

31994L0040

L 208/15

ÚRADNÝ VESTNÍK EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV

11.8.1994

SMERNICA KOMISIE 94/40/ES**z 22. júla 1994,****ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 87/153/EHS, ktorou sa stanovujú smernice na vyhodnotenie doplnkovej látky vo výžive zvierat**

KOMISIA EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu Rady 70/524/EHS z 23. novembra 1970 o doplnkových látkach v krmivách ⁽¹⁾, naposledy zmenenú a doplnenú smernicou Komisie 94/17/ES ⁽²⁾, najmä na jej článok 9(2),keďže smernica Rady 70/524/EHS ustanovuje smernice na vyhodnotenie doplnkových látok vo výžive zvierat, ktoré následne prijala smernica Rady 87/153/EHS ⁽³⁾ a každú zmenu a doplnenie tejto smernice na základe pokroku vo vedeckých a technických poznatkoch;

keďže sa tieto smernice doplnia o ustanovenie kritérií na preskúmanie požiadaviek na povolenie enzýmov a mikroorganizmov použitých ako doplnkových látok v krmivách;

keďže v zmysle ustanovení smernice Rady 93/114/ES ⁽⁴⁾ je potrebné, aby sa vzhľadom na osobitné vyhodnotenie ohrozenia životného prostredia do postupu spoločenstva pre povolenie doplnkových látok zaradili požiadavky smernice Rady 90/220/EHS z 23. apríla 1990 o zámernom vypúšťaní geneticky upravených organizmov do životného prostredia ⁽⁵⁾, zmenenej a doplnenej smernicou Komisie 94/15/ES ⁽⁶⁾, aby sa tieto požiadavky mohli uplatniť pre všetky doplnkové látky, ktoré obsahujú alebo pozostávajú z geneticky upravených organizmov; keďže dôsledkom toho je vhodné zmeniť a doplniť smernicu 87/153/EHS, aby vytvárala súlad s požiadavkami smernice 90/220/EHS;

keďže sa javí, že z dôvodu vykonania početných zmien a doplnení by bolo užitočné, aby sa v prílohe k tejto smernici zabezpečilo zjednotenie smerníc;

keďže opatrenia stanovené v tejto smernici sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre krmivá,

PRIJALA TÚTO SMERNICU:

Článok 1

Týmto sa príloha k smernici 87/153/EHS nahrádza prílohou k tejto smernici.

Článok 2

Členské štáty najneskôr do 1. októbra 1994 prijmu zákony, iné právne predpisy a administratívne opatrenia potrebné na vytvorenie súladu s touto smernicou. Bezodkladne o tom budú informovať Komisiu.

Keď členské štáty prijímajú takéto opatrenia, tieto budú obsahovať odkaz na túto smernicu alebo ich takýto odkaz bude sprevádzať pri príležitosti ich úradného uverejnenia. Spôsob vykonania tohto odkazu ustanovia členské štáty.

Článok 3

Toto nariadenie nadobúda účinnosť v dvadsiaty deň od jeho uverejnenia v Úradnom vestníku Európskych spoločenstiev.

V Bruseli 22. júna 1994.

Za Komisiu

René STEICHEN

člen Komisie

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 270, 14.12.1970, s. 1.⁽²⁾ Ú. v. ES L 105, 26.4.1994, s. 19.⁽³⁾ Ú. v. ES L 64, 7.3.1987, s. 19.⁽⁴⁾ Ú. v. ES L 334, 31.12.1993, s. 24.⁽⁵⁾ Ú. v. ES L 117, 8.5.1990, s. 15.⁽⁶⁾ Ú. v. ES L 103, 22.4.1994, s. 20.

PRÍLOHA

SMERNICE NA VYHODNOTENIE DOPLNKOVÝCH LÁTKOK V KRMIVÁCH

VŠEOBECNÁ CHARAKTERISTIKA

Tieto smernice sú určené ako príručka pri zostavení dokumentácie o látkach a prípravkoch, ktoré sú predkladané na povolenie ako doplnkových látok v krmivách. Dokumentácia musí umožniť vyhodnotenie doplnkových látok na základe súčasného stavu poznatkov a umožniť zabezpečenie ich súladu so základnými princípmi ustanovenými na ich prijatie, ktoré sú predmetom ustanovení článku 7(2) smernice 70/524/EHS.

