

31987L0153

1987 3 7

EUROPOS BENDRIJŲ OFICIALUSIS LEIDINYS

L 64/19

TARYBOS DIREKTYVA**1987 m. vasario 16 d.****nustatanti gyvūnų mitybos priedų vertinimo rekomendacijas**

(87/153/EEB)

EUROPOS BENDRIJŲ TARYBA,

atsižvelgdama į Europos ekonominės bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdama į 1970 m. lapkričio 23 d. Tarybos direktyvą 70/524/EEB dėl pašarų priedų⁽¹⁾ su paskutiniaisiais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 86/525/EEB⁽²⁾, ypač į jos 9 straipsnį,

atsižvelgdama į Komisijos pasiūlymą,

kadangi Direktyva 70/524/EEB nustato, kad priedai turi būti tiriami vadovaujantis dokumentų rinkiniu, oficialiai perduotu valstybėms narėms ir Komisijai;

kadangi, remiantis tokiais dokumentų rinkiniais, turi būti galima patikrinti, ar rekomenduojami vartoti pašarų priedai atitinka direktyvoje nustatytus bendruosius principus ir gali būti įtraukti į direktyvos priedus;

kadangi buvo nuspręsta numatyti, kad dokumentų rinkinius būtina sudaryti pagal bendruosius principus, apibrėžiančius mokslinius duomenis, leidžiančius nustatyti ir apibūdinti atitinkamus gaminius bei atliktus tyrimus, būtinus siekiant įvertinti jų veiksmingumą bei saugumą žmonėms, gyvūnams ir aplinkai;

kadangi rekomendacijos visų pirma yra bendros nuorodos; kadangi priedo savybėms ar poveikiui įvertinti būtinų tyrimų kiekis gali keistis atsižvelgiant į jo pobūdį ar naudojimo sąlygas;

kadangi, kuriant vartotinus priedus ir siekiant patikimų tyrimų rezultatų, būtina taikyti geros laboratorinės praktikos principus; kadangi, siekiant eksperimentinių ar kitų mokslinių tikslų, reikia kuo rečiau naudoti bandomuosius laboratorinius gyvūnus;

kadangi rekomendacijos sudarytos vadovaujantis dabartinėmis mokslo ir technikos žiniomis, prirėkus jos gali būti tikslinamos remiantis naujaisiais šios srities laimėjimais,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

1 straipsnis

Valstybės narės nustato, kad dokumentų rinkiniai, pateikiami kartu su kiekvienu prašymu įtraukti pašarų priedą ar naują šio priedo naudojimo paskirtį į Direktyvos 70/524/EEB priedus, turi būti sudaromos pagal šios direktyvos priede nustatytas rekomendacijas.

2 straipsnis

Ši direktyva taikoma nepažeidžiant nuostatų dėl:

- a) geros laboratorinės praktikos, siekiant duomenų, skirtų cheminiams produktams įvertinti, savitarpio priimtimumo; ir
- b) eksperimentams ar kitais moksliniais tikslais naudojamų gyvūnų apsaugos.

3 straipsnis

Valstybės narės įstatymais ir kitais teisės aktais įtvirtina nuostatas, būtinas, kad šios direktyvos būtų pradėta laikytis ne vėliau kaip nuo 1987 m. gruodžio 31 d. Apie tai jos nedelsdamos praneša Komisijai.

⁽¹⁾ OL L 270, 1970 12 14, p. 1.⁽²⁾ OL L 310, 1986 11 5, p. 19.

4 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 1987 m. vasario 16 d.

Tarybos vardu
Pirmininkas
L. TINDEMANS

PRIEDAS

PAŠARŲ PRIEDŲ VERTINIMO REKOMENDACIJOS

BENDRIEJI DALYKAI

Šios rekomendacijos nurodo, kaip reikia sudaryti dokumentų rinkinius apie medžiagas ir preparatus, siūlomus oficialiai pripažinti pašarų priedais. Šie dokumentų rinkiniai turi padėti įvertinti pašarų priedus pagal dabartines žinias ir užtikrinti jų pripažinimui nustatytų pagrindinių principų, kuriuos reglamentuoja 1970 m. lapkričio 23 d. Tarybos direktyvos 70/524/EEB dėl pašarų priedų ⁽¹⁾ 7 straipsnio 2 dalies nuostatos, atitikimą.

Gali prireikti ne tik visų šiose rekomendacijose apibrėžtų tyrimų, bet ir papildomos informacijos. Bendra tvarka turi būti atliekami pašarų priedą identifikuojantys tyrimai, nustatytos jo vartojimo sąlygos, fizinės ir cheminės savybės, tyrimo metodai ir veiksmingumas, taip pat jo medžiagų apykaita bei biologinis ir toksinis poveikis tikslinėms gyvūnų rūšims. Būtinai žmonių sveikatos ar aplinkos rizikai įvertinti tyrimai iš esmės priklausys nuo pašarų priedo pobūdžio ir jo vartojimo aplinkybių. Šiuo atžvilgiu jokia griežta taisyklė netaikoma.

