v. ES L 270, 14.12.1970, s. 1
a Ú. v. ES L 319, 8.12.1984, s. 13.
([2]) Ú. v. ES L 251, 19.9.1984, s. 1.

OBSAH

ODDIEL I: Súhrn údajov v dokumentácii

ODDIEL II: Identita, charakteristika a podmienky používania doplnkovej látky
Metódy jej kontroly

ODDIEL III: Overovanie účinnosti doplnkovej látky

1. Overovanie zlepšení kvality krmív
2. Overovanie účinkov doplnkových látok na živočíšnu produkciu
3. Overovanie kvality živočíšnej produkcie

ODDIEL IV: Overovania bezpečnosti použitia doplnkovej látky

1. Overovanie na cieľových druhoch zvierat
1.1. Toxikologické testy doplnkovej látky
1.2. Mikrobiologické overovanie doplnkovej látky
1.3. Overovanie metabolizmu a rezíduí aktívnej látky
2. Overovanie vylučovaných rezíduí
3. Overovanie na laboratórnych zvieratách

ODDIEL V: Forma monografie

ODDIEL I

SÚHRN ÚDAJOV V DOKUMENTÁCII

ODDIEL II

IDENTITA, CHARAKTERISTIKA A PODMIENKY POUŽITIA DOPLNKOVEJ LÁTKY METÓDY KONTROLY

1. **Identita doplnkovej látky**

1.1. Navrhované obchodné názvy.

1.2. Označenie doplnkovej látky podľa jej hlavnej funkcie (napr. antibiotikum, kokcidiostatikum, antihistomonikum, konzervačná látka atď.).

1.3. Fyzikálny stav, veľkosť častíc.

1.4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie (aktívna látka, iné zložky, nečistoty).

1.5. Výrobný proces vrátane všetkých špecifických výrobných postupov.

2. **Špecifikácie týkajúce sa aktívnej doplnkovej látky**

2.1. Generický názov, chemický názov podľa nomenklatúry IUPAC, iné generické názvy a skratky. Servisné číslo chemických skratiek (CAS).

2.2. Vzorec empirický a štrukturálny a molekulová hmotnosť. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie hlavných komponentov, ak je aktívnou zložkou produkt fermentácie.

2.3. Stupeň čistoty. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt.

2.4. Elektrostatické vlastnosti, bod topenia, bod varu, teplota rozkladu, hustota, tlak pary, rozpustnosť vo vode a v organických rozpúšťadlách, hmotnostné a absorpčné spektrum a akékoľvek iné príslušné fyzikálne vlastnosti.

2.5. Postup výroby a čistenia. Zmena v zložení výrobných šarží v priebehu výroby.

Poznámka: Ak aktívna látka je zmesou aktívnych zložiek, každá chemicky definovateľná *hlavná zložka sa musí opísať oddelene a musí sa uviesť pomerné zloženie zastúpenia v zmesi*.

3. **Fyzikálno-chemické a technologické vlastnosti doplnkovej látky**

3.1. Stabilita pri vystavení atmosferickým vplyvom (svetlo, teplota, vlhkosť, kyslík atď.).

3.2. Stabilita počas výroby premixov a krmív, najmä odolnosť voči teplu, tlaku a vlhkosti. Možné produkty rozkladu.

3.3. Stabilita počas skladovania premixov a krmív (doba použiteľnosti).

3.4. Iné vhodné fyzikálno-chemické a technologické vlastnosti, ako sú homogénna zamiešateľnosť do premixov a krmív a vplyv na tvorbu prachových častíc.

3.5. Vzájomné fyzikálno-chemické interakcie (nezlučiteľnosť s krmivami, s inými doplnkovými látkami alebo s liečivami atď.).

4. **Podmienky použitia doplnkovej látky**

4.1. Navrhované použitie vo výžive zvierat (druh alebo kategória zvieraťa, kategória krmiva, doba podávania, ochranná doba atď.).

4.2. Kontraindikácie.

4.3. Navrhované koncentrácie v premixoch a krmivách (vyjadrené ako percento aktívnej látky z hmotnosti premixov; v mg/kg pre krmivá).

4.4. Iné známe použitia aktívnej latky alebo prípravku (v potravinách, v humánnej alebo veterinárnej medicíne, v poľnohospodárstve atď.). Pre každé použitie uveďte obchodné názvy, indikácie a kontraindikácie.

