

31987L0153

1987.3.7.

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK HIVATALOS LAPJA

L 64/19

A TANÁCS IRÁNYELVE

(1987. február 16.)

a takarmányokban lévő adalékanyagok értékelésére vonatkozó iránymutatások meghatározásáról

(87/153/EGK)

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK TANÁCSA,

tekintettel az Európai Gazdasági Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel a legutóbb a 86/525/EGK bizottsági irányelvvel ⁽¹⁾ módosított, a takarmány-adalékanyagokról szóló, 1970. november 23-i 70/524/EGK tanácsi irányelvre ⁽²⁾ és különösen annak 9. cikkére,

tekintettel a Bizottság javaslatára,

mivel a 70/524/EGK irányelv úgy rendelkezik, hogy az adalékanyagok vizsgálatát a tagállamok és a Bizottság számára hivatalosan továbbított dokumentáció alapján kell elvégezni;

mivel az említett dokumentációknak lehetővé kell tenniük annak igazolását, hogy az adalékanyagok, javasolt használatuk tekintetében, megfelelnek az irányelvben meghatározott, az adalékanyagoknak az irányelv mellékletébe történő felvételére vonatkozó általános elveknek;

mivel szükségesnek találtatott, hogy a dokumentációkat a tudományos adatokat meghatározó közös iránymutatásokkal összhangban állítsák össze, lehetővé téve így az érintett termékek azonosítását és jellemzését, valamint elsősorban a hatékonyságát és az emberre, az állatokra és a környezetre nézve ártalmas mivoltuk értékelése céljából szükséges vizsgálatok elvégzését;

mivel az említett iránymutatások elsősorban általános útmutatóként szolgálnak; mivel, az adalékanyag jellegétől vagy felhasználási feltételeitől függően, a tulajdonságainak vagy hatásainak értékeléséhez szükséges vizsgálatok terjedelme változó lehet;

mivel a takarmányokban felhasználni szándékozott adalékanyagok kifejlesztése során elengedhetetlen a helyes laboratóriumi gyakorlat elveinek alkalmazása annak biztosítása érdekében,

hogy a laboratóriumi vizsgálatok eredményei egyértelműek legyenek; mivel a laboratóriumi állatok kísérleti vagy egyéb tudományos célból történő használatát is magában foglaló eljárások alkalmazását a minimumra kell szorítani;

mivel az iránymutatásokat a jelenlegi tudományos és szakmai ismeretek alapján fogalmazták meg és ezek szükség esetén e terület fejlődéséhez igazíthatók,

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET:

1. cikk

A tagállamok előírják, hogy azokat a dokumentációkat, amelyeket egy új adalékanyagnak vagy egy adalékanyag új felhasználásának a 70/524/EGK irányelv mellékleteibe történő felvételére irányuló kérelemhez csatolni kell, ennek az irányelvnek a mellékletében meghatározott iránymutatásokkal összhangban kell összeállítani.

2. cikk

Ezen irányelv nem érinti a következő rendelkezéseket:

- a) a vegyipari termékek értékelésére vonatkozó adatok kölcsönös elfogadása céljaira szolgáló helyes laboratóriumi gyakorlat; és
- b) a kísérleti vagy egyéb tudományos célra használt állatok védelme.

3. cikk

A tagállamok legkésőbb 1987. december 31-ig hatályba léptetik azokat a törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezéseket, amelyek szükségesek ahhoz, hogy ennek az irányelvnek megfeleljenek. Erről haladéktalanul tájékoztatják a Bizottságot.

⁽¹⁾ HL L 310., 1986.11.5., 19. o.

⁽²⁾ HL L 270., 1970.12.14., 1. o.

4. cikk

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 1987. február 16-án.

a Tanács részéről

az elnök

L. TINDEMANS

MELLÉKLET

IRÁNYMUTATÁSOK A TAKARMÁNY-ADALÉKANYAGOK ÉRTÉKELÉSÉHEZ

ÁLTALÁNOS SZEMPONTOK

Ezek az iránymutatások útmutatóként szolgálnak a takarmány-adalékanyagként való engedélyezésre benyújtott anyagokra és készítményekre vonatkozó dokumentációk kidolgozásához. Ezeknek a dokumentációknak lehetővé kell tenniük az adalékanyagoknak a jelenlegi ismereteken alapuló értékelését, illetve az engedélyezésükre megállapított alapvető elveknek való megfelelésük biztosítását, amely elvek a takarmány-adalékanyagokról szóló, 1970. november 23-i 70/524/EGK tanácsi irányelv⁽¹⁾ 7. cikke (2) bekezdésében foglalt rendelkezések tárgyát képezik.