Ne visada reikės atlikti tokius nuodugnius lėtinio toksiškumo, mutageniškumo ir kancerogeniškumo bandymus su pašarų priedais, skirtais tik naminių gyvūnėlių ėdalui, kurie turi būti atliekami pašarų priedams tiems gyvūnams, iš kurių gaminami maisto produktai žmonėms. Norint nustatyti lėtinį toksiškumą, paprastai pakanka vienerius metus tęsti tyrimus su dviejų tikslinių rūšių gyvūnais, arba su vienos tikslinės rūšies gyvūnais ir žiurkėmis. Dažniausiai mutagenezės ir kancerogenezės tyrimai neatliekami, jei cheminė sudėtis, praktinė patirtis ar kitos priežastys nerodo, kad tokie pakitimai įmanomi. Galima neanalizuoti ir likučių naminių gyvūnėlių organizmuose.

Svarbiausios yra žinios apie maistui auginamų gyvūnų pašarų priedo medžiagų apykaitą, apie likučius ir jų biologinį tinkamumą. Jos visų pirma turi padėti nustatyti, kokio lygio toksikologinius tyrimus reikia atlikti su bandomaisiais gyvūnais, siekiant įvertinti vartotojo riziką, jei tokia kyla. Šis vertinimas negali būti grindžiamas vien tais duomenimis, kurie gauti tiriant tiesioginį priedų poveikį bandomiesiems gyvūnams. Tokie duomenys nesuteikia specifinės informacijos apie faktinį likučių, atsirandančių dėl tam tikros rūšies gyvūnų, kuriems skirtas pašarų priedas, medžiagų apykaitos, poveikį.

Kiekvienas prašymas pripažinti naują pašarų priedą ar leisti jį vartoti pagrindžiamas dokumentų rinkiniu, kuriame turi būti šiose rekomendacijose nustatyta eilės ir numeracijos tvarka pateiktos išsamios ataskaitos. Jei dokumentų rinkinyje trūksta kokių nors šiose rekomendacijose nustatytų duomenų, turi būti nurodyta praleidimo priežastis. Kartu turi būti pateiktos publikacijos, į kurias daromos nuorodos. Tyrimų ataskaitose turi būti pateiktas tyrimo planas ir identifikavimo kodas, išsamus bandymų aprašas, rezultatai ir jų analizė, taip pat už tyrimą atsakingo asmens pavardė, adresas ir parašas. Prie ataskaitos pateikiamas už geros laboratorinės praktikos principų laikymąsi atsakingo asmens pranešimas apie tokios praktikos laikymąsi.

Fizinės ir cheminės, toksikologinės ir ekotoksikologinės savybės apibrėžiamos taikant 1984 m. balandžio 25 d. Komisijos direktyvoje 84/449/EEB nustatytus metodus, šeštą kartą dėl techninės pažangos juos patikslinus Tarybos direktyva 67/548/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, reglamentuojančių pavojingų medžiagų klasifikavimą, pakavimą ir ženklavinimą etiketėmis, suderinimo ⁽²⁾, arba taikant tarptautiniu mastu mokslo institucijų pripažintus metodus. Kitų metodų taikymas turi būti pagrįstas.

Kiekviename dokumentų rinkinyje pateikiama jo santrauka. Dokumentų aplankai apie antibiotikus, kokcidostatikus ir kitas vaistines medžiagas bei augimą skatinančias medžiagas turi būti pateikti su V skirsnyje nustatytos formos monografija, kuri leidžia pagal Direktyvos 70/524/EEB 8 straipsnio 1 dalį nustatyti ir apibūdinti atitinkamą priedą.

Šiose rekomendacijose vartojamas terminas „priedas“ įvardija veikliąsias medžiagas ar preparatus, kuriuose yra tokios būsenos veikliosios medžiagos, kokios jos bus dedamos į premiksus ir pašarus.

Dokumentų rinkinį pateikusi valstybė narė per atitinkamą laiką privalo pranešti Komisijai apie bet kokius gamybos proceso ar priedo sudėties, jo taikymo srities ar vartojimo sąlygų pakeitimus. Dėl to gali prireikti pateikti naujam įvertinimui būtinų dokumentų. Šie reikalavimai griežčiausiai taikomi produktams, gautiems iš tokių mikroorganizmų, kurių genetinės savybės buvo pakeistos ar savaime pakito.

⁽¹⁾ OL L 270, 1970 12 14, p. 1 ir

OL L 319, 1984 12 8, p. 13.

