

31987L0153

7.3.1987

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

L 64/19

SMĚRNICE RADY

ze dne 16. února 1987,

kterou se stanoví hlavní zásady pro vyhodnocování doplňkových látek ve výživě zvířat

(87/153/EHS)

RADA EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského hospodářského společenství,

s ohledem na směrnici Rady 70/524/EHS ze dne 23. listopadu 1970 o doplňkových látkách v krmivech⁽¹⁾, naposledy pozměněnou směrnicí Komise 86/525/EHS⁽²⁾, a zejména na článek 9 uvedené směrnice,

s ohledem na návrh Komise,

vzhledem k tomu, že směrnice 70/524/EHS stanoví, že zkoušení doplňkových látek musí být uskutečněno na podkladě dokumentace úředně předané členskými státy a Komisi;

vzhledem k tomu, že tato dokumentace musí umožnit ověření toho, že doplňkové látky odpovídají pro navrhované použití hlavním zásadám stanoveným směrnicí pro jejich zařazení do příloh;

vzhledem k tomu, že se ukázalo jako nezbytné stanovit společné hlavní zásady pro vypracovávání těchto dokumentací, které se týkají jednak vědeckých údajů umožňujících definovat a charakterizovat příslušné produkty, a jednak nezbytných zkoušek pro vyhodnocování zejména účinnosti těchto produktů a jejich neškodnosti pro člověka, zvířata a životní prostředí;

vzhledem k tomu, že hlavní zásady představují především obecné vodítko; že v závislosti na původu doplňkové látky nebo podmínek jejího použití se může rozsah zkoušek pro vyhodnocení jejich vlastností nebo účinků lišit;

vzhledem k tomu, že při vývoji doplňkových látek, které mají být používány v krmivech, je nutné dodržovat zásady správné laboratorní praxe, aby výsledky laboratorních zkoušek nebyly

zpochybnovány; že kromě jiného by měly být co nejvíce omezeny postupy, při nichž se používají laboratorní zvířata k pokusným nebo jiným vědeckým účelům;

vzhledem k tomu, že hlavní zásady byly stanoveny na základě současných vědeckých a technických poznatků a že v případě nutnosti mohou být přizpůsobeny vývoji v této oblasti,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Členské státy stanoví, že dokumentace, která musí být přiložena ke každé žádosti o zařazení doplňkové látky nebo nového užití doplňkové látky do příloh směrnice 70/524/EHS, se vypracovává podle hlavních zásad uvedených v příloze této směrnice.

Článek 2

Touto směrnicí nejsou dotčeny předpisy týkající se:

- a) správné laboratorní praxe pro účely vzájemného uznávání údajů pro vyhodnocování chemických výrobků a
- b) ochrany zvířat používaných k vědeckým nebo jiným vědeckým účelům.

Článek 3

Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 31. prosince 1987. Neprodleně o nich uvědomí Komisi.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 270, 14.12.1970, s. 1.

⁽²⁾ Úř. věst. L 310, 5.11.1986, s. 19.

Článek 4

Tato směrnice je určena členskými státy.

V Bruselu dne 16. února 1987.

Za Radu
předseda
L. TINDEMANS

PŘÍLOHA

HLAVNÍ ZÁSADY PRO VYHODNOCOVÁNÍ DOPLŇKOVÝCH LÁTEK VE VÝŽIVĚ ZVÍŘAT

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Tyto hlavní zásady slouží jako vodítko pro vypracování dokumentace k látkám a přípravkům, pro něž se žádá povolení jako doplňkové látky v krmivech. Dokumentace musí umožnit vyhodnocení doplňkové látky na základě současného stavu vědomostí a ověření, že odpovídá základním zásadám stanoveným pro jejich přijetí, které jsou obsaženy v ustanoveních čl. 7 odst. 2 směrnice Rady 70/524/EHS ze dne 23. listopadu 1970 o doplňkových látkách v krmivech⁽¹⁾.

