

32001L0079

6.10.2001

ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ

L 267/1

SMĚRNICE KOMISE 2001/79/ES**ze dne 17. září 2001,****kterou se mění směrnice Rady 87/153/EHS, kterou se stanoví hlavní zásady pro vyhodnocování doplňkových látek ve výživě zvířat****(Text s významem pro EHP)**

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

- (3) tyto hlavní zásady je třeba doplnit o kritéria pro posouzení rizik pro spotřebitele, jež by mohla vyplývat z konzumace potravin obsahujících rezidua doplňkových látek nebo jejich metabolity. Na základě studií o reziduiích by měly být případně stanoveny maximální limity reziduí (MLR) a ochranné lhůty;

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Rady 70/524/EHS ze dne 23. listopadu 1970 o doplňkových látkách v krmivech¹, naposledy pozměněnou směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/46/ES², a zejména na článek 5 uvedené směrnice,

- (4) dopad doplňkových látek v krmivech na životní prostředí je významný, jelikož doplňkové látky se obvykle užívají po dlouhou dobu. Proto by výše uvedené hlavní zásady měly být doplněny kritérii pro posouzení rizika škodlivého účinku buď doplňkové látky samotné nebo produktů z ní odvozených na životní prostředí, ať už přímo nebo vyloučených zvířaty do životního prostředí. Pro určení tohoto dopadu se musí přijmout postupné kroky, založené na první a druhé fázi studií;

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) v důsledku vývoje vědeckotechnických poznatků by směrnice Rady 87/153/EHS ze dne 16. února 1987, kterou se stanoví hlavní zásady pro vyhodnocování doplňkových látek v krmivech³, naposledy pozměněná směrnicí 95/11/ES⁴, měla být změněna;

- (5) hlavní zásady musí být doplněny o požadavek co nejobsáhlejších informací o možné míře vystavení pracovníků a uživatelů působení doplňkových látek. Toto vystavení by mělo být vyhodnoceno, aby mohla být přijata vhodná opatření;

- (2) je zjevné, že vzrůstající převaha bakterií rezistentních vůči antibiotikům se do značné míry dotýká veřejného zdraví. Rezistence způsobená užíváním antibiotik jako doplňkových látek v krmivech přispívá k celkové rezistenci. Hlavní zásady pro doplňkové látky jiné než mikroorganismy a enzymy by tedy měly být doplněny o požadavek, aby dokumentace obsahovala posouzení rizika selekce a/nebo přenosu rezistence na antibiotika a jakékoliv persistence nebo zvýšeného uvolňování enteropatogenů, aby byla zajištěna bezpečnost užití těchto doplňkových látek. Pro tento účel je třeba stanovit, jaké údaje jsou nezbytné k posouzení rizika a jaká metodologie má být přitom použita;

- (6) důvěra v kvalitu a objektivitu dokumentace by se zvýšila, pokud by tato dokumentace byla doplněna o kritickou analýzu provedenou nezávislou osobou, která je uznávaným znalcem v dotyčné oblasti. V hlavních zásadách by měly být vymezeny body, na které se má tato zpráva zaměřit;

- (7) zkušenost ukázala, že hlavní zásady musí být doplněny specifitějšími kritérii týkajícími se zkoušek účinnosti;

- (8) čl. 9b odst. 1 směrnice Rady 70/524/EHS stanoví, že doplňkovým látkám uvedeným v čl. 2 bodě aaa) této směrnice se nejprve uděluje povolení na dobu deseti let a poté může držitel povolení požádat o jeho prodloužení na dobu dalších deseti let. Je nutné stanovit hlavní zásady týkající se informací, které musí být obsaženy v takové žádosti o prodloužení a v průvodní dokumentaci;
- (9) čl. 9c odst. 3 směrnice Rady 70/524/EHS stanoví, že po uplynutí desetileté lhůty od prvního povolení látky, mohou být výsledky celkového nebo částečného hodnocení údajů a informací obsažených v dokumentaci předložené za účelem prvního povolení použity ve prospěch jiných osob žádajících o povolení k uvádění této látky do oběhu. Proto je nutné stanovit hlavní zásady týkající se informací, které musí být přesto uvedeny v žádosti a v průvodní dokumentaci;
- (10) je třeba přihlížet k vědeckotechnickým poznatkům;
- (11) z důvodu větší přehlednosti je vhodné rozlišovat hlavní zásady, které se vztahují na jiné doplňkové látky než mikroorganismy a enzymy, a na ty, které se vztahují na mikroorganismy a enzymy;
- (12) tyto hlavní zásady byly stanoveny na základě zprávy Vědeckého výboru pro výživu zvířat o přezkoumání hlavních zásad pro vyhodnocování doplňkových látek ve výživě zvířat (přijata dne 22. října 1999);
- (13) opatření této směrnice jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro krmiva,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Příloha směrnice 87/153/EHS se mění takto:

Za název se vkládá znění uvedené v příloze této směrnice.

Článek 2

Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 1. ledna 2002. Neprodleně o nich uvědomí Komisi.

Tato opatření přijatá členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

Článek 3

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

Článek 4

Tato směrnice je určena členským státům.

V Bruselu dne 17. září 2001.

Za Komisi

David BYRNE

člen Komise

PŘÍLOHA

ČÁST I

DOPLŇKOVÉ LÁTKY JINÉ NEŽ MIKROORGANISMY A ENZYMY

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Tento dokument stanoví hlavní zásady pro vypracování dokumentace k látkám a přípravkům, pro něž se žádá povolení jako doplňkových látek v krmivech nebo nového užití povolené doplňkové látky. V těchto hlavních zásadách se termín „doplňková látka“ vztahuje na aktivní chemicky definované látky nebo přípravky obsahující aktivní látky ve stavu, v jakém budou zapracovány do premixů a krmiv. Dokumentace musí umožnit vyhodnocení doplňkových látek na základě současného stavu vědomostí a ověření, že odpovídají základním zásadám stanoveným pro jejich povolení, které jsou obsaženy v ustanovení článku 3a směrnice Rady 70/524/EHS.

Pokud se dokumentace týká doplňkové látky složené zcela nebo zčásti z geneticky modifikovaných organismů ve smyslu čl. 2 odst. 1 a 2 směrnice Rady 2001/18/ES⁽¹⁾, musí být v dokumentaci uvedeny, vedle informací požadovaných v těchto hlavních zásadách, též informace vyjmenované v čl. 7a prvním pododstavci směrnice 70/524/EHS.

Dokumentace musí obsahovat podrobné zprávy o všech provedených zkouškách, které jsou uspořádány v pořadí a o-
číslovány v souladu s těmito hlavními zásadami. Musí obsahovat odkazy a kopie všech zveřejněných vědeckých údajů důležitých pro vyhodnocení doplňkové látky. Dokumentace musí být předložena v elektronické verzi. Cílem zkoušek je prokázat bezpečné užití doplňkové látky:

- a) pro cílovém druhu zvířat při navrhovaných koncentracích v krmivech;
- b) pro osoby, které mohou být vystaveny doplňkové látce vdechnutím nebo zasažením sliznice, očí či kůže při manipulaci s doplňkovou látkou jako takovou nebo zapracovanou do premixů nebo krmiv;
- c) pro spotřebitele, kteří jedí potraviny získané ze zvířat, jimž byla doplňková látka podána a která by mohla obsahovat rezidua doplňkových látek nebo její metabolity; bezpečnost užití bude obecně zajištěna tak, že se stanoví maximální limity reziduí (MLR) a ochranné lhůty;
- d) pro zvířata a lidské bytosti, vzhledem k selekci a rozšíření genů rezistentních vůči antimikrobiálním látkám;
- e) pro životní prostředí, s ohledem na nebezpečí vyplývající z doplňkové látky samotné nebo produktů z ní odvozených, ať už přímo a/nebo vyloučených zvířaty.

V zásadě musí být provedeny zkoušky identity, podmínek použití, fyzikálně chemických vlastností, metod kontroly, účinnosti doplňkové látky, jejího metabolismu a reziduí, fyziologických a toxikologických účinků na cílový druh. Pokud je doplňková látka určena pro kategorii zvířat určitého druhu, musí být zkoušky účinnosti a reziduí provedeny na této cílové kategorii. Zkoušky nezbytné k vyhodnocení rizik pro lidské zdraví a životní prostředí závisí zejména na druhu doplňkové látky a okolnostech jejího použití. V tomto ohledu není stanoveno žádné přesné pravidlo. V případě potřeby mohou být požadovány doplňující informace. Chybí-li v dokumentaci kterýkoli požadovaný údaj, je třeba to odůvodnit. Zejména zkoušky týkající se mutagenity, karcinogenity a reprodukční toxicity je možné opomenout pouze v případě, že na základě chemického složení, praktických výsledků nebo jiných podkladů lze odůvodněně vyloučit tyto účinky.

Musí být provedeny studie a podána o nich zpráva v souladu s příslušnými normami jakosti (například se správnou laboratorní praxí v souladu se směrnicí Rady 87/18/EHS ze dne 18. prosince 1986 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek⁽²⁾).

⁽¹⁾ Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽²⁾ Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 29.

Měly by být předloženy znalecké posudky o kvalitě, účinnosti a bezpečnosti. Autoři těchto posudků, kteří musí mít požadovanou kvalifikaci a musí být uznávanými odborníky v dotyčné oblasti, nesmějí být osobně zainteresováni na vedení pokusů začleněných do dokumentace. Posudky musí obsahovat kritické zhodnocení dokumentace předložené žadatelem; pouhý souhrn fakt není dostačující.

Fyzikálně-chemické, toxikologické a ekotoxikologické vlastnosti se určí s pomocí postupů stanovených směrnicí Rady 67/548/EHS ze dne 27. června 1967 o sblížení právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek ⁽¹⁾, naposledy pozměněnou směrnicí Komise 2000/33/ES ⁽²⁾, nebo s pomocí aktualizovaných metod, uznaných mezinárodními vědeckými institucemi. Použití jiných postupů musí být odůvodněno.

Každá dokumentace má obsahovat odpovídající souhrn a návrh přílohy a může obsahovat monografii. Dokumentace týkající se antibiotik, kokcidostatik, léčebných látek a stimulatorů růstu musí být kromě jiného doplněna monografií vypracovanou podle vzoru uvedeného v kapitole V, která umožňuje identifikovat a charakterizovat příslušnou doplňkovou látku v souladu s ustanovením článku 9n směrnice 70/524/EHS. Pro všechny doplňkové látky musí být předložena technická specifikace vypracovaná podle vzoru uvedeného v kapitole VI.