Az ezekben az iránymutatásokban körvonalazott összes vizsgálat megkövetelhető, és szükség esetén kiegészítő információk is kérhetők. Általános szabályként meg kell követelni az adalékanyag azonosítását, felhasználási feltételeit, fizikokémiai tulajdonságait, meghatározási módszereit és hatékonyságát, illetve metabolizációját, a célfajokra gyakorolt biológiai és toxikológiai hatásait megállapító vizsgálatokat. Az adalékanyag emberi egészségre vagy a környezetre való ártalmasságának felbecsléséhez szükséges vizsgálatok alapvetően az adalékanyag jellegétől, illetve felhasználásának feltételeitől függenek. Erre vonatkozóan nincs szigorú szabályozás.

Nem mindig szükséges a kizárólag kedvtelésből tartott állatok tápjába szánt adalékanyagokon olyan kimerítő krónikus toxikusság-, mutagenecitás- és karcinogenecitás-vizsgálatokat végezni, mint amilyeneket azoknak a haszonállatoknak a takarmányozására szánt adalékanyagok esetében követelnek meg, melyekből emberi fogyasztásra szánt termékek készülnek. A krónikus toxikusság meghatározására két célfajon, vagy egy célfajon és patkányokon egy éven keresztül végzett vizsgálatok általában elegendőek. A mutagenecitás- és karcinogenecitás-vizsgálatok általában mellőzhetők, feltéve hogy a kémiai összetétel, a gyakorlati tapasztalat vagy egyéb megfigyelések nem jelzik a változások valószínűségét. El lehet tekinteni a kedvtelésből tartott állatokban lévő maradékanyagok analizisétől is.

Az élelmiszer-termelő állatállomány takarmányában lévő adalékanyag metabolizációjának, maradékanyagainak és azok biológiai hozzáférhetőségének ismerete elengedhetetlen. Elsősorban lehetővé kell tenni, hogy a toxikológiai vizsgálatokat laboratóriumi állatokon végezzék, a fogyasztót érintő esetleges kockázatok megállapítása céljából. Ezt az értékelést nem lehet egyedül az adalékanyagok laboratóriumi állatokra gyakorolt közvetlen hatásainak meghatározására szorítkozó adatokra alapozni. Ez ugyanis nem nyújt külön információt az adalékanyaggal takarmányozni kívánt állatfajban végbemenő metabolizációból származó maradékanyagok tényleges hatásairól.

Minden adalékanyagnak, vagy egy adalékanyag új felhasználásának engedélyezési kérelmét dokumentációval kell alátámasztani, amely az iránymutatásokban javasolt sorrendben és számozással készült részletes jelentéseket tartalmaz. Az ezekben az iránymutatásokban előírt bármely adatnak a dokumentációból történő kihagyását meg kell indokolni. A hivatkozott kiadványokat csatolni kell. A kísérletekről szóló jelentéseknek tartalmazniuk kell a kísérlet tervét és hivatkozási számát, a vizsgálatok részletes leírását, az eredményeket és azok analizisét, továbbá a vizsgálatért felelős személy nevét, címét és aláírását. A jelentésekhez csatolni kell a helyes laboratóriumi gyakorlatért felelős személynek a laboratóriumi gyakorlat betartását igazoló nyilatkozatát.

A fiziko-kémiai, toxikológiai és ökotoxikológiai tulajdonságok meghatározását a veszélyes anyagok osztályozására, csomagolására és címkézésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 67/548/EGK tanácsi irányelvnek⁽²⁾ a műszaki fejlődés következtében történő hatodik kiigazításáról szóló, 1984. április 25-i

84/449/EGK bizottsági irányelv által meghatározott módszerekkel, vagy tudományos testületek által nemzetközileg elismert módszerekkel összhangban kell elvégezni. Egyéb módszerek használatát indokolni kell.

Minden dokumentációnak megfelelő összegzést kell tartalmaznia. Az antibiotikumokra, kokcidiosztatikumokra és egyéb gyógyászati anyagokra, valamint a növekedésserkentőkre vonatkozó dokumentációkhoz csatolni kell az V. szakaszban elrendelt modell szerint elkészített monográfiát, amely lehetővé teszi az érintett adalékanyagnak a 70/524/EGK irányelv 8. cikke (1) bekezdése szerint történő azonosítását és jellemzését.

Ezen iránymutatások alkalmazásában az „adalékanyag” kifejezés hatóanyagokat, vagy hatóanyagokat tartalmazó készítményeket jelent abban az állapotukban, ahogy előkeverékekhez és takarmányokhoz adják őket.

Az a tagállam, amely dokumentációt nyújtott be a Bizottságnak, ésszerű határidőn belül jelentést tesz a Bizottságnak minden, az előállítási folyamatot, az adalékanyag összetételét, alkalmazási területét vagy felhasználási feltételeit érintő módosításról. Mindez szükségessé teheti az új elbírálásra alkalmas dokumentáció betérjesztését. Ezek a követelmények különösen szükségesek a módosított genetikai állományú, vagy természetes mutánsból keletkezett mikroorganizmusokból származó termékek esetében.