Možno vyžiadať všetky výskumy, ako ich vytyčujú tieto smernice ako aj, ak je to potrebné, dodatočné informácie. Vo všeobecnosti sa musia zabezpečiť výskumy na ustanovenie identity, podmienok použitia, fyzikálno-chemických vlastností, metód stanovenia a účinnosti doplnkovej látky a taktiež jeho metabolické, biologické a toxikologické účinky na cieľový druh. Ak je doplnková látka určená pre kategóriu zvierat, ktoré patria do určitého druhu, výskumy sa prevedú na tejto cieľovej kategórii. Výskumy potrebné na vyhodnotenie rizík vzhľadom na ľudské zdravie alebo životné prostredie závisia hlavne od charakteru doplnkovej látky a okolností jej použitia. Vzhľadom na túto okolnosť sa neuplatňuje žiadne prísne pravidlo.

Nie vždy je potrebné, aby sa doplnková látka určená výlučne do krmív pre spoločenské zvieratá podrobili takému náročnému programu testovania chronickej toxicity, mutagenity a karcinogenity, ako je to potrebné v prípade doplnkových látok určených na kŕmenie hospodárskych zvierat, z ktorých pochádzajú výrobky pre ľudskú spotrebu. Na určenie chronickej toxicity vo všeobecnosti postačia výskumy na dvoch cieľových druhoch alebo na jednom cieľovom druhu a na potkanoch po dobu jedného roku. Výskumy mutagenézy a karcinogenézy sa môžu vynechať, ak chemické zloženie, skúsenosti z praxe alebo iné hľadiská nenaznačujú pravdepodobnosť zmien. Je tiež možné vynechať analýzu rezíduí v spoločenských zvieratách.

Nevyhnutné sú poznatky o metabolizme doplnkových látok v produktívnych úžitkových zvieratách o rezíduách a ich biovyužitelnosti. Tieto poznatky musia umožniť najmä rozšírenie toxikologických výskumov na laboratórnych zvieratách, s cieľom určenia a vyhodnotenia rizík, ak také existujú, hroziace spotrebiteľovi. Toto vyhodnotenie sa nemôže zakladať výlučne na údajoch vymedzených na určenie priamych účinkov doplnkových látok na laboratórne zvieratá. Tieto údaje neposkytujú špecifické informácie o skutočných účinkoch rezíduí, ktoré vznikajú pri metabolizme v druhoch, pre ktoré je doplnková látka určená.

Každá žiadosť o povolenie doplnkovej látky alebo jej nové použitie sa podloží dokumentáciou, ktorá obsahuje podrobné správy v takom poradí a s takým očíslovaním, ako ich navrhujú tieto smernice. Pri vynechaní akéhokoľvek údaju predpísaného týmito smernicami sa uvedú dôvody na jeho vynechanie. Publikácie, na ktoré sa vzťahuje nejaký odkaz, sa musia priložiť k dokumentácii, správy z experimentov musia obsahovať plán, referenčné číslo, dátum začatia a ukončenia experimentu, podrobný opis testov, výsledky a ich analýzu a tiež meno, adresu a podpis osoby zodpovednej za výskum. Každá šarža krmív použitých v experimentálnych výskumoch na zvieratách sa s použitím vhodnej metódy analyzuje na koncentráciu príslušných účinných látok a zabezpečí sa správa o analytických výsledkoch. Správa musí uviesť tiež jednotlivé dávky určené v každom experimentálnom výskume, zodpovedajúce dátumy, mená, adresy a podpisy osôb zodpovedných za kontrolu. Ďalej sa k správe priloží osvedčenie vystavené laboratóriom alebo laboratóriami, kde sa pokusy vykonali a ktoré potvrdia, že sa testy vykonali v súlade s princípmi dobrej laboratórnej praxe, v zmysle smernice rady 87/18/EHS o harmonizácii zákonov, nariadení a administratívnych opatrení vzťahujúcich sa na uplatnenie princípov dobrej laboratórnej praxe a overenie ich uplatnenia pri testoch chemických látok ⁽¹⁾.