⁽²⁾ OL L 251, 1984 9 19, p. 1.

TURINYS

I SKIRSNIS.	Dokumentų rinkinio duomenų santrauka
II SKIRSNIS.	Priedo identiškumas, apibūdinimas bei naudojimo sąlygos. Kontrolės metodai
III SKIRSNIS.	Priedo veiksmingumo tyrimai
	1. Pašarų savybių gerinimo tyrimai
	2. Priedų poveikio gyvūninės kilmės produktams tyrimai
	3. Gyvūninės kilmės produktų kokybės tyrimai
IV SKIRSNIS.	Pašarų priedo saugaus naudojimo tyrimai
	1. Tyrimai su tikslinėmis rūšimis
	1.1. Toksikologiniai priedo tyrimai
	1.2. Mikrobiologiniai priedo tyrimai
	1.3. Medžiagų apykaitos ir likučių tyrimas
	2. Likučių ekskrementuose tyrimai
	3. Tyrimai su laboratoriniais gyvūnais
V SKIRSNIS.	Monografija ir jos turinys

I SKIRSNIS

DOKUMENTŲ RINKINIO DUOMENŲ SANTRAUKA

II SKIRSNIS

PRIEDO IDENTIŠKUMAS, APIBŪDINIMAS BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS KONTROLĖS METODAI

1. **Priedo identiškumas**
 - 1.1. Siūdomi firminiai pavadinimai.
 - 1.2. Priedo rūšis pagal jo pagrindinę funkciją (pvz., antibiotikas, kokcidiostatikas, histomonostatas, konservantas ir t. t.).
 - 1.3. Fizikinė sandara, dalelės dydis.
 - 1.4. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis (veiklioji medžiaga, kitos sudėtinės dalys, priemaišos).
 - 1.5. Gamybos procesas, įskaitant visas specifines apdorojimo procedūras.
 2. **Veikliosios medžiagos specifikacija**
 - 2.1. Bendras pavadinimas, cheminis pavadinimas pagal IUPAC nomenklatūrą, kiti bendri pavadinimai ir santrumpos. Cheminių medžiagų santrumpų tarnybos numeris (CAS).
 - 2.2. Empirinė ir struktūrinė formulė bei molekulinė masė. Jeigu veiklioji medžiaga yra fermentacijos produktas, pagrindinių sudėtinių dalių kokybinė ir kiekybinė sudėtis.
 - 2.3. Grynumo laipsnis. Priemaišų kokybinė ir kiekybinė sudėtis.
 - 2.4. Elektrostatinės savybės, tirpimo, virimo, skilimo temperatūra, tankis, garų slėgis, tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, masės ir absorbcijos spektras bei kitos atitinkamos fizikinės savybės.
 - 2.5. Gamybos ir gryninimo procesai. Skirtingu metu gamintų partijų sudėties skirtumai.
- NB: jeigu veiklioji medžiaga yra chemiškai nustatomų veikliųjų medžiagų mišinys, pagrindinė sudėtinė dalis turi būti aprašyta atskirai ir pateikta mišinio proporcijų sudėtis.
3. **Priedo fizinės ir cheminės bei technologinės savybės**
 - 3.1. Atsparumas atmosferos veiksniams (šviesai, temperatūrai, drėgmei, deguoniui ir t. t.).
 - 3.2. Patvarumas ruošiant premiksus ir pašarus, ypač atsparumas karščiui, slėgiui ir drėgmei. Galimi skilimo produktai.
 - 3.3. Patvarumas premiksų ir pašarų saugojimo metu (saugojimo laikas).
 - 3.4. Kitos atitinkamos fizinės ir cheminės bei technologinės savybės, pvz., gebėjimas sudaryti homogeninius junginius premiksuose ir pašaruose, gebėjimas nedulkėti.
 - 3.5. Fizinės ir cheminės sąveikos (nesuderinamumas su pašarais, kitais priedais ar medicinos produktais ir t. t.).
 4. **Priedo naudojimo sąlygos**
 - 4.1. Gyvūnų mitybai rekomenduojamas naudojimas (gyvūnų rūšis ar kategorija, pašarų rūšis, priedo vartojimo trukmė, karencijos laikas ir t. t.).
 - 4.2. Šalutinis poveikis.
 - 4.3. Rekomenduojama premiksų ir pašarų koncentracija (išreiškiamą veikliosios medžiagos procentinės dalies santykiu ir premikso svorio santykiu: mg/kg pašarams).
 - 4.4. Kitos žinomos veikliosios medžiagos ar preparato naudojimo galimybės (pašaruose, žmonėms ar gyvūnams skirtuose vaistuose, žemės ūkyje ir t. t.). Kiekvienu atveju nurodomas firminis pavadinimas, teigiamas ir šalutiniai poveikis.
 - 4.5. Prireikus apsaugos priemonės gamybos bei naudojimo metu siekiant išvengti rizikos.
 5. **Kontrolės metodai**
 - 5.1. Metodų, naudojamų 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 ir 4.3 punktuose išvardytiems kriterijams nustatyti, aprašymas.
 - 5.2. Kokybinių ir kiekybinių analitinių tyrimo metodų, naudojamų įprastai priedo kontrolei premiksuose ir pašaruose, aprašymas.

