

31987L0153

7.3.1987.

EIROPAS KOPIENU OFICIĀLAIS VĒSTNESIS

L 64/19

PADOMES DIREKTĪVA**(1987. gada 16. februāris),****ar ko nosaka pamatnostādnes dzīvnieku barības piedevu novērtēšanai**

(87/153/EEK)

EIROPAS KOPIENU PADOME,

kurās eksperimentiem vai citiem zinātniskiem mērķiem izmanto laboratorijas dzīvniekus, būtu jāizmanto pēc iespējas mazāk;

ņemot vērā Eiropas Ekonomikas kopienas dibināšanas līgumu,

tā kā pamatnostādnes izveidotas, balstoties uz šibrīža zinātnes un tehnikas atziņām un, ja vajadzīgs, tās var koriģēt atbilstīgi jebkādai attīstībai šajā sfērā,

ņemot vērā Padomes 1970. gada 23. novembra Direktīvu 70/524/EEK par piedevām barībā ⁽¹⁾, kurā jaunākie grozījumi izdarīti ar Komisijas Direktīvu 86/525/EEK ⁽²⁾, un jo īpaši tās 9. pantu,

ņemot vērā Komisijas priekšlikumu,

IR PIENĒMUSI ŠO DIREKTĪVU:

tā kā Direktīva 70/524/EEK nosaka, ka piedevas pārbauda, balstoties uz dosjē, ko oficiāli iesniedz dalībvalstīm un Komisijai;

1. pants

Dalībvalstis nosaka, ka dosjē, ko pievieno katram lūgumam iekļaut piedevu vai jaunu piedevas lietojumu Direktīvas 70/524/EEK pielikumos, sastāda saskaņā ar pamatnostādņēm, kas ir izklāstītas šīs direktīvas pielikumā.

tā kā šādiem dosjē būtu jāļauj pārbaudīt, vai piedevas, ņemot vērā to ieteikto lietojumu, atbilst direktīvā noteiktajiem pamatprincipiem, lai tās varētu iekļaut direktīvas pielikumos;

2. pants

tā kā ir atzīts par nepieciešamu paredzēt, ka dosjē sastāda saskaņā ar vispārīgām vadlīnijām, kas nosaka zinātniskos datus, tādējādi ļaujot identificēt un raksturot attiecīgos produktus, kā arī pētījumus, kas vajadzīgi, jo īpaši, lai novērtētu piedevu iedarbīgumu, kā arī to, vai tās ir nekaitīgas cilvēkiem, dzīvniekiem un videi;

Šo direktīvu piemēro, neierobežojot normas par:

- a) labu laboratorijas praksi attiecībā uz ķīmisko produktu novērtēšanai vajadzīgo datu savstarpēju atzišanu; un
- b) dzīvnieku, ko izmanto eksperimentos vai citiem zinātniskiem mērķiem, aizsardzību.

tā kā pamatnostādnes galvenokārt ir izveidotas kā vispārīgi norādījumi; tā kā atkarībā no piedevas īpašībām un lietošanas nosacījumiem pētījumu apjoms, lai noteiktu piedevas īpašības vai iedarbību, var atšķirties;

3. pants

tā kā, lai nodrošinātu, ka laboratorijas testu rezultātus nevarētu apšaubīt, izstrādājot piedevas izmantošanai barībā, obligāti jāievēro labas laboratorijas prakses principi; tā kā metodes,

Dalībvalstīs stājas spēkā normatīvi un administratīvi akti, kas vajadzīgi, lai vēlākais 1987. gada 31. decembrī izpildītu šīs direktīvas prasības. Dalībvalstis par to tūlīt informē Komisiju.

⁽¹⁾ OV L 270, 14.12.1970., 1. lpp.⁽²⁾ OV L 310, 5.11.1986., 19. lpp.

4. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Briselē, 1987. gada 16. februārī

Padomes vārdā —
priekšsēdētājs
L. TINDEMANS

PIELIKUMS

PAMATNOSTĀDNES BARĪBAS PIEDEVU NOVĒRTĒŠANAI

VISPĀRĪGI ASPEKTI

Šīs pamatnostādnes ir veidotas kā orientieris, apkopojot dosjē par vielām un preparātiem, ko lūdz apstiprināt kā barības piedevas. Šiem dosjē, balstoties uz šibrīža zinātnes un tehnikas atziņām, ir jāļauj novērtēt piedevas, lai nodrošinātu, ka tās atbilst apstiprināšanai vajadzīgajiem pamatprincipiem, kas izriet no Padomes 1970. gada 23. novembra Direktīvas 70/524/EEK par piedevām barībā⁽¹⁾ 7. punkta 2. punktā.