4.5. V prípade potreby, opatrenia na predchádzanie rizík a spôsoby ochrany počas výroby a zaobchádzania s nimi.

5. **Metódy kontroly**

5.1. Popis metód použitých na zistenie ukazovateľov vymenovaných v bodoch 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 a 4.3.

5.2. Popis kvalitatívnych a kvantitatívnych analytických metód na pravidelnú kontrolu doplnkovej látky v premixoch a krmivách.

5.3. Popis kvalitatívnych a kvantitatívnych analytických metód na stanovenie rezíduí doplnkových látok v živočíšnych produktoch.

Poznámka: Bližšie určené metódy by mali byť doplnené informáciami týkajúcimi sa percentuálneho podielu návratnosti, špecifičnosti, citlivosti, možných interferencií, medze dokázateľnosti, opakovateľnosti a použitej metódy odberu vzorky. K dispozícii musia byť referenčné štandardy prípravku a účinnej látky.

ODDIEL III

OVEROVANIE TÝKAJÚCE SA ÚČINNOSTI DOPLNKOVEJ LÁTKY

1. **Overovanie doplnkových látok, ktoré zlepšujú kvalitu krmív**

Tieto overovania sa týkajú technologických doplnkových látok, ako sú antioxidanty, konzervačné látky, emulgačné látky, želírovacie látky atď., ktoré sú určené na zvyšovanie kvality premixov a krmív alebo na predlžovanie ich konzervačnej doby.

Dôkaz o účinnosti doplnkovej látky musí byť preukázaný vhodnými kritériami pri určených podmienkach použitia v porovnaní s negatívnou kontrolou – krmivami bez doplnkovej látky a prípadne s krmivami obsahujúcimi technologické doplnkové látky už so známym účinkom.

Pre každý pokus sa musí špecifikovať presná povaha preverovaných aktívnych látok, prípravkov, premixov a krmív, referenčné číslo šarží, koncentrácia aktívnej látky v premixoch a v krmivách, podmienky overovania (teplota, vlhkosť atď.) a taktiež dátumy a doba trvania overovania, škodlivé účinky a ďalšie záporné účinky, ktoré sa vyskytli počas overovania.

2. **Overovania týkajúce sa účinkov doplnkových látok na živočíšnu produkciu**

Overovania zootechnických doplnkových látok, ako sú antibiotiká, stimulátory rastu kokcidiostatiká a iné liečivé látky, atď., ktoré majú účinky na živočíšnu produkciu. Na všetkých cieľových druhoch by sa mali vykonať nasledujúce overovania v porovnaní s negatívnymi kontrolnými skupinami a prípadne so skupinami, pri ktorých sa používajú krmivá obsahujúce doplnkové látky známej účinnosti.

2.1. Pre antibiotiká a stimulátory rastu, overovanie vplyvov produkčnej účinnosti živín, na rast zvieraťa a výšku živočíšnej produkcie. Určenie vzťahu medzi účinkami a množstvom podávanej látky.

2.2. Pri kokcidiostatikách a iných liečivých látkach by sa dôraz mal klásť predovšetkým na dôkaz špecifických účinkov a najmä na profylaktické vlastnosti (napr. chorobnosť, počet oocýst, posúdenie poškodenia atď.). Musia sa priložiť informácie o produkčnej účinnosti krmiva, prírastkov zvieraťa a o kvantite a trhovej kvalite živočíšnej produkcie.

2.3. Podmienky overovania:

Overovanie sa musí popísať v jednotlivých detailoch. Záznam o overovaní by mal umožňovať vypracovanie štatistickej analýzy. Musia sa uviesť nasledujúce údaje:

2.3.1. Druh, plemeno, vek a pohlavie zvierat, spôsob označenia.

2.3.2. Počet pokusných a kontrolných skupín, počet zvierat v každej skupine. Vybraný počet testovaných zvierat obidvoch pohlaví musí postačovať na štatistické účely.

2.3.3. Koncentrácia aktívnej látky v krmivách potvrdená kontrolnou analýzou. Referenčné číslo výrobných šarží. Nutričné zloženie dennej kŕmnej dávky a údaje o kvalite a kvantite.

2.3.4. Miesto konania a umiestnenie každého pokusu, fyziologický stav a zdravotný stav zvierat, podmienky kŕmenia a ustajnenia zvierat v súlade s bežnou praxou v spoločenstve.

