

31987L0153

7.3.1987

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

L 64/19

DYREKTYWA RADY**z dnia 16 lutego 1987 r.****ustalająca wskazówki dotyczące oceny dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt****(87/153/EWG)**

RADA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Europejską Wspólnotę Gospodarczą,

uwzględniając dyrektywę Rady 70/524/EWG z dnia 23 listopada 1970 r. dotyczącą dodatków paszowych⁽¹⁾, ostatnio zmienioną dyrektywą Komisji 86/525/EWG⁽²⁾, w szczególności jej art. 9,

uwzględniając wniosek Komisji,

a także mając na uwadze, co następuje:

dyrektywa 70/524/EWG stanowi, że analiza dodatków musi być przeprowadzana na podstawie dokumentacji przekazanej oficjalnie Państwom Członkowskim oraz Komisji;

dokumentacja taka musi umożliwiać zbadanie, czy pod względem proponowanego wykorzystania dodatki spełniają ogólne zasady określone w dyrektywie, dotyczące umieszczania tych dodatków w załącznikach do niniejszej dyrektywy;

uznano za konieczne ustanowienie wymogu, aby dokumentacja była sporządzona zgodnie z powszechnymi zasadami określającymi dane naukowe, na podstawie których możliwe są identyfikacja i charakterystyka produktów oraz badania konieczne, w szczególności, do oceny ich skuteczności i bezpieczeństwa dla ludzi, zwierząt oraz środowiska;

wskazówki te mają służyć głównie jako wytyczne ogólne; w zależności od rodzaju dodatku lub warunków jego stosowania, mogą występować różnice w zakresie badań koniecznych do określenia właściwości i skutków działania danego produktu;

bezwzględnie koniecznym jest stosowanie zasady dobrej praktyki laboratoryjnej przy opracowywaniu dodatków przeznaczonych do stosowania w paszach, aby uzyskać pewność, że wyniki testów laboratoryjnych nie będą podważane; stosowanie

metod wykorzystujących zwierzęta laboratoryjne do celów doświadczalnych lub innych celów naukowych powinno być ograniczone do minimum;

wskazówki zostały określone zgodnie z wymogami obecnej wiedzy technicznej i naukowej i, jeżeli okaże się to konieczne, możliwe będzie ich dostosowanie do wszelkich osiągnięć w tej dziedzinie,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

Państwa Członkowskie stanowią, że dokumentacja, która musi towarzyszyć każdemu wnioskowi o włączenie nowego dodatku lub o nowe zastosowanie jakiegoś dodatku z załączników do dyrektywy 70/524/EWG musi być sporządzona zgodnie ze wskazówkami określonymi w Załączniku do niniejszej dyrektywy.

Artykuł 2

Przepisy niniejszej dyrektywy stosuje się nie naruszając przepisów dotyczących:

- a) zasad dobrej praktyki laboratoryjnej w celu wzajemnego uznawania danych wykorzystywanych do oceny produktów chemicznych; i
- b) ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych lub do innych celów naukowych.

Artykuł 3

Państwa Członkowskie wprowadzają w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy najpóźniej do dnia 31 grudnia 1987 r. i niezwłocznie powiadamiają o tym Komisję.

⁽¹⁾ Dz.U. L 270 z 14.12.1970, str. 1.⁽²⁾ Dz.U. L 310 z 5.11.1986, str. 19.

Artykuł 4

Niniejsza dyrektywa jest skierowana do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 16 lutego 1987 r.

W imieniu Rady
L. TINDEMANS
Przewodniczący

ZAŁĄCZNIK

WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE OCENY DODATKÓW PASZOWYCH

WSKAZÓWKI OGÓLNE

Niniejsze wskazówki powinny służyć za wytyczne przy opracowywaniu dokumentacji dotyczącej substancji i preparatów przedstawianych do zatwierdzenia jako dodatki paszowe. Dokumentacja ta musi umożliwiać dokonanie oceny dodatków w oparciu o obecny stan wiedzy oraz upewnienie się, że dodatki spełniają podstawowe zasady dotyczące ich dopuszczenia, określone w art. 7 ust. 2 dyrektywy Rady 70/524/EWG z dnia 23 listopada 1970 r. dotyczącej dodatków paszowych⁽¹⁾.

Wszelkie badania określone w niniejszych wskazówkach mogą być wymagane, a kiedy będzie to konieczne, wystosowana zostanie prośba o dostarczenie dodatkowych informacji. Zasadą ogólną jest, że niezbędnym jest przeprowadzanie badań identyfikujących dodatek, warunki jego stosowania, właściwości fizyko-chemiczne, metody oznaczania oraz skuteczność, jak również skutki jego metabolizmu oraz efekty biologiczne i toksykologiczne obserwowane u gatunków, w żywieniu których dodatek ma być stosowany. Badania konieczne do określenia zagrożenia dla zdrowia ludzi lub dla środowiska będą zależały głównie od rodzaju dodatku oraz okoliczności, w jakich będzie on stosowany. Pod tym względem nie stosuje się rygorystycznych zasad.