U doplňkových látek určených výhradně do krmiv pro domácí zvířata není vždy nutné podrobovat je tak zevrubným zkouškám chronické toxicity, mutagenitu, reprodukční toxicity a karcinogenity, jaké jsou vyžadovány u doplňkových látek určených ke krmení užitkových zvířat, jejichž produkty jsou určeny k lidské spotřebě. U domácích zvířat je možno upustit od rozboru reziduí.

Zkouška metabolismu doplňkové látky u cílových zvířat určených k produkci potravin a u laboratorních zvířat užívaných k testování toxicity je nezbytná z toho důvodu, aby:

- a) byly k dispozici adekvátní údaje o toxicitě výchozí doplňkové látky a jakéhokoliv metabolitu produkovaného u cílového druhu, jimž by mohl být spotřebitel vystaven. Pro tento účel je důležité provést srovnání metabolismu doplňkové látky u cílového druhu zvířat a u laboratorních zvířat použitých k testování toxicity;
- b) byl identifikován a kvantifikován vhodný marker reziduí použitelný pro stanovení MLR u markeru reziduí a délky ochranných lhůt u finálního produktu.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 196, 16.8.1967, s. 1.

⁽²⁾ Úř. věst. L 136, 8.6.2000, s. 90.

OBSAH

1.	Kapitola I: Souhrn údajů z dokumentace	434
2.	Kapitola II: Identita, vlastnosti a podmínky použití doplňkové látky –Metody kontroly	434
2.1	Identita doplňkové látky	434
2.2	Vlastnosti účinné(ých) látky(látek)	434
2.3	Vlastnosti doplňkové látky: fyzikálně-chemické a technologické vlastnosti	434
2.4	Podmínky použití doplňkové látky	435
2.5	Metody kontroly	435
3.	Kapitola III: Zkoušky účinnosti doplňkové látky	436
3.1	Zkoušky účinnosti na krmivech	436
3.2	Zkoušky účinnosti na zvířatech	436
3.3	Zkoušky zaměřené na jakost výrobků živočišného původu	437
3.4	Zkoušky účinnosti na vlastnosti živočišných odpadů	438
4.	Kapitola IV: Zkoušky bezpečnosti užití doplňkové látky	438
4.1	Zkoušky na cílových druzích zvířat	439
4.2	Zkoušky na laboratorních zvířatech	441
4.3	Hodnocení bezpečnosti pro člověka jako spotřebitele	443
4.4	Hodnocení bezpečnosti pro pracovníky	445
4.5	Posouzení rizika pro životní prostředí	446
5.	Kapitola V: Vzor monografie	449
5.1	Identita doplňkové látky	449
5.2	Specifikace aktivní látky	449
5.3	Fyzikálně-chemické, technologické a biologické vlastnosti doplňkové látky	450
5.4	Metody kontroly	450
5.5	Biologické vlastnosti doplňkové látky	450
5.6	Podrobnosti o kvalitativním a kvantitativním vyhodnocení reziduí v tkáních cílových zvířat, pokus se vyskytují v živočišných produktech při předpokládaném užití doplňkové látky	450
5.7	ADI, stanovené MLR a ochranné lhůty musí být v případě potřeby uvedeny	450
5.8	Jiné vlastnosti důležité pro identifikaci doplňkové látky	451
5.9	Podmínky užití	451
5.10	Datum	451
6.	Kapitola VI: Vzor technické specifikace	451
7.	Kapitola VII: Prodloužení povolení doplňkové látky, které je vázáno na osobu odpovědnou za její uvedení do oběhu	452
8.	Kapitola VIII: Nový žadatel opírající svou žádost o první povolení doplňkové látky, které je vázáno na osobu odpovědnou za její uvedení do oběhu	453

1. **Kapitola I – Souhrn údajů z dokumentace**

Souhrn musí být uspořádán do jednotlivých bodů v pořadí podle hlavních zásad s odkazem na příslušné stránky v dokumentaci. Musí obsahovat návrh uvádějící všechny podmínky týkající se požadovaného povolení.

2. **Kapitola II - Identita, vlastnosti a podmínky použití doplňkové látky; metody kontroly**

2.1 *Identita doplňkové látky*

2.1.1 Navrhovaný(é) obchodní název (názy)

2.1.2 Typ doplňkové látky s ohledem na její hlavní funkci. Pokud možno je vhodné dodat informace o způsobu působení. Jakékoliv jiné užití aktivní látky musí být upřesněno.

2.1.3 Kvalitativní a kvantitativní složení (aktivní látka, jiné komponenty, nečistoty, variabilita jednotlivých šarží). Je-li aktivní látka směsí aktivních složek jednotlivě chemicky definovatelných, musí být každá hlavní složka popsána odděleně s uvedením jejího procentického složení ve směsi.

2.1.4 Fyzikální vlastnosti, rozdělení podle velikosti částic, forma částic, hustota, objemová hustota; u kapalin: viskozita, povrchové napětí.

2.1.5 Výrobní proces, včetně zvláštních výrobních postupů.

2.2 *Specifikace aktivní(ch) látky (látek)*

2.2.1 Druhový název, chemické označení podle nomenklatury IUPAC (Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii), další mezinárodní druhové názvy a zkratky. Číslo CAS (Chemical Abstracts Service Number).

2.2.2 Strukturální vzorec, empirický vzorec a molekulová hmotnost

U aktivních látek, které jsou produktem fermentace: mikrobiální původ (název a místo sbírky kultur, uznané jako mezinárodní depozitní místo, pokud možno v Evropské unii, kde je kmen uložen, depozitní číslo, pod kterým je kmen uložen a veškeré morfologické, fyziologické, genetické a molekulární vlastnosti důležité pro jeho identifikaci). U geneticky modifikovaných kmenů musí být uvedeny informace o genetické modifikaci.

2.2.3 Čistota

Identifikace a kvantifikace případných chemických a mikrobiálních nečistot a toxických látek, potvrzení neexistence tvorby organismů.

2.2.4 Důležité vlastnosti

Fyzikální vlastnosti chemicky definovaných látek: konstanta rozkladu, pKa, elektrostatické vlastnosti, bod tání, bod varu, hustota, tlak par, rozpustnost ve vodě a v organických rozpouštědlech, Kow a Koc, hmotové a absorpční spektrum, údaje NMR, případné izomery a jakékoliv jiné důležité fyzikální vlastnosti.

2.2.5 Výrobní a čistící procesy, užitá media a u výrobků z fermentace variabilita jednotlivých šarží.

2.3 *Vlastnosti doplňkové látky: fyzikálně chemické a technologické vlastnosti*

2.3.1 Stabilita každé formy doplňkové látky při působení podmínek vnějšího prostředí jako je světlo, teplota, pH, vlhkost, kyslík a obalové materiály. Předpokládána trvanlivost doplňkové látky v obchodovatelné formě.

- 2.3.2 Stabilita každé formy doplňkové látky při přípravě a skladování premixů a krmiv, zejména stabilita za předpokládaných podmínek výroby/skladování (horko, vlhkost, tlak/střih, doba a obalový materiál). Případné odvozené produkty nebo produkty rozkladu. Předpokládaná trvanlivost doplňkové látky.
- 2.3.3 Jiné důležité fyzikálně-chemické nebo technologické vlastnosti, zejména schopnost vytvářet a zachovávat homogenní směsi v premixech a krmivech, protiprašné a elektrostatické vlastnosti, rozpustnost v kapalinách.
- 2.3.4 Nesnášenlivosti nebo interakce, k nimž by mohlo dojít ve styku s krmivy, nosiči, jinými povolenými doplňkovými látkami nebo léčebnými látkami.
- 2.4 *Podmínky použití doplňkové látky*
- 2.4.1 Má-li doplňková látka významné technologické a zootechnické účinky, musí splňovat požadavky pro obě oblasti. Požadavky týkající se každé doplňkové látky musí být označeny a odůvodněny.
- 2.4.2 Navrhované technologické užití při výrobě krmiv nebo případně v krmných surovinách.
- 2.4.3 Navrhovaný způsob použití ve výživě zvířat (například: druh nebo kategorie zvířat, věková skupina/produkční stadium zvířat, typ krmiva a kontraindikace).
- 2.4.4 Navrhovaný způsob zpracování do premixů a krmiv, popřípadě do krmných surovin, množství vyjádřené jako podíl doplňkové látky a chemicky definovaných látek pro premixy, krmiva, nebo případně krmné suroviny a navrhované dávkování do konečného krmiva, včetně navrhované doby podávání a popřípadě ochranné lhůty.
- 2.4.5 Další známé způsoby použití aktivní látky (např. v potravinách, v humánní nebo veterinární medicíně, v zemědělství a v průmyslu) musí být uvedeny.
- 2.4.6 Bezpečnostní list k materiálu v souladu se směrnicí Komise 91/155/EHS⁽¹⁾, kterou se k provedení článku 10 směrnice 88/379/EHS vymezují a stanoví podrobnosti o systému specifických informací pro nebezpečné přípravky⁽²⁾, popřípadě i navrhovaná opatření pro předcházení pracovním rizikům a ochranné prostředky při výrobě, manipulaci, použití a likvidaci materiálu.
- 2.5 *Metody kontroly*
- 2.5.1 Popis metod použitých pro určení kritérií uvedených v bodech 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3. a 2.3.4.
- 2.5.2 Popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod pro obvyklou kontrolu aktivní látky v premixech a krmivech. Tyto metody musí být ověřeny kruhovým testem zahrnujícím nejméně čtyři laboratoře nebo interně podle harmonizovaných mezinárodních hlavních zásad pro interní validaci analytických metod⁽³⁾ s ohledem na tyto parametry: použitelnost, selektivnost, kalibrace, správnost, přesnost, rozsah, limit detekce, limit kvantifikace, citlivost, mohutnost a proveditelnost. Je potřeba předložit důkaz, že tyto vlastnosti se skutečně posuzovaly (2.5.4.).
- 2.5.3 Popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod pro stanovení markerů reziduí⁽⁴⁾ aktivní látky v tkáňích cílových zvířat a v živočišných produktech.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 76, 22.3.1991, s. 35.

⁽²⁾ Úř. věst. L 187, 16.7.1998, s. 14.

⁽³⁾ Method Validation – A Laboratory Guide, EURACHEM Secretariat, Laboratory of the Government chemist, Teddington, Spojené království, 1996.

⁽⁴⁾ Marker reziduum je reziduum, jehož koncentrace je ve známé relaci se stupněm, při němž se koncentrace veškerého rezidua v cílové tkáni snižuje až na MLR.