⁽¹⁾ HL L 270., 1970.12.14., 1. o. és

HL L 319., 1984.12.8., 13. o.

⁽²⁾ HL L 251., 1984.9.19., 1. o.

TARTALOM

I. SZAKASZ:	A dokumentáció adatainak összegzése
II. SZAKASZ:	Az adalékanyag azonosítása, jellemzése és felhasználási feltételei Ellenőrzési módszerek
III. SZAKASZ:	Az adalékanyag hatékonyságára vonatkozó vizsgálatok
	1. A takarmány tulajdonságainak javítására vonatkozó vizsgálatok
	2. Az adalékanyagok állati termékekre gyakorolt hatásaira vonatkozó vizsgálatok
	3. Az állati termékek minőségi vizsgálata
IV. SZAKASZ:	Az adalékanyag használatának biztonságára vonatkozó vizsgálatok
	1. A célfajok vizsgálatai
	1.1. Az adalékanyag toxikológiai vizsgálatai
	1.2. Az adalékanyag mikrobiológiai vizsgálatai
	1.3. A hatóanyag metabolizációjának és maradékanyagainak vizsgálata
	2. A kiválasztott maradékanyagok vizsgálata
	3. A laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatok
V. SZAKASZ:	A monográfia formája

I. SZAKASZ

A DOKUMENTÁCIÓ ADATAINAK ÖSSZEGZÉSE

II. SZAKASZ

AZ ADALÉKANYAG AZONOSÍTÁSA, JELLEMZÉSE ÉS FELHASZNÁLÁSI FELTÉTELEI

ELLENŐRZÉSI MÓDSZEREK

1. **Az adalékanyag azonosítása**

- 1.1. Javasolt kereskedelmi elnevezések.
- 1.2. Az adalékanyag típusa, fő funkciója szerint (pl. antibiotikum, kokcidiosztatikum, hisztomonosztatikum, tartósítószer stb.).
- 1.3. Halmazállapot, részecskeméret.
- 1.4. Minőségi és mennyiségi összetétel (hatóanyag, egyéb összetevők, szennyező anyagok).
- 1.5. Gyártási folyamat, mindenféle különleges feldolgozási eljárással együtt.

2. **A hatóanyagra vonatkozó részletes leírás**

- 2.1. Szokásos elnevezés, az IUPAC nevezéktan szerinti kémiai elnevezés, egyéb szokásos elnevezések és rövidítések. CAS-szám.
- 2.2. Tapasztalati és szerkezeti képlet és molekulatömeg. Ha a hatóanyag erjesztési termék, a fő alkotóelemek minőségi és mennyiségi összetétele.
- 2.3. Tisztasági fok. A szennyező anyagok minőségi és mennyiségi összetétele.
- 2.4. Elektrosztatikai tulajdonságok, olvadáspont, forráspont, bomlási hőmérséklet, sűrűség, gőznyomás, oldhatóság vízben és szerves oldószerekben, tömeg- és abszorpciók színek és minden egyéb idevágó fizikai tulajdonság.
- 2.5. Előállítási és tisztítási folyamatok. A tételek összetételének változásai a termelés folyamán.

Megjegyzés: Ha a hatóanyag kémiailag egyenként meghatározható aktív alkotóelemek keveréke, akkor a fő alkotóelemet külön kell feltüntetni, és a keverék arányait meg kell adni.

3. **Az adalékanyag fiziko-kémiai és technológiai tulajdonságai**

- 3.1. A légköri tényezőkkel szembeni expozíciókor mért stabilitás (fény, hő, nedvesség, oxigén stb.).
- 3.2. Előkeverékek és takarmányok készítése közbeni stabilitás, különös tekintettel a hővel, nyomással és nedvességgel szembeni stabilitásra. Lehetséges bomlástermékek.
- 3.3. Az előkeverékek és takarmányok tárolása alatti stabilitás (tárolási idő).
- 3.4. Egyéb kapcsolódó fiziko-kémiai és technológiai tulajdonságok, mint például homogén keverékek előállításának lehetősége az előkeverékekben és takarmányokban, porképző tulajdonságok.
- 3.5. Fiziko-kémiai kölcsönhatások (takarmányokkal, egyéb adalékanyagokkal vagy gyógyszerkészítményekkel szembeni összeegyeztethetlenség stb.).

4. **Az adalékanyag felhasználási feltételei**

- 4.1. Javasolt felhasználás a takarmányozásban (az állatfaj vagy kategória neve, a takarmány kategóriája, beviteli és megvonási időszak stb.).
- 4.2. Ellenjavallatok.
- 4.3. Javasolt koncentrációk az előkeverékekben és takarmányokban (a hatóanyag mennyisége az előkeverék súlyszázalékában kifejezve; takarmányok esetében mg/kg-ban megadva).
- 4.4. A hatóanyag vagy a készítmény egyéb ismert felhasználásai (élelmiszerekben, humán- vagy állatgyógyászatban, mezőgazdaságban stb.). Minden egyes felhasználáshoz meg kell adni a kereskedelmi elnevezéseket, javallatokat és ellenjavallatokat.
- 4.5. Szükség esetén, a kockázatmegelőző, valamint óvintézkedések az előállítás és kezelés folyamán.