- 5.3. Kokybinių ir kiekybinių analitinių tyrimo metodų, kuriuos naudojant aptinkami pašarų priedo likučiai gyvūninės kilmės produktuose, aprašymas.

NB: taikant minėtus metodus, turi būti pateikta informacija apie procentinį regeneravimą, specifiškumas, jautrumas, galimos sąveikos, aptikimo ribas, atkuriamumą ir naudotą mėginių ėmimo metodą. Turi būti žinoma informacija apie preparato ir veikliosios medžiagos referencinius standartus.

III SKIRSNIS

PRIEDO VEIKSMINGUMO TYRIMAI

1. Pašarų kokybės gerinimo tyrimai

Šių tyrimų metu bandomi technologiniai pašarų priedai, pvz., antioksidantai, konservantai, emulsikliai, standikliai ir t. t., ir siekiama pagerinti premiksų ir pašarų kokybę ar pailginti jų galiojimo laiką.

Priedo veiksmingumas turi būti įrodytas numatytais naudojimo sąlygomis lyginant neigiamos kontrolės pašarų ir, jei įmanoma, pašarų, kuriuose yra žinomo veiksmingumo technologinių pašarų priedų, atitinkamus kriterijus.

Kiekvienam eksperimentui nurodomas tikslus tirtų veikliųjų medžiagų, preparatų, premiksų ir pašarų pobūdis, skirtingu metu pagamintų partijų numeris, veikliosios medžiagos koncentracija premiksuose ir pašaruose, bandymo sąlygos (temperatūra, drėgmė ir t. t.), taip pat bandymo data ir trukmė, žalingi ir kiti bandymo metu pastebėti neigiami poveikiai.

2. Pašarų priedų poveikio gyvūninės kilmės produktams tyrimai

Tokiais tyrimais analizuojami zootechniniai priedai, pvz., antibiotikai, augimą skatinančios medžiagos, kokcidostatikai, kitos vaistinės medžiagos ir t. t., veikiančios gyvūninės kilmės produktus. Toliau aprašomus tyrimus reikia atlikti su kiekvienos tikslinės rūšies gyvūnais, ir palyginti su neigiamos kontrolės grupėmis bei, jei įmanoma, su tų grupių gyvūnais, kurie šeriami pašarais praturtintais žinomo veiksmingumo pašarų priedais.

- 2.1. Antibiotikams ir augimą skatinančioms medžiagoms būtinas poveikio mitybos veiksmingumui, gyvūnų augimui ir gyvūnų išėgai tyrimas. Dozės/reakcijos ryšio nustatymas.

- 2.2. Kokcidostatikams ir kitoms vaistinėms medžiagoms daugiausia dėmesio reikia skirti specifinių poveikių įrodymui ir ypač profilaktinėms savybėms (pvz., patologiškumui, oocistų skaičiui, sveikatos pablogėjimo įvertinimas ir t. t.). Turėtų būti pateikta informacija apie poveikį pašarų veiksmingumui, gyvūnų augimui ir kiekiui bei prekybei kokybei.

- 2.3. Eksperimentų sąlygos:

atliktas bandymas turi būti aprašytas smulkiai ir atskirai. Remiantis bandymo protokolu turi būti galima atlikti statistinius tyrimus. Turi būti pateikta tokia informacija:

- 2.3.1. gyvūnų rūšis, veislė, amžius ir lytis, identifikavimo tvarka;
- 2.3.2. bandymų ir kontrolinių grupių ir gyvūnų kiekvienoje grupėje skaičius. Pasirinktų abiejų lyčių bandomųjų gyvūnų turi pakakti statistiniams tikslams;
- 2.3.3. kontroliniu tyrimu nustatyta veikliosios medžiagos koncentracija pašaruose. Partijų numeris. Kiekybinė ir kokybinė paros raciono maistinė sudėtis;
- 2.3.4. kiekvieno tyrimo vieta, fiziologinės ir gyvūnų sveikatos sąlygos, šėrimo ir auginimo sąlygos pagal standartinę Bendrijos tvarką;
- 2.3.5. bandymo vykdymo data ir tiksli trukmė, atliktų tyrimų datos;
- 2.3.6. žalingi poveikiai ir kiti tyrimo metu pastebėti neigiami poveikiai bei jų atsiradimo laikas.