W przypadku dodatków przeznaczonych wyłącznie do karmienia zwierząt domowych nie zawsze koniecznym będzie poddawanie ich również wyczerpującemu programowi testów dotyczących toksyczności przewlekłej, właściwości mutagennych oraz rakotwórczych, jak w przypadku dodatków przeznaczonych do karmienia zwierząt, z których otrzymuje się produkty spożywane przez ludzi. Na ogół badania prowadzone przez okres jednego roku na dwóch gatunkach, dla których dany dodatek jest przeznaczony, lub na jednym takim gatunku oraz na szczurach będą wystarczające do określenia toksyczności przewlekłej. Na ogół badania nad właściwościami mutagennymi i rakotwórczymi mogą być pominięte, jeżeli skład chemiczny, dotychczasowe obserwacje oraz inne względy nie wskazują na prawdopodobieństwo występowania zmian. Możliwe jest pominięcie analizy pozostałości substancji u zwierząt domowych.

W przypadku zwierząt przeznaczonych do produkcji żywności niezbędna jest znajomość procesów metabolicznych danej substancji, jej pozostałości oraz biodostępności. Powinna ona umożliwić określenie zakresu badań toksykologicznych przeprowadzanych na zwierzętach laboratoryjnych w celu oceny zagrożeń, na jakie mogą być narażeni konsumenci. Ocena nie powinna opierać się wyłącznie na danych ograniczających się do określenia bezpośrednich skutków, jakie dany dodatek wywołuje u zwierząt laboratoryjnych. Badania takie nie dostarczają szczegółowych informacji na temat faktycznych skutków wywoływanych przez substancje powstałe podczas jego przemian u gatunków, dla których przeznaczony jest dany dodatek.

Wszelkie wnioski o dopuszczenie dodatku paszowego do użytku lub o dopuszczenie nowego zastosowania dla dodatku paszowego muszą być poparte dokumentacją, która powinna zawierać szczegółowe raporty ponumerowane i ułożone według porządku przedstawionego w niniejszych wskazówkach. Należy podać powody, dla których w dokumentacji pominięto jakiekolwiek dane przewidziane w niniejszych wskazówkach. Do dokumentacji należy załączyć publikacje, w których zamieszczone są informacje. Raporty z doświadczeń powinny zawierać plan i numer ewidencyjny doświadczenia, szczegółowy opis testów, wyniki oraz ich analizę, jak również nazwisko, adres i podpis osoby odpowiedzialnej za przeprowadzenie badania. Do raportów należy dołączać oświadczenie osoby odpowiedzialnej za przestrzeganie dobrej praktyki laboratoryjnej dotyczące jej przestrzegania.

Ocenę właściwości fizyko-chemicznych i toksykologicznych oraz toksycznych skutków dla środowiska przeprowadza się zgodnie z dyrektywą Komisji 84/449/EWG z dnia 25 kwietnia 1984 r. dostosowującą do postępu technicznego po raz szósty dyrektywę Rady 67/548/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych⁽²⁾, lub zgodnie z metodami uznawanymi w skali międzynarodowej przez organy naukowe. Przypadki wykorzystywania innych metod powinny być uzasadniane.

Każda dokumentacja powinna zawierać odpowiednie streszczenie. W przypadku antybiotyków, kokcydiostatyków oraz innych środków farmaceutycznych lub przyśpieszających wzrost do dokumentacji musi być załączona monografia sporządzona według wzoru określonego w sekcji V, aby umożliwić dokonanie identyfikacji i charakterystyki danego dodatku paszowego zgodnie z art. 8 ust. 1 dyrektywy 70/524/EWG.

Wyraz „dodatek” używany w niniejszych wskazówkach stosuje się do substancji czynnych lub do substancji wzbogacających zawierających substancje czynne, w stanie, w jakim substancje te mają być dodawane do premiksów i pasz.

Państwo Członkowskie, które przedstawiło dokumentację, musi z odpowiednim wyprzedzeniem powiadomić Komisję o jakichkolwiek zmianach dotyczących procesu stosowanego przy produkcji danego dodatku, składu dodatku, czy zakresu lub warunków jego stosowania. W takim przypadku może okazać się konieczne dostarczenie odpowiedniej dokumentacji w celu dokonania ponownej oceny. Stosowanie tych wymogów jest konieczne szczególnie w przypadku produktów otrzymywanych z mikroorganizmów, których cechy genetyczne zostały zmodyfikowane lub które występują jako naturalne mutanty.