Var pieprasīt veikt visus šajās pamatnostādnēs izklāstītos pētījumus un, ja vajadzīgs, lūgt papildu informāciju. Parasti veic pētījumus, kuros nosaka piedevas identitāti, izmantošanas veidu, fizikāli ķīmiskās īpašības, noteikšanas metodes un iedarbīgumu, kā arī tās metabolismu, bioloģisko un toksikoloģisko iedarbību uz mērķa sugām. Pētījumus, kuros novērtē bīstamību cilvēka veselībai vai videi, veic atkarībā no piedevas īpašībām un izmantošanas veida. Šajā ziņā stingrus noteikumus nepiemēro.

Piedevas, ko izmanto tikai un vienīgi lolojumdzīvnieku barībā, ne vienmēr ir jāpakļauj tikpat izsmeltošai hroniskas toksicitātes, mutagenitātes un karcinogenitātes testu programmai, kā vielas, ko izmanto, barojot lopus, no kuriem iegūst produktus cilvēku uzturam. Lai noteiktu hronisko toksicitāti, parasti pietiek ar gadu ilgiem pētījumiem, kuros izmanto divas mērķa sugas vai vienu mērķa sugu un žurkas. Ja ķīmiskais sastāvs, praktiskā pieredze vai citi apsvērumi nenorāda uz iespējamām izmaiņām, tad mutagenēzes un karcinogēzes testus var neveikt. Var atteikties no testiem atlieku noteikšanai lolojumdzīvniekos.

Būtiski svarīga ir informācija par piedevas metabolismu pārtikas produktu ražošanā izmantojamajos dzīvniekos, šīs vielas atliekām un to bioloģisko pieejamību. Jo īpaši tai jānodod iespēja noteikt to toksikoloģisko pētījumu apjomu, ko jāveic, izmantojot laboratorijas dzīvniekus, un kas vajadzīgi, lai varētu novērtēt bīstamību patērētājam, ja tāda ir. Novērtējumu nevar balstīt tikai uz apstiprināto informāciju par piedevu tiešo ietekmi uz laboratorijas dzīvniekiem. Tā nedod specifisku informāciju par to, kādu ietekmi rada atliekas, kas vielmaiņas ceļā izveidojas tajās sugās, kurām piedeva ir paredzēta.

Pieteikumam apstiprināt piedevu vai jaunu piedevas lietojumu pievieno dosjē, kurā būtu jāiekļauj sīki izstrādāti ziņojumi, ko sakārto saskaņā ar secību un numerāciju šajās pamatnostādnēs. Jāpamato katrs gadījums, kad dosjē neiekļauj šajās pamatnostādnēs pieprasīto informāciju. Dosjē ir jāpievieno publikācijas, uz kurām veikta atsauce. Ziņojumos par eksperimentiem ir jāiekļauj eksperimenta atsauces numurs, sīki izstrādāts testu apraksts, rezultāti un to analīze, kā arī par pētījumu atbildīgās personas vārds, adrese un paraksts. Ziņojumiem pievieno tās personas atzinumu, kas ir atbildīga par to, lai tiktu ievērota laba laboratorijas prakse.

Fizikāli ķīmiskās, toksikoloģiskās un ekotoksikoloģiskās īpašības nosaka saskaņā ar Padomes 1984. gada 25. aprīļa Direktīvu 84/499/EEK, kas sesto reizi atbilstīgi tehnikas attīstībai koriģē Padomes Direktīvu 67/548/EEK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz bīstamu vielu klasifikāciju, iepakojšanu un etiķetēšanu⁽²⁾, vai arī zinātnes iestāžu starptautiski atzītām metodēm. Citu metožu izmantošana ir jāpamato.

Katrā dosjē jābūt adekvātam kopsavilkumam. Dosjē, kas attiecas uz antibiotikām, kokcidiostatiem un citiem medikamentiem, kā arī augšanas veicinātājiem, ir jāpievieno monogrāfija, kas atbilst V iedaļā sniegtajam modelim un attiecīgo piedevu ļauj identificēt un raksturot saskaņā ar Direktīvas 70/524/EEK 8. panta 1. punktu.

Šajās pamatnostādnēs lietotais termins "piedeva" attiecas uz aktīvām vielām vai preparātiem, kas satur aktīvas vielas tādā stāvoklī, kādā tās izmanto premiksu vai barības ražošanā.