3. Gyvūninės kilmės produktų kokybės tyrimai

Atliekami iš pašarais su priedu šertų gyvūnų gautų gyvūninės kilmės maisto produktų juslinių, maistinių, higieninių ir technologinių savybių tyrimai.

IV SKIRSNIS

PRIEDO SAUGAUS NAUDOJIMO TYRIMAI

Šiame skirsnyje apibūdinti tyrimai leidžia įvertinti:

- priedo naudojimo saugumą tikslinėms rūšims,
- riziką, galinčią atsirasti vartotojui, suvartojus maisto, kuriame yra priedo likučių,
- riziką asmenims, įkvėpusiems ar oda prisilietusiems prie gryno priedo ar šio priedo premiksuose ar pašaruose,
- aplinkos taršos riziką dėl iš pašarų priedo susidariusių ir gyvūnų pašalintų medžiagų.

Atsižvelgiant į priedo pobūdį ir rekomenduojamas naudojimo sąlygas, turės būti vykdomi arba visi šie tyrimai, arba jų dalis. Žinios apie tai, kaip įvairių tikslinių rūšių gyvūnai įsisavina veikliąją medžiagą, ir apie audinių likučių sudėtį bei biotinkamumą bus esminės nustatant tyrimų su bandomaisiais gyvūnais mastą vartotojų rizikai įvertinti. Be to, žinios apie iš pašarų priedo susidariusių pašalintų likučių sudėtį ir jų fizikochemines bei biologines savybes bus būtinos nustatant aplinkos taršos rizikos vertinimui reikalingų tyrimų mastas.

1. Tyrimai su tikslinėmis rūšimis

1.1. Toksikologiniai pašarų priedo tyrimai

Leistinumų bandymai. Biologinio, toksinio, makroskopinio ir histologinio poveikio tyrimas. Saugos veiksnio nustatymas (riba tarp didžiausios rekomenduojamos dozės ir žalingą poveikį sukeliančio kiekio). Gali pakakti nurodyti mažiausią ar apytikrą šio veiksnio vertę ir, jei įmanoma, parodyti, jog žalingą poveikį sukeliantis kiekis žymiai viršija didžiausią rekomenduojamą dozę.

1.2. Mikrobiologiniai pašarų priedo tyrimai

- 1.2.1. Priedo veikimo mikrobiologinio spektro tyrimas, kuris padeda nustatyti mažiausią slopinimo koncentraciją (MSK) įvairioms patogeninių ir nepatogeninių gramteigiamų ir gramneigiamų rūšių bakterijoms.
- 1.2.2. Kryžminio atsparumo terapiniams antibiotikams tyrimas nustatant MSK *in vitro* gautuose mutantuose, kuriems būdingas chromosominis atsparumas priedui.
- 1.2.3. Bandymai, nustatantys, ar priedas gali sukelti atsparumo veiksnius. Šie bandymai turi būti atliekami natūraliomis sąlygomis su tų rūšių gyvūnais, kuriems visų pirma priedas yra skiriamas. Po to turėtų būti nustatyta, ar R veiksniai, kurie galėjo būti nustatyti, yra kartotiniai atsparūs ir paveldėtini.
- 1.2.4. Bandymai, nustatantys priedo poveikį normaliai žarnyno florai ir žarnyno trakto kolonijų susidarymui bei patogeninių mikroorganizmų pašalinimui.
- 1.2.5. Natūraliomis sąlygomis atliekami priedui atsparių bakterijų procentinę dalį nustatantys tyrimai. Jie turi būti atlikti su didesnėmis pertraukomis priedo naudojimą ir naudojimo metu (stebėjimas).

1.3. Medžiagų apykaitos ir veikliosios medžiagos likučių tyrimas ⁽¹⁾ ⁽²⁾

- 1.3.1. Medžiagų apykaitos pusiausvyros tyrimas: veikliosios medžiagos pašalinimo su šlapimu ir ekskrementais ir, jei įmanoma, su iškvepiamu oru, laipsnis ir kiekis; likučiai tikslinių rūšių gyvūnų organizmuose.
- 1.3.2. Medžiagų apykaitos tyrimas: įsisavinimas, paskirstymas, biologinis transformavimas ir šalinimas. Jei reikia, šalinamo per tulžį kiekio įvertinimas, plonųjų žarnų-kepenų ciklas, aklosios žarnos įtaka.
- 1.3.3. Analitiniai likučių tyrimai: kiekybinė ir kokybinė likučių įvairiuose gyvūnų organuose ir audiniuose bei gyvūninės kilmės maisto produktuose sudėtis (veiklioji medžiaga, metabolitai), kai pasiekama medžiagų apykaitos pusiausvyra praktinėmis priedo naudojimo aplinkybėmis.