Vedle zkoušek uvedených v těchto hlavních zásadách mohou být popřípadě vyžadovány i doplňující údaje. V zásadě musí být provedeny zkoušky identity, podmínek použití, fyzikálně-chemických vlastností, metod kontroly, účinnosti doplňkové látky, jejího metabolismu, biologických a toxikologických účinků na cílové druhy zvířat. Zkoušky nezbytné pro vyhodnocení rizik pro lidské zdraví a životní prostředí závisí zejména na druhu doplňkové látky a podmínkách jejího použití. V tomto směru není stanoveno žádné přesné pravidlo.

Není vždy nutné podrobovat doplňkové látky určené pouze do krmiv pro domácí zvířata tak zevrubným zkouškám chronické toxicity, mutagenity a karcinogenity, jaké jsou vyžadovány u doplňkových látek určených pro krmení užitkových zvířat, jejichž produkty jsou konzumovány lidmi. Pro stanovení chronické toxicity obecně postačují zkoušky uskutečněné v průběhu jednoho roku na dvou cílových druzích zvířat nebo na jednom cílovém druhu a na potkanech. Obecně může být upuštěno od zkoušek mutagenity a karcinogenity v případě, že chemické složení ani praktické výsledky či jiné podklady nenaznačují možnost změn. U domácích zvířat je možno upustit od rozboru reziduí.

Důležitá je znalost metabolismu doplňkových látek u užitkových zvířat, reziduí a jejich biologické využitelnosti. Na jejím základě musí být možné určit zejména rozsah toxikologických zkoušek na laboratorních zvířatech s cílem vyhodnocení možných rizik pro spotřebitele. Toto vyhodnocení nemůže být v žádném případě založeno na údajích omezujících se jen na přímé účinky doplňkové látky na laboratorní zvířata. Takové údaje by neposkytly specifické informace o skutečných účincích reziduí přecházejících z metabolismu druhu zvířat, pro který je doplňková látka určena.

Každá žádost o povolení doplňkové látky nebo nového užití doplňkové látky musí být podložena dokumentací složenou z podrobných zpráv, které jsou uspořádány v pořadí a očíslovány v souladu s hlavními zásadami. Chybí-li v dokumentaci kterýkoli požadovaný údaj, je třeba to odůvodnit. Publikace citované v odkaze musí být přiloženy. Zprávy o testech musí obsahovat plán a referenční číslo testu, jejich podrobný popis, výsledky a jejich rozbor, jméno, adresu a podpis osoby odpovědné za zkoušku. Ke zprávám musí být přiloženo prohlášení osoby odpovědné za správnou laboratorní praxi o jejím dodržení.

Fyzikálně-chemické, toxikologické a ekotoxikologické vlastnosti se určí s pomocí postupů stanovených směrnicí Komise 84/449/EHS ze dne 25. dubna 1984, kterou se poštěstí přizpůsobuje technickému pokroku směrnice Rady 67/548/EHS o sblížení právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek⁽²⁾ nebo postupů mezinárodně uznávaných vědeckými institucemi. Použití jiných postupů musí být odůvodněno.

Každá dokumentace má obsahovat odpovídající souhrn. Dokumentace k antibiotikům, kokcidostatikům a jiným léčebným látkám a ke stimulatorům růstu musí být kromě doplněna monografií vypracovanou podle vzoru uvedeného v kapitole V, která umožňuje identifikovat a charakterizovat příslušnou doplňkovou látku v souladu s ustanoveními čl. 8 odst. 1 směrnice 70/524/EHS.

V těchto hlavních zásadách se termín „doplňková látka“ vztahuje na aktivní látky nebo přípravky obsahující aktivní látky ve stavu, v jakém budou zapracovány do premixů a krmiv.

Jakákoli změna ve výrobním postupu, složení doplňkové látky, oblasti jejího využití nebo podmínek jejího použití musí být v přiměřené době oznámena Komisi členským státem, který jí předal dokumentaci. To může vyžadovat předložení dokumentace pro nové vyhodnocení. Takovéto požadavky budou nezbytné zvláště u výrobků získaných z mikroorganismů, jejichž genetické znaky byly změněny nebo které se vyskytují ve formě přirozených mutantů.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 270, 14.12.1970, s. 1
a Úř. věst. L 319, 8.12.1984, s. 13.

⁽²⁾ Úř. věst. L 251, 19.9.1984, s. 1.

