

31987L0153

7.3.1987

EUROOPA ÜHENDUSTE TEATAJA

L 64/19

NÕUKOGU DIREKTIIV,
16. veebruar 1987,
millega kinnitatakse loomasöötades kasutatavate söödalisandite hindamissuunised
(87/153/EMÜ)

EUROOPA ÜHENDUSTE NÕUKOGU,

suunised on koostatud praeguste teadus- ja tehnikaalaste teadmiste alusel ning neid võib kohandada vastavalt edusammudele kõnealuses valdkonnas,

võttes arvesse Euroopa Majandusühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse nõukogu 23. novembri 1970. aasta direktiivi 70/524/EMÜ söödalisandite kohta, ⁽¹⁾ viimati muudetud komisjoni direktiiviga 86/525/EMÜ, ⁽²⁾ eriti selle artiklit 9,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

võttes arvesse komisjoni ettepanekut

ning arvestades, et:

Artikkel 1

direktiiviga 70/524/EMÜ sätestatakse, et söödalisandeid tuleb uurida liikmesriikidele ja komisjonile ametlikult edastatud toimiku alusel;

Liikmesriigid näevad ette, et toimikud, mis peavad olema kaasas iga taotlusega söödalisandi või söödalisandi uue kasutuse lisamise kohta direktiivi 70/524/EMÜ lisasse, täidetakse vastavalt käesoleva direktiivi lisas sätestatud suunistele.

selliste toimikute abil peab olema võimalik kontrollida, et söödalisandid vastavad kavandatava kasutuse osas kõnealuses direktiivis sätestatud üldpõhimõtetele söödalisandite lisamiseks asjaomase direktiivi lisale;

Artikkel 2

on peetud vajalikuks sätestada toimikute täitmine ühiste suuniste kohaselt, milles määratletakse teaduslikud andmed, mis võimaldavad asjaomaseid tooteid identifitseerida ja iseloomustada, ning uuringud, mis on vajalikud hindamiseks eelkõige toodete efektiivsust ning ohutust inimeste ja loomade tervisele ning keskkonnale;

Käesoleva direktiivi kohaldamine ei piira nende sätete kohaldamist, mis käsitlevad:

- a) head laboritava keemiatoodete hindamisel kasutatavate andmete vastastikuseks tunnustamiseks; ning
- b) katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitset.

suunised on mõeldud eelkõige üldiseks juhendiks; sõltuvalt söödalisandi iseloomust või kasutustingimustest võib selle omaduste või mõjude hindamiseks vajalike uuringute ulatus olla erinev;

on hädavajalik kohaldada hea laboritava põhimõtteid söötades kasutatavate lisandite väljatöötamisel, et vältida laborikatsete vaidlustamist; katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel katseloomade kasutamist hõlmavaid meetodeid tuleks kasutada võimalikult vähe;

Artikkel 3

Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi järgimiseks vajalikud õigusnormid hiljemalt 31. detsembriks 1987. Liikmesriigid teatavad sellest viivitamata komisjonile.

⁽¹⁾ EÜT L 270, 14.12.1970, lk 1.

⁽²⁾ EÜT L 310, 5.11.1986, lk 19.

Artikkel 4

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 16. veebruar 1987

Nõukogu nimel

eesistuja

L. TINDEMANS

LISA

SÖÖTADES KASUTATAVATE SÖÖDALISANDITE HINDAMISUUNISED

ÜLDOSA

Käesolevad suunised on mõeldud juhendiks selliste ainete ja valmististe toimikute koostamisel, mis esitatakse heakskiitmiseks söödalisandina. Toimikute abil peab olema võimalik söödalisandeid hinnata olemasolevate teadmiste alusel ning tagada, et söödalisandid vastavad nende kasutamise lubamiseks ettenähtud põhimõtetele, mida käsitletakse nõukogu 23. novembri 1970. aasta direktiivi 70/524/EMÜ (söödalisandite kohta) (1) artikli 7 lõikes 2.

Nõuda võib kõiki käesolevates suunistes kirjeldatud uuringuid ning vajaduse korral ka lisateavet. Üldreeglina tuleb teha uuringud söödalisandi, selle kasutustingimuste, füüsikalise-keemiliste omaduste, määramismeetodite ja tõhususe kindlakstegemiseks, ning uuringud söödalisandi ainevahetuse kohta ning bioloogiliste ja toksikoloogiliste mõjude kohta sihtliikidele. Inimeste tervisele ja keskkonnale tekkiva ohu hindamiseks vajalikud uuringud sõltuvad peamiselt söödalisandi iseloomust ja selle kasutamise tingimustest. Selles suhtes ei kohaldata ranget reeglit.