⁽¹⁾ Dz.U. L 270 z 14.12.1970, str. 1
i Dz.U. L 319 z 8.12.1984, str. 13.

⁽²⁾ Dz.U. L 251 z 19.9.1984, str. 1.

SPIS TREŚCI

SEKCJA I:	Streszczenie informacji zawartych w dokumentacji
SEKCJA II:	Identyfikacja, charakterystyka i warunki stosowania dodatku. Metody kontroli
SEKCJA III:	Badania dotyczące skuteczności dodatku 1. Badania dotyczące pozytywnego wpływu na jakość pasz 2. Badania dotyczące wpływu stosowania dodatków na produkcję zwierzęcą 3. Badania dotyczące jakości produkcji zwierzęcej
SEKCJA IV:	Badania dotyczące nieszkodliwości danego dodatku 1. Badania na gatunkach, dla których dodatek jest przeznaczony 1.1. Badania toksykologiczne dodatku 1.2. Badania mikrobiologiczne dodatku 1.3. Badania nad metabolizmem i pozostałościami substancji czynnej 2. Badania nad wydalanymi pozostałościami 3. Badania na zwierzętach laboratoryjnych
SEKCJA V:	Wzór monografii

SEKCJA I

STRESZCZENIE INFORMACJI ZAWARTYCH W DOKUMENTACJI

SEKCJA II

IDENTYFIKACJA, CHARAKTERYSTYKA I WARUNKI STOSOWANIA DODATKU METODY KONTROLI

1. Identyfikacja dodatku

- 1.1. Proponowane nazwy handlowe.
- 1.2. Rodzaj dodatku określony zgodnie z jego podstawową funkcją (np. antybiotyk, kokcydiostatyk, histomonostatyk, konserwant itp.).
- 1.3. Stan fizyczny, wielkość cząstek.
- 1.4. Skład jakościowy i ilościowy (substancja czynna, inne składniki, zanieczyszczenia).
- 1.5. Proces produkcyjny, w tym wszelkie szczególne procesy przetwórcze.

2. Charakterystyka substancji czynnej

- 2.1. Nazwa własna substancji, nazwa chemiczna podana zgodnie ze standardami IUPAC, inne nazwy własne i skróty. Numer według klasyfikacji chemicznej CAS.
- 2.2. Wzór, chemiczny i strukturalny, oraz masa cząsteczkowa. Jeżeli substancja czynna jest produktem fermentacji, jakościowy i ilościowy skład głównych składników.
- 2.3. Stopień czystości. Jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń.
- 2.4. Własności elektrostatyczne; temperatura topnienia; temperatura wrzenia; temperatura, w której dana substancja się rozpada; gęstość; ciśnienie pary; rozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych; masa i spektrum absorpcji oraz wszelkie inne stosowne własności fizyczne.
- 2.5. Procesy stosowane podczas produkcji i oczyszczania. Zmiany występujące w składzie poszczególnych partii podczas produkcji.

UWAGA: Jeżeli substancja czynna jest mieszaniną czynnych substancji, to każdy chemicznie zdefiniowany główny składnik musi być opisany oddzielnie i konieczne jest podanie proporcji mieszaniny.

3. Własności fizyko-chemiczne i technologiczne dodatku

- 3.1. Wytrzymałość na działanie czynników atmosferycznych (światło, temperatura, wilgotność, tlen itp.).
- 3.2. Wytrzymałość podczas przygotowywania premiksów i pasz, w szczególności na ciepło, ciśnienie i wilgotność. Możliwe produkty rozkładu.
- 3.3. Wytrzymałość na przechowywanie premiksów i pasz (okres przechowywania).
- 3.4. Inne stosowne własności fizyko-chemiczne i technologiczne, takie jak możliwość otrzymania jednorodnej mieszanki w przypadku premiksów i pasz, właściwości dotyczące pylenia.
- 3.5. Wchodzenie w interakcje fizyczne i chemiczne (niezgodność z paszami, innymi dodatkami, lekami itd.).

4. Warunki stosowania dodatku

- 4.1. Proponowane stosowanie w żywieniu zwierząt (gatunek lub kategoria zwierząt, rodzaj paszy, okres stosowania, czas wycofania środka itp.).
- 4.2. Przeciwwskazania.
- 4.3. Proponowany poziom zawartości w premiksach i paszach (określona jako zawartość procentowa substancji czynnych w stosunku do masy premiksu: w mg/kg paszy).
- 4.4. Inne znane zastosowania substancji czynnej lub jej postaci (w paszach, w leczeniu ludzi lub zwierząt, w rolnictwie itp.). Dla każdego zastosowania podać nazwy handlowe, wskazania i przeciwwskazania.
- 4.5. Jeżeli jest to konieczne, środki, jakie należy powziąć w celu zapobieżenia ryzyku oraz środki ochronne stosowane podczas produkcji i obchodzenia się z danymi substancjami.