OBSAH

KAPITOLA I:	Souhrn údajů z dokumentace
KAPITOLA II:	Identita, vlastnosti a podmínky použití doplňkové látky Metody kontroly
KAPITOLA III:	Zkoušky účinnosti doplňkové látky <ol style="list-style-type: none">1. Zkoušky zaměřené na zlepšení kvality krmiv2. Zkoušky vlivu doplňkové látky na živočišnou výrobu3. Zkoušky zaměřené na kvalitu výrobků živočišného původu
KAPITOLA IV:	Zkoušky bezpečnosti užití doplňkových látek <ol style="list-style-type: none">1. Zkoušky na cílových druzích zvířat<ol style="list-style-type: none">1.1 Toxikologické zkoušky doplňkové látky1.2 Mikrobiologické zkoušky doplňkové látky1.3 Zkoušky metabolismu a reziduí aktivní látky2. Zkoušky vyloučených reziduí3. Zkoušky na laboratorních zvířatech
KAPITOLA V:	Vzor monografie

KAPITOLA I

SOUHRN ÚDAJŮ Z DOKUMENTACE

KAPITOLA II

**IDENTITA, VLASTNOSTI A PODMÍNKY POUŽITÍ DOPLŇKOVÉ LÁTKY
METODY KONTROLY**

1. **Identita doplňkové látky**
 - 1.1 Obchodní název.
 - 1.2 Typ doplňkové látky s ohledem na její hlavní funkci (např. antibiotikum, kokcidiostatikum, histomonostatikum, konzervant, atp.).
 - 1.3 Fyzikální vlastnosti, velikost částic.
 - 1.4 Kvalitativní a kvantitativní složení (aktivní látka, ostatní komponenty, nečistoty).
 - 1.5 Výrobní proces, včetně zvláštních výrobních postupů.
 2. **Specifikace aktivní látky**
 - 2.1 Druhový název, chemické označení podle nomenklatury IUPAC, další druhové názvy a zkratky. Číslo CAS (Chemical Abstracts Service Number).
 - 2.2 Empirický a strukturální vzorec, molekulová hmotnost. Kvalitativní a kvantitativní složení hlavních složek, je-li aktivní látka produktem fermentace.
 - 2.3 Stupeň čistoty. Kvalitativní a kvantitativní složení nečistot.
 - 2.4 Elektrostatické vlastnosti, bod tání, bod varu, teplota rozkladu, hustota, tlak par, rozpustnost ve vodě a v organických rozpouštědlech, hmotové a absorpční spektrum a jakékoli jiné důležité fyzikální vlastnosti.
 - 2.5 Výrobní a čistící postupy. Změny složení dávek v průběhu výroby.
- Poznámka: Pokud je látka směsí aktivních složek, musí být každá chemicky definovatelná hlavní složka popsána odděleně a musí být stanoveno její procentické složení ve směsi.*
3. **Fyzikálně-chemické a technologické vlastnosti doplňkové látky**
 - 3.1 Stabilita vzhledem k atmosférickým vlivům (světlo, teplo, vlhkost, kyslík, atd.).
 - 3.2 Stabilita během výroby premixů a krmiv, zejména termostabilita, stabilita vůči tlaku a vlhkosti. Případné produkty rozkladu.
 - 3.3 Stabilita během skladování premixů a krmiv (doba skladování).
 - 3.4 Další důležité fyzikálně-chemické a technologické vlastnosti, zejména schopnost homogenního zapracování do premixů a krmiv, vlastnosti týkající se prašnosti.
 - 3.5 Fyzikálně-chemické interakce (neslučitelnost s krmivy, jinými doplňkovými látkami nebo léčebnými přípravky, atd.).
 4. **Podmínky použití doplňkové látky**
 - 4.1 Navržené použití ve výživě zvířat (druh nebo kategorie zvířat, druh krmiv, fáze podávání, doba vyřazení – ochranná lhůta, atd.).
 - 4.2 Kontraindikace.
 - 4.3 Navržené dávkování v premixech a krmivech (vyjádřeno jako procento aktivní látky na váhu premixu; v mg/kg u krmiv).
 - 4.4 Další známé způsoby použití aktivní látky nebo přípravku (v potravinách, v humánní nebo veterinární medicíně, v zemědělství, atd.). Pro každý způsob použití se uvedou obchodní názvy, indikace a kontraindikace výrobku.
 - 4.5 Pokud je to nutné, preventivní opatření proti rizikům a ochranné prostředky při výrobě a zacházení.
 5. **Metody kontroly**
 - 5.1 Popis použitých metod pro určení kritérií uvedených v bodech 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 a 4.3.
 - 5.2 Popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod pro obvyklou kontrolu doplňkové látky v premixech a krmivech.