- 2.5.4 Metody uvedené v bodech 2.5.2. a 2.5.3. musí být doplněny o informace týkající se použité metody odběru vzorků, procentického obsahu, specifčnosti, správnosti, přesnosti, limitů detekce, limitů kvantifikace a použitého postupu validace. Referenční standardy aktivní látky a/nebo markeru(ů) rezidua (i) a informace o optimálních skladovacích podmínkách těchto referenčních standardů musí být k dispozici. Při vypracování metod se musí brát v úvahu skutečnost, že jejich limity kvantifikace musí být nižší než MLR. Dále se musí přihlídnout k tomu, zda je tato metoda vhodná pro pravidelnou analýzu.

3. Kapitola III: Zkoušky účinnosti doplňkové látky

3.1 Zkoušky účinnosti na krmivech

Tyto zkoušky se týkají technologických doplňkových látek, jako jsou antioxidanty, konzervanty, pojiva, stabilizátory, emulgátory, želírující látky, regulátory pH atd., které jsou určeny ke zlepšení nebo stabilizování vlastností premixů a krmiv, avšak nemají přímé biologické účinky na živočišnou produkci. Všechny požadované vlivy nebo účinky doplňkové látky musí být podloženy vědeckými údaji.

Účinnost doplňkové látky musí být prokázána pomocí vhodných kritérií, které jsou uvedeny v metodách uznávaných za přijatelné, za předpokládaných podmínek užití porovnáním s vhodnými kontrolními krmivy. Tyto výzkumy musí být koncipovány a uskutečněny tak, aby bylo možno je statisticky vyhodnocovat.

Musí být předloženy úplné informace o zkoušených aktivních látkách, přípravcích, premixech a krmivech, referenční číslo šarží, podrobné zpracování a pokusné podmínky. U každého pokusu je třeba popsat příznivé i nepříznivé účinky, a to jak v rovině technologické, tak i biologické.

3.2 Zkoušky účinnosti na zvířatech

Zkoušky týkající se zootechnických doplňkových látek se provádí na cílových druzích/kategoriích zvířat, jimž je doplňková látka určena, srovnáním s negativními kontrolními skupinami (tj. skupinami, kterým nejsou podávána antibiotika ani stimulanty růstu ani žádné jiné léčebné látky) a případně s kategoriemi zvířat, kterým jsou podávána krmiva obsahující doplňkové látky ve Společenství povolené, jejichž účinnost je známa a jež jsou užívány v doporučených dávkách (pozitivní kontrola).

Zvířata musí být zdravá a pocházet pokud možno z homogenní skupiny.

Zkoušky musí umožnit hodnocení účinnosti doplňkové látky s ohledem na zemědělskou praxi v Evropské unii. Pro všechny pokusy by měly být pokud možno použity podobné vzory protokolů, aby pak údaje mohly být ověřeny z hlediska jejich stejnorodosti a uspořádány (pokud to testy vyžadují) za účelem statistického hodnocení.

Nedoporučuje se žádný zvláštní protokol, určitá míra uvážení je přitom ponechána pro vědecký názor na pojetí a provádění zkoušek. Použitý experimentální protokol musí být odůvodněn vzhledem k předpokládanému použití doplňkové látky a musí zahrnovat úvahu o odpovídající statistické průkaznosti.

3.2.1 U kokcidiostatik a jiných léčebných látek

Pozornost by měla být v první řadě zaměřena na specifické účinky (např. kontrolované druhy, dotyčné stádium v životním cyklu), zejména profylaktické (např. nemocnost, úmrtnost, počet oocyst, výskyt chorobných změn).

Musí být poskytnuty informace týkající se vlivu na produkční účinnost a na přírůstek živé hmotnosti.

Požadované údaje o účinnosti se týkají tří etap pokusů s cílovými zvířaty:

- kontrolované pokusy v klecích (jednotlivé a smíšené infekce);
- kontrolované pokusy při volném ustájení (simulované podmínky užití);
- kontrolované pokusy v terénu (skutečné podmínky užití).

V rámci pokusů týkajících se produkční účinnosti by popřípadě měly být zapisovány i doplňující údaje, aby bylo možno posoudit vzájemné působení růstu a konverze krmiva (výkrm drůbeže, náhrada nosnic a králíků) nebo účinky na oplodněnost a líhnutí vajec (plemenná drůbež).

3.2.2 U jiných zootechnických doplňkových látek

Musí být poskytnuty informace o účincích na příjem krmiva, tělesnou hmotnost, produkční účinnost (přednostně k sušině), jakost a výtěžnost produktů a jakýkoliv jiný ukazatel, který má kladný účinek pro zvíře, životní prostředí, výrobce nebo spotřebitele. V případě potřeby by zkoušky měly zahrnovat údaj o vztahu dávky/odpovědi.

3.2.3 Pokusné podmínky

Pokusy musí být prováděny alespoň na dvou různých místech. O jednotlivých pokusech musí být vypracována zpráva, v níž se uvedou podrobné údaje o kontrolách a každém experimentálním zákroku. Protokol o pokusu musí být vypracován pečlivě a musí obsahovat tyto základní popisné údaje:

3.2.3.1 Stádo nebo hejno: místo a počet, podmínky krmení a chovu, způsob krmení; u vodních druhů: velikost a počet nádrží nebo posad v hospodářství a kvalita vody.

3.2.3.2 Zvířata: druh (u vodních druhů určených k lidské spotřebě se uvede obecné jméno a po něm v uvozovkách latinské jméno nebo název dle Linnéa), plemeno, věk, pohlaví, způsob označení, fyziologické stádium a celkový zdravotní stav.

3.2.3.3 Počet pokusných a kontrolních skupin, počet zvířat v každé skupině. Počet zvířat použitých pro pokusy musí umožnit provedení statistické analýzy. Použité metody statistického hodnocení by měly být uvedeny. U každé kategorie zvířat, u které se mají projevit účinky, musí být provedeny alespoň tři nezávislé srovnatelné pokusy, kde P je menší než 0,05, aby bylo vidět předpokládaný účinek. V případě přezvýkavců lze přijmout nižší úroveň pravděpodobnosti ($P < 0,10$). Ve zprávě musí být zahrnuta všechna zvířata nebo experimentální celky, s nimiž se pokusy prováděly. Případy, které není možné vyhodnotit pro nedostatek nebo ztrátu údajů, musí být ve zprávě uvedeny a jejich rozložení v jednotlivých skupinách zvířat musí být klasifikováno.

3.2.3.4 Krmné dávky: popis výroby a kvantitativní složení krmné(ých) dávky(dávek) s uvedením použitých složek, příslušných živin (analyzované hodnoty) a energetické hodnoty. Údaje o příjmu krmiva.

3.2.3.5 Koncentrace aktivní látky (a případných látek použitých pro srovnávací účely) v krmivech musí být stanovena kontrolní analýzou s použitím příslušné uznávané metody. Referenční čísla použitých šarží.

3.2.3.6 Datum a přesná doba trvání pokusů. Datum a druh provedených zkoušek.

3.2.3.7 Zkoušky týkající se určení dávky: účelem těchto zkoušek je vysvětlit důvody vedoucí k výběru dávky nebo stupnice dávkování, které vykazuje optimální účinek. Určení dávky se zakládá na kontrole zvířat (bez antibiotik, stimulatorů růstu či jiných léčebných látek) a na minimálně třech nenulových úrovních u cílových zvířat.

3.2.3.8 Okamžik a výskyt jakéhokoliv nežádoucího účinku zákroku u jedinců nebo skupin musí být zaznamenán (poskytnutí údajů o programu pozorování v průběhu zkoušky).

3.2.3.9 U všech doplňkových látek zkoušených v podmínkách hospodářství musí existovat dostatečné vědecké důkazy o jejich bezpečnosti pro uživatele, spotřebitele, zvíře a životní prostředí. Nesplňuje-li doplňková látka požadavky týkající se ochrany zdraví spotřebitele, musí být všechny prováděné zkoušky pojaty tak, aby zabránily proniknutí živočišných produktů pocházejících od pokusných zvířat do potravinového řetězce.

3.3 Zkoušky zaměřené na jakost výrobků živočišného původu

Je-li to nezbytné, musí být produkty živočišného původu přezkoušeny z hlediska jejich organoleptických, nutričních, hygienických a technologických vlastností.

3.4 Zkoušky účinnosti na vlastnosti živočišných odpadů

Je-li doplňková látka určena k tomu, aby změnila některé vlastnosti živočišných odpadů (např. dusík, fosfor, zápach, objem), požadují se zkoušky těchto vlastností.

4. Kapitola IV: Zkoušky bezpečnosti užití doplňkové látky

Zkoušky uvedené v této kapitole jsou určeny k vyhodnocení:

- bezpečnosti užití doplňkové látky pro cílové druhy zvířat,
- jakéhokoliv rizika souvisejícího se selekcí a/nebo přenosem rezistence vůči antibiotikům a s persisterací a zvýšeným uvolňováním enteropatogenů,
- rizik pro spotřebitele, která mohou vyplývat z konzumace potravin obsahujících rezidua doplňkové látky nebo jejích metabolitů,
- rizik pro osoby manipulující s doplňkovou látkou jako takovou nebo zapracovanou do premixů či krmiv, vznikajících při jejím vdechování či zasažení kůže, sliznice nebo očí,
- rizik nežádoucích účinků vlastní doplňkové látky nebo produktů z ní odvozených, působících přímo a/nebo vyměšovaných zvířaty, na životní prostředí.

Je třeba vzít v úvahu známé nesnášenlivosti a/nebo interakce mezi doplňkovou látkou a veterinárními léčivy a/nebo složkami krmné dávky určené pro daný druh.

Pokud není stanovena výjimka nebo zvláštní změna v této směrnici, provedení těchto zkoušek se obvykle požaduje v jejich celkovém rozsahu pro každou doplňkovou látku.

U návrhu na rozšíření povoleného užití pro druh, který je z fyziologického a metabolického hlediska blízky druhu, pro který již bylo užití doplňkové látky povoleno, se nevyžaduje předložení údajů v plném rozsahu. Takový soubor redukováných údajů musí prokázat bezpečnost užití doplňkové látky pro nový druh a absenci výrazných rozdílů v základním metabolismu a reziduí v požitelných tkáních. Navržený MLR a ochranná lhůta pro daný druh musí být odůvodněny.

Pro posouzení rizik pro spotřebitele a následné určení MLR a ochranné lhůty musí být poskytnuty tyto informace:

- chemická struktura aktivní látky,
- metabolismus u navrhovaných cílových druhů,
- skladba reziduí u těchto cílových druhů,
- zkouška odbourávání reziduí z tkání,
- údaje o biologických účincích aktivní látky a jejích metabolitů.