2.3.5. Dátum a presná doba trvania pokusu, dátum vykonaných skúšok.

2.3.6. Nepriaznivé účinky a iné negatívne účinky, ktoré sa vyskytli počas pokusu a čas ich výskytu.

3. **Overovania kvality živočíšnych produktov**

Overovania organoleptickej, nutričnej, hygienickej a technologickej kvality produktov zo zvierat kŕmených krmivami obsahujúcimi doplnkovú látku.

ODDIEL IV

OVEROVANIE BEZPEČNÉHO POUŽÍVANIA DOPLNKOVÝCH LÁTOK

Overovania uvedené v tomto oddiele sú zamerané na umožnenie vyhodnotenia

— bezpečnosti použitia doplnkovej látky na cieľovom druhu,

— rizík pre spotrebiteľa, ktoré by mohli vzniknúť z požitia potravín obsahujúcich rezíduá doplnkovej látky,

— rizík z vdýchnutia alebo dotyku s pokožkou osôb, ktoré pravdepodobne narábajú s doplnkovou látkou ako takou alebo po jej zapracovaní do premixov alebo krmív,

— riziká znečistenia životného prostredia z produktov obsahujúcich doplnkovú látku a jej rozkladných produktov vylučovaných zvieratami.

Tieto overovania sa budú vyžadovať všetky alebo len niektoré, a to podľa povahy doplnkovej látky a podmienok navrhovaných na ich použitie. Základom pre určenie rozsahu overovaní na laboratórnych zvieratách na posúdenie rizika pre spotrebiteľa budú poznatky o metabolizme aktívnej látky na rôznych cieľových druhoch a tiež o zložení a biologickej využiteľnosti rezíduí doplnkovej látky v tkanivách. Okrem toho na určenie rozsahu overovaní na zistenie rizika znečistenia životného prostredia budú nevyhnutné poznatky o zložení a o fyzikálno-chemických a biologických vlastnostiach vylúčených rezíduí doplnkovej látky.

1. Overovania na cieľových druhoch

1.1. *Toxikologické testy doplnkovej látky*

Testy znášanlivosti. Overovanie biologických, toxikologických, makroskopických a histologických účinkov. Určenie stupňa bezpečnosti (hranica medzi maximálnou odporúčanou úrovňou dávky a úrovňou, pri ktorej sa už prejavujú škodlivé účinky). Stupeň bezpečnosti možno určiť približnou hodnotou pre tento faktor, ak je možné preukázať, že množstvo vyvolávajúce škodlivé účinky veľmi prevyšuje maximálnu navrhovanú úroveň dávky.

1.2. *Mikrobiologické overovanie doplnkovej látky*

1.2.1. Overovanie antibakteriálneho spektra účinku doplnkovej látky pomocou určenia minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) v rôznych patogénnych a nepatogénnych gram-negatívnych a gram-pozitívnych druhoch baktérií.

1.2.2. Overovanie krížovej rezistencie liečebných antibiotík pomocou určenia MIC na mutantoch produkovaných *in vitro*, ktoré preukazujú chromozomálnu rezistenciu na doplnkovú látku.

1.2.3. Testy na zistenie toho, či je doplnková látka schopná vyselektovať rezistentné faktory. Tieto testy sa musia vykonať v prevádzkových podmienkach na farme pri druhoch zvierat, pre ktoré je doplnková látka prioritne určená. Následne sa musí určiť, či R faktory, ktoré sa dali zistiť, prenášajú mnohonásobnú rezistenciu a sú prenosné.

1.2.4. Overovanie účinku doplnkovej látky na normálnu črevnú mikroflóru a na kolonizáciu črevného traktu a na vylučovanie patogénnych mikroorganizmov.

1.2.5. Výskumy v teréne na určenie percentuálneho podielu baktérií rezistentných na doplnkovú látku. Tieto sa musia robiť vo veľkých intervaloch pred a počas použitia doplnkovej látky (monitorovanie).

1.3. *Overovanie metabolizmu a rezíduí aktívnej látky* [1] [2]

1.3.1. Overovanie metabolickej rovnováhy: podiel a rozsah vylúčenia aktívnej látky v moči a výkaloch, a pokiaľ je to možné, dýchacími orgánmi; rezíduá na cieľových druhoch.

1.3.2. Overovanie metabolizmu: absorpcia, distribúcia, biotransformácia a eliminácia. Ak je to vhodné, odhad rozsahu vylučovania žlčou, existencia enterohepatického cyklu, vplyv na zakrpatenie slepého čreva.