- 5.3 Popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod pro stanovení reziduí doplňkových látek v živočišných produktech.

Poznámka: Popis použitých metod musí být doložen údaji o procentickém obsahu, specifčnosti, citlivosti, možných interferencích, limitech detekce, reprodukovatelnosti a způsobu vzorkování. Referenční standardy přípravků a aktivních látek musí být k dispozici.

KAPITOLA III

ZKOUŠKY ÚČINNOSTI DOPLŇKOVÉ LÁTKY

1. Zkoušky zaměřené na zlepšení kvality krmiv

Tyto zkoušky se týkají technologických doplňkových látek, jako jsou antioxidanty, konzervanty, emulgátory, želírující látky, atp., které jsou určeny ke zlepšení kvality premixů a krmiv nebo k prodloužení jejich trvanlivosti.

Účinnost doplňkové látky je nutno prokázat pomocí vhodných kritérií s přihlédnutím k předpokládaným podmínkám užití v porovnání s negativní kontrolou krmiv, a popřípadě s krmivy obsahujícími technologické doplňkové látky, jejichž účinnost je známa.

Pro každou zkoušku je nutno uvést přesný původ zkoušených aktivních látek, přípravků, premixů a krmiv, referenční číslo šarží, koncentraci aktivní látky v premixech a krmivech, podmínky zkoušek (teplotu, vlhkost, atd.), data a dobu trvání zkoušek, nepříznivé účinky a jiné negativní jevy, které se objevily v průběhu jednotlivých zkoušek.

2. Zkoušky vlivu doplňkové látky na živočišnou výrobu

Tyto zkoušky se týkají zootechnických doplňkových látek, jako jsou antibiotika, stimulatory růstu, kokcidistatika a jiné léčebné látky, apod., které ovlivňují živočišnou výrobu. Následující zkoušky se provedou na každém cílovém druhu zvířat v porovnání s negativními kontrolními skupinami a popřípadě se skupinami zvířat, kterým jsou podávána krmiva obsahující doplňkové látky, jejichž účinnost je známa.

- 2.1 U antibiotik a stimulatorů růstu zkouška vlivu na nutriční účinnost, na růst zvířete a na výnosnost živočišné výroby. Určení relace mezi výší dávky a její odpovědí.

- 2.2 U kokcidistatik a jiných léčebných látek by měl být v první řadě kladen důraz na stanovení specifických účinků, zejména profylaktických (např. nemocnost, počet oocyst, vyhodnocení chorobných změn, atd.). Měly by být přiloženy údaje o vlivu na konverzi krmiv, růstu zvířat, množství a střední jakosti živočišných produktů.

- 2.3 Pokusné podmínky:

Musí být předložen podrobný popis každého uskutečněného pokusu. Protokol o pokusu musí umožnit provedení statistické analýzy. Musí být uvedeny následující údaje:

- 2.3.1 Druh, plemeno, věk a pohlaví zvířat, jejich způsob označení.
- 2.3.2 Počet pokusů a kontrolních skupin, počet zvířat v každé skupině. Pro účely statistické analýzy musí být vybrán dostačující počet zvířat obou pohlaví.
- 2.3.3 Koncentrace aktivní látky v krmivech, které byly stanoveny kontrolní analýzou. Referenční číslo použitých šarží. Kvalitativní i kvantitativní nutriční složení denní dávky.
- 2.3.4 Místo každého pokusu, fyziologický i zdravotní stav zvířat, výživářské a chovatelské podmínky podle obvyklé praxe používané ve Společenství.
- 2.3.5 Data a přesná doba trvání pokusů, data provedených zkoušek.
- 2.3.6 Nepříznivé účinky a jiné negativní skutečnosti, které se objevily v průběhu pokusů a čas jejich výskytu.