5. **Ellenőrzési módszerek**

- 5.1. Az 1.4., 2.3., 2.4., 3.1., 3.2., 3.3., 3.4. és 4.3. pont alatt felsorolt kritériumok meghatározására használt módszerek leírása.
- 5.2. Az előkeverékekben és takarmányokban lévő adalékanyag rutinellenőrzésére használt minőségi és mennyiségi analitikai módszerek leírása.

- 5.3. Az állati termékekben lévő adalékanyagok maradékanyagainak meghatározására szolgáló minőségi és mennyiségi analitikai módszerek leírása.

Megjegyzés: A módszerek leírásához csatolni kell a százalékos visszanyerésre, a specifikusságra, az érzékenységre, a lehetséges interferenciákra, az észlelési határértékekre, a reprodukálhatóságra és az alkalmazott mintavételi módszerre vonatkozó információkat. Csatolni kell a készítmény és a hatóanyag referenciaszabványait is.

III. SZAKASZ

AZ ADALÉKANYAG HATÉKONYSÁGÁRA VONATKOZÓ VIZSGÁLATOK

1. A takarmány minőségjavulására vonatkozó vizsgálatok

Ezek a vizsgálatok azon technológiai adalékanyagokra vonatkoznak, amelyek az előkeverékek és takarmányok minőségét hivatottak javítani, illetve szavatossági idejüket meghosszabbítani, mint például az antioxidánsok, tartósítók, emulgeálók, kocsonyasítószeres stb.

Az adalékanyag hatékonyságát a tervezett felhasználási körülmények közötti megfelelő kritériumok segítségével, a negatív kontroll, illetve lehetőség szerint, ismert hatékonyságú technológiai adalékanyagokat tartalmazó, takarmányokkal való összehasonlítással kell bizonyítani.

Minden kísérlet esetében részletezni kell a vizsgált hatóanyagok, készítmények, előkeverékek és takarmányok pontos jellegét, a tételek hivatkozási számát, a hatóanyag koncentrációját az előkeverékekben és takarmányokban, a vizsgálati körülményeket (hőmérséklet, páratartalom stb.), valamint a vizsgálat időpontját és időtartamát, a kedvezőtlen, illetve a kísérlet során felmerült további negatív hatásokat.

2. Az adalékanyagok állati termékekre gyakorolt hatásaira vonatkozó vizsgálatok

Ezek a vizsgálatok az olyan, állati termékekre hatást gyakorló zootechnikai adalékanyagokra vonatkoznak, mint például az antibiotikumok, a növekedésserkentők, kokcidiosztatikumok és egyéb gyógyászati anyagok stb. Az alábbi vizsgálatokat minden célfajon negatív kontrollcsoportokkal, illetve lehetőség szerint, ismert hatékonyságú adalékanyagokat tartalmazó takarmányt fogyasztó csoportokkal összehasonlítva kell elvégezni.

- 2.1. Antibiotikumok és növekedésserkentők esetében tanulmányozni kell a táplálási hatékonyságra, az állat növekedésére és az állati termékek hozamára gyakorolt hatásokat. Az adag-hatás kapcsolat meghatározása.
- 2.2. Kokcidiosztatikumok és egyéb gyógyászati anyagok esetében, a fontossági hangsúly elsősorban a különleges hatások bizonyítékához és különösen a profilaktikus tulajdonságok (pl. morbiditás, oocisztaszámok, a gyengülés értékelése stb.) kapcsolódik. A táplálási hatékonyságra, az állat növekedésére, illetve az állati termékek forgalmazható mennyiségére és minőségére vonatkozó információkat csatolni kell.
- 2.3. Kísérleti körülmények:

Az elvégzett vizsgálatokat egyenként és részletesen kell leírni. A vizsgálatról készült feljegyzésnek lehetővé kell tennie a statisztikai analízist. Az alábbi adatokat kell megadni:

- 2.3.1. Az állatok faja, fajtája, kora és neme, azonosítási eljárás.
- 2.3.2. A teszt- és kontrollcsoportok száma, illetve az egyes csoportokat alkotó állatok száma. A mindkét nemből kiválasztott vizsgálati állatok száma meg kell, hogy feleljen a statisztikai követelményeknek.
- 2.3.3. A hatóanyag ellenőrző analízis útján meghatározott koncentrációja a takarmányokban. A tételek hivatkozási száma. A napi adag tápanyag-összetétele minőségi és mennyiségi mutatókban kifejezve.
- 2.3.4. A Közösség általános gyakorlatának megfelelő kísérleti helyszín, élettani és állat-egészségügyi körülmények, takarmányozási és tartási körülmények, minden egyes kísérlet esetén.
- 2.3.5. A kísérlet időpontja és pontos időtartama, az elvégzett vizsgálatok időpontja.
- 2.3.6. Káros és a kísérlet során felmerült további negatív hatások, illetve megjelenésük ideje.