⁽¹⁾ 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 ir 1.3.5 punktuose minimi tyrimai turėtų būti atliekami su žymėtomis molekulėmis. Žymėjimas turėtų atitikti tikslą.

⁽²⁾ Jeigu veiklioji medžiaga yra fermentavimo produktas, šie tyrimai turi būti atliekami ir su gamybos metu gautomis susijusiomis medžiagomis.

- 1.3.4. Farmakokinetinis likučių tyrimas (po pakartotinio priedo naudojimo pagal rekomenduotą naudojimą): veikliosios medžiagos ir pagrindinių metabolitų įvairiuose organuose ir audiniuose išsilaikymas, baigus šerti pašarais su priedais.
- 1.3.5. Pasirinktų rūšių gyvūnų likučių audiniuose ir produktuose biologinio tinkamumo tyrimas (žr. 3.8 punktą).
- 1.3.6. Stebėsenos metodai: kiekybiniai ir kokybiniai tyrimo metodai, naudojami 1.3.1–1.3.5 punktuose minėtuose tyrimuose, pateikiant informaciją apie procentinį regeneravimą, specifiškumą ir aptikimo ribas. Likučių nustatymo metodai turi būti pakankamai tikslūs, kad būtų galima aptikti net toksiškai nereikšmingus likučius.

2. Likučių ekskrementuose tyrimai

- 2.1. Ekskrementuose esančių likučių, susidariusių iš pašarų priedo, pobūdis ir koncentracija (veiklioji medžiaga, metabolitai).
- 2.2. Srutose, kiemo mėšle ir šiuokšlėse pašalintų likučių išlikimas (pusamžio vertė) ir kinetika.
- 2.3. Poveikis metanogenezei.
- 2.4. Pašarų priedo likučio susiskaidymas, išsilaikymas (pusamžio vertė) ir kinetika dirvožemyje (kontrastinių tipų dirvožemiuose).
- 2.5. Poveikis dirvožemio faunai ir mikrobiniam transformacijos procesams (augalų ir gyvūnų likučių suirimas, N transformavimas ir t. t.).
- 2.6. Poveikis sausumos augalams (sėklų daigumui, augalų augimui, medžiagų įsisavinimui ir t. t.). Šie tyrimai atliekami esant kontroliuojamoms ir natūralioms sąlygoms ir naudojant skirtingas augalų rūšis.
- 2.7. Iš priedo (veikliosios medžiagos, metabolitų) susidariusių produktų tirpumas ir patvarumas vandenyje.
- 2.8. Poveikis vandens gyvūnijai ir augalijai.
 - 2.8.1. Poveikis florai (pvz., *Chlorella*).
 - 2.8.2. Toksiškumas bestuburiuose (pvz., *Daphnia magna*).
 - 2.8.3. Toksiškumas žuvyse (ne mažiau kaip dviejose Bendrijos teritorijoje besiveisiančiose nesukultūrintų žuvų rūšyse).

3. Tyrimai su laboratoriniais gyvūnais

Šie tyrimai turi būti atliekami su veikliąja medžiaga ir jos pagrindiniais metabolitais, jei jų yra gyvūninės kilmės maisto produktuose ir jie yra įsisavinami. Reikia stengtis pasirinkti tokius laboratorinius gyvūnus, kurie pašarų priedą įsisavintų panašiai kaip žmogus.

Atlikti bandymai turi būti išsamiai aprašyti. Turėtų būti nurodytos naudotos gyvūnų rūšys ir veislės, bandomųjų ir kontrolinių grupių dydis ir skaičius, skirtos dozės, raciono sudėtis ir pašarų analizių rezultatai, auginimo sąlygos, tiksli bandymų trukmė, įvairių atliktų tyrimų datos ir mirtingumas. Turi būti pateikti tirtų gyvūnų makroskopinių patologinių ir histopatologinių tyrimų rezultatai ir nurodytas visų patologinių pažeidimų pasireiškimo laikas. Turi būti pateikti išsamūs rezultatai, taip pat ir statistinis įvertinimas.

- 3.1. Ūminis toksiškumas
 - 3.1.1. Ūminio oralinio toksiškumo tyrimai turi būti atliekami su dviejų rūšių gyvūnais (pageidautina, kad viena jų būtų žiurkės). Didžiausia norma neturėtų viršyti 2 000 mg/kg kūno svorio. Turėtų būti pateiktos išsamios ataskaitos apie biologinį poveikį, stebėtą ne trumpiau nei dvi savaites po tiriamojo produkto nurijimo.
 - 3.1.2. Ūminio inhaliacinio toksiškumo, odos ir, jei reikia, gleivinės dirginimo bei alergijos sukėlimo galimybių tyrimai turi būti atliekami atitinkamų bandymų, skirtų įvertintigalimus pavojus tvarkant priedą, metu.
- 3.2. Mutageniškumas

Siekiant nustatyti veikliąsias medžiagas ar jų metabolitus, kuriems būdingos mutageninės savybės, turi būti atlikti skirtingais genetiniais rodikliais pagrįstų kombinacijų mutageniškumo bandymai. Bandymai turi būti atlikti su mikrosominiu žinduolių preparatu medžiagų apykaitai aktyvinti ir be jo.