3. Zkoušky zaměřené na kvalitu výrobků živočišného původu

Zkouška organoleptických, nutričních, hygienických a technologických vlastností potravin pocházejících ze zvířat, jejichž výživa obsahovala doplňkovou látku.

KAPITOLA IV

ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI UŽITÍ DOPLŇKOVÉ LÁTKY

Zkoušky uvedené v této kapitole jsou určeny k vyhodnocení:

- bezpečnosti užití doplňkové látky pro cílový druh zvířat,
- rizik pro spotřebitele, která mohou vyplývat z konzumace potravin obsahujících rezidua doplňkové látky,
- rizik při vdechování nebo přímém kontaktu pro osoby, které manipulují s doplňkovou látkou jako takovou nebo vmíchanou do premixů či krmiv,
- rizik znečištění životního prostředí produkty, které pocházejí z doplňkové látky a jsou vyměšovány zvířaty.

Provedení těchto zkoušek se požaduje buď v jejich celkovém rozsahu nebo částečně v závislosti na povaze doplňkové látky a na navrhovaných podmínkách jejího užití. Pro stanovení rozsahu zkoušek na laboratorních zvířatech za účelem vyhodnocení rizik pro spotřebitele bude rozhodující znalost metabolismu aktivní látky u různých cílových druhů zvířat, složení a biologické využitelnosti tkáňových reziduí. Kromě toho znalost složení a fyzikálně-chemických a biologických vlastností vyměšovaných reziduí pocházejících z doplňkové látky bude nezbytná pro stanovení rozsahu zkoušek nutných k vyhodnocení rizik znečištění životního prostředí.

1. Zkoušky na cílových druzích zvířat

1.1 Toxikologické zkoušky doplňkové látky

Testy tolerance. Zkouška biologických, toxikologických, makroskopických a histologických účinků. Určení faktoru bezpečnosti (rozpětí mezi nejvyšší doporučenou dávkou a dávkou, při které nastupují škodlivé účinky). Je-li prokázáno, že dávka vyvolávající škodlivé účinky daleko přesahuje navrhovanou nejvyšší dávku, může být hodnota tohoto faktoru určena jako minimální nebo přibližná.

1.2 Mikrobiologické zkoušky doplňkové látky

- 1.2.1 Zkouška mikrobiálního spektra účinnosti doplňkové látky určením minimální inhibiční koncentrace u různých patogenních a nepatogenních gramnegativních a grampozitivních kmenů bakterií.
- 1.2.2 Zkouška křížové rezistence k léčebným antibiotikům stanovením minimální inhibiční koncentrace u mutantů produkovaných *in vitro*, které vykazují chromozomální rezistenci vůči doplňkové látce.
- 1.2.3 Zkoušky zaměřené na stanovení schopnosti doplňkové látky působit jako rezistenční selekční faktor. Tyto zkoušky se provádějí za provozních podmínek na těch druzích zvířat, pro které je doplňková látka v první řadě určena. Následně se musí stanovit, zda R faktory, které mohou být případně nalezeny, jsou nositeli vícenásobné rezistence a zda jsou přenosné.
- 1.2.4 Zkoušky zaměřené na stanovení účinků doplňkové látky na normální střevní flóru, na kolonizaci trávicího traktu a na vylučování patogenních mikroorganismů.
- 1.2.5 Zkoušky zaměřené na stanovení procentuálního podílu bakterií rezistentních vůči doplňkové látce v provozních podmínkách. Tyto zkoušky musejí být provedeny ve větších časových odstupech před a během podávání doplňkové látky (monitoring).

1.3 Zkoušky metabolismu a reziduí aktivní látky ⁽¹⁾ ⁽²⁾

- 1.3.1 Zkouška metabolické bilance: poměr vyloučené aktivní látky v moči a výkalech, a případně i dechem; rezidua v organismu.
- 1.3.2 Zkouška metabolismu: absorpce, distribuce, biotransformace, vylučování. Případně údaje o vylučování žluči, o stavu enterohepatického cyklu a o činnosti slepého střeva.
- 1.3.3 Analytické stanovení reziduí: kvalitativní a kvantitativní složení reziduí (aktivní látka, metabolity) v různých orgánech a tkáních zvířat a v poživatelých živočišných produktech při metabolické rovnováze a za praktických podmínek užití doplňkové látky.