Üksnes lemmikloomatoidu jaoks mõeldud söödalisandite puhul ei ole alati vaja läbida nii täielikku kroonilise mürgisuse, mutageensuse ja kantserogeensuse uuringute programmi kui selliste söödalisandite puhul, mis on ette nähtud eluskarjale, millest saadakse inimtoiduks ettenähtud tooteid. Kroonilise mürgisuse määramiseks piisab reeglina uuringutest kahe sihtliigiga või ühe sihtliigi ja rottidega ühe aasta jooksul. Mutageneesi ja kantserogeneesi uuringutest võib üldiselt loobuda, kui keemiline koostis, praktilised kogemused või muud kaalutlused ei osuta muutuste võimalusele. Lemmikloomade puhul võib loobuda jääkide analüüsist.

On oluline tunda söödalisandi ainevahetust produktiivloomades, söödalisandi jääke ja nende biosaadavust. Eelkõige peab nende teadmiste abil olema võimalik kindlaks määrata katseloomade toksikoloogiliste uuringute ulatus tarbijale tekkivate võimalike ohtude hindamiseks. See hindamine ei saa põhineda üksnes andmetel, mis näitavad söödalisandite otsest mõju katseloomadele. Sellised andmed ei kajasta spetsiifilist teavet ainevahetuse jääkide tegeliku mõju kohta liikidele, kelle jaoks söödalisand on ette nähtud.

Kõigi taotlustega söödalisandi või uue kasutuse heakskiitmiseks peab olema kaasas toimik, mis sisaldab üksikasjalikke aruandeid käesolevates suunistes ettenähtud järjekorras ja numeratsiooniga. Käesolevates suunistes ettenähtud andmete väljajätmisel toimikust tuleb esitada põhjendused. Trükkised, millele toimikus on viidatud, tuleb sellele lisada. Katsearuanded peavad sisaldama katse kava ja viitenumbrit, testide üksikasjalikku kirjeldust, tulemusi ja nende analüüsi ning uuringu eest vastutava isiku nime, aadressi ja allkirja. Aruannetele tuleb lisada hea laboritava eest vastutava isiku kinnitus kõnealuse tava järgimise kohta.

Füüsikalise-keemilised, toksikoloogilised ja ökotoksikoloogilised omadused määratakse kindlaks vastavalt komisjoni 25. aprilli 1984. aasta direktiiviga 84/449/EMÜ (millega tehnika arengut arvestades kohandatakse kuuendat korda nõukogu direktiivi 67/548/EMÜ ohtlike ainete liigitamist, pakendamist ja märgistamist käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta) (2) kehtestatud meetoditele või vastavalt teadusasutuste poolt rahvusvaheliselt tunnustatud meetoditele. Muude meetodite kasutamist tuleb põhjendada.

Iga toimik peab sisaldama piisavat kokkuvõtet. Antibiootikumide, koktsidiostaatikumide ning muude raviainete ja kasvustimulaatorite toimikutega peab olema kaasas V jaos esitatud näidisele vastav monograafia, mis võimaldab asjaomast söödalisandit määratleda ja iseloomustada vastavalt direktiivi 70/524/EMÜ artikli 8 lõikele 1.

Mõiste "söödalisand" käesolevates suunistes kasutatuna tähendab toimeaineid või neid sisaldavaid valmistisi sellises olekus, nagu need sisalduvad eelsegudes ja söötades.

Toimiku esitanud liikmesriik peab komisjonile mõistliku aja jooksul teatama kõikidest muudatustest söödalisandi tootmisprotsessis, koostises, kasutusala või kasutustingimustes. Sellega seoses võib olla vaja esitada uueks hindamiseks vajalikud dokumendid. See on eelkõige vajalik selliste toodete puhul, mis on saadud mikroorganismidest, mille geneetilisi omadusi on muudetud või mis esinevad looduslike mutantidena.

(1) EÜT L 270, 14.12.1970, lk 1 ja

EÜT L 319, 8.12.1984, lk 13.