5. Metody kontroli

- 5.1. Opis metod stosowanych przy określaniu kryteriów wymienionych w pkt: 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, i 4.3.
- 5.2. Opis jakościowych i ilościowych metod analitycznych stosowanych w rutynowej kontroli dodatku wykorzystywanego w premiksach i paszach.

- 5.3. Opis jakościowych i ilościowych metod analitycznych stosowanych przy określaniu pozostałości dodatku w produktach zwierzęcych.

UWAGA: Opisowi metod powinny towarzyszyć informacje dotyczące procentu odzyskiwalności, swoistości, czułości, możliwych interferencji, granic wykrywalności, powtarzalności oraz metody wykorzystywanej przy pobieraniu próbek. Kryteria wzorcowe muszą być dostępne dla substancji czynnej i jej postaci.

SEKCJA III

BADANIA DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI DODATKU

1. Badania dotyczące pozytywnego wpływu na jakość pasz

Badania te dotyczą dodatków technologicznych takich jak: przeciwutleniacze, konserwanty, emulgatory, substancje żelujące itp., które mają na celu poprawienie jakości premiksów i pasz lub przedłużenie ich okresu przydatności do spożycia.

Skuteczność dodatku powinna być wykazana przy pomocy odpowiednich kryteriów w przewidywanych warunkach stosowania, w porównaniu do innych pasz jako kontroli ujemnych oraz, w miarę możliwości, w porównaniu do pasz zawierających dodatki technologiczne o znanej skuteczności.

Dokładny rodzaj badanych substancji czynnych, ich postaci, premiksów i pasz, numer serii, poziom zawartości substancji czynnej w premiksach i paszach, warunki, w jakich przeprowadzano badanie (temperatura, wilgotność itp.), jak również data i czas trwania badania, reakcje uboczne i inne skutki negatywne zaobserwowane podczas badań powinny być podane w przypadku każdego doświadczenia.

2. Badania dotyczące wpływu stosowania dodatków na produkcję zwierzęcą

Badania te dotyczą dodatków zootechnicznych takich jak: antybiotyki, stymulatory wzrostu, kokcydiostatyki oraz inne środki farmaceutyczne itp., które mają wpływ na produkcję zwierzęcą. Wymienione poniżej badania powinny być przeprowadzone dla każdego gatunku, dla którego przeznaczony jest dany dodatek, w porównaniu do zwierząt stanowiących kontrolę ujemną oraz, w miarę możliwości, w porównaniu do grup żywionych paszami zawierającymi dodatki o znanej skuteczności.

- 2.1. W przypadku antybiotyków i stymulatorów wzrostu, badanie wpływu dodatku na wykorzystanie paszy, przyrost wagi i wydajność produkcji zwierzęcej. Określenie stosunku dawki do uzyskiwanych efektów.
- 2.2. W przypadku kokcydiostatyków i innych środków farmaceutycznych należy przede wszystkim położyć nacisk na wykazanie specyficznych skutków, a szczególnie właściwości profilaktycznych (np. zachorowalność, liczba oocyst, ocena uszkodzeń itp.). Należy załączyć informacje na temat wykorzystania paszy, wzrostu zwierząt oraz jakości rynkowej produkcji zwierzęcej.
- 2.3. Warunki przeprowadzania doświadczeń:
- Przeprowadzony eksperyment musi być szczegółowo i oddzielnie opisany. Raport doświadczenia powinien umożliwiać wykonanie analizy statystycznej. Konieczne jest dostarczenie następujących danych:
- 2.3.1. Gatunek, rasa, wiek i płeć zwierząt, metoda identyfikacji.
- 2.3.2. Numer badania i grup doświadczalnych, liczba zwierząt w każdej z grup. Liczba testowanych zwierząt obydwu płci musi być wystarczająca dla celów statystycznych.
- 2.3.3. Poziom zawartości substancji czynnej w paszy określony przy pomocy analizy kontrolnej. Numer serii. Składniki odżywcze dziennej dawki paszy określone pod względem jakościowym i ilościowym.
- 2.3.4. Miejsce przeprowadzenia każdego doświadczenia, stan fizjologiczny i zdrowotny zwierząt, warunki żywieniowe i hodowlane zgodnie ze standardowymi metodami stosowanymi we Wspólnocie.
- 2.3.5. Data i dokładny czas trwania badania, daty przeprowadzonych doświadczeń.
- 2.3.6. Efekty uboczne i inne negatywne skutki, jakie wystąpiły podczas doświadczeń oraz czas, kiedy zostały one zaobserwowane.