3. Az állati termékek minőségvizsgálata

Az adalékanyagot tartalmazó takarmányokkal etetett állatokból készült fogyasztásra alkalmas termékek érzékszervi, élelmezési, higiéniai és technológiai tulajdonságaira irányuló vizsgálatok.

IV. SZAKASZ

AZ ADALÉKANYAG HASZNÁLATÁNAK BIZTONSÁGÁRA VONATKOZÓ VIZSGÁLATOK

Az ebben a részben vázolt vizsgálatok lehetővé teszik az alábbiak elbírálását:

- az adalékanyag célfajoknál történő használatának ártalmatlansága,
- a fogyasztót érintő kockázatok, ami az adalékanyag maradékanyagait tartalmazó táplálék elfogyasztásából ered,
- a belélegzésből vagy bőrkontaktusból eredő kockázatok azoknak a személyeknek az esetében, akik nagy valószínűséggel fizikai kapcsolatba kerülnek az adalékanyaggal eredeti állapotában, vagy előkeverékekbe és takarmányokba keverve,
- az adalékanyagból származó és az állatok által kiválasztott termékekből eredő környezetszennyezési kockázatok.

Az említett vizsgálatok elvégzése az adalékanyag jellegétől és a javasolt felhasználási feltételektől függően, egészben vagy részben kerülnek előírásra. A hatóanyag különböző célfajokban végbemenő metabolizációjának, illetve a szövet-maradékanyagok összetételének és biológiai hozzáférhetőségének ismerete elengedhetetlen a laboratóriumi állatokon, a fogyasztót érintő kockázatok megállapítása céljából végzendő vizsgálatok terjedelmének meghatározásához. Továbbá, az adalékanyagból származó kiválasztott maradékanyag összetételének, illetve fiziko-kémiai és biológiai tulajdonságainak ismerete elengedhetetlen a környezetszennyezés kockázatát felmérő vizsgálatok terjedelmének meghatározásához.

1. A célfajok vizsgálatai

1.1. Az adalékanyag toxikológiai vizsgálatai

Toleranciavizsgálatok. A biológiai, toxikológiai, makroszkopikus és szövettani hatások vizsgálata. A biztonsági faktor meghatározása (a javasolt maximális dózisszint és a kedvezőtlen hatásokat eredményező szint közötti határ). Elegendő lehet e faktor minimum- vagy megközelítő értékének megadása, amennyiben kimutatható, hogy a kedvezőtlen hatásokat eredményező szint messze meghaladja a javasolt maximális dózisszintet.

1.2. Az adalékanyag mikrobiológiai vizsgálata

1.2.1. Az adalékanyagnak a legalacsonyabb gátlási koncentráció (MIC) meghatározása által történő, különböző patogén és nem patogén, Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumfajokon végzett mikrobiológiai hatásspektrumának vizsgálata.

1.2.2. A terápiás antibiotikumokra való keresztrezisztencia vizsgálata olyan *in vitro* előállított mutánsok MIC-jének meghatározása által, melyek kromoszomális rezisztenciát mutatnak az adalékanyagra.

1.2.3. Vizsgálat annak megállapítására, hogy az adalékanyag képes-e a rezisztenciafaktorok kiválasztására. Ezeket a vizsgálatokat helyszíni körülmények között kell elvégezni azon az állatfajon, amelynek elsődlegesen szánták az adalékanyagot. Ebből kifolyólag meg kell határozni, hogy az esetlegesen talált R-faktorok hordoznak-e többszörös rezisztenciát és átadhatók-e.

1.2.4. Vizsgálatok annak meghatározására, hogy az adalékanyag hogyan hat a normál bélflórára, a béltraktus kolonizációjára és a patogén mikroorganizmusok kiválasztására.

1.2.5. Helyszíni vizsgálatok az adalékanyagra rezisztens baktériumok százalékos arányának meghatározására. Ezeket az adalékanyag használata előtt és közben, nagyobb időközökkel kell elvégezni (nyomon követés).

1.3. A hatóanyag metabolizációjának és maradékanyagainak vizsgálata ⁽¹⁾, ⁽²⁾

1.3.1. A metabolikus egyensúly vizsgálata: a hatóanyag eliminációjának aránya és terjedelme a vizeletben és az ürülékben, illetve lehetőség szerint a kilélegzett levegőben; a célfajokban lévő maradékanyagok.

1.3.2. A metabolizáció vizsgálata: abszorpció, eloszlás, biotranszformáció és eliminálódás. Ha lehetséges, az epe általi kiválasztás mértékének megbecslése, az enterohepatikus keringés megléte, a caecotrófia hatása.