(2) EÜT L 251, 19.9.1984, lk 1.

SISUKORD

I JAGU:	Toimikus sisalduvate andmete kokkuvõte
II JAGU:	Söödalisandi määramine, omadused ja kasutustingimused Kontrollimeetodid
III JAGU:	Söödalisandi tõhususe uuringud
	1. Söödade kvaliteedi parandamise uuringud
	2. Uuringud söödalisanidite mõju kohta loomsetele saadustele
	3. Loomsete saaduste kvaliteedi uuringud
IV JAGU:	Söödalisandi kasutamissohutamise uuringud
	1. Sihtliikide uuringud
	1.1. Söödalisandi toksikoloogilised uuringud
	1.2. Söödalisandi mikrobioloogilised uuringud
	1.3. Toimeaine ainevahetuse ja jääkide uuringud
	2. Väljutatud jääkide uuringud
	3. Katseloomade uuringud
V JAGU:	Monograafia vorm

I JAGU

TOIMIKUS SISALDUVATE ANDMETE KOKKUVÕTE

II JAGU

SÖÖDALISANDI MÄÄRATLUS, OMADUSED JA KASUTUSTINGIMUSED

KONTROLLIMEETODID

1. Söödalisandi määratlus

- 1.1. Kavandatavad müüginimetused.
- 1.2. Söödalisandi tüüp selle põhifunktsiooni järgi (nt antibiootikum, koktsidiostaatikum, histomonostaatikum, säilitusaine vms).
- 1.3. Agregaatolek, osakeste suurus.
- 1.4. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis (toimeaine, muud koostisained, lisandid).
- 1.5. Tootmisprotsess, sh spetsiifilised töötlemismeetodid.

2. Toimeaine spetsifikatsioon

- 2.1. Üldnimetus, keemiline nimetus IUPACi nomenklatuuri järgi, muud üldnimetused ja lühendid. *Chemical Abstracts Service*'i number (CAS).
- 2.2. Empiiriline ja struktuurivalem, molekulmass. Kui toimeaine on käärimissaadus, märkida peamiste koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.
- 2.3. Puhtusaste. Prügilisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.
- 2.4. Elektrostaatilised omadused, sulamistemperatuur, keemistemperatuur, lagunemistemperatuur, tihedus, aururõhk, lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites, massi- ja neeldumisspekter ning muud asjakohased füüsikalised omadused.
- 2.5. Tootmis- ja puhastamisprotsess. Partiide koostise muutumine tootmise käigus.

NB: Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, tuleb kõiki keemiliselt määratletavaid peamisi koostisosi kirjeldada eraldi ning märkida nende osa segus.

3. Söödalisandi füüsikalise-keemilised ja tehnoloogilised omadused

- 3.1. Püsivus kokkupuutel ilmastikutingimustega (valgus, temperatuur, niiskus, hapnik jms).
- 3.2. Püsivus eelsegude ja söötade valmistamise ajal, eelkõige kuumuse, rõhu ja niiskuse suhtes. Võimalikud lagunemissaadused.
- 3.3. Püsivus eelsegude ja söötade ladustamise ajal (säilivusaeg).
- 3.4. Muud asjakohased füüsikalise-keemilised ja tehnoloogilised omadused, nt eeldus homogeensete segude saamiseks eelsegudes ja söötades, tolmutekitavad omadused.
- 3.5. Füüsikalise-keemilised vastasmõjud (kokkusobimatus söötade, teiste söödalisandite või ravimitega vms).

4. Söödalisandi kasutustingimused

- 4.1. Kavandatav kasutus loomasöötades (asjaomane loomaliik või -kategooria, sööda kategooria, manustamisperiood, keeluaeg jms).
- 4.2. Vastunäidustused.
- 4.3. Kavandatav sisaldus eelsegudes ja söötades (väljendatud toimeaine protsendimäärana kaalust eelsegude puhul, mg/kg söötade puhul).
- 4.4. Muud toimeaine või preparaadi teadaolevad kasutused (toidus, meditsiinis või veterinaarias, põllumajanduses jm). Iga kasutuse puhul märkida müüginimetus, näidustused ja vastunäidustused.
- 4.5. Vajaduse korral märkida meetmed ohu vältimiseks ning kaitsevahendid tootmise ja käitlemise ajaks.