Dalībvalstij, kas iesniedz dosjē, ir saprātīgā laikā jāinformē Komisija par jebkādam izmaiņām piedevas ražošanas procesā, sastāvā, lietojumā vai izmantošanas veidā. Tas varētu kalpot par pamatu, lai pieprasītu iesniegt dokumentus jaunam novērtējumam. Šīs prasības ir īpaši svarīgas attiecībā uz produktiem, ko iegūst no mikroorganismiem ar modificētām ģenētiskām īpašībām vai mikroorganismiem, kas ir dabiski mutanti.

⁽¹⁾ OV L 270, 14.12.1970., 1. lpp.
un OV L 319, 8.12.1984., 13. lpp.

⁽²⁾ OV L 251, 19.9.1984., 1. lpp.

SATURS

I IEDAĻA	Dosjē kopsavilkums
II IEDAĻA	Piedevas identitāte, īpašības un izmantošanas veids Kontroles metodes
III IEDAĻA	Piedevas iedarbīguma pētījumi
	1. Pētījumi par to, kā uzlabot barības kvalitāti
	2. Pētījumi par piedevas ietekmi uz dzīvnieku izcelsmes produktiem
	3. Pētījumi par dzīvnieku izcelsmes produktu kvalitāti
IV IEDAĻA	Pētījumi par piedevu izmantošanas nekaitīgumu
	1. Mērķa sugu pētījumi
	1.1. Piedevas toksikoloģiskie pētījumi
	1.2. Piedevas mikrobioloģiskie pētījumi
	1.3. Aktīvās vielas metabolisma un atlieku pētījumi
	2. Dzīvnieku izdalīto atlieku pētījumi
	3. Laboratorijas dzīvnieku pētījumi
V IEDAĻA	Monogrāfijas forma

I IEDAĻA

DOSJĒ KOPSAVILKUMS

II IEDAĻA

PIEDEVAS IDENTITĀTE, RAKSTUROJUMS UN IZMANTOŠANAS VEIDS KONTROLES METODES

1. **Piedevas identitāte**
 - 1.1. Ieteiktie patentētie nosaukumi.
 - 1.2. Piedevas tips atkarībā no tās galvenās funkcijas (t.i., antibiotika, koccidiostats, histomonostats, konservants)
 - 1.3. Agregātstāvoklis, daļiņu lielums.
 - 1.4. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs (aktīvā viela, citas sastāvdaļas, piemaisījumi).
 - 1.5. Ražošanas process, iekļaujot jebkādu specifisku pārstrādi.
 2. **Aktīvās vielas specifiskācija**
 - 2.1. Sugas nosaukums, ķīmiskais nosaukums saskaņā ar IUPAC nomenklatūru, citi sugas nosaukumi un abreviatūras. *Chemical Abstracts Service* numurs (CAS).
 - 2.2. Formula, empīriskā un strukturālā, un molekulārais svars. Ja aktīvā viela ir fermentācijas produkts, galveno sastāvdaļu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs.
 - 2.3. Tīrības pakāpe. Piemaisījumu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs.
 - 2.4. Elektrostatiskās īpašības, kušanas punkts, viršanas punkts, sabrukšanas temperatūra, blīvums, tvaika spiediens, šķīdība ūdenī un organiskajos šķīdinātājos, masa un absorbcijas spektrs, kā arī jebkādas citas vajadzīgās fizikālās īpašības.
 - 2.5. Ražošanas un attīrīšanas procesi. Atšķirības partiju sastāvā ražošanas procesā.
- NB!* Ja aktīvā viela ir ķīmisko vielu maisījums, katru ķīmiski definējamu pamata sastāvdaļu apraksta atsevišķi, kā arī sniedz maisījuma attiecību.
3. **Piedevas fizikāli ķīmiskās un tehnoloģiskās īpašības**
 - 3.1. Stabilitāte saskarsmē ar atmosfēras rādītājiem (gaismu, temperatūru, mitrumu, skābekli, utt.).
 - 3.2. Stabilitāte premiksu un barības gatavošanas laikā, īpaši attiecībā pret karstumu, spiedienu un mitrumu. Iespējamie sabrukšanas produkti.
 - 3.3. Stabilitāte premiksu un barības glabāšanas laikā (glabāšanas ilgums).
 - 3.4. Citas vajadzīgās fizikāli ķīmiskās īpašības, piemēram, spēja homogēni sajaukties ar premiksiem un barību, spēja veidot putekļus.
 - 3.5. Fizikāli ķīmiskā mijiedarbība (nesavietojamība ar barību, citām piedevām, medikamentiem utt.).
 4. **Piedevas izmantošanas veids**
 - 4.1. Ieteiktais lietojums dzīvnieku uzturā (dzīvnieku suga vai tips, barības tips, lietošanas periods, nogaidīšanas periods utt.).
 - 4.2. Kontrindikācijas.
 - 4.3. Ieteicamās koncentrācijas premiksos un barībā (izsaka kā aktīvās vielas daļu procentos no premiksa svara; kā mg/kg barībai).
 - 4.4. Citi zināmie aktīvās vielas lietojumi (barībā, cilvēku vai veterinārajā medicīnā, lauksaimniecībā utt.) Katram lietojumam sniedz patentētos nosaukumus, indikācijas un kontrindikācijas.
 - 4.5. Ja vajadzīgs, pasākumi bīstamības novēršanai un aizsardzības līdzekļi ražošanas un lietošanas laikā.
 5. **Pārbaudes metodes**
 - 5.1. Metodes 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 un 4.3 punktā uzskaitīto kritēriju noteikšanai.
 - 5.2. Kvalitatīvo un kvantitatīvo metožu apraksts piedevu rutīnas kontrolei barībā un premiksos.