Rekomenduojama atlikti tokius tyrimus:

- a) genų mutacijų prokariotinėje sistemoje tyrimą;
- b) genų mutacijų eukariotinėje sistemoje tyrimą *in vitro* ar su lytiniu susijusį recesyvinį mirštamumo tyrimą su *Drosophila melanogaster*;
- c) chromosominio pažeidimo tyrimą *in vitro* ir *in vivo*.

Tačiau tai, kad pirmiau pasiūlyta būtent šių kriterijų grupė, nereiškia, kad kiti tyrimai laikomi netinkamais ar kad kiti tyrimai, ypač *in vivo*, yra nepriimtini, kaip alternatyvūs.

Visais atvejais reikia pateikti tyrimų pasirinkimo argumentus. Tyrimai turi būti atliekami patvirtinta ir nustatyta tvarka. Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus ir visas medžiagos toksiškumo savybes bei numatomą naudojimą, gali būti atlikti papildomi tyrimai.

3.3. *Medžiagų apykaitos ir farmakokinetiniai aspektai*

Pusiausvyros tyrimai ir metabolitų identifikavimas turi būti atliekami naudojant tinkamas žymėtas molekules ir apimti vienkartinį ir pakartotinį veikliosios medžiagos dozės vartojimo atitinkamą laiką. Medžiagų apykaitos tyrimai taip pat turi apimti veikliosios medžiagos ir pagrindinių metabolitų farmakokinetikos tyrimą. Pasirenkant tinkamiausias gyvūnų rūšis tolesniems toksikologiniams tyrimams, reikia atsižvelgti į tai, jog įvairios gyvūnų rūšys skirtingai įsisavina veikliąją medžiagą.

3.4. *Pusiau lėtinis toksiškumas*

Šie tyrimai paprastai turi būti atliekami su dvių rūšių gyvūnais (pageidautina, kad viena jų būtų žiurkės). Kai kuriais atvejais antroji rūšis gali būti tikslinė. Bandomoji medžiaga gali būti vartojama oraliniu būdu, turi būti nustatytas dozės ir reakcijos ryšys. Grauzikai bandomąją medžiagą turi vartoti ne trumpiau nei 90 dienų.

Kai kuriais atvejais gali būti pageidautina tęsti tyrimus su šunimis ir kitais negrauzikais nuo šešių mėnesių iki dvejų metų, kai siekiama nustatyti skirtingų rūšių gyvūnų reakcijų į bandomąją medžiagą skirtumus.

3.5. *Lėtinis toksiškumas/kancerogeniškumas*

Lėtinio toksiškumo tyrimai turi būti atliekami su vienos rūšies gyvūnais (pageidautina žiurkėmis), kancerogeniškumo – pageidautina su dvių rūšių graužikais. Medžiaga turi būti vartojama oraliniu būdu ir skirtingais kiekiais. Priimtinas ir bendras lėtinio toksiškumo/kancerogeniškumo tyrimas *in utero* neigiamam poveikiui nustatyti. Su žiurkėmis turi būti eksperimentuojama ne trumpiau kaip dvejus metus, o su pelėmis – 80 savaičių. Ilgiau tęsiami tyrimai turi būti sustabdyti, kai išgyvenimas visose grupėse, išskyrus didžiausią dozę gaunančią grupę, sumažėja iki 20 %. Viso eksperimento metu, su atitinkamomis pertraukomis, turi būti atliekami išsamūs klinikiniai chemijos, kraujo ir šlapimo tyrimai. Baigus tyrimą turi būti atlikti nuodugnūs visų bandymo metu nugaišusių ir po tyrimo išlikusių gyvūnų makroskopiniai ir histologiniai tyrimai.

3.6. *Reprodukcinis toksiškumas*

Reprodukcijos tyrimus pageidautina atlikti su žiurkėmis. Jie turi būti tęsiami su ne mažiau kaip dviem palikuonių kartomis ir gali būti derinami su embriono toksiškumo, taip pat ir apsigimimų, tyrimais. Turi būti stebimi ir aprašomi visi svarbūs vaisingumo, nėštumo, gimdymo rodikliai, priešgimdyminiu ir pogimdyminiu laikotarpiu. Ypatingi apsigimimų tyrimai turi būti atliekami ne mažiau kaip su dvių tinkamų rūšių gyvūnais.