5. Kontrollimeetodid

- 5.1. Punktides 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 ja 4.3 loetletud kriteeriumide määramiseks kasutatavate meetodite kirjeldus.
- 5.2. Selliste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus, mida kasutatakse söödalisandi tavapäraseks kontrollimiseks eelsegudes ja söötades.

- 5.3. Selliste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus, mida kasutatakse söödalisandi jääkide määramiseks loomsetes toodetes.

NB: Kõnealustele kirjeldustele tuleb lisada teave, mis käsitleb usaldusnivood, spetsiifilisust, tundlikkust, teiste ainete võimalikku mõju, avastamispiire, reprodutseeritavust ja kasutatud proovivõtumeetodit. Valmistise ja toimeaine standardid peavad olema kättesaadavad.

III JAGU

SÖÖDALISANDI TÕHUSUSE UURINGUD

1. Söötade kvaliteedi parandamise uuringud

Kõnealused uuringud käsitlevad tehnoloogilisi lisandeid, nt antioksidandid, säilitusained, emulgaatorid, želeerivad ained jms, mis on mõeldud eelsegude ja söötade kvaliteedi parandamiseks või nende säilivusaja pikendamiseks.

Söödalisandi tõhusust tuleks demonstreerida kavandatud kasutustingimustes asjakohaste kriteeriumide abil, võrreldes asjaomast söödalisandit negatiivsete kontrollsöötadega ja võimaluse korral söötadega, mis sisaldavad teadaoleva mõjuga tehnoloogilisi lisandeid.

Iga katse puhul täpsustatakse uuritavate toimeainete, preparaate, eelsegude ja söötade täpne iseloom, partiide viitenumber, toimeaine sisaldus eelsegudes ja söötades, katsetingimused (temperatuur, niiskus jms), katsete kuupäev ja kestus ning katse ajal ilmnenu kahjulik ja muu negatiivne mõju.

2. Uuringud söödalisandite mõju kohta loomsetele saadustele

Kõnealused uuringud käsitlevad zootehnilisi söödalisandeid, nt antibiootikumid, kasvustimulaatorid, koktsidiosaatikumid ja muud raviained jms, mis mõjutavad loomseid saadusi. Järgmised uuringud tuleks teha iga sihtliigiga, võrrelduna negatiivsete kontrollrühmadega ning võimaluse korral rühmadega, kes saavad teadaoleva mõjuga söödalisandeid sisaldavat sööta.

- 2.1. Antibiootikumide ja kasvustimulaatorite puhul uuritakse mõju toiteväärtusele, loomade kasvule ja tootlikkusele. Doosi ja sellele reageerimise suhte määramine.

- 2.2. Koktsidiosaatikumide ja muude ravimite puhul tuleks eriti tähelepanu pöörata spetsiifiliste mõjude tõendamisele, eelkõige profülaktilistele omadustele (nt haigestumus, ootsüsti sisaldus, vigastuste hindamine jms). Lisada tuleks teave söödalisandi mõjude kohta söödaväärindusele, loomade kasvule ning loomsete saaduste hulga ja kaubanduslikule kvaliteedile.

- 2.3. Katsetingimused:

Tehtavaid katseid tuleb kirjeldada üksikshaaval ning üksikasjalikult. Katseprotokolli alusel peaks olema võimalik teha statistilist analüüsi. Esitada tuleb järgmised andmed:

- 2.3.1. Loomade liik, tõug, vanus ja sugu ning kindlakstegemise kord.
- 2.3.2. Katse- ja kontrollrühmade arv, loomade arv igas rühmas. Kummastki soost valitud katseloomade arv peab olema statistika jaoks piisav.
- 2.3.3. Kontrollanalüüsi abil määratud toimeaine kontsentratsioon söödas. Partiide viitenumber. Päevaratsiooni kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis toiteväärtuse aspektist.
- 2.3.4. Iga katse tegemise koht, füsioloogiline ja loomade tervislik seisund, samuti söötmis- ja pidamistingimused vastavalt ühenduses tegelikult kasutatavatele tingimustele.
- 2.3.5. Katsete kuupäev ja täpne kestus ning tehtud uuringute kuupäevad.
- 2.3.6. Katsete ajal ilmnenu kahjulikud ja muud negatiivsed mõjud ning nende ilmnemise aeg.