Znalost biologické využitelnosti reziduí (vázaných a volných) může být rovněž užitečná, zejména pokud dochází k tvorbě mnoha metabolitů a žádný marker reziduí není doložen (viz 4.1.3.3.).

Kromě toho se vyžaduje znalost složení a fyzikálně-chemických a biologických vlastností hlavních vyloučených produktů pocházejících z doplňkové látky pro stanovení rozsahu zkoušek nezbytných k posouzení rizik nežádoucích účinků na životní prostředí nebo jejich přetrvávání v životním prostředí (viz 4.5.).

4.1 Zkoušky na cílových druzích zvířat

4.1.1 Testy tolerance na cílových druzích/kategoriích zvířat

Účelem testů je určit limit bezpečnosti (tj. hranici mezi nejvyšší doporučenou dávkou v krmivech a minimální dávkou způsobující nežádoucí účinky). Limit bezpečnosti jednoho faktoru nejméně z deseti se však považuje za dostatečný, aby nebyly požadovány doplňující testy. Tento test tolerance musí být proveden u cílových druhů/kategorií zvířat, přednostně po celé produkční období, i když by jinak byl přijatelný test trvající jeden měsíc. To vyžaduje přinejmenším hodnocení klinických znaků a jiných parametrů, aby bylo možné stanovit účinky na zdraví cílových zvířat. Musí být zařazena negativní kontrolní skupina (bez antibiotik, stimulátorů růstu nebo jiných léčebných látek). V závislosti na toxikologickém profilu mohou být také požadovány dodatečné parametry. V této kapitole se uvede také jakýkoliv nežádoucí účinek odhalený během pokusů týkajících se účinnosti.

Pokud má být produkt používán na zvířatech, která by mohla být využita k chovu, musí být zkoušky prováděny tak, aby odhalily případné zhoršení reprodukční funkce samce nebo samice anebo škodlivé účinky na potomstvo, způsobené podáváním zkoušené doplňkové látky.

4.1.2 Mikrobiologická bezpečnost doplňkové látky

4.1.2.1 Všechny zkoušky musejí být prováděny s nejvyšší navrhovanou dávkou.

4.1.2.2 Vykazuje-li aktivní látka antimikrobiální účinky při koncentraci, ve které je obsažena v krmivu, musí být v souladu se standardizovanými postupy určena minimální inhibiční koncentrace (MIK) u vhodných patogenních i nepatogenních a endogenních i exogenních bakterií.

4.1.2.3 Testy zaměřené na stanovení schopnosti doplňkové látky:

- způsobit křížovou rezistenci k odpovídajícím antibiotikům,
- selektovat rezistentní bakteriální kmeny za provozních podmínek u cílových druhů, a pokud tomu tak je, provést zkoušky genetických mechanismů pro přenos rezistentních genů.

4.1.2.4 Testy zaměřené na stanovení účinku doplňkové látky na:

- určitý počet oportunních patogenů přítomných v zažívacím traktu (např. *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* a *Clostridia*),
- uvolňování nebo vylučování odpovídajících zoonotických mikroorganismů, např. *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.

4.1.2.5 V případě, že aktivní látka vykazuje antimikrobiální aktivitu, musí být provedeny terénní studie monitorující rezistence bakterií vůči doplňkové látce.

4.1.3 Zkoušky metabolismu a reziduí

4.1.3.1 Cílem zkoušek je:

- stanovení metabolických cest aktivní látky jako základu pro její toxikologické vyhodnocení,
- identifikace reziduí a stanovení jejich kinetiky v požitelných tkáních a produktech (mléko, vejce),
- identifikace vyloučených látek jako předpoklad posouzení jejich dopadu na životní prostředí.

V určitých případech, například u doplňkových látek získaných fermentací, se může ukázat, že je nutné tyto zkoušky rozšířit na jiné během fermentace přidané nebo odvozené látky. Příkladem takové situace by bylo zjištění výraznější toxicity ve srovnání s toxicitou aktivní(ch) složky (složek) doplňkové látky.

4.1.3.2 Farmakokinetika

Návrh a experimentální protokol zkoušek musí vzít v úvahu specifika cílové populace z hlediska anatomie, fyziologie (věk, druh, pohlaví), zootechnické kategorie i životního prostředí. Musí být přihlédnuto k případným vlivům střevní a předžaludkové mikroflory, enterohepatického oběhu a činnosti slepého střeva. Testované dávkování musí být to, které je určeno pro užití a v odůvodněných případech násobek této dávky. Aktivní látka (včetně značené látky) musí být zapracována do krmiva, kromě případů, kdy je odůvodněno, že se tak nestane.

Požadují se tyto zkoušky:

- metabolická bilance a kinetika v plazmě/krevi po podání jediné dávky, aby mohla být posouzena rychlost a rozsah absorpce, distribuce a vylučování (moč, výkaly, žábry, žluč, vydechovaný vzduch, mléko nebo vejce),
- identifikace hlavních metabolitů (> 10 %) v exkrementech, kromě případu, kdy se zdá, že menší metabolit (< 10 %) by mohl být toxikologicky významný,
- rozložení značeného materiálu v tkáních a produktech po podání jediné dávky zvířatům, která již jsou ve vyrovnaném stavu, jehož bylo dosaženo neznačenou doplňkovou látkou.

Zkoušky uvedené v bodech 4.1.3.1. a 4.1.3.2. zahrnují i metody s použitím izotopů nebo jiné odpovídající metody.

4.1.3.3 Zkoušky reziduí

- identifikace takových reziduí (původní sloučenina, metabolity, produkty rozkladu, vázaná rezidua⁽¹⁾), která představují více než 10 % všech reziduí (s výjimkou případů, kdy by menší metabolit mohl být toxikologicky významný) v požitelných tkáních a produktech (mléko, vejce) za metabolické rovnováhy, tj. po podání více dávek značené látky; poměr markeru rezidua ke všem reziduíům,
- kinetická zkouška reziduí v tkáních (popřípadě včetně mléka a vajec) během období jejich vylučování po dosažení stabilního stavu a za použití nejvyšší navrhované dávky profilující do metabolismu, identifikace cílové tkáně⁽²⁾ a markeru rezidua,
- zkouška vylučovaného markeru rezidua z cílových tkání (popřípadě včetně mléka a vajec) po vysazení doplňkové látky, které následuje po jeho opakovaném podávání v souladu s navrhovanými podmínkami užití a které stačí k docílení stabilního stavu, aby bylo možno na základě stanoveného maximálního limitu reziduí stanovit ochrannou lhůtu,
- ochranná lhůta pro doplňkovou látku nesmí být kratší než doba nutná pro to, aby koncentrace markeru rezidua stanovená v cílové tkáni klesla pod hodnotu MLR (interval spolehlivosti 95 %). Časově rozvržené body měření, vybrané vhodným způsobem ve vazbě na fázi vylučování aktivní látky a jejích metabolitů a nejméně čtyři zvířata na každý bod podle druhů (velikost, genetická variabilita) se považují za nezbytné minimum⁽³⁾.

⁽¹⁾ Vázaná rezidua se rovnají reziduální frakci v tkáních, která není extrahovatelná fyzikálně-chemickými nebo biologickými prostředky. Jsou výsledkem kovalentního spojení metabolitu sloučeniny s buněčnými makromolekulami.

⁽²⁾ Cílová tkáň je požitelná tkáň vybraná pro monitorování všech reziduí u cílového zvířete.

⁽³⁾ Pro stanovení ochranné lhůty je minimální navrhovaný počet zdravých zvířat, z nichž budou odebrány vzorky při každé porážce nebo v bodě měření, tento:

- dojnice: osm, včetně zvířat v druhé a další laktaci (čtyři zvířata s vysokou užitkovostí na počátku laktace a čtyři se slabou užitkovostí v poslední fázi laktace),
- ostatní velká zvířata: čtyři v jednom vzorku,
- drůbež: šest v jednom vzorku,
- snášková drůbež: deset vajec v každém bodu měření,
- ryby: deset v jednom vzorku.

4.2 Zkoušky na laboratorních zvířatech

Tyto zkoušky musí být prováděny s aktivní látkou za použití mezinárodně uznávaných standardních pokusných metod, jak jsou popsány v hlavních zásadách pro metodologické ukazatele Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) nebo ve směrnici 67/548/EHS a v souladu se zásadami správné laboratorní praxe. Doplňující zkoušky u zvláštních metabolitů produkovaných u cílových druhů mohou být nezbytné v případě, že se tyto nevytvořily ve významném rozsahu při testu laboratorních druhů. Stejně tak může být nezbytné vzít v úvahu údaje u člověka, aby mohly být stanoveny případné doplňující zkoušky.

4.2.1 Akutní toxicita

Zkoušky akutní orální toxicity musí být provedeny alespoň na dvou druzích savců. Jeden laboratorní druh může být případně nahrazen cílovým druhem. Nebude nutné zjistit přesnou hodnotu LD50; přibližné určení minimální letální dávky obvykle stačí. Aby se snížil počet testovaných zvířat a jejich utrpení, nesmí maximální dávkování překročit 2 000 mg na 1 kg živé hmotnosti a doporučuje se použít náhradních metod (limitní test, metoda fixní dávky, metoda stanovení třídy akutní toxicity).

Nebezpečí pro pracovníky musí být posuzováno v sérii zkoušek, v nichž se produkt (aktivní látka a nosič ve formě, v níž bude uvedena na trh) použije. Musí být provedeny zkoušky dráždivosti pokožky, a v případě pozitivních výsledků je vhodné posoudit i dráždivost sliznic (například očí). Rovněž musí být posouzeny alergické účinky – kožní senzibilizace. Pokud produkt může tvořit prach nebo lze vdechovat jeho výpary, je třeba provést zkoušky akutní inhalační toxicity.

4.2.2 Zkoušky genotoxicity, včetně mutagenity

Za účelem identifikace aktivních látek, případně i jejich metabolitů a produktů degradace, které mají mutagenní a genotoxické vlastnosti, musí být provedena výběrová kombinace nejméně tří různých testů na genotoxicitu. Testovaný soubor musí obvykle obsahovat testy v prokaryotickém i eukaryotickém systému, včetně systémů testů *in vitro* a *in vivo* na savcích. V případě potřeby se testy musí provádět bez i s metabolickou aktivací u savců.