- 5.3. To kvalitatīvo un kvantitatīvo metožu apraksts, ko izmanto, lai noteiktu piedevu atliekas dzīvnieku izcelsmes produktos.

NB! Minētajām metodēm pievieno informāciju par neizmantotajiem procentiem, specifiskumu, jutīgumu, iespējamo mijiedarbību, noteikšanas robežām, atkārtojamību un izmantoto paraugu ņemšanas metodi. Jābūt pieejamiem preparāta un aktīvās vielas references standartiem.

III IEDAĻA

PIEDEVAS IEDARBĪGUMA PĒTĪJUMI

1. Pētījumi par barības kvalitātes uzlabošanu

Šie pētījumi attiecas uz tehnoloģiskajām piedevām, piemēram, antioksidantiem, konservantiem, emulgatoriem, recinātājiem utt., ko pievieno, lai uzlabotu premiksu un barības kvalitāti vai pagarinātu to glabāšanas laiku.

Piedevas iedarbīgumu pierāda, izmantojot atbilstīgus kritērijus, un salīdzina ar negatīvu kontroles grupu un, ja iespējams, barību, kas satur tehnoloģiskas piedevas ar zināmu iedarbīgumu.

Katram eksperimentam precizē izpētāmās piedevas, preparāta, premiksa vai barības īpašības, partijas atsaucē numuru, piedevas koncentrāciju premiksos un barībā, testa apstākļus (temperatūra, mitrums utt.), datumus un ilgumu, kā arī nevēlamās parādības, ko novēroja testa laikā.

2. Pētījumi par piedevas ietekmi uz dzīvnieku izcelsmes produktiem

Šie pētījumi attiecas uz zootehniskajām piedevām, piemēram, antibiotikām, augšanas veicinātājiem, kokcidiostatiem un citiem medikamentiem, kā arī līdzīgām vielām, kas ietekmē dzīvnieku izcelsmes produktus. Ar katru mērķa sugu veic šādus pētījumus, rezultātus salīdzinot ar negatīvu kontroles grupu, un, ja iespējams, grupām, kas saņem barību, kura satur piedevas ar zināmu iedarbību.

- 2.1. Antibiotikām un augšanas veicinātājiem - pētījums par uztura izmantojamību, dzīvnieka augšanu un iegūtā dzīvnieku izcelsmes produkta daudzumu. Attiecības starp devu un atbildi noteikšana.

- 2.2. Kokcidiostatiem un citiem medikamentiem - galvenā uzmanība jāpievērš specifiskai iedarbībai un īpaši profilaktiskajām īpašībām (piemēram, saslimstība, oocistu skaits, kaitējuma novērtējums utt.). Būtu jāpievieno informācija par barības izmantojamību, dzīvnieka augšanu, kā arī tirdzniecībai iemērotu produktu daudzumu un apjomu.

- 2.3. Eksperimenta apstākļi.

Katru veikto testu apraksta individuāli un detalizēti. Testa pierakstiem būtu jāļauj veikt statistisko analīzi. Jāsniedz šāda informācija:

- 2.3.1. Dzīvnieku suga, šķirne, dzimums, identifikācijas kārtība.
- 2.3.2. Testa un kontroles grupu skaits, dzīvnieku skaits katrā grupā. Izvēlētajam abu dzimumu dzīvnieku skaitam ir jābūt pietiekamam statistikas mērķiem.
- 2.3.3. Aktīvās vielas koncentrācija barībā, ko nosaka ar kontroles analīzi. Partiju atsaucē numuri. Ikdienas uztura devas kvantitatīvais un kvalitatīvais sastāvs.
- 2.3.4. Eksperimenta veikšanas vieta, dzīvnieku fizioloģiskais un veselības stāvoklis, barošanas un audzēšanas apstākļi saskaņā ar Kopenas standartpraksi.
- 2.3.5. Testa datums un precīzs ilgums, veikto izmeklējumu datumi.
- 2.3.6. Eksperimenta laikā novērotās negatīvās parādības un to rašanās brīdis.