3. Loomsete saaduste kvaliteedi uuringud

Sellistelt loomadelt saadud toiduainete organoleptilised omadused, toiteväärtus, hügieeni- ja tehnoloogilised omadused, keda söödetakse uuritavat söödalisandit sisaldava söödaga.

IV JAGU

SÖÖDALISANDI KASUTAMISOHUTUSE UURINGUD

Käesolevas jaos kirjeldatud uuringud on ettenähtud selleks, et hinnata:

- söödalisandi kasutamise ohutust sihtliikides,
- tarbijale tekkivaid ohte, mis võivad tuleneda asjaomase söödalisandi jääke sisaldava toidu tarbimisest,
- sissehingamisest või kokkupuutel nahaga tekkivaid ohte isikute puhul, kes tõenäoliselt käitlevad sööta algolekus või eelsegude või söötade koostisosana,
- keskkonna reostamise ohte, mis tulenevad asjaomase söödalisandist saadud toodetest ja loomade väljaheidetest.

Kõnealuseid uuringuid nõutakse täielikult või osaliselt, sõltuvalt söödalisandi iseloomust ja selle kavandatavatest kasutustingimustest. Selleks et määrata kindlaks katseloomadega tehtavate uuringute maht tarbijale tekkiva ohu hindamiseks, on oluline tunda toimeaine ainevahetust mitmes sihtliigis ning samuti koejääkide koostist ja biosaadavust. Lisaks sellele on hädavajalik tunda asjaomase söödalisandist tekkinud väljutatud jääkide koostist ning füüsikalis-keemilisi ja bioloogilisi omadusi, et määrata kindlaks keskkonna reostatuse ohu hindamiseks vajalike uuringute maht.

1. Sihtliikide uuringud

1.1. Söödalisandi toksikoloogilised uuringud

Taluvustestid. Bioloogiliste, toksikoloogiliste, makroskoopiliste ja histoloogiliste mõjude uuring. Ohutusteguri (suurima kavandatud doosi ja kahjulikke mõjusid tekitava sisalduse vahe) kindlaksmääramine. Piisab kõnealuse teguri vähima või ligikaudse väärtuse esitamisest, kui näidatakse, et kahjulikke mõjusid tekitav sisaldus on tunduvalt suurem suurimast kavandatud doosist.

1.2. Söödalisandi mikrobioloogilised uuringud

- 1.2.1. Söödalisandi mikrobioloogilise mõjuala uurimine, milleks määratakse väikseim bakterite kasvu pärssiv kontsentratsioon mitmetes patogeensetes ja mittepatoogeensetes gramnegatiivsetes ja grampositiivsetes bakterites.
- 1.2.2. Ristresistentsuse uurimine ravimantibiootikumide suhtes, milleks määratakse väikseim bakterite kasvu pärssiv kontsentratsioon mutantides, kes on toodetud *in vitro* ning kes on asjaomase söödalisandi suhtes kromosoom-resistentsed.
- 1.2.3. Testid, millega selgitatakse, kas söödalisand on võimeline põhjustama resistentsusfaktorite selektsiooni. Need testid tehakse tavatingimustes loomaliikidega, kellele söödalisand on eelkõige mõeldud. Seejärel tuleks määrata, kas leitud resistentsusfaktorid kannavad multiresistentsust ning on edasikanduvad.
- 1.2.4. Testid, millega määratakse kindlaks söödalisandi mõju soole normaalsele mikrofloorale, seedetrakti asustusele ja patogeensete mikroobide väljutamisele.
- 1.2.5. Väliuuringud, millega määratakse kindlaks söödalisandi suhtes resistentsete bakterite protsent. Need uuringud tuleb läbi viia pikemate ajavahemike järel enne ja pärast söödalisandi kasutamist (järelevalve).

1.3. Toimeaine ainevahetuse ja jääkide uuringud ⁽¹⁾ ⁽²⁾

- 1.3.1. Ainevahetuse tasakaalu uuringud: toimeaine väljutamise kiirus ja määr uriini ja fekaalide, võimaluse korral ka väljahingamise kaudu; jäägid sihtliikides.
- 1.3.2. Ainevahetuse uuringud: absorptsioon, jaotumine, biotransformatsioon ja väljutamine. Vajaduse korral hinnangueline sapi kaudu väljutamise määr, enterohepaatilise tsirkulatsiooni olemasolu, tsekotroofia mõju.
- 1.3.3. Jääkide analüüsivad uuringud: jääkide (toimeaine, metaboliidid) kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis looma organites ja kudedes ning loomast saadud toiduainetes ainevahetuse tasakaalu saavutamise korral ja söödalisandi tegelikes kasutustingimustes.