3. Badania dotyczące jakości produkcji zwierzęcej

Badania nad własnościami organoleptycznymi, odżywczymi, higienicznymi i technologicznymi produktów żywnościowych otrzymywanych ze zwierząt karmionych paszami zawierającymi dany dodatek.

SEKCJA IV

BADANIA DOTYCZĄCE NIESZKODLIWOŚCI DODATKU

Badania określone w niniejszej sekcji mają na celu umożliwienie oceny:

- nieszkodliwości danego dodatku w przypadku gatunków, dla których jest on przeznaczony,
- ryzyka, na jakie mogą być narażeni konsumenci, spożywając produkty żywnościowe zawierające pozostałości dodatku,
- ryzyka związanego z wdychaniem lub kontaktem skórny, na jakie potencjalnie narażone są osoby, które mogą się stykać z dodatkiem jako takim lub z dodatkiem jako składnikiem premiksów i pasz,
- ryzyka zanieczyszczenia środowiska substancjami powstałymi z dodatku i wydalnymi przez zwierzęta.

Badania te będą wymagane w całości lub w części w zależności od rodzaju dodatku i proponowanych warunków jego stosowania. Znajomość metabolizmu substancji czynnej u różnych gatunków zwierząt, dla których jest on przeznaczony, jak również znajomość składu i biodostępności pozostałości w tkankach ma podstawowe znaczenie przy określaniu zakresu badań na zwierzętach laboratoryjnych koniecznych do oceny ryzyka, na jakie mogą być narażeni konsumenci. Co więcej, znajomość składu, a także własności fizycznych i chemicznych oraz biologicznych wydalanych pozostałości powstałych z dodatku, będzie niezbędna w celu określenia zakresu badań koniecznych do oceny ryzyka zanieczyszczenia środowiska.

1. Badania na gatunkach, dla których dodatek jest przeznaczony**1.1. Badania toksykologiczne dodatku**

Testy na tolerancję. Badania skutków biologicznych, toksykologicznych, makroskopowych i histologicznych. Określenie wskaźnika bezpieczeństwa (margines pomiędzy maksymalną proponowaną dawką a poziomem wywołującym skutki negatywne). Wystarczające może okazać się oznaczenie minimalnej lub przybliżonej wartości tego wskaźnika, jeżeli można wykazać, że poziom powodujący skutki negatywne jest znacznie wyższy od maksymalnego proponowanego dawkowania.

1.2. Badanie mikrobiologiczne dodatku

- 1.2.1. Badanie mikrobiologicznego spektrum działania dodatku poprzez określenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla różnych chorobotwórczych i niechorobotwórczych Gram-ujemnych i Gram-dodatnich gatunków bakterii.
- 1.2.2. Badanie oporności krzyżowej na antybiotyki stosowane w terapii poprzez określenie MIC dla mutantów otrzymanych *in vitro*, które wykazują odporność chromosomalną na dany dodatek.
- 1.2.3. Badania mające na celu wykazanie, czy dodatek jest w stanie dokonać selekcji czynników oporności. Doświadczenia te mają być przeprowadzone w warunkach terenowych na gatunkach zwierząt, dla których dany dodatek jest w pierwszym rzędzie przeznaczony. Następnie powinno się określić, czy czynniki R, które mogły być wykryte podczas eksperymentu, są nośnikami wielooporności i czy mogą być przekazywane.
- 1.2.4. Badania mające na celu określenie skutków, jakie dodatek powoduje dla normalnie występującej flory układu pokarmowego oraz dla kolonizacji przewodu pokarmowego i wydalania mikroorganizmów chorobotwórczych.
- 1.2.5. Badania terenowe w celu określenia odsetka bakterii opornych na dany dodatek. Badania te mają być przeprowadzone w dłuższych odstępach przed i w trakcie stosowania dodatku (monitoring).

1.3. Badania nad metabolizmem i pozostałościami substancji czynnej ⁽¹⁾ ⁽²⁾

- 1.3.1. Badanie bilansu metabolicznego: prędkość i stopień eliminacji substancji czynnej z moczem i kałem oraz, w miarę możliwości, z wydychanym powietrzem; pozostałości u gatunków, dla których dany dodatek jest przeznaczony.
- 1.3.2. Badania nad metabolizmem: wchłanianie, dystrybucja, biotransformacja i eliminacja. Ewentualnie oszacowanie stopnia wydalania w żółci, obecności cyklu wewnątrzwątrobowego, wpływu koprofagii u królików (cekotrofii).
- 1.3.3. Analityczne badania pozostałości: jakościowy i ilościowy skład pozostałości (substancji czynnej, produktów jej przemiany) w różnych narządach i tkankach zwierząt oraz w produktach pochodzenia zwierzęcego, jeżeli osiągnięta jest równowaga metaboliczna i w praktycznych warunkach stosowania dodatku.