3. Pētījumi par dzīvnieku izcelsmes produktu kvalitāti

Pētījumi, kuros nosaka to produktu organoleptiskās, uztura, higiēniskās un tehnoloģiskās īpašības, kas iegūti no dzīvniekiem, kurus baro ar barību, kas satur piedevu.

IV IEDAĻA

PĒTĪJUMI PAR PIEDEVU IZMANTOŠANAS NEKAITĪGUMU

Šajā iedaļā izklāstītie pētījumi ir domāti, lai ļautu novērtēt

- piedevu nekaitīgumu mērķa sugām,
- bīstamību patērētājam, kas uzņem pārtiku, kurā ir šīs piedevas atliekas,
- bīstamību personām, kas nonāk saskarē ar piedevu, kā arī ar premiksiem un barību, kurā tā ir iekļauta, un var to ieelpot vai uzņemt caur ādu,
- vides piesārņojuma iespēju ar šīs piedevas atvasinājumiem, ko izdala dzīvnieki.

Atkarībā no piedevas īpašībām un ieteiktajiem izmantošanas apstākļiem šos pētījumus veic pilnībā vai daļēji. Informācija par aktīvās vielas metabolismu dažādās mērķa sugās, kā arī tās atlieku audos sastāvu un bioloģisko pieejamību ir būtiska, lai noteiktu apjomu, kādā veikt pētījumus ar laboratorijas dzīvniekiem, lai novērtētu bīstamību patērētājam. Informācija par tādu piedevas atvasinājumu sastāvu, kā arī fizikāli ķīmiskajām un bioloģiskajām īpašībām, ko izdala dzīvnieki, ir būtiska, lai noteiktu pētījumu apjomu, kas vajadzīgs, lai novērtētu vides piesārņojuma draudus.

1. Mērķa sugu pētījumi

1.1. Piedevas toksikoloģiskie testi

Tolerances testi. Bioloģiskās, toksikoloģiskās, makroskopiskās un histoloģiskās iedarbības pētījumi. Drošības faktora (starpības starp maksimālo ierosināto devu un devu ar nevēlamu iedarbību) noteikšana. Ja deva ar nevēlamu iedarbību ievērojami pārsniedz maksimālo ierosināto devu, tad var norādīt tikai drošības faktora minimālo vai aptuveno vērtību.

1.2. Piedevas mikrobioloģiskā izpēte

- 1.2.1. Pētījumi par piedevas mikrobioloģisko reakcijas spektru, nosakot minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIC) dažādām patogēnām un nepatogēnām gram-pozitīvo un gram-negatīvo baktēriju sugām.
- 1.2.2. Pētījumi par rezistenci pret terapeitiskajām antibiotikām, nosakot MIC *in vitro* iegūtos mutantos, kas uzrāda hromosomu rezistenci pret piedevu.
- 1.2.3. Testi, lai noteiktu, vai piedeva spēj izvēlēties rezistences faktorus. Šos testus lauka apstākļos veic ar dzīvniekiem, kuriem piedeva ir sākotnēji paredzēta. Bez tam būtu jānosaka, vai atrastie rezistences faktori ir multiplās rezistences nesēji un vai tos var pārnest.
- 1.2.4. Testi, lai noteiktu piedevas iedarbību uz normālo zarnu mikrofloru, kā arī patogēno mikroorganismu koloniju veidošanos zarnās un šo mikroorganismu ekskreciju.
- 1.2.5. Lauka pētījumi, lai noteiktu pret piedevu izturīgo baktēriju procentu. Šos pētījumus veic lielos intervālos pirms un pēc piedevas izmantošanas (monitorings).

1.3. Aktīvās vielas metabolisma un atlieku pētījumi. (1) (2)

- 1.3.1. Metaboliskā līdzsvara pētījumi: apjoms un ātrums, kādā aktīvā viela izdalās ar urīnu un izkārnījumiem, un, iespējams, izelpojot; atliekas mērķa sugās.
- 1.3.2. Metabolisma pētījumi: absorbcija, sadalījums, biotransformācija un izdalīšanās. Ja vajadzīgs, apjoms, kādā piedeva izdalās ar žulti, enterohepatiskā cikla esamība un kaekotrofijas ietekme.
- 1.3.3. Atlieku kvalitatīvie un kvantitatīvie pētījumi: atlieku (aktīvā viela, metabolīti) kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs dažādos dzīvnieku orgānos un audos, kā arī dzīvnieku izcelsmes produktos, kad ir sasniegts metaboliskais līdzsvars piedevas praktiskas lietošanas apstākļos.