⁽¹⁾ Punktides 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 ja 1.3.5 nimetatud uuringud tuleks soovitatavalt teha märgistatud molekulidega. Märgistus peaks olema vastavuses kavandatava eesmärgiga.

⁽²⁾ Kui toimeaine on käärimissaadus, tuleks uuringutega hõlmata ka tootmisel saadud kõrvalsaadused.

- 1.3.4. Jääkide farmakokineetiline uuring (pärast söödalisandi korduvat manustamist vastavalt kavandatud kasutusele): toimeaine ja peamiste metaboliitide püsivus organites ja kudedes pärast söödalisandiga sööda andmise lõpetamist.
- 1.3.5. Kudedes ja sihtliikide saadustes sisalduvate jääkide biosaadavuse uuring (vt 3.8).
- 1.3.6. Järelevalvemeetodid: punktides 1.3.1–1.3.5 märgitud uuringutes kasutatavad kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed määramismeetodid ning teave usaldusnivoo, spetsiifilisuse ja avastamiskiiruse kohta. Jääkide määramismeetodid peavad olema piisavalt tundlikud, et jääke oleks võimalik avastada väga madalatel toksikoloogilistel tasemetel.

2. Väljutatud jääkide uuringud

- 2.1. Söödalisandist tekkinud jääkide (toimeaine, metaboliidid) iseloom ja kontsentratsioon väljaheidetes.
- 2.2. Kõnealuste lügas, sönnikus ja allapanus leiduvate jääkide püsivus (poolestusaeg) ja kadumise kiirus.
- 2.3. Mõju metanogeneesile.
- 2.4. Lagunemine, püsivus (poolestusaeg) ja kadumise kiirus pinnases (võrrelda eri mullatüüpe).
- 2.5. Mõju mullafaunale ja mikroobide transformatsiooniprotsessile (taimsete ja loomsete jääkide lagunemine, lämmastikuringe jms).
- 2.6. Mõju maismaataimedele (seemnete idanemine, taimekasv, omastamine taimede kaudu jms). Need uuringud tuleks läbi viia kontrollitavates tingimustes ja välitingimustes, kasutades eri taimeliike.
- 2.7. Söödalisandist tekkinud saaduste (toimeaine, metaboliidid) lahustuvus ja püsivus vees.
- 2.8. Mõju veeorganismidele.
 - 2.8.1. Mõju taimestikule (nt *Chlorella*).
 - 2.8.2. Mürgine toime selgrootutele (nt *Daphnia magna*).
 - 2.8.3. Mürgine toime kaladele (vähemalt kaks ühenduse territooriumil looduses esinevat liiki).

3. Katseloomade uuringud

Need uuringud tuleb teha toimeaine ja selle peamiste metaboliitidega, kui neid leidub samuti söödavates loomsetes saadustes ning kui need on bioloogiliselt saadaval. Võimaluse korral tuleks üritada valida valida katseloomad, kelle puhul söödalisandi ainevahetus on eeldatavalt sarnane inimese ainevahetusele.

Tehtud testide kohta tuleb esitada täielik üksikasjalik kirjeldus. Kirjelduses tuleks märkida kasutatavad loomaliigid ja -tõud, katse- ja kontrollrühmade suurus ja arv, manustatud dooside tase, toidusedeli koostis ja söödaanalüüside tulemused, pidamistingimused, testide täpne kestus, uuringute tegemise kuupäevad ning haigestumus. Esitada tuleb makroskoopiliste patoloogiliste ja histopatoloogiliste leidude üksikasjad kõikide testitud loomade puhul ning patoloogiliste kahjustuste ilmnemise aeg. Kõik tulemused, sh statistiline hinnang, tuleb esitada üksikasjalikult.