Je třeba uvést důvody, které vedly k výběru testů vzhledem k jejich spolehlivosti pro hodnocení genotoxických účinků na různá genetická zakončení na úrovni genu, chromozomu a genomu. V závislosti na získaných výsledcích, celkovém toxikologickém profilu látky a na jejím užití může vyvstat potřeba provedení doplňujících testů. Pokusy musí být prováděny podle zavedených validovaných postupů. Pokud je pokus zaměřen na kostní dřeň, je v případě negativního výsledku nutný důkaz o tom, že buňky byly vystaveny působení testované látky.

4.2.3 Zkoušky subchronické orální toxicity (90 dní)

Doba testů musí činit minimálně 90 dní. U doplňkových látek určených k použití u živočišných druhů, z nichž se vyrábějí potraviny, musí být zkoušky prováděny na dvou živočišných druzích, z nichž jeden nesmí patřit k řádu hlodavců, ale může být cílovým druhem. U doplňkových látek určených k použití u zvířat, která nejsou určena k lidské spotřebě, stačí provést zkoušky na cílovém druhu: aktivní látka musí být rovněž podávána orálně kontrolní skupině minimálně ve třech úrovních, aby se získala odpověď na dávku.

Maximální dávka musí za normálních okolností odhalit přítomnost škodlivých účinků. Nejnižší úroveň dávkování nesmí vykazovat žádnou známku toxicity.

4.2.4 Zkoušky chronické orální toxicity (včetně zkoušek karcinogenity)

Zkouška chronické toxicity, která může zahrnovat i zkoušku karcinogenity, musí být prováděna alespoň na jednom druhu hlodavců.

Zkoušky karcinogenity nemusí být nezbytné, pokud aktivní látka a její metabolity:

- vykazují stále negativní výsledky ve vhodné sérii testů na genotoxicitu,
- nejsou strukturálně propojeny se známými karcinogeny,
- nevyvolávají při zkouškách chronické toxicity žádné účinky (pre)neoplasie.

4.2.5 Zkoušky reprodukční toxicity včetně teratogenity

4.2.5.1 Dvougenerační zkouška reprodukční toxicity

- Zkoušky reprodukční funkce musí být prováděny v rozsahu nejméně dvou filiálních generací (F1, F2) a mohou být kombinovány se zkouškou teratogenity. Zkoušená látka je podávána samcům a samicím ve vhodnou dobu před pářením. V podávání se musí pokračovat až do odstavu zvířat generace F2.
- Všechny parametry týkající se oplození, březosti, porodu, mateřského chování, kojení, růstu a vývoje zvířat generace F1 od početí až do dospělosti a vývoj generace F2 až do odstavu musí být pečlivě sledovány a zaznamenávány.

4.2.5.2 Zkouška teratogenity

Zkouška teratogenity zahrnuje embryotoxicitu a fetotoxicitu. Musí se provádět nejméně na dvou druzích.

4.2.6 Zkoušky metabolismu a ukládání

Musí být provedeny zkoušky absorpce, ukládání v tělních tekutinách a tkáních a vylučovacích cest. Zkouška metabolismu zahrnující metabolickou bilanci a identifikaci hlavních metabolitů v moči a výkalech musí být provedena na zvířatech obou pohlaví a stejných druhů, jaké byly použity v toxikologických zkouškách. Jedna dávka značené molekuly (bod 4.1.3.) musí být podána ve vyrovnaném stavu, jehož bylo dosaženo neznačenou sloučeninou v dávce srovnatelné s nejvyšší úrovní navrženou pro použití u cílového druhu zvířat.

4.2.7 Biologická využitelnost reziduí

Při posuzování rizika pro spotřebitele spojeného s určitými rezidui obsaženými v živočišných produktech, konkrétně s vázanými rezidui, je třeba vzít v úvahu doplňkový bezpečnostní faktor založený na určení jejich biologické využitelnosti za použití vhodných laboratorních zvířat a uznaných metod.

4.2.8 Jiné specifické toxikologické a farmakologické zkoušky

Existuje-li pro to jakýkoliv závažný důvod, musí být provedeny další zkoušky užitečné z hlediska posouzení bezpečnosti aktivní látky a jejích reziduí.

4.2.9 Určení koncentrace bez pozorovaného účinku (NOEL – KBPÚ)

Při určení koncentrace bez pozorovaného účinku (KBPÚ), vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti na den, se musí vzít v úvahu všechny výše uvedené výsledky a veškeré důležité uveřejněné údaje (včetně jakékoliv vhodné informace o účincích aktivní látky na člověka), popřípadě i informace o úzce souvisejících chemických strukturách. Musí být vybrána nejnižší KBPÚ.

KBPÚ, které se použije pro výpočet přijatelné denní dávky (ADI), však musí být podle okolností vybrána na základě toxikologických nebo farmakologických účinků. U některých doplňkových látek, například antibakteriálních, může být vhodnější určit ADI na základě účinků na lidskou střevní mikrofloru. Při neexistenci mezinárodně uznaných a validovaných metod pro popis střevní flóry mohou být vhodnější účinky na vybrané a citlivé bakteriální kmeny lidského střeva.

4.3 Hodnocení bezpečnosti pro člověka jako spotřebitele

4.3.1 Návrh přijatelné denní dávky (ADI) pro doplňkovou látku.

V případě potřeby musí být navržena přijatelná denní dávka (ADI).

ADI (vyjádřená v mg doplňkové látky nebo materiálu vztahujícímu se k doplňkové látce na osobu a den) se stanoví tak, že se koncentrace bez pozorovaného účinku (KBPU) vydělí vhodným bezpečnostním faktorem a vynásobí průměrnou hmotností lidského těla, tj. 60 kg. Tato KBPU, vyjádřená v mg na kg tělesné hmotnosti na den, může být vybrána s použitím toxikologických nebo farmakologických výsledků. V některých případech může být významnější ADI založená na mikrobiologických vlastnostech doplňkových látek, vhodnější. Výběr bude záležet na tom, která vlastnost je nejdůležitější z hlediska rizika pro zdraví spotřebitele.

Bezpečnostní faktor použitý pro stanovení ADI jednotlivé doplňkové látky musí být vybrán s ohledem na:

- povahu biologického účinku užitého pro určení KBPU,
- důležitost tohoto účinku pro člověka a reverzibilitu účinku,
- rozsah a kvalitu údajů užitých pro určení KBPU,
- jakoukoliv informaci o účinku nebo účincích složek reziduí.

Pro výpočet ADI se obvykle použije bezpečnostní faktor nejméně 100 (to znamená faktor 10 pro možné mezidruhové variace a další faktor 10 pro možné rozdíly v reakci u různých lidí). Pokud jsou k dispozici údaje o aktivní látce vztahující se k člověku, může být přijat nižší bezpečnostní faktor.

4.3.2 Návrh maximálních limitů reziduí (MLR) pro doplňkovou látku

Při výpočtu MLR se předpokládá, že příjem produktů z požitelných tkání, mléka a vajec představuje jediný zdroj, jemuž je člověk potenciálně vystaven. Pokud tomu tak není, je třeba vzít v úvahu jiné zdroje.

Řada takových substancí se používala jako doplňkové látky v krmivech i pro jiné aplikace. V těchto případech by vypočítané MLR měly být totožné. Mohou také nastat situace, kdy se na základě přesných vědeckých úvah vypočítají různé MLR pro každé užití, jestliže způsob, množství a četnost dávkování i doba trvání podávání jsou dostatečně odlišné od těch, které se obvykle používají pro doplňkovou látku v krmivech, aby existovaly důkazy o tom, že kinetika a/nebo metabolismus může vyústit v odlišné profily reziduí. Pro tyto případy je stanoveno, že se použijí nejprísnější MLR.

Pro stanovení MLR musí být definována chemická povaha materiálu příbuzného léčivé látce, která má být použita pro upřesnění hladin reziduí ve tkáních. Tato látka se nazývá reziduální marker. Tato složka rezidua nemusí být nutně důležitým reziduem z toxikologického hlediska, avšak musí být vybrána jakožto vhodný ukazatel představující všechna významná rezidua. Poměr reziduálního markeru a veškerých reziduí ve vztahu k ADI (jinak řečeno poměr reziduálního markeru a veškerých radioaktivních reziduí, reziduálního markeru a veškerých biologicky aktivních reziduí) musí být stanoven ve všech měřicích bodech v průběhu zkoušek odbourávání. Zejména je nutné znát tento poměr u měřicího bodu, který byl vybrán pro určení MLR. Rovněž musí být k dispozici vhodná analytická metoda pro tento reziduální marker, aby bylo zaručeno dodržování MLR.

Pro stanovení MLR (vyjádřených v g/kg reziduálního markeru na kg požitelné syrové tkáně nebo produktu) na základě ADI je třeba použít následující hodnoty denní spotřeby lidské stravy:

	Savci	Ptáci	Ryby
Svaly	300 g	300 g	300 g (*)
Játra	100 g	100 g	
Ledviny	50 g	10 g	
Tuk	50 g (**)	90 g (***)	
+ mléko	1 500 g		
+ vejce		100 g	

(*) Svaly a kůže v přirozených poměrech.

(**) U prasat 50 g tuku a kůže v přirozených poměrech.

(***) Tuk a kůže v přirozených poměrech.

Jednotlivé MLR v různých tkáních musí brát v úvahu kinetiku vylučování reziduí v tkáních živočišného druhu zamýšleného pro užití. Požaduje se analytická metoda vykazující limit kvantifikace nižší než MLR (viz kapitola II bod 2.5.3.).

Jestliže by nějaká látka vytvářela reziduum v tkáních a produktech, musí být MLR navrženy tak, aby celkové množství rezidua významného z toxikologického (nebo mikrobiologického) hlediska, přijímaného⁽¹⁾ každý den, bylo nižší než ADI (viz tabulka výše).

MLR smí být stanoveno až po zvážení a zahrnutí všech dalších možných zdrojů vystavení spotřebitele složkám reziduí.

U některých doplňkových látek mohou být rezidua přítomna v mléce, vejcích nebo mase pod hodnotami MLR, mohou však narušit kvalitu potravin při jejím zvláštním zpracování, například užití mléka pro výrobu sýra. U těchto doplňkových látek se může vedle stanovení hodnot MLR uvést, že se počítá s „maximálním reziduem slučitelným se zpracováním (potravín)“.

V určitých případech MLR nebude požadována, zejména:

- při nulové biologické využitelnosti reziduí a nulovém škodlivém účinku na lidská střeva, včetně jejich mikroflóry,
- při úplném odbourání na živiny nebo na neškodné látky u cílových druhů,
- v případě, kdy ADI není specifikována z důvodu nízké toxicity při pokusech na zvířatech,
- v případě omezeného užití pouze na krmiva pro domácí zvířata,
- v případě, kdy látka je zároveň povolena jako potravinářská přídatná látka⁽²⁾, se MLR nevyžaduje, je-li reziduální marker v zásadě výchozí látkou a představuje-li pouze nevýznamnou frakci ADI potravinářské přídatné látky.