1.3.3. Analytické overovanie rezíduí: kvalitatívne a kvantitatívne zloženie rezíduí (aktívna látka, metabolity) v rôznych orgánoch a tkanivách zvieraťa a v potravinovom produkte pochádzajúcom zo zvieraťa po ustálení metabolickej rovnováhy a pri prevádzkových podmienkach použitia doplnkovej látky.

[1] Overovania uvedené v bodoch 1.3.1., 1.3.2., 1.3.4. a 1.3.5 sa musia uskutočniť prednostne so značkovými označenými molekulami. Značkovanie musí vyhovovať odporúčaným účelom.

[2] Ak aktívna látka je produktom fermentačného procesu, tieto overovania sa musia rozšíriť na sprievodné látky použité pri výrobe.

1.3.4. Farmako-kinetické overovanie rezíduí (po opakovanom podávaní doplnkovej látky podľa odporúčaného použitia): odolnosť aktívnej látky a hlavných metabolitov v rôznych orgánoch a tkanivách po vynechaní krmiva s obsahom doplnkovej látky.

1.3.5. Overovanie biologickej využiteľnosti rezíduí v tkanivách a v produktoch cieľových druhov (pozri 3.8).

1.3.6. Metódy monitorovania: kvalitatívne a kvantitatívne metódy určovania používané pri overovaniach uvedených v bodoch 1.3.1. až 1.3.5. s informáciami týkajúcimi sa návratnosti, špecificity a medzí dokázateľnosti. Metódy stanovovania rezíduí musia byť dostatočne citlivé na zistenie množstva rezíduí pri úrovniach, ktoré sú toxikologicky zanedbateľné.

2. **Overovanie vylúčených rezíduí**

2.1. Druh a koncentrácia rezíduí doplnkových látok (aktívna látka, metabolity) v exkrementoch.

2.2. Pretrvávanie (polčas rozpadu rezíduí) a kinetika znižovania týchto rezíduí v hnoji, močovke na farme a v podstielke.

2.3. Účinky na tvorbu metánu.

2.4. Degradácia, pretrvávanie (polčas rozpadu) a kinetika znižovania v pôde (rôzne pôdne druhy).

2.5. Účinky na pôdnu faunu a mikrobiologické procesy premeny (rozklad rastlinných a živočíšnych zvyškov, premena N atď.).

2.6. Účinky na rastliny (klíčivosť semena, rast rastliny, príjem živín atď.). Overovania sa musia vykonávať v pokusných podmienkach a v poľných podmienkach na rôznych druhoch rastlín.

2.7. Rozpustnosť a stabilita vo vode rezíduí doplnkovej látky (aktívna látka, metabolity).

2.8. Účinky na vodnú flóru a faunu.

2.8.1. Účinky na rastliny (napr. na *Chlorellu*).

2.8.2. Toxicita u bezstavovcov (napr. na *Daphnia magna*).

2.8.3. Toxicita u rýb (aspoň dva voľne žijúce druhy nachádzajúce sa na území spoločenstva).

3. **Overovanie na laboratórnych zvieratách**

Tieto overovania sa musia uskutočniť s aktívnou látkou a jej hlavnými metabolitmi, ak sú metabolity tiež prítomné v potravinách živočíšneho pôvodu a ak sú biologicky využiteľné. Ak je to možné, na pokusy sa vyberajú také laboratórne zvieratá, u ktorých je možné predpokladať, že podobným spôsobom metabolizujú doplnkovú látku ako človek.

Z vykonaných testov sa musia poskytnúť úplne podrobné popisy. Tieto musia zahŕňať druhy a kmene použitých zvierat, veľkosť a počet kontrolných a pokusných skupín, použitú dávku, zloženie kŕmnej dávky a výsledky analýz krmiva, podmienky ustajnenia, presné trvanie testov, dátumy rôznych vykonaných skúšok a úhyn. Musia sa uviesť všetky podrobnosti o makroskopických patologických a histopatologických zisteniach u všetkých pokusných zvierat s uvedením času objavenia sa všetkých patologických poškodení. Podrobne sa musia predkladať všetky výsledky vrátane štatistického vyhodnotenia.

3.1. *Akútna toxicita*

3.1.1. Musia sa vykonať overenia akútnej orálnej toxicity na dvoch druhoch zvierat (prednostne by jedným mal byť potkan). Maximálna dávka by nemala byť vyššia ako 2 000 mg/kg živej hmotnosti. Musia sa oznamovať podrobné pozorovania biologických účinkov pozorované počas doby najmenej posledných dvoch týždňov po ukončení podávania.