(1) 1.2.1, 1.3.2, 1.3.4 un 1.3.5. minētos pētījumus būtu ieteicams veikt ar iezīmētām molekulām. Etiķēšanai būtu jāatbilst izvirzītajiem mērķiem.

(2) Ja aktīvā viela ir fermentācijas produkts, pētījumi būtu jāpaplašina, iekļaujot radniecīgas vielas, ko iegūst no produkta.

- 1.3.4. Atlieku farmakokinētiskie pētījumi (pēc piedevas atkārtotas ievadīšanas, saskaņā ar ieteikto lietojumu): aktīvās vielas un galveno metabolītu noturība dažādos orgānos un audos pēc papildinātās barības izslēgšanas no uztura.
- 1.3.5. Pētījumi par bioloģisko pieejamību mērķa sugu audos un produktos (skat. 3.8).
- 1.3.6. Monitoringa metodes: kvalitatīvās un kvantitatīvās noteikšanas metodes, ko izmanto 13.1 līdz 1.3.5 minētajos pētījumos, norādot neizmantotos procentus, specifiskumu un noteikšanas robežas. Atlieku noteikšanas metodēm ir jābūt pietiekami jutīgām, lai ļautu noteikt atlieku līmeņus, kas ir toksikoloģiski nenozīmīgi.

2. Dzīvnieku izdalīto atlieku pētījumi

- 2.1. Izdalījumos esošo piedevas atvasinājumu veids (aktīvā viela, metabolīti) un koncentrācija.
- 2.2. Šo atlieku izturība (pussabrukšanas periods) un izdalīšanās kinētika gļotās, dzīvnieku mēšlos un pakaišos.
- 2.3. Iedarbība uz metanoģenēzi.
- 2.4. Sabrukšana, izturība (pussabrukšanas periods) un izdalīšanās kinētika augsnēs (dažādu tipu augsnes).
- 2.5. Iedarbība uz augsnes dzīvniekiem un mikrobiālajiem transformācijas procesiem (augu un dzīvnieku atlieku sadalīšanās, N transformācija utt.).
- 2.6. Iedarbība uz sauszemes augiem (sēklu dīgļspēja, augu augšana, uzsūkšanās augos utt.) Šos pētījumus veic kontrolētos apstākļos un lauka apstākļos, izmantojot dažādu sugu augus.
- 2.7. No piedevas atvasinātu produktu šķīdība un stabilitāte ūdenī (aktīvā viela, metabolīti).
- 2.8. Iedarbība uz ūdensaugiem.
 - 2.8.1. Iedarbība uz augiem (piemēram, *Chlorella*).
 - 2.8.2. Bezmugurkaulnieku toksicitāte (piemēram, *Daphnia magna*).
 - 2.8.3. Zivju toksicitāte (vismaz divas Kopianas teritorijā dzīvojošas savvaļas sugas).

3. Pētījumi ar laboratorijas dzīvniekiem

Pēta aktīvo vielu un tās galvenos metabolītus, ja tie arī nonāk ēdamajos dzīvnieku izcelsmes produktos un ir biopieejami. Izvēlas tādus laboratorijas dzīvniekus, kas piedevu pārstrādā līdzīgi cilvēkam.

Jāiesniedz veikto testu pilni detalizēti apraksti. Tajos jānorāda izmantoto dzīvnieku sugas un līnijas, testa un kontroles grupu lielums un skaits, ievadītās devas, diētas sastāvs un barības analīžu rezultāti, audzēšanas apstākļi, testu precīzs ilgums, veikto pētījumu dati un mirstība. Pilnībā jāraksturo visos testa dzīvniekos atklātās patoloģiskās makroskopiskās un histopatoloģiskās parādības, norādot visu patoloģisko izmaiņu parādīšanās laiku. Visiem rezultātiem, to skaitā statistiskajam novērtējumam, ir jābūt sīki izstrādātiem.