4.3.3 Návrh ochranné lhůty pro doplňkovou látku

Ochranná lhůta se stanoví na základě MLR. Ochranná lhůta je doba, která následuje po ukončení podávání navrhované formule doplňkové látky a která je nezbytná k tomu, aby hladiny reziduí klesly pod MLR (interval spolehlivosti 95 %).

⁽¹⁾ Navrhovaný výpočet: [500 g masa (složeného ze 300 g svalů, 100 g jater, 50 g ledvin, 50 g tuku) nebo 500 g drůbeže (složené ze 300 g svalů, 100 g jater, 10 g ledvin, 90 g tuku) nebo 300 g ryb] + 1 500 g mléka + 100 g vajec.

⁽²⁾ V souladu se směrnicí rady 89/107/EHS ze dne 21. prosince 1988 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se potravinářských přídatných látek povolených pro použití v potravinách určených k lidské spotřebě (Úř. věst. L 40, 11.2.1989, s. 27).

Pro stanovení ochranné lhůty je možné označit dílčí požitelnou tkáň, často nazývanou jako cílová tkáň, která zastupuje všechny ostatní.

4.4 *Hodnocení bezpečnosti pro pracovníky*

Pracovníci mohou být vystaveni působení doplňkové látky zejména při vdechnutí nebo dotyku při výrobě, manipulaci nebo užití doplňkové látky, například zemědělství dělníci jsou potenciálně vystaveni účinkům při manipulaci nebo míchání doplňkové látky. Musí být dodány doplňující informace o způsobu zacházení s látkami. Tyto informace musí obsahovat posouzení rizika pro pracovníky.

Zkušenost získaná ve výrobní jednotce často představuje důležitý zdroj informací pro posouzení rizik pro pracovníky, která vyplývají z toho, že pracovníci jsou vystaveni účinkům doplňkové látky ze vzduchu a dotykem. Látky, jimž je zapotřebí věnovat mimořádnou pozornost, jsou doplňkové látky, krmiva zpracovaná s doplňkovými látkami a/nebo výkaly zvířat ve formě suchého prášku nebo ze kterých může suchý prášek vzniknout, a doplňkové látky pro krmiva, které mohou mít alergický potenciál.

4.4.1 *Hodnocení toxikologického rizika pro bezpečnost pracovníků*

4.4.1.1 *Účinky na dýchací ústrojí*

Musí být doloženo, že hladiny prachu ve vzduchu nepředstavují riziko pro zdraví pracovníků. Proto je v případě potřeby nezbytné doložit: inhalační testy na laboratorních zvířatech, uveřejněné epidemiologické údaje a/nebo vlastní údaje žadatele o jeho výrobním zařízení a/nebo testy dráždivosti a testy na citlivost dýchacího ústrojí.

4.4.1.2 *Účinky na oči a pokožku*

Pokud jsou k dispozici, musí být předloženy přímé důkazy o tom, že nejsou známy případy dráždivosti a/nebo senzibilizace u lidí. Tyto důkazy musí být doplněny výsledky validovaných testů na zvířatech týkajících se dráždivosti pokožky a očí a citlivosti způsobené použitím příslušné doplňkové látky.

4.4.1.3 *Systémová toxicita*

Pro posouzení ostatních aspektů bezpečnosti pracovníků musí být použity údaje, které vznikly splněním požadavků na bezpečnost (včetně testů toxicity opakovaných dávek, mutagenicity, karcinogenicity a reprodukčních testů). Při tom je nutno připomenout, že kontaminace pokožky a/nebo vdechnutí doplňkové látky jsou nejčastější cesty expozice, již jsou pracovníci vystaveni.

4.4.2 *Posouzení expozice*

Musí být předloženy informace o tom, zda používání doplňkové látky je schopno vyvolat vznik expozice všemi cestami – vdechnutím, dotykem nebo požitím. Tyto informace musí zahrnovat kvantitativní vyhodnocení, pokud existuje, které by se mělo týkat charakteristické koncentrace ve vzduchu, kontaminace kůže nebo požití. Pokud kvantitativní údaje nejsou k dispozici, musí být předložen dostatek informací pro adekvátní posouzení expozice.

4.4.3 *Opatření ke kontrole expozice*

Za použití informací z hodnocení výsledků toxikologie a expozice musí být vypracován závěr o rizicích pro zdraví uživatelů (systémová toxicita, dráždivost nebo citlivost), pokud jsou uplatňována opatření ke kontrole expozice přiměřená těmto podmínkám. Pokud je riziko nepřijatelné, musí být přijata bezpečnostní opatření ke kontrole expozice nebo k jejímu vyloučení. Za přednostní řešení se považuje přepracování produktu nebo změna výrobních postupů, užití a/nebo dispozic doplňkové látky. Použití osobních ochranných prostředků musí být až posledním krokem k ochraně před jakýmkoliv přetrvávajícím rizikem poté, kdy už byla zavedena kontrolní opatření.

4.5 Posouzení rizika pro životní prostředí

Zohlednění dopadu doplňkových látek v krmivech na životní prostředí je důležité z toho důvodu, že tyto doplňkové látky se podávají obvykle po dlouhou dobu (dokonce i po celý život), mohou jím být dotčeny velké skupiny zvířat a mnohé doplňkové látky se málo vstřebávají a proto jsou z velké míry vylučovány v nezměněném stavu. V určitých případech však může být nutnost posouzení dopadu na životní prostředí omezena. Není namístě stanovovat přísná pravidla v těchto obecných hlavních zásadách. Pro snadnější určování dopadu doplňkové látky na životní prostředí musí být zvolena metoda postupných kroků (viz strom rozhodnutí), pokud je možné v první fázi jasně identifikovat doplňkové látky, které nevyžadují doplňující testy. U ostatních doplňkových látek se požaduje druhá fáze zkoušek (fáze II A), aby se získaly doplňující informace, na jejichž základě se může ukázat, že bude nutné provést další zkoušky (fáze II B). Je-li tomu tak, musí být zkoušky prováděny v souladu se směrnicí 67/548/EHS.

4.5.1 Posuzování - fáze I

Účelem posuzování ve fázi I. je určit na základě údajů dříve shromážděných pro jiné účely, zda doplňková látka nebo její metabolity mohou nebo nemohou mít významný dopad na životní prostředí.

K fázi II se nemusí přistupovat, pokud je splněno jedno ze dvou následujících kritérií:

- a) chemická povaha a biologický vliv doplňkové látky i její užití ukazují, že dopad bude zanedbatelný: to znamená, když doplňková látka a/nebo její hlavní metabolit(y) (více než 20 % všech reziduí v exkretech) jsou:
 - fyziologické/přírodní látky (například vitamíny nebo minerály), které nezmění koncentraci v životním prostředí, pokud zde není zřejmý znepokojující důvod (například měď),
 - doplňkové látky určené pro domácí zvířata (s výjimkou koní);
- b) nejhorší předpokládaná koncentrace v životním prostředí (PKŽP) je natolik nízká, aby musela být brána v úvahu.

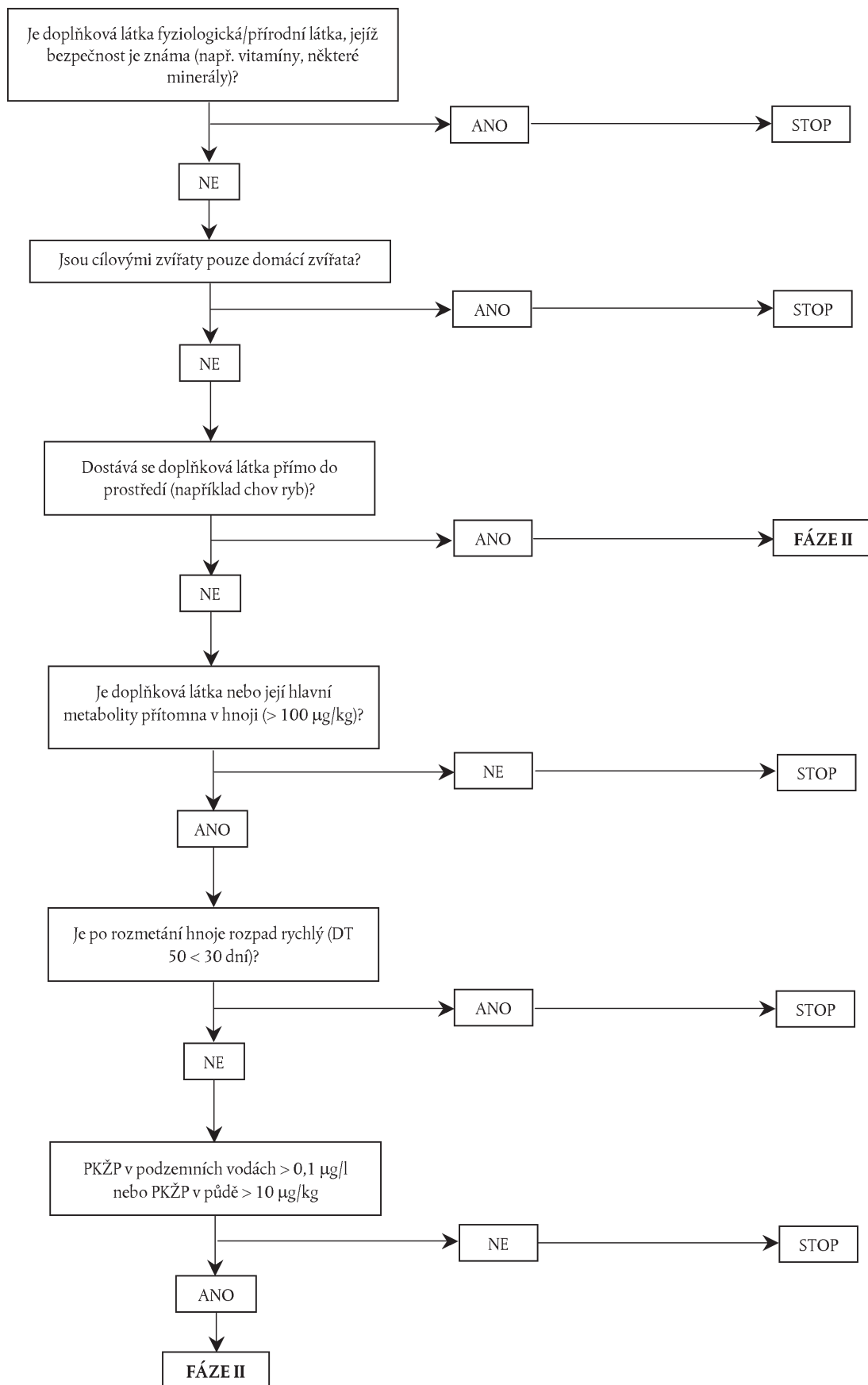
Nejhorší PKŽP pro půdu by měla být stanovena z hnoje, který byl zakládán v době maximální exkrece hlavních složek rezidua (doplňkové látky a/nebo jejích hlavních metabolitů), a byl rozmetán po půdě. PKŽP musí být vyhodnocena pro každou hlavní složku rezidua v hnoji a pro každý příslušný oddíl. U pozemního oddílu se nepožaduje žádné další posuzování, pokud PKŽP nepřekračuje 100 µg/kg pro sumu hlavních složek reziduí v hnoji nebo pokud jsou tyto hlavní složky v hnoji rychle rozloženy (poločas rozpadu DT 50 < 30 dní) (v případě, že jsou tyto údaje k dispozici) na přírodní složky nebo na koncentrace nižší než 100 µg/kg anebo jestliže je PKŽP v půdě (v hloubce 5 cm) nižší než 10 µg/kg.