3.1.2. Musia sa vykonať overenia akútnej inhalačnej toxicity, podráždení kože a ak je to potrebné, podráždenia sliznicových membrán a o alergenickom potenciáli vhodnými testami na hodnotenie možných rizík spojených s manipuláciou s doplnkovou látkou.

3.2. *Mutagenicita*

Na účel identifikácie aktívnych látok alebo ich metabolitov, ktoré majú mutagénne vlastnosti, sa musí vykonať kombinácia testov mutagenicity založených na rôznych genetických koncových bodoch. Testy sa musia robiť v prítomnosti, ako aj bez prítomnosti, mikrosomálneho preparátu z cicavca na metabolickú aktiváciu.

Odporúča sa nasledujúci súbor testov:

a) test génovej mutácie v prokaryotickom systéme;

b) test génovej mutácie v eukariotickom systéme *in vitro* alebo test letality pomocou pohlavne viazaných recesívnych génov na *Drosophile melanogaster*;

c) test chromozomálnej aberácie *in vitro* a *in vivo*.

Skupina navrhovaných testov však neznamená, že iné testy by boli nevhodné alebo že iné testy, najmä testy *in vivo*, nemožno uznať ako alternatívu.

Vo všetkých prípadoch sa musia uviesť dôvody pre výber testov. Testy sa musia vykonať podľa všeobecne uznaných schválených postupov. V závislosti na výsledku testov a berúc do úvahy celkový profil toxicity látky, ako aj predpokladané využitie, môže sa ukázať potreba dodatočných testov.

3.3. *Metabolické a farmako-kinetické hľadiská*

Overovanie rovnováhy a identifikácie metabolitov sa musí uskutočniť pri použití vhodne značkovaných molekúl a mali by zahŕňať tak jednorazové ako aj viacnásobné podanie dávky aktívnej látky počas určených dôb. Overenie látkovej výmeny musí zahŕňať aj skúmanie farmako-kinetiky aktívnej látky a hlavných metabolitov. Musia sa zohľadňovať rozdiely v metabolizme aktívnej látky u rôznych druhov zvierat pri výbere najvhodnejšieho druhu pre následné toxikologické testy.

3.4. *Subchronická toxicita*

Tieto overovania sa vo všeobecnosti musia vykonať na dvoch druhoch zvierat (prednostne by jedným mal byť potkan). Druhým druhom môže byť v niektorých prípadoch cieľový druh. Testovaná látka sa môže podať perorálne a musí sa potvrdiť vzťah medzi účinkami a množstvom podávanej doplnkovej látky. Doba trvania pokusu u hlodavcov musí byť aspoň 90 dní.

V určitých prípadoch sa môžu vyžadovať overovania na psoch alebo nehlodavcoch trvajúce vyše šesť mesiacov až dva roky, aby sa potvrdila rôznosť citlivosti rozličných druhov zvierat na overovanú látku.

3.5. *Chronická toxicicita/karcinogenita*

Overovania chronickej toxicity sa musia vykonávať na jednom druhu (prednostne na potkanoch), overovania karcinogenity prednostne na dvoch druhoch hlodavcov. Látka sa musí podávať perorálne v niekoľkých hladinách dávky. Prijateľné je aj kombinované overovanie chronickej toxicity/karcinogenity metódou *in utero*. Pokusy sa musia uskutočňovať minimálne počas dvoch rokov u potkanov a počas 80 týždňov u myší. Ak overovanie pokračuje po tejto minimálnej dobe, musí sa ukončiť, keď prežitie v ktorejkoľvek zo skupín kleslo na 20 %, okrem skupiny s najvyššou dávkou látky. Počas celého pokusu sa musia robiť úplné klinické chemické, hematologické vyšetrenia a vyšetrenia moču. Po skončení pokusu sa musia robiť úplné makroskopické a histologické kontroly na všetkých zvieratách, ktoré uhynú počas pokusu a na všetkých, ktoré prežijú.

3.6. *Vplyv toxicity na reprodukciu*

Overovania reprodukcie sa musia robiť hlavne na potkanoch. Musia trvať aspoň počas dvoch filiálnych generácií a môžu sa kombinovať s testami embryotoxicity vrátane teratogenity. Dôsledne sa musia sledovať a nahlasovať dôležité parametre o plodnosti, gravidite, pôrode, a o stave počas pôrodu a po narodení. Najmä na dvoch vhodných druhoch sa musia urobiť špecifické teratogenické overovania.