3.7. *Biotinkamumas*

Tiriant kas nutinka pažymėtos veikliosios medžiagos likučiams tikslinių rūšių gyvūnų audiniuose ir produktuose, reikia sušėrus priedą bandomiesiems gyvūnams atlikti biologinio tinkamumo tyrimus, bent jau likučių patvarumo tyrimą.

3.8. *Metabolitų toksikologija*

Informacija likučių koncentracijai apskaičiuoti reikalinga kaip rizikos žmonėms vertinimo pagrindimas.

Turi būti pateiktas siūlomo karencijos laiko apskaičiavimo pagrindas.

3.9. *Kiti svarbūs tyrimai*

Gali būti atliekamas bet koks kitas tyrimas, suteikiantis papildomos informacijos, naudingos vertinant bandomąją medžiagą, pvz., pakaitos toksiškumo tyrimai.

V SKIRSNIS

MONOGRAFIJOS FORMA

1. Priedo identiškumas

- 1.1. Priedo tipas pagal jo pagrindinę funkciją (antibiotikas, kokcidiostatikas, histomonostatas, augimą skatinančios medžiagos ir t. t.).
- 1.2. Fizikinė sandara, dalelės dydis.
- 1.3. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis (veiklioji medžiaga, kitos sudėtinės dalys, priemaišos).
- 1.4. Galimas ypatingas apdorojimas.

2. Veikliosios medžiagos specifikacijos

- 2.1. Bendrasis pavadinimas, cheminis pavadinimas pagal IUPAC nomenklatūrą, kiti bendrieji pavadinimai ir santurpmos. Cheminių medžiagų santrumpų tarnybos numeris (CAS).
- 2.2. Empirinė ir struktūrinė formulė bei molekulinė masė. Jeigu veiklioji medžiaga yra fermentacijos produktas, pagrindinių sudėtinių dalių kokybinė ir kiekybinė sudėtis.
- 2.3. Grynumo laipsnis. Priemaišų kokybinė ir kiekybinė sudėtis.
- 2.4. Būdingos fizinės savybės, pvz., elektrostatinės savybės, tirpimo, virimo, irimo temperatūra, tankis, garų slėgis, tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, absorbcijos spektras ir t. t.

NB: jeigu veiklioji medžiaga yra chemiškai apibrėžtų veikliųjų sudėtinių dalių mišinys, pagrindinė sudėtinė dalis turi būti aprašyta atskirai ir pateikta mišinio dalių proporcinė sudėtis.

3. Priedo fizinės ir cheminės bei technologinės savybės

- 3.1. Atsparumas atmosferos veiksniams (pvz., šviesai, temperatūrai, drėgmei, deguoniui).
- 3.2. Patvarumas ruošiant premiksus ir pašarus, ypač atsparumas karščiui, slėgiui ir drėgmei. Galimi skilimo produktai.
- 3.3. Premiksų ir pašarų patvarumas saugojimo metu (saugojimo laikas).
- 3.4. Kitos tam tikros fizinės ir cheminės bei technologinės savybės, pvz., gebėjimas sudaryti homogeninius mišinius premiksuose ir pašaruose, gebėjimas nedulkėti.
- 3.5. Fizinės ir cheminės sąveikos (nesuderinamumas su pašarais, kitais priedais ar medicinos produktais ir t. t.).

4. Kontrolės metodai

- 4.1. Kriterijų, išvardytų, šio skirsnio 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 ir 3.4 punktuose, nustatymo metodų aprašymas.
- 4.2. Pašarų priedų likučiams gyvūninės kilmės produktuose nustatyti kokybinių ir kiekybinių analitinių metodų aprašymas.
- 4.3. Jei minėti metodai buvo publikuoti, pakanka literatūros nuorodų.

5. Biologinės priedo savybės

- 5.1. Išsami ataskaita apie profilaktinį kokcidiostatikų ir kitų vaistinių medžiagų poveikį (patologiškumas, oocistų skaičius ir t. t.).
- 5.2. Išsami ataskaita apie antibiotikų ir augimą skatinančių medžiagų poveikį pašaro veiksmingumui, gyvulių augimui ir produktų kokybei.
- 5.3. Bet kokios kontraindikacijos ar apie pavojų išpėjantys ženklai, taip pat ir biologinis nesuderinamumas, su išsamiomis ataskaitomis apie jų pagrindimą.

6. Kiekybiniai ir kokybiniai duomenys apie likučius, randamus gyvūninės kilmės produktuose po numatyto priedo vartojimo.**7. Kitos priedo identifikavimui tinkamos ypatybės.**