- 3.1. *Akūta toksicitāte*
 - 3.1.1. Akūtu orālu toksicitāti nosaka divu sugu dzīvniekiem (kā vienu no tiem būtu ieteicams izvēlēties žurku). Maksimālā deva nedrīkstētu būt augstāka par 2 000 mg/kg ķermeņa svara. Dzīvniekus rūpīgi novēro vismaz divas nedēļas pēc piedevas uzņemšanas un ziņo par novērotajām bioloģiskajām parādībām.
 - 3.1.2. Lai novērtētu iespējamo bīstamību saskarē ar piedevu, jāveic pētījumi par akūtu toksicitāti, ieelpojot un uzņemot caur ādu, ja vajadzīgs arī, iedarbību uz gļotādām un alerģisko potenciālu.
- 3.2. *Mutagenitāte*

Lai identificētu aktīvās vielas vai metabolītus ar mutagēnām īpašībām, jāveic pārdomātu virkni mutagenitātes testu, kas ir balstīti uz dažādiem ģenētiskajiem mehānismiem. Testus jāveic gan tāda mikrosomāla zīdītāju preparāta klātbūtnē, kas paredzēts metaboliskai aktivizēšanai, gan bez šīs vielas.

Iesaka veikt šādu testu virkni:

- a) tests mutāciju noteikšanai prokariotu sistēmā;
- b) tests ģenētiskās mutācijas noteikšanai *in vitro* eikariotu sistēmā vai arī ar dzimumu saistītais recesīvās letalitātes tests *Drosophila melanogaster*;
- c) tests hromosomu bojājumu noteikšanai *in vitro* un *in vivo*.

Lai gan ieteikti ir šādi testi, tomēr kā alternatīvu var izmantot arī citus testus, īpaši *in vivo* testus.

Testu izvēle būtu jāpamato visos gadījumos. Testus jāveic saskaņā ar reģistrētām un atzītām procedūrām. Ņemot vērā testu rezultātus, kā arī vielas vispārējo toksicitātes profilu un tās paredzēto lietojumu, var likt veikt papildu pētījumus.

3.3. *Metaboliskie un farmakokinētiskie aspekti*

Līdzsvara pētījumus un metabolītu identifikāciju jāveic, izmantojot piemērotas iezīmētas molekulas, pētījumos aktīvo vielu ievadot gan vienu reizi, gan atkārtoti piemērotos periodos. Metabolisma pētījumos ir jāiekļauj pētījumi par aktīvās vielas un galveno metabolītu farmakokinētiku. Izvēloties sugas toksikoloģiskiem pētījumiem, uzmanība ir jāpievērš tam, kā dažādas sugas pārstrādā aktīvo vielu.

3.4. *Subhroniskā toksicitāte*

Šos pētījumus parasti veic ar divu sugu dzīvniekiem (kā vienu no tām būtu ieteicams izvēlēties žurkas). Otra suga dažos gadījumos var būt mērķa suga. Testa vielu ievada orāli un nosaka attiecību starp devu un atbildi. Testa ilgumam grauzējiem ir jābūt vismaz 90 dienas.

Dažos gadījumos, lai noteiktu atšķirības dažādu sugu dzīvnieku reakcijā uz testa vielu, būtu vēlams veikt ne mazāk kā sešus mēnešus un ne vairāk kā divus gadus ilgus testus ar suņiem vai citiem dzīvniekiem, kas nav grauzēji.

3.5. *Hroniska toksicitāte/karcinogenitāte*

Hronisku toksicitāti nosaka vienai sugai (ieteicams žurkām), karcinogenitāti ieteicams noteikt divām grauzēju sugām. Vielu jāievada orāli, dažādās devās. Vēlams veikt arī kombinētu pētījumu par hronisku toksicitāti/karcinogenitāti *in utero*. Eksperimentus veic vismaz divus gadus ar žurkām un 80 nedēļas – ar pelēm. Ja testu turpina ilgāk par minimālo laiku, to pārtrauc, kad mirstība visās grupās, izņemot to, kas saņem visaugstāko devu, ir sasniegusi 80 %. Eksperimenta gaitā piemērotos intervālos veic pilnas klīniskās ķīmijas, kā arī hematoloģiskās un urīna analīzes. Visiem dzīvniekiem, kas nomirst testa laikā, un testa pārtraukšanas brīdī dzīvniekiem veic pilnas makroskopiskās un histoloģiskās analīzes.

3.6. *Reproduktīvā toksicitāte*

Reproduktīvās toksicitātes testus ieteicams veikt ar žurkām. Tajos jāiekļauj vismaz divu paaudžu dzīvnieki, un tos var kombinēt ar embriotoksicitātes pētījumiem, iekļaujot teratogenitātes pētījumus. Rūpīgi jāfiksē visi attiecīgie auglības, grūtniecības, peri- un postnatālie parametri un par tiem jāziņo. Specifiskus teratogenitātes pētījumus jāveic ar vismaz divām piemērotām dzīvnieku sugām.