Nejhorší PKŽP pro vodu může být stanovena buď přímým vhozením krmiva nebo výkalů obsahujících doplňkovou látku a její metabolity do vodních nádrží nebo z průsaku látek obsažených ve výkalech nebo v půdě do podzemních vod. Je-li PKŽP z hlediska kontaminace vodních nádrží nebo podzemních vod spolehlivě určena jako nižší než 0,1 µg na litr, pak posuzování dopadu doplňkové látky na vodní prostředí podle fáze II A není nutné.

Fáze II posuzování dopadu se bude obvykle požadovat, pokud žadatel není schopen prokázat, že navrhovaná doplňková látka spadá do některé z vyňatých skupin nebo pokud je doplňková látka přímo uvolněna do prostředí (například v akvakultuře).

RIZIKO DOPLŇKOVÝCH LÁTEK V KRMIVECH PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Strom rozhodování fáze I



4.5.2 Posuzování - fáze II

Fáze II obsahuje dvě části: fázi II A a fázi II B.

Musí být posouzena možnost bioakumulace doplňkové látky a/nebo jejích hlavních metabolitů a její vliv na předpokládanou míru bezpečnosti. Bioakumulace se nepovažuje za potenciálně významnou, pokud je například Kow (koeficient rozdělení) menší než 3. Příslušné zkoušky ve fázi II B budou v zásadě nutné, pokud není možné tuto míru bezpečnosti stanovit.

4.5.2.1 Fáze II A

Účelem posuzování ve fázi II A je určit riziko pro životní prostředí tím, že:

- se zpřesní výpočet předpokládané koncentrace v životním prostředí,
- se určí poměr mezi expozicí, hladinami doplňkové látky a/nebo hlavních metabolitů a krátkodobými nežádoucími účinky na odpovídající zástupné živočišné nebo rostlinné druhy v dotyčném prostředí,
- se tyto výsledky užijí pro určení hodnoty předpokládané koncentrace bez účinku (PKBÚ).

Pro určení rizika se doporučuje následující postup:

- a) Pokud výpočet PKŽP nebyl proveden ve fázi I, musí být vypočítána podrobněji pro každé dané prostředí. Při určování PKŽP se musí brát v úvahu:
- koncentrace doplňkové látky a/nebo jejích hlavních metabolitů v hnoji následně po podání doplňkové látky zvířatům v navrhované dávce. Tento výpočet musí brát v úvahu objemy exkretů a míru dávkování,
 - potenciální rozředění vyloučené doplňkové látky vázané na materiál při obvyklém ošetření a uložení hnoje před jeho rozmetáním do půdy,
 - adsorpce doplňkové látky a jejích metabolitů na půdu a desorpce, přetrvávání reziduí v půdě (DT_{50} a DT_{90}); sediment v případě akvakultury,
 - jiné faktory, jako například fotolýza, hydrolýza, vypařování, rozklad v půdě nebo v systémech vodního sedimentu, rozředění při orbě atd.

Pro posuzování rizika ve fázi II A musí být použita nejvyšší hodnota PKŽP získaná z těchto výpočtů pro každé dané prostředí.

Pokud se předpokládá zvýšené přetrvávání v půdě ($DT_{90} > \text{jeden rok}$) při koncentracích vyšších než 10 g/kg půdy za ustáleného stavu, může být nutné posouzení ve fázi II B.

- b) Následně musí být určeny hladiny, které mají krátkodobé nežádoucí účinky pro různé trofické hladiny v daném životním prostředí (půda, voda). Tyto testy musí být v souladu s hlavními zásadami OECD18 nebo s podobnými osvědčenými zásadami. Žádoucí testy pro suchozemské prostředí zahrnují: toxicitu pro dešťovky (letální dávka 50 %, LD_{50}), fytotoxicitu (účinná koncentrace 50 %, UK_{50}) pro suchozemské rostliny, účinky na půdní mikroorganismy (například: UK_{50} pro účinky na metanogenezi a vazbu dusíku). Pro vodní prostředí: ryby, studie LD_{50} za 96 hodin; *Daphnia magna*, studie UK_{50} za 48 hodin; řasy, studie LD_{50} a studie toxicity pro sedimentační organismy.
- c) Musí být určena hodnota PKBÚ pro každé dané prostředí. Získá se tak, že se vezme nejnižší hodnota (tj. výsledek u nejcitlivějšího druhu) zjištěná u nežádoucího účinku při výše uvedených testech na ekotoxicitu a vydělí se bezpečnostním faktorem minimálně 100, v závislosti na ukazateli a počtu použitých testovaných druhů.
- d) Vypočítané hodnoty PKŽP a PKBÚ se musí porovnat. Přijatelný poměr mezi PKŽP a PKBÚ bude záviset na povaze výsledku testu použitého pro určení PKBÚ. Běžně se bude pohybovat v rozmezí mezi 1 a 0,1. Pokud budou získány výrazně nižší poměry, je málo pravděpodobné, že budou nutné další ekotoxikologické testy, kromě případu, že se předpokládá bioakumulace. Naopak vyšší poměry budou vyžadovat určité testy ve fázi II B.

4.5.2.2 Fáze II B (podrobnější toxikologické zkoušky)

U doplňkových látek, u nichž po posouzení ve fázi II A přetrvávají pochybnosti o jejich vlivu na životní prostředí, je nutné provést podrobnější zkoušky o jejich účincích na ty biologické druhy v daném(ých) prostředí(ch), u kterých zkoušky ve fázi II A naznačovaly možné problémy. V tomto případě se požadují další testy, kterými se na vhodných živočišných, rostlinných a mikrobiálních druzích určí chronické a specifitější účinky. Je možné, že při posuzování ve fázi II A byla PKŽP nadhodnocena. Aby se tato skutečnost prokázala, může být nezbytné provést měření koncentrací v prostředí a persistence doplňkové látky a/nebo jejích hlavních metabolitů v provozních podmínkách.

Vhodné doplňující testy na ekotoxicitu jsou popsány v řadě publikací, zejména v hlavních zásadách OECD. Může se stát, že bude nutné vzít v úvahu tři druhy prostředí, a to zvířata, rostliny a mikroorganismy. Požaduje se pečlivý výběr těchto testů, aby bylo zajištěno, že jsou vhodné pro situaci, v níž může být doplňková látka a/nebo její hlavní metabolity uvolněna a rozptýlena do prostředí.

Posouzení dopadu na suchozemské prostředí může zahrnovat:

- subletální zkoušku účinků na dešťovky, další zkoušky vlivu na půdní mikroflóru, testy fytotoxicity na škálu rostlinných druhů důležitých z ekonomického hlediska, testy zaměřené na bezobratlé živočichy na pastvinách, včetně hmyzu a volně žijících ptáků,
- Poznámka: samostatné hodnocení toxicity u savců nemusí být nutné, pokud je uplatněno v rámci testování toxicity u savců pro určení ADI.

Posouzení dopadu na vodní prostředí může zahrnovat:

- testování chronické toxicity na nejcitlivějších vodních organismech určených ve fázi II A, jako například testy v prvních stádiích života ryb, reprodukční test u dafnií, 72 hodinové testy na řasách a bioakumulační zkoušku,
- pokud není možné stanovit přiměřenou míru bezpečnosti mezi hodnotami PKŽP a PKBÚ, musí být stanovena účinná omezující opatření, která zmírní dopad na životní prostředí.

5. Kapitola V: Vzor monografie

5.1 Identita doplňkové látky

5.1.1 Navrhovaný(é) obchodní název (názvy).

5.1.2 Typ doplňkové látky s ohledem na její hlavního funkce. Jakékoliv jiné užití aktivní látky musí být upřesněno.

5.1.3 Kvalitativní a kvantitativní složení (aktivní látka, jiné komponenty, nečistoty, variabilita jednotlivých šarží). Je-li aktivní látka směsí aktivních složek jednotlivě chemicky definovatelných, musí být každá z nich popsána odděleně s uvedením jejich poměru ve směsi.

5.1.4 Fyzikální vlastnosti, rozdělení podle velikosti částic, forma částic, hustota, objemová hustota; u kapalin: viskozita, povrchové napětí.

5.1.5 Výrobní proces, včetně zvláštních výrobních postupů.

5.2 Specifikace aktivní látky

5.2.1 Druhový název, chemické označení podle nomenklatury IUPAC, další mezinárodní druhové názvy a zkratky. Číslo CAS (Chemical Abstract Service Number).

5.2.2 Strukturální vzorec, empirický vzorec a molekulová hmotnost. Kvalitativní a kvantitativní složení hlavních komponentů, mikrobiální původ (název a místo sbírky kultury, kde je kmen uložen), je-li aktivní látka produktem fermentace.

5.2.3 Čistota

Kvalitativní a kvantitativní složení aktivních látek a případných doprovodných chemických nečistot a toxických látek, potvrzení neexistence tvorby organismů.

5.2.4 Důležité vlastnosti

Fyzikální vlastnosti chemicky definovaných látek: konstanta rozkladu, pKa, elektrostatické vlastnosti, bod tání, bod varu, hustota, tlak par, rozpustnost ve vodě a v organických rozpouštědlech, Kow a Koc, hmotové a absorpční spektrum, údaje NMR, případné izomery a jakékoliv jiné důležité fyzikální vlastnosti.