⁽¹⁾ Zkoušky uvedené v bodech 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 a 1.3.5 budou pokud možno provedeny pomocí značených molekul. Značení musí vyhovovat sledovanému účelu.

⁽²⁾ Je-li aktivní látkou produkt fermentace, musí být tyto zkoušky rozšířeny i na podobné látky odvozené z výrobního procesu.

- 1.3.4 Farmakokinetická zkouška reziduí (po opakovaném podávání doplňkové látky za navržených podmínek používání), persistence aktivní látky a hlavních metabolitů v různých orgánech a tkáních po vysazení krmiva obsahujícího doplňkovou látku.
- 1.3.5 Zkouška biologické využitelnosti reziduí ve tkáních a produktech cílových druhů zvířat (viz níže bod 3.8.).
- 1.3.6 Metody monitoringu: popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod použitých pro zkoušky vyžadované v bodech 1.3.1 až 1.3.5 s uvedením údajů o procentických výsledcích, specifitě a limitech detekce. Metody stanovení reziduí musí být dostatečně citlivé, aby umožnily detekci reziduí i při toxikologicky zanedbatelných koncentracích.

2. Zkoušky vyloučených reziduí

- 2.1 Druh a koncentrace reziduí odvozených od doplňkové látky (aktivní látka, metabolity) v exkrementech.
- 2.2 Persistence (poločas rozpadu) a kinetika vylučování těchto reziduí ve výkalech, hnoji a podestýlce.
- 2.3 Účinky na tvorbu methanu.
- 2.4 Odbourávání, persistence (poločas rozpadu) a kinetika vylučování do půdy (různé půdní typy).
- 2.5 Účinky na půdní faunu a mikrobiální procesy transformace (odbourávání rostlinných a živočišných reziduí, dusíková výměna aj.).
- 2.6 Účinky na suchozemské rostliny (klíčivost semen, růst rostlin, příjem rostlinami atd.). Tyto zkoušky musí být prováděny za kontrolovaných podmínek v terénu na různých druzích rostlin.
- 2.7 Rozpustnost a stabilita produktů pocházejících z doplňkové látky ve vodě (aktivní látka, metabolity).
- 2.8 Účinky na život ve vodě.
 - 2.8.1 Účinky na rostliny (např. rodu *Chlorella*).
 - 2.8.2 Toxicita u bezobratlých (např. *Daphnia magna*).
 - 2.8.3 Toxicita u ryb (minimálně na dvou vybraných druzích, které žijí volně na území Společenství).

3. Zkoušky na laboratorních zvířatech

Tyto zkoušky musí být zaměřeny na aktivní látku a její hlavní metabolity, jestliže se tyto vyskytují v požívatelném živočišném produktu a jsou biologicky využitelné. Jako laboratorní zvířata by pokud možno měla být vybírána ta, u nichž lze předpokládat, že metabolismus doplňkové látky bude obdobný jako u člověka.

Musí být proveden podrobný popis provedených pokusů zahrnující druh a linii použitých zvířat, velikost a počet pokusných a kontrolních skupin, použité dávkování, složení krmné dávky, výsledky analýz krmiva, podmínky chovu, přesnou délku trvání pokusů, data různých provedených vyšetření a mortalitu. Musí být vypracována podrobná zpráva o výsledcích všech makroskopických, patologických a histopatologických nálezů pozorovaných na pokusných zvířatech s udáním doby výskytu všech patologických lézí. Z provedených zkoušek musí být předloženy podrobně zpracované výsledky a statistické vyhodnocení.