1.3.3. A maradékanyagok analitikai vizsgálatai: a maradékanyagok minőségi és mennyiségi összetétele (hatóanyag, anyagszertermékek) az állat különböző szerveiben és szöveteiben és az állatból származó, fogyasztásra alkalmas termékekben, az anyagszere-egyensúly elérését követően, az adalékanyag felhasználásának gyakorlati körülményei között.

⁽¹⁾ Az 1.3.1., 1.3.2., 1.3.4. és 1.3.5. tételek alatt említett vizsgálatokat lehetőleg jelölt molekulákkal kell elvégezni. A jelölésnek erre a célra megfelelőnek kell lennie.

⁽²⁾ Ha a hatóanyag fermentációs termék, akkor ezeket a vizsgálatokat ki kell terjeszteni az előállításból származó anyagokra.

- 1.3.4. A maradékanyagok farmakokinetikus vizsgálata (az adalékanyagnak a javasolt alkalmazás szerinti ismételt beadását követően): a hatóanyag és a fő anyagcseretermékek megmaradása a különböző szövetekben és szövetekben, a kiegészített takarmány megvonása után.
- 1.3.5. A szövetekben és a célfajokból készült termékekben lévő maradékanyagok biológiai hozzáférhetőségének vizsgálata (l. 3.8.).
- 1.3.6. A nyomon követés módszerei: az 1.3.1–1.3.5. pontokban említett vizsgálatoknál használt minőségi és mennyiségi meghatározási módszerek, a százalékos visszanyerésre, a specifikusságra és az észlelési határértékekre vonatkozó információkkal együtt. A maradékanyagok meghatározási módszereinek elég érzékenyeknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék a maradékanyagok észlelését a toxikológiai már elhanyagolható szinteken is.

2. A kiválasztott maradékanyagok vizsgálata

- 2.1. A kiválasztott anyagban lévő, az adalékanyagból származó maradékanyagok (hatóanyag, anyagcseretermékek) jellege és koncentrációja.
- 2.2. E maradékanyagok biológiai megmaradása (felezési idő érték) és kinetikája a szennyiszapban, az istállótrágyában és az alomban.
- 2.3. A metanogenezisre gyakorolt hatások.
- 2.4. A lebomlás, a megmaradás (felezési idő érték) és kinetika a talajban (különböző talajtípusoknál).
- 2.5. A talaj faunájára és a mikrobás átalakulási folyamatokra gyakorolt hatások (a növényi és állati maradékanyagok lebomlása, N-transzformáció stb.).
- 2.6. A szárazföldi növényekre gyakorolt hatások (magok csírázása, a növény növekedése, tápanyag és vízfelvetele stb.). Ezeket a vizsgálatokat különböző növényfajokat használva, ellenőrzött és helyszíni körülmények között is el kell végezni.
- 2.7. Az adalékanyagból származó termékek (hatóanyag, anyagcsere-termékek) vízben való oldhatósága és stabilitása.
- 2.8. A vízi életre gyakorolt hatások.
 - 2.8.1. A növényvilágra gyakorolt hatások (pl.: *Chlorella*).
 - 2.8.2. Toxicitás a gerinctelenekben (pl.: *Daphnia magna*).
 - 2.8.3. Toxicitás a halakban (legalább két, a Közösség területén fellelhető vadon élő faj).

3. A laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatok

Ezeket a vizsgálatokat a hatóanyaggal és annak fő anyagcseretermékeivel kell elvégezni, amennyiben ez utóbbiak szintén jelen vannak a fogyasztásra alkalmas állati termékekben, illetve ha biológiai úton hozzáférhetőek. Amennyire lehetséges, törekedni kell olyan laboratóriumi állatok kiválasztására, amelyek adalékanyag-metabolizációja várhatóan az emberéhez hasonló.

Az elvégzett vizsgálatokról részletes feljegyzéseket kell készíteni. Ezeknek tartalmazniuk kell a felhasznált állatfajokat és fajtákat, a vizsgálati és kontrollcsoportok méretét és számát, a beadott adagok mértékét, az étrend összetételét, a takarmányanalízis eredményeit, a tartási körülményeket, a vizsgálatok pontos időtartamát, a különböző elvégzett vizsgálatok időpontjait és a természetes pusztulást. Teljes részletességgel tájékoztatást kell adni az összes vizsgált állat makroszkopikus patológiás és hisztopatológias leleteiről, az összes kóros elváltozás jelentkezési idejével együtt. Minden eredményt, a statisztikai értékeléseket is beleértve, részletesen kell közölni.