⁽¹⁾ Doświadczenia wymienione w ppkt 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 i 1.3.5 najlepiej powinny być przeprowadzone na oznaczonych cząsteczkach. Oznaczenia powinny być odpowiednie w stosunku do zamierzonych celów.

⁽²⁾ Jeżeli substancja czynna jest produktem fermentacji, badania powinny być rozszerzone tak, aby objęły substancje pokrewne otrzymywane podczas produkcji.

- 1.3.4. Farmakokinetyczne badanie pozostałości (po wielokrotnym stosowaniu dodatku zgodnie z proponowanym jego użyciem): pozostawianie substancji czynnej i głównych produktów jej przemiany w różnych narządach i tkankach po wycofaniu wzbogaconej paszy.
- 1.3.5. Badanie biodostępności pozostałości w tkankach zwierząt i produktach, dla których dany dodatek jest przeznaczony (patrz 3.8).
- 1.3.6. Metody monitoringu: jakościowe i ilościowe metody określania poziomu substancji wykorzystywane do badań wymienionych w pkt 1.3.1–1.3.5 wraz z informacją na temat procentowej odzyskiwalności, swoistości oraz granic wykrywalności. Metody określania pozostałości muszą być wystarczająco czułe, aby umożliwić wykrycie pozostałości na poziomie toksykologicznie nieistotnym.

2. **Badania nad wydalaniem pozostałościami**

- 2.1. Rodzaj i stężenie pozostałości dodatku w wydalinach (substancja czynna, produkty jej przemiany).
- 2.2. Pozostawianie (okres półtrwania) i kinetyka eliminowania tych pozostałości w nawozie, gnojówce i ściółce.
- 2.3. Wpływ na tworzenie metanu.
- 2.4. Rozpad, pozostawianie (okres półtrwania) i kinetyka eliminowania w glebie (zróżnicowane rodzaje gleby).
- 2.5. Wpływ na faunę gleby i procesy transformacji przez drobnoustroje (rozkład pozostałości roślinnych i zwierzęcych, przekształcenia azotu itp.).
- 2.6. Wpływ na rośliny ładowe (kiełkowanie ziarna, wzrost roślin, pobieranie przez rośliny itp.). Badania te powinny być prowadzone w warunkach kontrolowanych i w warunkach terenowych, przy wykorzystaniu różnych gatunków roślin.
- 2.7. Rozpuszczalność w wodzie produktów powstałych z dodatku (substancja czynna, produkty jej przemiany) oraz ich stabilność w wodzie.
- 2.8. Wpływ na organizmy żyjące w wodzie.
 - 2.8.1. Wpływ na florę (np. *Chlorella*).
 - 2.8.2. Toksyczność dla bezkręgowców (np. *Daphnia magna*).
 - 2.8.3. Toksyczność dla ryb (przynajmniej dwa dziko żyjące gatunki spotykane na terytorium Wspólnoty).

3. **Badania na zwierzętach laboratoryjnych**

Badania te muszą być przeprowadzone z substancją czynną i jej głównymi produktami przemian, jeżeli te ostatnie są również obecne w jadalnych produktach pochodzenia zwierzęcego i jeżeli metabolity są biodostępne. Jak najdalej idące wysiłki powinny być podjęte w celu dokonania wyboru zwierząt laboratoryjnych, w przypadku których można się spodziewać, że metabolizm danego dodatku będzie przebiegał podobnie do metabolizmu ludzi.

Konieczne jest dostarczenie pełnych i szczegółowych opisów przeprowadzonych badań. Powinny one obejmować gatunek i szczebel zwierząt, liczebność i liczbę grup badanych i kontrolnych, poziom dawkowania, skład diety i wyniki analiz paszy, warunki hodowli, dokładny czas trwania testów, daty różnych przeprowadzonych badań oraz śmiertelność. Muszą być podane pełne szczegóły dotyczące zmian makroskopowych zjawisk histopatologicznych zaobserwowanych u wszelkich zwierząt biorących udział w doświadczeniach, wraz z datą zaobserwowania wszelkich zmian patologicznych. Konieczne jest szczegółowe przedstawienie wszystkich wyników, włącznie z ocenami statystycznymi.

- 3.1. *Ostra toksyczność*
 - 3.1.1. Badania nad ostrą toksycznością doustną muszą być przeprowadzone na dwóch gatunkach zwierząt (jednym z tych gatunków powinien być szczur). Maksymalne dawkowanie nie powinno przekraczać 2000 mg/kg masy ciała. Należy przedstawić szczegółowe uwagi na temat skutków biologicznych obserwowanych przez okres co najmniej dwóch tygodni po podaniu dodatku.
 - 3.1.2. Konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich badań nad ostrą toksycznością po wdychaniu, kontakcie skórnym i, jeżeli jest to konieczne, nad podrażnieniem błon śluzowych, jak również badań nad działaniem alergogennym, w celu dokonania oceny potencjalnego ryzyka przy manipulacjach z danym dodatkiem.
- 3.2. *Mutagenność*

W celu wykrycia substancji czynnych lub ich metabolitów, które posiadają własności mutagenne, konieczne jest przeprowadzenie wybranej kombinacji testów na mutagenność w oparciu o różne docelowe układy genetyczne. Testy muszą być przeprowadzone w obecności i bez obecności preparatu mikrosomowego zwierząt ssących w celu pobudzenia przemiany materii.