- 3.1 *Akutní toxicita*
 - 3.1.1 Zkoušky akutní orální toxicity musí být provedeny na dvou druzích zvířat, přičemž jedním z nich by měl být potkan. Maximální dávkování by nemělo překročit 2 000 mg na 1 kg živé hmotnosti. Podrobné záznamy o pozorovaných biologických účincích by měly být k dispozici za dobu minimálně dvou týdnů po aplikaci.
 - 3.1.2 Zkoušky akutní inhalační toxicity, účinků na pokožku, popřípadě i na sliznici a alergického potenciálu musí být provedeny prostřednictvím vhodných pokusů s ohledem na možná rizika při manipulaci s doplňkovou látkou.
- 3.2 *Mutagenita*

Pro identifikaci mutagenních vlastností aktivní látky nebo jejích metabolitů musí být provedeny vybrané kombinační mutagenní testy založené na různých konečných genetických ukazatelích. Testy musí být prováděny za přítomnosti a při absenci mikrosomálních savčích přípravků pro metabolickou aktivaci.

Doporučuje se provést následující soubor testů:

- a) test genových mutací v prokariotickém systému;
- b) test genových mutací v *in vitro* eukariotickém systému nebo test recesivního letálního a na pohlaví vázaného faktoru u *Drosophila melanogaster*;
- c) test chromozomálních aberací *in vitro* a *in vivo*.

Z takto navrženého souboru testů nevyplývá, že by jiné testy nebyly vyhovující nebo že jiné testy, zejména testy *in vivo*, nejsou přijatelné jako alternativa.

Ve všech případech musí být výběr testů zdůvodněn. Testy musí být prováděny podle zavedených validovaných postupů. V závislosti na získaných výsledcích, celkovém toxikologickém profilu látky a na jejím užití může vyvstat potřeba provedení dodatečných zkoušek.

3.3 *Metabolické a farmakokinetické aspekty*

Bilanční zkoušky a identifikace metabolitů musí být prováděno pomocí molekul, které jsou vhodným způsobem značeny, po podání jedné a několika dávek aktivní látky ve vhodném čase. Zkoušky metabolismu musí zahrnovat také zkoušky o farmakokinetice aktivní látky a jejích hlavních metabolitů. U následujících toxikologických zkoušek je třeba při výběru nejvhodnějších druhů věnovat pozornost rozdílu v metabolismu aktivní látky u různých druhů zvířat.

3.4 *Subchronická toxicita*

Tyto zkoušky musí být v zásadě prováděny na dvou druzích zvířat, z nichž jeden by měl být potkan. Druhým druhem může být v některých případech cílový druh zvířat. Zkoušená látka se podává orálně, přičemž je nutno vyhodnotit vztah dávka – účinek. U hlodavců musí pokud trvat minimálně 90 dní.

V určitých případech může být žádoucí provést zkoušky v délce od 6 měsíců do dvou let na psech nebo jiných živočišných druzích než jsou hlodavci, aby bylo možné určit citlivost různých druhů zvířat vůči testované látce.

3.5 *Chronická toxicita/karcinogenita*

Zkoušky chronické toxicity musí být prováděny na jednom druhu hlodavců (přednostně potkanech); zkoušky karcinogenity na dvou druzích hlodavců. Testovaná látka musí být podávána orálně v různých dávkách. Rovněž může být provedena kombinovaná zkouška chronické toxicity a karcinogenity *in utero*. Pokusy musí probíhat po dobu minimálně dva roky u potkanů a 80 týdnů u myši. V případě překročení minimální stanovené doby trvání musí být pokus ukončen, jakmile počet zvířat, která přežila v každé skupině, s výjimkou té, již byla podávána nejvyšší dávka, klesne na 20 %. V průběhu celého pokusu musí být prováděny ve vhodných časových intervalech komplexní klinicko-chemické a hematologické zkoušky a zkoušky moči. U všech uhynulých zvířat i u zvířat, která pokus přežila, musí být prováděny makroskopické a histologické zkoušky.

3.6 *Reprodukční toxicita*

Zkoušky účinku na reprodukci se musí provádět přednostně na potkanech. Musí trvat po dobu minimálně dvou filiaálních generací a mohou být spojeny s testy embryotoxicity a teratogenity. Povinně se zaznamenávají a vyhodnocují všechny parametry oplození, březosti a vrhu a prenatalní i postnatalní stav. Specifické testy teratogenity musí být provedeny minimálně na dvou vhodných druzích zvířat.