3.7. *Biovyužiteľnosť*

Overovanie metabolizmu rezíduí označkovaných aktívnych látok v tkanive a v produktoch z cieľových druhov bude vyžadovať aspoň overovania o biologickej využiteľnosti, vrátane bilančného overenia rezíduí aktívnej látky podávanej laboratórnym zvieratám.

3.8. *Toxikológia metabolitov*

Základ odhadu rizika pre človeka sú informácie o výpočte koncentrácie rezíduí.

Musí byť k dispozícii základ pre vypočítanie navrhovanej ochrannej doby.

3.9. *Ostatné dôležité výskumy*

Na získanie ďalších informácií je možné využiť ďalšie výskumy užitočné pre hodnotenie overovanej látky, napr. výskum prenesenej toxicity.

ODDIEL V

FORMA MONOGRAFIE

1. **Identifikácia doplnkovej látky**

1.1. Druh doplnkovej látky podľa jej hlavnej funkcie (antibiotikum, kokcidiostatikum antihistomonikum, stimulátor rastu atď.).

1.2. Fyzikálny stav, veľkosť častíc.

1.3. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie (aktívna látka, iné zložky, nečistoty).

1.4. Prípadné možné špecifické výrobné postupy.

2. **Špecifikácie týkajúce sa aktívnej látky**

2.1. Generický názov, chemický názov podľa nomenklatúry IUPAC, iné generické názvy a skratky. Servisné číslo chemických skratiek (CAS).

2.2. Vzorec, empirický a štrukturálny, a molekulová hmotnosť. Ak aktívna látka je produktom fermentácie, kvalitatívne a kvantitatívne zloženie hlavných komponentov.

2.3. Stupeň čistoty. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt.

2.4. Príslušné fyzikálne vlastnosti ako sú elektrostatické vlastnosti, bod topenia, bod varu, teplota rozkladu, hustota, tlak pár, rozpustnosť vo vode a v organických rozpúšťadlách, absorpčné spektrum atď.

Poznámka: Ak aktívna látka je zmesou aktívnych zložiek, každá chemicky definovateľná hlavná zložka sa musí popísať oddelene a musí sa uviesť jej pomerné zastúpenie v zmesi.

3. **Fyzikálno chemické a technologické vlastnosti doplnkovej látky**

3.1. Stabilita pri vystavení atmosferickým vplyvom (napr. svetlo, teplota, vlhkosť, kyslík)

3.2. Stabilita počas výroby premixov a krmív, najmä stabilita voči teplu, tlaku a vlhkosti. Možné produkty rozkladu.

3.3. Stabilita počas skladovania premixov a krmív (doba použiteľnosti)

3.4. Iné fyzikálno-chemické a technologické vlastnosti, ako sú homogénna zamiešateľnosť do premixov a krmivív, vplyv na tvorbu prachových častíc.

3.5. Vzájomné fyzikálno-chemické interakcie (neznášanlivosť s krmivami, s inými doplnkovými látkami alebo s liečivami atď.).

4. **Kontrolné metódy**

4.1. Popis metód použitých na stanovenie kritérií vymenovaných v bodoch 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, a 3.4 tohto oddielu.

4.2. Popis kvalitatívnych a kvantitatívnych analytických metód na stanovenie rezíduí doplnkových látok v živočíšnych produktoch.

4.3. Ak vyššie uvedené metódy boli uverejnené, postačia odkazy na literatúru.

5. **Biologické vlastnosti doplnkovej látky**

5.1. Podrobné údaje o profylaktických účinkoch kokcidiostatík a iných liečivých látok (chorobnosť, počet oocýst atď.).

5.2. Podrobné údaje o účinkoch na produkčnú účinnosť krmiva, rast a kvalitu živočíšnych produktov, ak ide o antibiotiká a stimulátory rastu.

5.3. Akékoľvek kontraindikácie alebo upozornenia, vrátane biologickej neznášanlivosti, s predložením dôkazov o ich oprávnenosti.

6. **Podrobné údaje o kvantite a kvalite rezíduí, ak existujú, zistených v živočíšnych výrobkoch po predpokladanom použití doplnkovej látky.**

7. **Iné charakteristiky i vhodné na identifikáciu doplnkovej látky.**