Zaleca się przeprowadzenie następującej grupy testów:

- a) testu na mutację genów w systemie prokariotycznym;
- b) testu na mutację genów w systemie eukariotycznym *in vitro*, lub sprzężonego z płcią recesywnego letalnego testu na *Drosophila melanogaster*;
- c) test na uszkodzenia chromosomów *in vitro* i *in vivo*.

Sugerowany powyżej zestaw testów nie oznacza jednak, że inne testy nie są właściwe, ani że inne testy, zwłaszcza przeprowadzone *in vivo*, nie będą przyjęte jako alternatywne.

We wszystkich przypadkach należy podać przyczyny uzasadniające wybór testów. Badania muszą być przeprowadzane zgodnie ze sprawdzonymi procedurami. W zależności od wyniku testów i biorąc pod uwagę cały profil toksyczności substancji, jak również jej przeznaczenie, mogą być wskazane dodatkowe badania.

3.3. *Aspekty metaboliczne i farmakokinetyczne*

Badania nad bilansem i identyfikacją produktów jej przemiany muszą być przeprowadzone przy wykorzystaniu właściwych, oznakowanych cząsteczek i powinny obejmować zarówno pojedyncze jak i wielokrotne dawkowanie substancji czynnej w odpowiednich okresach. Badania nad metabolizmem muszą również obejmować badania nad farmakokinetyką substancji czynnej i jej głównych produktów przemian. Przy wyborze najbardziej odpowiednich gatunków do dalszych testów toksykologicznych należy wziąć pod uwagę różnice występujące pomiędzy procesami metabolizmu substancji czynnych u różnych gatunków.

3.4. *Toksyczność subchroniczna*

Badania te muszą być przeprowadzone zasadniczo na dwóch gatunkach zwierząt (jednym z tych gatunków powinien być szczur). W niektórych przypadkach drugim gatunkiem może być gatunek, dla którego przeznaczony jest dany dodatek. Badana substancja może być podawana doustnie i konieczne jest ustalenie stosunku między dawkowaniem a reakcją. W przypadku gryzoni okres musi wynosić co najmniej 90 dni.

W niektórych przypadkach badania trwające od sześciu miesięcy do dwóch lat przeprowadzane na psach lub innych gatunkach nienależących do gryzoni mogą być pożądane w celu ustalenia różnic dotyczących wrażliwości różnych gatunków zwierząt na daną substancję.

3.5. *Toksyczność/właściwości rakotwórcze*

Badania nad toksycznością przewlekłą muszą być przeprowadzone na jednym gatunku (najlepiej na szczurach), a badania nad właściwościami rakotwórczymi na dwóch gatunkach gryzoni. Substancja musi być podawana doustnie przy kilku poziomach dawkowania. Połączone badania nad toksycznością przewlekłą i nad właściwościami rakotwórczymi również są dopuszczalne przy ekspozycji *in utero*. Doświadczenia muszą trwać co najmniej dwa lata na szczurach i osiemdziesiąt tygodni na myszach. Jeżeli są one kontynuowane przez okres dłuższy niż minimalny, test musi być zakończony, kiedy liczba żyjących zwierząt w którejkolwiek z grup, z wyjątkiem grupy przyjmującej najwyższe dawki, spada do poziomu 20 %. Pełne badania biochemiczne, hematologiczne oraz badania moczu muszą być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu w ciągu trwania eksperymentu. Pełne badania sekcyjne i histopatologiczne muszą być przeprowadzone w przypadku wszystkich zwierząt padłych w czasie trwania eksperymentu oraz w momencie, kiedy badanie zostaje zakończone na wszystkich zwierzętach, które przeżyły doświadczenie.

3.6. *Toksyczność dotycząca rozrodu*

Badania nad rozrodem muszą być przeprowadzone najlepiej na szczurach. Muszą one trwać przez okres co najmniej dwóch pokoleń potomnych i mogą być połączone z badaniami nad embriotoksycznością, włącznie z badaniami nad teratogennością. Wszelkie odpowiednie parametry dotyczące: płodności, okresu ciąży, porodu i warunków około- i poporodowych muszą być uważnie obserwowane i odnotowywane. Szczegółowe badania nad teratogennością muszą być przeprowadzone na przynajmniej dwóch odpowiednio wybranych gatunkach.