- 3.1. Akut toxicitás
 - 3.1.1. Akut orális toxicitásvizsgálatokat kell végezni két állatfajon (lehetőleg a patkány legyen az egyik). A maximális adag ne legyen nagyobb 2 000 mg/testsúly kg-nál. A kísérleti etetést követő legalább kéthetes időtartam alatt megfigyelt biológiai hatásokat részletesen kell közölni.
 - 3.1.2. Megfelelő vizsgálatokkal vizsgálni kell az akut inhalációs toxicitást, a bőr- és – szükség esetén – a nyálkahártya-irritációt, illetve az adalékanyag kezelése során felmerülő esetleges kockázatok felbecsülése céljából, az allergén hatást.
- 3.2. Mutagenitás

A mutagén tulajdonságokkal rendelkező hatóanyagok és bomlástermékeik azonosítására különböző genetikai végpontokon alapuló mutagén vizsgálatok válogatott kombinációját kell elvégezni. A metabolikus aktivitásra vonatkozó vizsgálatokat emlős mikroszóma preparátummal és anélkül kell elvégezni.

Az alábbi vizsgálati csomag ajánlott:

- a) génmutációk vizsgálata prokarióta rendszerben;
- b) *in vitro* eukarióta rendszerben lévő génmutációk vizsgálata, vagy a *Drosophila melanogaster*-ben végzett nemhez kötött recesszív letális vizsgálat;
- c) rendellenes kromoszómafejlődés *in vitro* és *in vivo* vizsgálata.

A fent ajánlott vizsgálatssorozat nem jelenti egyben azt, hogy egyéb vizsgálatok nem alkalmazhatóak, vagy hogy egyéb vizsgálatokat, különös tekintettel az *in vivo* vizsgálatokra, ne lehetne elfogadni alternatívaként.

Minden esetben indokolni kell a vizsgálatok megválasztását. A vizsgálatokat validált módszerek szerint kell elvégezni. A kapott eredményektől függően, figyelembe véve az anyag teljes toxicitásprofilját, valamint a tervezett felhasználását, kiegészítő vizsgálatok javasolhatók.

3.3. Metabolikus és farmakokinetikus szempontok

Az egyensúlyvizsgálatokat és a bomlástermékek azonosítását megfelelő, jelölt molekulák felhasználásával kell elvégezni és a vizsgálatoknak le kell fedniük a hatóanyag megfelelő időszakokon keresztül történő, egyszeres és többszörös dózisának beadását. A metabolizációs vizsgálatoknak tartalmazniuk kell a hatóanyag és a fő bomlástermékek farmakokinetikus vizsgálatát is. A további toxikológiai vizsgálatok céljára legmegfelelőbb faj kiválasztásakor figyelembe kell venni, hogy a különböző fajok különbözőképpen bontják le a hatóanyagot.

3.4. Szubkrónikus toxicitás

Ezeket a vizsgálatokat általában két állatfajon kell elvégezni (lehetőleg a patkány legyen az egyik). A második faj néhány esetben lehet az egyik cél faj. A vizsgálandó anyagot szájon keresztül lehet beadni, és meg kell állapítani a dózis–reakció kapcsolatot. Az időtartam rágszálóknál legalább 90 nap legyen.

Bizonyos esetekben kívánatos lehet hat hónaptól két évig terjedő, kutyákon vagy más nem rágszálókon végrehajtott vizsgálatok elvégzése, a különböző állatfajoknak a vizsgált anyaggal szembeni eltérő érzékenységeinek megállapítása céljából.

3.5. Krónikus toxicitás/karcinogenecitás

Krónikus toxicitásvizsgálatokat egy fajon kell végezni (lehetőleg patkányon), karcinogenecitás-vizsgálatokat lehetőleg két rágszálófajon. Az anyagot szájon keresztül, különböző adagszinteken kell beadni. Elfogadható egy kombinált krónikus toxicitás–karcinogenecitás vizsgálat, *in utero* expozícióval. A kísérleteknek patkányok esetében legalább két évig, egereknél 80 hétig kell tartaniuk. Ha a legrövidebb időtartamon túl is folytatódik a vizsgálat, akkor kell azt befejezni, amikor a túlélési arány 20 %-ra esett vissza bármelyik csoportnál, kivéve a legnagyobb dózist kapott csoportokat. A kísérlet folyamán megfelelő időközönként teljes klinikai kémiai, hematológiai és vizeletvizsgálatokat kell végezni. Minden, a kísérlet folyamán elhullott, vagy a tanulmány befejezésekor túlélő állaton teljes makroszkopikus és szövettani vizsgálatokat kell végezni.

3.6. Reprodukív toxicitás

A reprodukciós vizsgálatokat lehetőleg patkányon kell elvégezni. A vizsgálatoknak legalább két utódgeneráción keresztül kell tartaniuk, és teratogén vizsgálatokat is magában foglaló embriotoxicitás-vizsgálatokkal kombinálhatóak. Minden kapcsolódó termékenység, gesztációs, ellési, perinatális és posztnatális paramétert gondosan meg kell figyelni és fel kell jegyezni. Legalább két megfelelő fajon részletes teratogén vizsgálatokat kell végezni.