- 3.1. Ägedat mürgistust põhjustav toime
 - 3.1.1. Ägeda suukaudse mürgistuse uuringud tuleb läbi viia kahe loomaliigiga (soovitavalt peaks üks liik olema rott). Maksimaalne doos ei tohiks olla üle 2 000 mg eluskaalu kg kohta. Üksikasjalikult tuleks registreerida kõik märkused bioloogiliste mõjude kohta, mis ilmnevad vähemalt sissevõtmisele järgneva kahe nädala jooksul.
 - 3.1.2. Söödalisandi käitlemisega seotud võimalike ohtude hindamiseks tuleks sobivate testide abil teha uuringud sissehingamisel tekkiva ägeda mürgistuse, naha- ja vajaduse korral limaskestärrituste ja allergeense potentsiaali suhtes.
- 3.2. *Mutageensus*

Mutageensete omadustega toimeainete või nende metaboliitide kindlakstegemiseks tuleb teha valitud hulk mutageensuse teste, mis põhinevad geneetilise toime avaldumise eri faasil. Metaboolseks aktiveerimiseks tuleb testid teha imetajate mikrosoomi preparaadi juuresolekul ja ilma selleta.

Soovitatakse järgmisi teste:

- a) geenmutatsioonide test prokariootses süsteemis;
- b) geenmutatsioonide test *in vitro* eukariootses süsteemis või suguliiteline retsessiivne letaalne katse *Drosophila melanogaster*'is;
- c) kromosoomikahjustuste test *in vitro* ja *in vivo*.

Eespool pakutud saritest ei tähenda, et muud testid oleksid sobimatud või et muid teste, eelkõige *in vivo* teste, ei võiks alternatiividena kasutada.

Kõikidel juhtudel tuleb esitada testide valiku põhjendused. Testid tuleb teha kehtestatud ja tunnustatud meetodite kohaselt. Sõltuvalt testide tulemustest ning võttes arvesse aine kogu toksilisust ja kavandatavat kasutusala, võib teha täiendavaid uuringuid.

3.3. *Metaboolsed ja farmakokineetilised aspektid*

Tasakaalu uuringud ja metaboliitide kindlakstegemine peab toimuma sobivaid märgistatud molekulide kasutades ning peaks hõlmama toimeaine dooside nii ühe- kui mitmekordset manustamist sobivate ajavahemike järel. Ainevahetuse uuringud peavad hõlmama ka toimeaine ja peamiste metaboliitide farmakokineetika uurimist. Täiendavateks toksikoloogilisteks uuringuteks sobivaimate liikide valikul tuleks tähelepanu pöörata toimeaine erinevale ainevahetusele eri liikides.

3.4. *Subkrooniline mürgisus*

Need uuringud tuleb üldreeglina läbi viia kahe loomaliigiga (soovitavalt peaks üks liik olema rott). Mõnedel juhtudel võib teine loomaliik olla sihtliik. Testitav aine manustatakse suu kaudu ning määratakse kindlaks doosi ja sellele reageerimise suhe. Uuringu pikkus näriliste puhul peab olema vähemalt 90 päeva.

Teatavatel juhtudel on soovitatav teha kuue kuu kuni kahe aasta pikkused uuringud koerte või teiste mittenärilistega, et teha kindlaks eri loomaliikide tundlikkuse varieerumine testitava aine suhtes.

3.5. *Krooniline mürgisus/kantserogeensus*

Kroonilise mürgisuse uuringud tuleb läbi viia ühe loomaliigiga (soovitavalt rottidega), kantserogeensusu uuringud soovitatavalt kahe liigi närilistega. Aine tuleb manustada suu kaudu mitme doositasemega. Lubatud on ka kombineeritud mürgisuse/kantserogeensusu üsasisene uuring. Katsed peaksid kestma vähemalt kaks aastat rottide puhul ja 80 nädalat hiirte puhul. Miinimumaja ületamise korral tuleb katse lõpetada, kui muudes gruppides peale kõrgeima doositasemega grupi on ellujäämisprotsent langenud 20ni. Kogu katse vältel tuleb asjakohaste ajavahemike järel teha täielikud kliinilise keemia, vere ja uriini uuringud. Kõikide katse ajal surnud loomadega ja katse lõppemisel elusolevate loomadega tuleb teha täielikud makroskoopilised ja histoloogilised uuringud.

3.6. *Paljunemisvõimet kahjustav toime*

Paljunemisvõimet käsitlevad uuringud tuleb soovitatavalt teha rottidega. Uuringud peavad hõlmama vähemalt kahte järjestikust põlvkonda ning uuringuid võib kombineerida embrüotoksilisuse, sh teratogeensusu uuringutega. Tähelepanelikult tuleks jälgida kõiki asjakohaseid viljakuse, tiinuse, sünnieelse ja -järgse aja parameetreid ning need registreerida. Vähemalt kahe sobiva loomaliigiga tuleb teha spetsiifilised teratogeensusu uuringud.