3.7. *Biodostępność*

Badania nad dalszym losem pozostałości znakowanych substancji czynnych w tkankach i produktach zwierzęcych w przypadku gatunków, dla których dodatek jest przeznaczony, wymagać będzie badań nad biodostępnością obejmujących przynajmniej określenie bilansu pozostałości u zwierząt laboratoryjnych.

3.8. *Toksykologia metabolitów*

Informacje służące do obliczania stężenia pozostałości są wymagane jako podstawa do oceny ryzyka, na jakie mogą być narażeni ludzie.

Informacje służące jako podstawa do obliczania proponowanego okresu karencji muszą być udostępnione.

3.9. *Inne właściwe badania*

Wszelkie dalsze badania dostarczające dodatkowych informacji pożytecznych przy ocenie testowanej substancji mogą być udostępniane, np. badanie toksyczności wynikającej ze spożycia produktów zatrutego zwierzęcia.

SEKCJA V

WZÓR MONOGRAFII

1. Identyfikacja dodatku

- 1.1. Rodzaj dodatku określony w oparciu o jego główną funkcję (antybiotyk, kokcydiostatyk, histomonostatyk, stymulator wzrostu itp.).
- 1.2. Stan fizyczny, wielkość cząstek.
- 1.3. Skład jakościowy i ilościowy (substancja czynna, inne składniki, zanieczyszczenia).
- 1.4. Możliwa specyficzna obróbka.

2. Szczegółowe informacje dotyczące substancji czynnej

- 2.1. Nazwa własna oraz nazwa chemiczna określona zgodnie ze standardami IUPAC, inne nazwy własne i skróty, numer chemiczny CAS.
- 2.2. Wzór chemiczny i strukturalny oraz masa cząsteczkowa. Jeżeli substancja czynna jest produktem procesu fermentacji, jakościowy i ilościowy skład głównych składników.
- 2.3. Stopień czystości. Jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń.
- 2.4. Odpowiednie własności fizyczne, takie jak własności elektrostatyczne, temperatura topnienia, temperatura wrzenia, temperatura rozkładu, gęstość, ciśnienie pary, rozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych, spektrum absorpcji itp.

UWAGA: Jeżeli substancja czynna jest mieszaniną czynnych składników, każdy chemicznie zdefiniowany główny składnik musi być opisany oddzielnie i konieczne jest podanie proporcji mieszaniny.

3. Fizyko-chemiczne i technologiczne własności dodatku

- 3.1. Wytrzymałość na działanie czynników atmosferycznych (np. światło temperatura, wilgotność, tlen).
- 3.2. Wytrzymałość podczas przygotowywania premiksów i pasz, w szczególności na ciepło, ciśnienie i wilgotność. Możliwe produkty rozkładu.
- 3.3. Wytrzymałość na przechowywanie premiksów i pasz (okres przechowywania).
- 3.4. Inne stosowne własności fizyko-chemiczne oraz technologiczne, takie jak możliwość otrzymania jednorodnej mieszanki w przypadku premiksów i pasz, właściwości dotyczące pylenia.
- 3.5. Wchodzenie w reakcje fizyczne i chemiczne (niezgodność z paszami, innymi dodatkami lub lekami itd.).

4. Metody kontroli

- 4.1. Opis metod stosowanych przy określaniu kryteriów wymienionych w pkt: 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 oraz 3.4. niniejszej sekcji.
- 4.2. Opis jakościowych i ilościowych metod analitycznych stosowanych przy określaniu pozostałości dodatku w produktach zwierzęcych.
- 4.3. Jeżeli wyżej wymienione metody zostały wcześniej opublikowane, wystarczające może okazać się podanie bibliografii.

5. Biologiczne właściwości dodatku

- 5.1. Szczegółowe informacje dotyczące działania profilaktycznego w przypadku kokcydiostatyków i innych środków farmaceutycznych (zachorowalność, liczba oocyst itp.).
- 5.2. Szczegółowe informacje dotyczące skutków stosowania dodatku na wykorzystanie paszy, wzrost zwierząt i jakość produktów zwierzęcych w przypadku antybiotyków i stymulatorów wzrostu.
- 5.3. Wszelkie przeciwwskazania lub ostrzeżenia, w tym również biologiczne niezgodności dotyczące łączenia danego dodatku z innymi produktami, wraz ze szczegółowymi informacjami uzasadniającymi przeciwwskazania.

6. Szczegółowe informacje ilościowe i jakościowe ewentualnych pozostałości w produktach zwierzęcych w związku z zastosowaniem danego dodatku.**7. Inne szczegółowe informacje wskazane ze względu na identyfikację dodatku.**