5.3 *Fyzikálně-chemické, technologické a biologické vlastnosti doplňkové látky*

5.3.1 Stabilita doplňkové látky při působení podmínek vnějšího prostředí jako je světlo, teplota, pH, vlhkost a kyslík. Navrhovaná doba skladování.

5.3.2 Stabilita při výrobě premixů a krmiv, zejména stabilita za předpokládaných podmínek výroby (horko, vlhkost, tlak/střih, doba). Případné odvozené produkty nebo produkty rozkladu.

5.3.3 Stabilita během skladování premixů a krmiv vyrobených za definovaných podmínek. Navrhovaná doba skladování.

5.3.4 Jiné důležité fyzikálně-chemické, technologické nebo biologické vlastnosti, zejména schopnost se za příznivých podmínek rozptýlit a vytvářet a zachovávat homogenní směsi v premixech a krmivech, protiprašné a antistatické vlastnosti, rozpustnost v kapalinách.

5.4 *Metody kontroly*

5.4.1 Popis metod použitých pro určení kritérií uvedených v bodech 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 a 2.3.4.

5.4.2 Popis kvalitativních a kvantitativních analytických metod pro stanovení markeru reziduí aktivní látky v tkáních cílových zvířat a v živočišných produktech.

5.4.3 Pokud byly uvedené metody zveřejněny, stačí uvést odkazy na příslušnou literaturu a připojit příslušné zvláštní otisky.

5.4.4 Informace o optimálních skladovacích podmínkách pro referenční standardy.

5.5 *Biologické vlastnosti doplňkové látky*

5.5.1 Údaje o profylaktických účincích kokcidiostatik a jiných léčebných látek (například nemocnost, úmrtnost, počet oocyst a výskyt poškození).

5.5.2 U zootechnických doplňkových látkách jiných než jsou uvedeny v bodě 5.5.1 údaje o účincích na příjem krmiva, tělesnou hmotnost, produkční účinnost, jakost a výtěžnost produktů a jakýkoliv jiný ukazatel příznivý pro zvíře, životní prostředí, výrobce nebo spotřebitele.

5.5.3 U technologických doplňkových látek se uvedou odpovídající technologické účinky.

5.5.4 Nežádoucí účinky, kontraindikace nebo varovná upozornění (cílové zvíře, spotřebitel, životní prostředí), včetně vzájemného biologického působení, a jejich odůvodnění. Jakákoliv přijatelná denní dávka (ADI) nebo maximální limity reziduí (MLR) stanovené pro jiná použití aktivní látky musejí být specifikovány.

5.6 Údaje o kvalitativních a kvantitativních reziduích v cílových tkáních případně zjištěných v produktech živočišného původu za podmínek předpokládaného užití doplňkové látky

5.7 Přijatelná denní dávka (ADI), stanovené maximální limity reziduí (MLR) a ochranná lhůta musí být v případě potřeby uvedeny.

5.8 *Jiné vlastnosti důležité pro identifikaci doplňkové látky*

5.9 *Podmínky užití*

5.10 *Datum*

6. **Kapitola VI: Vzor technické specifikace**

1. *Identita doplňkové látky*

1.1 Typ doplňkové látky

1.2 Fyzikální vlastnosti

1.3 Kvalitativní a kvantitativní složení

1.4 Metoda analýzy doplňkové látky a reziduí

1.5 Registrační číslo Společenství (číslo ES)

1.6 Balení

2. *Specifikace aktivní látky*

2.1 Druhový název, chemické označení, číslo CAS

— Druhový název

— Chemické označení (IUPAC)

— Číslo CAS

2.2 Empirický vzorec

3. *Fyzikálně-chemické, technologické a biologické vlastnosti doplňkové látky*

3.1 Stabilita doplňkové látky

3.2 Stabilita během přípravy premixů a krmiv

3.3 Stabilita během skladování premixů a krmiv

3.4 Jiné vlastnosti

4. *Podmínky užití*

4.1 Druh nebo kategorie zvířat, maximální stáří, je-li stanoveno

4.2 Minimální a maximální obsah v krmivech

4.3 Kontraindikace, vzájemné působení

4.4 Varovná upozornění

5. *Osoba odpovědná za uvedení do oběhu*

5.1 Jméno

5.2 Adresa

5.3 Registrační číslo

6. Výrobce

6.1 Jméno

6.2 Adresa

6.3 Schválené nebo registrační číslo přidělené provozovně nebo dodavateli

7. Datum

7. **Kapitola VII: Prodloužení povolení doplňkové látky, které je vázáno na osobu odpovědnou za její uvedení do oběhu**

1. *Obecně*

Musí být zpracována aktualizovaná dokumentace a monografie v souladu s nejnovějšími hlavními zásadami a předložen seznam uvádějící všechny variace každého typu, které se vyskytly od udělení povolení pro uvedení do oběhu nebo od jeho posledního prodloužení.

Musí být potvrzeno, že monografie a dokumentace o bezpečnosti byly upraveny tak, aby zahrnovaly všechny nové informace týkající se doplňkové látky nebo ty, které jsou požadovány v důsledku změny těchto hlavních zásad.

Musí být rovněž dodány informace o stavu povolení ve světě a o objemu prodeje.

2. *Identita aktivní látky a doplňkové látky*

Musí být předložen důkaz, že doplňková látka nebyla změněna nebo upravena ve složení, čistotě nebo aktivitě ve srovnání povolenou doplňkovou látkou. Jakákoliv změna výrobního procesu musí být oznámena.

3. *Účinnost*

Musí být předložen důkaz, že doplňková látka si uchovává požadovanou účinnost v podmínkách běžných pro živočišnou výrobu v Evropské unii při podání žádosti o prodloužení povolení. Tyto informace musí zahrnovat popis obecně získané zkušenosti s užitím doplňkové látky a prováděný monitoring.

4. *Mikrobiologie*

Zvláštní pozornost musí být věnována případnému vývoji rezistence na antimikrobiální látky při dlouhodobém užívání v praxi. Testy se musí provádět v provozních podmínkách v hospodářstvích, kde se doplňková látka užívala pravidelně během co možná nejdélejší doby. Jako testované organismy musí být zvoleny běžné střevní bakterie a výběr musí zahrnovat příslušné endogenní a exogenní grampozitivní i gramnegativní organismy.

Pokud testy naznačují změnu profilu rezistence v porovnání s počátečním stavem, musí být na rezistentních bakteriích testována křížová rezistence vůči odpovídajícím antibiotikům užívaným při léčení infekčních nemocí u člověka i u zvířat. Nejdůležitější jsou antibiotika patřící do stejné skupiny jako doplňková látka, avšak test musí zahrnovat i další skupiny antibiotik.

Výsledky příslušných monitorovacích programů musí být uvedeny.

5. *Bezpečnost*

Musí být předložen důkaz, že za současného stavu znalostí zůstává doplňková látka bezpečná pro cílové druhy, spotřebitele, osoby s ní zacházející a životní prostředí za povolených podmínek užití. Musí být předložena aktualizovaná dokumentace o bezpečnosti za období od udělení povolení k uvedení doplňkové látky do oběhu nebo od posledního prodloužení povolení, která obsahuje následující informace:

- zprávy o nežádoucích účincích, včetně nahodilých jevů (dosud neznámé účinky, závažné účinky všeho druhu, zvýšený výskyt známých účinků), u cílových zvířat, osob s látkou zacházejících a životního prostředí. Zpráva o nežádoucím účinku musí uvádět povahu účinku, počet ovlivněných osob/zvířat, výsledek, podmínky užití, posouzení příčin,
- zprávy o dosud neznámých interakcích a křížových kontaminacích,
- údaje z monitorování reziduí, je-li to nutné,
- jakékoliv další informace týkající se bezpečnosti doplňkové látky.

Pokud nejsou dodány žádné další informace o některém z těchto faktorů, musí to být přesně odůvodněno.

8. **Kapitola VIII: Nový žadatel opírající svou žádost o první povolení doplňkové látky, které je vázáno na osobu odpovědnou za její uvedení do oběhu**

Vzhledem k tomu, že hodnocení údajů předložených pro prvotní povolení může být považováno za spolehlivé, musí dokumentace vypracovaná pro účely žádosti na základě čl. 9c odst. 3 splňovat pouze níže uvedené náležitosti.

Pro tyto účely lze doplňkovou látku považovat za identickou, pokud kvalitativní a kvantitativní složení a čistota aktivních i neaktivních složek jsou v zásadě totožné a pokud je podobná jejich příprava a podmínky užití.

U těchto produktů obvykle nebude nezbytné opakovat zkoušky účinnosti, farmakologické a toxikologické zkoušky a je možné podat zkrácenou formu žádosti. Tato žádost musí obsahovat zprávy odborníků.

- Musí být předložena celá kapitola II a monografie.
- Předložené údaje prokazují, že uvedené fyzikální a chemické vlastnosti doplňkové látky se zásadně shodují s vlastnostmi známého produktu.
- Musí být potvrzeno, že od udělení povolení k uvedení originální doplňkové látky do oběhu se v důsledku nových vědeckých poznatků obsažených v dostupné literatuře týkající se doplňkové látky nezměnilo původní hodnocení její účinnosti.
- Zvláštní pozornost musí být věnována případnému vývoji rezistence na antimikrobiální látky při dlouhodobém užívání aktivní látky v praxi. Testy se musí provádět v provozních podmínkách v hospodářstvích, kde se aktivní látka užívala pravidelně během co možná nejdélsí doby. Jako testované organismy musí být zvoleny běžné střevní bakterie a výběr musí zahrnovat příslušné endogenní a exogenní grampozitivní i gramnegativní organismy.
- Pokud testy naznačují změnu profilu rezistence v porovnání s počátečním stavem, musí být na rezistentních bakteriích testována křížová rezistence vůči odpovídajícím antibiotikům užívaným při léčení infekčních nemocí u člověka i u zvířat. Nejdůležitější jsou antibiotika patřící do stejné skupiny jako doplňková látka, avšak test musí zahrnovat i další skupiny antibiotik.
- Musí být předložen důkaz, že za současného stavu vědeckých znalostí uvedených v dostupné literatuře zůstává doplňková látka za povolených podmínek užití i nadále bezpečná pro cílové druhy, spotřebitele, osoby s ní zacházející a životní prostředí.
- Ochranná lhůta musí být stanovena v souladu s maximálním limitem reziduí (MLR).

ČÁST II
MIKROORGANISMY A ENZYMY ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hlavní zásady OECD pro testování chemikálií.