3.7. *Bioloģiskā pieejamība*

Lai noteiktu, kas ar iezīmēto aktīvo vielu notiek mērķa sugu audos un produktos, ir vajadzīgs vismaz atlieku līdzsvara pētījums, ievadot to laboratorijas dzīvniekiem.

3.8. *Metabolītu toksikoloģija*

Informācija par atlieku koncentrāciju ir vajadzīga, lai novērtētu bīstamību cilvēkam.

Jānosaka faktori, kas kalpotu par pamatu ieteiktā nogaidīšanas perioda aprēķināšanai.

3.9. *Citi svarīgi pētījumi*

Jebkādi pētījumi, kas sniedz papildu informāciju, kas ir noderīga, lai novērtētu testa vielu, piemēram, releja toksicitātes pētījumi.

V IEDAĻA

MONOGRĀFIJAS FORMA

1. **Piedevas identitāte**

- 1.1. Piedevas tips atkarībā no tās galvenās funkcijas (antibiotika, kokcidiostats, histomonostats, augšanas veicinātājs utt.).
- 1.2. Agregātstāvoklis, daļiņu lielums.
- 1.3. Kvantitatīvais un kvalitatīvais sastāvs (aktīvā viela, citas sastāvdaļas, piemaisījumi).
- 1.4. Iespējamā specifiskā pārstrāde.

2. **Aktīvās vielas specifiskācija**

- 2.1. Sugas nosaukums, ķīmiskais nosaukums saskaņā ar IUPAC nomenklatūru, citi sugas nosaukumi un abreviatūras. *Chemical Abstracts Service* numurs (CAS).
- 2.2. Formula, empīriskā un strukturālā, molekulmasa. Ja aktīvā viela ir fermentācijas produkts, galveno sastāvdaļu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs.
- 2.3. Tīrība. Piemaisījumu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs.
- 2.4. Svarīgākās fizikālās īpašības, piemēram, elektrostatiskās īpašības, kušanas punkts, viršanas punkts, sadalīšanās temperatūra, blīvums, tvaika spiediens, šķīdība ūdenī un organiskajos šķīdinātājos, absorbcijas spektrs utt.

NB! Ja aktīvā viela ir aktīvo sastāvdaļu maisījums, katrs ķīmiski definējams komponents ir jāapraksta atsevišķi un jānorāda maisījuma attiecība.

3. **Piedevas fizikāli ķīmiskās un tehnoloģiskās īpašības**

- 3.1. Stabilitāte saskarsmē ar atmosfēras rādītājiem (piemēram, gaisma, temperatūra, skābeklis).
- 3.2. Stabilitāte premiksu un barības sagatavošanas laikā, īpaši, iedarbojoties karstumam, spiedienam un mitrumam. Iespējamie sadalīšanās produkti.
- 3.3. Stabilitāte premiksu un barības glabāšanas laikā (glabāšanas laiks).
- 3.4. Citas vajadzīgās fizikāli ķīmiskās un tehnoloģiskās īpašības, piemēram, spēja homogēni sajaukties ar premiksiem un barību, spēja veidot putekļus.
- 3.5. Fizikāli ķīmiskā mijiedarbība (nesaderība ar pārtikas produktiem, citām piedevām vai medikamentiem utt.).

4. **Pārbaudes metodes**

- 4.1. Metožu, ko izmanto šīs sadaļas 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 un 3.4 punktā norādīto kritēriju noteikšanai.
- 4.2. To kvalitatīvo un kvantitatīvo metožu apraksts, ko izmanto, lai noteiktu piedevu atliekas dzīvnieku izcelsmes produktos.
- 4.3. Ja minētās metodes ir publicētas, pietiek norādīt atsaucis literatūrā.

5. **Piedevas bioloģiskās īpašības**

- 5.1. Kokcidiostatiem un citiem medikamentiem - informāciju par profilaktisko iedarbību (saslimtība, oocistu skaits utt.).
- 5.2. Antibiotikām un augšanas veicinātājiem -informācija par iedarbību uz spēju izmantot barību, augšanu un dzīvnieku izcelsmes produktu kvalitāti.
- 5.3. Jebkādas kontrindikācijas vai brīdinājumus, to skaitā bioloģisko nesavietojamību, kā arī to pamatojošu informāciju.

6. **Informācija par kvantitatīvām un kvalitatīvām atliekām, ja tādas atrod dzīvnieku izcelsmes produktos, kas iegūti, lietojot piedevu saskaņā ar noteikumiem.**7. **Citas piedevas identifikācijai piemērotas īpašības.**