3.7 *Biologická využitelnost*

Pro poznání vývoje reziduí značené aktivní látky, která je přítomna v tkáních a produktech cílových druhů zvířat, je nutná zkouška biologické využitelnosti zahrnující alespoň jednu bilanční zkoušku reziduí po podání laboratorním zvířatům.

3.8 *Toxikologie metabolitů*

Jako základ pro vyhodnocení rizik pro člověka musí být předloženy podklady pro výpočet koncentrace reziduí.

Musí být dány k dispozici podklady pro výpočet navržené ochranné lhůty doplňkové látky.

3.9 *Jiné vhodné zkoušky*

Je možné předložit výsledky každé další zkoušky, která poskytuje doplňující údaje užitečné pro vyhodnocení zkoušené látky, např. zkouška relé toxicity.

KAPITOLA V

VZOR MONOGRAFIE

1. Identita doplňkové látky

- 1.1 Typ doplňkové látky s ohledem na její hlavní funkci (antibiotikum, kokcidostatikum, histomonostatikum, stimulator růstu, atd.).
- 1.2 Fyzikální vlastnosti, velikost částic.
- 1.3 Kvalitativní a kvantitativní složení (aktivní látka, ostatní komponenty, nečistoty).
- 1.4 Případný specifický výrobní proces.

2. Specifikace aktivní látky

- 2.1 Druhový název, chemické označení podle nomenklatury IUPAC, další druhové názvy a zkratky. Číslo CAS (Chemical Abstract Service Number).
- 2.2 Empirický a strukturální vzorec, molekulová hmotnost. Kvalitativní a kvantitativní složení hlavních složek, je-li aktivní látka produktem fermentace.
- 2.3 Stupeň čistoty. Kvalitativní a kvantitativní složení nečistot.
- 2.4 Podstatné fyzikální vlastnosti, zejména elektrostatické, bod tání, bod varu, teplota rozkladu, hustota, tlak par, rozpustnost ve vodě a v organických rozpouštědlech, absorpční spektrum atd.

Poznámka: Pokud je látka směsí aktivních složek, musí být každá chemicky definovatelná hlavní složka popsána odděleně a uvedeno její procentické složení ve směsi.

3. Fyzikálně-chemické a technologické vlastnosti doplňkové látky

- 3.1 Stabilita vzhledem k atmosférickým vlivům (světlo, teplo, vlhkost, kyslík, atd.).
- 3.2 Stabilita během výroby premixů a krmiv, zejména termostabilita, stabilita vůči tlaku a vlhkosti. Případné produkty rozkladu.
- 3.3 Stabilita během skladování premixů a krmiv (doba skladování).
- 3.4 Další důležité fyzikálně-chemické a technologické vlastnosti, zejména schopnost homogenního zapracování do premixů a krmiv, vlastnosti týkající se prašnosti.
- 3.5 Fyzikálně-chemické interakce (neslučitelnost s krmivy, jinými doplňkovými látkami nebo léčebnými přípravky, atd.).

4. Metody kontroly

- 4.1 Popis použitých metod pro určení kritérií uvedených v bodech 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 a 3.4 této kapitoly.
- 4.2 Popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod pro stanovení reziduí doplňkových látek v živočišných produktech.
- 4.3 Pokud byly uvedené metody publikovány, stačí uvést odkaz na příslušnou literaturu.

5. Biologické vlastnosti doplňkové látky

- 5.1 U kokcidostatik a jiných léčebných látek údaj o profylaktických účincích (nemocnost, počet oocyst, atd.).
- 5.2 U antibiotik a stimulatorů růstu údaj o vlivu na produkční účinnost, růst zvířat a kvalitu živočišných produktů.
- 5.3 Jakékoli kontraindikace nebo varování, včetně biologických nesnášenlivostí, a jejich odůvodnění.

6. Podrobnosti o kvalitativním a kvantitativním vyhodnocení reziduí v živočišném produktu při předpokládaném užití doplňkové látky, pokud se v něm rezidua vyskytují**7. Ostatní vlastnosti důležité pro identifikaci doplňkové látky**