3.7. *Biosaadavus*

Märgendatud toimeaine jääkide kulgemise uurimiseks kudedes ja sihtliikide loomsetes saadustes on vaja biosaadavuse uuringuid, sh vähemalt jääkide tasakaalu uuringut pärast katseloomadele manustamist.

3.8. *Metaboliitide toksikoloogia*

Inimestele tekkiva ohu hindamise aluseks peab olema teave jääkide kontsentratsiooni arvutamise kohta.

Kavandatava keeluaja arvutamiseks olevad andmed peavad olema kättesaadavad.

3.9. *Muud asjakohased uuringud*

Esitada võib täiendavaid uuringuid, mis annavad kasulikku lisateavet testitava aine hindamiseks, nt edasikanduva mürgisuse uuringud.

V JAGU

MONOGRAAFIA VORM

1. Söödalisandi määratlus

- 1.1. Söödalisandi liik selle põhifunktsiooni järgi (antibiootikum, koktsidiostaatikum, histomonostaatikum, kasvustimulaator vms).
- 1.2. Agregaatolek, osakeste suurus.
- 1.3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis (toimeaine, muud koostisained, lisandid).
- 1.4. Võimalik spetsiifiline töötlus.

2. Toimeaine spetsifikatsioon

- 2.1. Üldnimetus, keemiline nimetus IUPACi nomenklatuuri järgi, muud üldnimetused ja lühendid. *Chemical Abstracts Service'i* number (CAS).
- 2.2. Empiiriline ja struktuurivalem, molekulmass. Kui toimeaine on käärimissaadus, märkida peamiste koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.
- 2.3. Puhtusaste. Prügilisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.
- 2.4. Asjakohased füüsikalised omadused, nt elektrostaatiliselt omadused, sulamistemperatuur, keemistemperatuur, lagunemistemperatuur, tihedus, aururõhk, lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites, massi- ja neeldumisspekter jms.

NB: Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, tuleb kõiki keemiliselt määratletavaid peamisi koostisosi kirjeldada eraldi ning märkida nende osa segus.

3. Söödalisandi füüsikalised-keemilised ja tehnoloogilised omadused

- 3.1. Püsivus kokkupuutel ilmastikutingimustega (nt valgus, temperatuur, niiskus, hapnik).
- 3.2. Püsivus eelsegude ja söötade valmistamise ajal, eelkõige kokkupuutel kuumuse, rõhu ja niiskusega. Võimalikud lagunemissaadused.
- 3.3. Püsivus eelsegude ja söötade ladustamise ajal (säilivusaeg).
- 3.4. Muud asjakohased füüsikalised-keemilised ja tehnoloogilised omadused, nt eeldus homogeensete segude saamiseks eelsegudes ja söötades, tolmutekitavad omadused.
- 3.5. Füüsikalised-keemilised vastasmõjud (kokkusobimatus söötade, teiste söödalisandite või ravimitega vms).

4. Kontrollimeetodid

- 4.1. Käesoleva jao punktides 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 ja 3.4 loetletud kriteeriumide määramiseks kasutatavate meetodite kirjeldus.
- 4.2. Selliste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus, mida kasutatakse söödalisandi jääkide määramiseks loomsetes toodetes.
- 4.3. Kui asjaomased meetodid on avaldatud, piisab viidetest kirjandusele.

5. Söödalisandi bioloogilised omadused

- 5.1. Koktsidiostaatikumide ja muude ravimite profülaktilise toime üksikasjad (haigestumus, ootsüsti sisaldus jms).
- 5.2. Antibiootikumide ja kasvustimulaatorite puhul üksikasjad nende toime kohta söödaväärindusele, loomade kasvule ja loomsete saaduste kvaliteedile.
- 5.3. Vastunäidustused või hoiatused, sh bioloogiline sobimatus, ning nende põhjendatuse üksikasjad.

6. Kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed üksikasjad võimalike jääkide kohta, mis leiduvad loomsetes saadustes pärast söödalisandi kasutamist kavandatud viisil.

7. Muud söödalisandi määratlemiseks sobivad omadused.