3.7. Biológiai hozzáférhetőség

A szövetekben és a célfajból készült termékekben lévő jegyzett hatóanyag maradékanyagainak sorsát vizsgáló kutatásokhoz szükség van olyan biológiai hozzáférhetőségi vizsgálatokra, melyek során legalább egyszer elvégzik a maradékanyagok egyensúly-vizsgálatát a hatóanyag laboratóriumi állatoknak történő beadását követően.

3.8. A bomlástermékek toxikológiája

A maradékanyag-koncentráció kiszámításával kapcsolatos információk szükségesek annak felmérésére, hogy az adott anyag mennyire veszélyes az emberre nézve.

A javasolt megvonási időszak kiszámításának alapját szintén csatolni kell.

3.9. Egyéb kapcsolódó vizsgálatok

Bármilyen további, a vizsgált anyag értékeléséhez hasznos kiegészítő információt nyújtó vizsgálat (pl.: vissza-telepítési toxicitásvizsgálatok) elvégezhető.

V. SZAKASZ

A MONOGRÁFIA FORMÁJA

1. **Az adalékanyag azonosítása**

- 1.1. Az adalékanyag típusa fő funkciója szerint (antibiotikum, kokcidiosztatikum, hisztomonosztatikum, növekedésserkentő stb.).
- 1.2. Halmazállapot, részecskeméret.
- 1.3. Minőségi és mennyiségi összetétel (hatóanyag, egyéb alkotóelemek, szennyező anyagok).
- 1.4. Esetleges különleges feldolgozás.

2. **A hatóanyag meghatározása**

- 2.1. Szokásos elnevezés, az IUPAC nomenklatura szerinti kémiai elnevezés, egyéb szokásos elnevezések és rövidítések. CAS-szám.
- 2.2. Tapasztalati és szerkezeti képlet, molekulatömeg. Amennyiben a hatóanyag fermentációs termék, a fő alkotóelemek minőségi és mennyiségi összetétele.
- 2.3. Tisztasági fok. A szennyező anyagok minőségi és mennyiségi összetétele.
- 2.4. Megfelelő fizikai tulajdonságok, mint pl.: elektrosztatikus tulajdonságok, olvadáspont, forráspont, bomlási hőmérséklet, sűrűség, gőznyomás, vízben és szerves oldószerekben való oldhatóság, abszorpciós spektrum stb.

Megjegyzés: Ha a hatóanyag aktív alkotóelemek keveréke, minden egyes kémiai meghatározható fő alkotóelemet külön fel kell tüntetni és meg kell adni a keverék arányait.

3. **Az adalékanyag fiziko-kémiai és technológiai tulajdonságai.**

- 3.1. Stabilitás a légköri tényezőkkel szemben (pl.: fény, hő, nedvesség, oxigén).
- 3.2. Stabilitás az előkeverékek és takarmányok készítése folyamán, különös tekintettel a hővel, nyomással és nedvességgel szembeni expozícióra. Lehetséges bomlástermékek.
- 3.3. Stabilitás az előkeverékek és takarmányok tárolása folyamán (tárolási idő).
- 3.4. Egyéb lényeges fiziko-kémiai és technológiai tulajdonságok, mint pl.: homogén keverékek nyelésének képessége az előkeverékekben és takarmányokban, porosodási tulajdonságok.
- 3.5. Fiziko-kémiai kölcsönhatások (takarmányokkal, egyéb adalékanyagokkal vagy gyógyászati termékekkel szembeni inkompatibilitás stb.).

4. **Ellenőrzési módszerek**

- 4.1. Ennek a szakasznak az 1.3., 2.3., 2.4., 3.1., 3.2., 3.3. és 3.4. tételei alatt felsorolt kritériumok meghatározásához használt módszerek leírása.
- 4.2. Az állati termékekben lévő adalékanyagok maradékanyagainak meghatározására szolgáló minőségi és mennyiségi analitikai módszerek leírása.
- 4.3. Ha az említett módszereket publikálták, akkor elegendők a szakirodalmi hivatkozások.

5. **Az adalékanyag biológiai tulajdonságai**

- 5.1. A profilaktikus hatásokra vonatkozó adatok a kokcidiosztatikumok és egyéb gyógyászati anyagok esetében (morbidity, oocysta-szám stb.).
- 5.2. A takarmányhasznosításra, a növekedésre és az állati termékek minőségére gyakorolt hatásokra vonatkozó adatok az antibiotikumok és a növekedésserkentők esetében.
- 5.3. Bármiféle ellenjavallat vagy figyelmeztetés, a biológiai inkompatibilitásokat is beleértve, részletes indoklással.

6. **Az állati termékekben az adalékanyag tervezett felhasználását követően esetlegesen talált minőségi és mennyiségi maradékanyagokra vonatkozó részletek.**7. **Az adalékanyag azonosítására alkalmas egyéb jellemzők.**