Určenie fyzikálno-chemických, toxikologických a ekotoxikologických vlastností sa vykoná v súlade s metódami zriadenými smernicou rady 67/548/EHS o aproximácii zákonov, nariadení a administratívnych opatrení vzťahujúcich sa na triedenie, balenie a označenie nebezpečných látok ⁽²⁾, naposledy zmenená a doplnená smernicou komisie 93/105/ES ⁽³⁾, alebo v súlade s metódami medzinárodne uznaných vedeckou obcou. Použitie iných metód treba zdôvodniť.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ Ú. v. ES L 196, 16.8.1967, s. 1.

⁽³⁾ Ú. v. ES L 294, 30.11.1993, s. 21.

Každá dokumentácia bude obsahovať adekvátne zhrnutie. Dokumentácia, ktorá sa týka antibiotík, kokcidostatík a ostatných liečivých látok, stimulátorov rastu, mikroorganizmov a/alebo enzýmových prípravkov musí sprevádzať monografia, ktorá umožní, že sa daná doplnková látka identifikuje a opíše v súlade s článkom 8(1) smernice 70/524/EHS a ktorá je v súlade so vzorom, ako ho uvádza oddiel V.

Termín „doplnková látka“, ako ho používajú tieto smernice, znamená účinné látky alebo prípravky obsahujúce účinné látky v stave, v akom sa zapracujú do premixov a krmív. Účinná látka môže byť chemicky definovaná látka, mikroorganizmus alebo enzýmový prípravok.

V týchto smerniciach výraz „chemicky definované látky“ znamená chemické látky, ktorých chemický názov je dohodnutý podľa IUPAC nomenklatúry.

Členský štát predkladajúci dokumentáciu komisii musí ohlásiť v primeranej lehote každú zmenu vo výrobnom procese alebo v zložení doplnkovej látky, v oblasti jej aplikácie alebo v podmienkach použitia. Komisia si môže vyžiadať predloženie dokumentácie vhodnej na opätovné vyhodnotenie. Takéto požiadavky budú zvlášť potrebné v prípade výrobkov získaných z mikroorganizmov, ktorých genetická charakteristika bola upravená, alebo ktoré vznikajú ako prirodzené mutanti.

OBSAH

ODDIEL I:	Zhrnutie údajov dokumentácie
ODDIEL II:	Identita, charakteristika a podmienky použitia doplnkovej látky Metódy kontroly
ODDIEL III:	Výskumy týkajúce sa účinnosti doplnkovej látky 1. Výskumy týkajúce sa zlepšení v charakteristike krmív 2. Výskumy týkajúce sa účinkov doplnkovej látky na živočíšnu výrobu 3. Výskumy týkajúce sa kvality živočíšnych produktov
ODDIEL IV:	Výskumy týkajúce sa bezpečnosti používania doplnkovej látky 1. Výskumy na cieľových druhoch zvierat 1.1. Toxikologické výskumy doplnkovej látky 1.2. Mikrobiologické výskumy doplnkovej látky 1.3. Výskum metabolizmu a rezíduí 2. Výskumy vylúčených rezíduí 3. Výskumy na laboratórnych zvieratách
ODDIEL V:	Forma monografie

ODDIEL I

ZHRNUTIE ÚDAJOV DOKUMENTÁCIE

ODDIEL II

IDENTITA, CHARAKTERISTIKA A PODMIENKY POUÍTIA DOPLNKOVEJ LÁTKYMETÓDY KONTROLY

1. Identita doplnkovej látky

- 1.1. Navrhnutý(é) obchodný(é) názov(-zvy)
- 1.2. Typ doplnkovej látky podľa jej hlavnej funkcie
- 1.3. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie (účinná látka, ostatné zložky, nečistoty)
- 1.4. Fyzikálny stav, veľkosť častíc
- 1.5. Výrobný proces vrátane každého osobitného výrobného postupu

N. B.: Ak je účinná látka zmesou účinných zložiek, kde každá z nich je zreteľne definovateľná, opíšu sa hlavné zložky jednotlivo a ich pomer v danej zmesi.

2. Požiadavky týkajúce sa účinnej látky

- 2.1. Pre chemicky definované látky: všeobecný názov, chemický názov podľa Iupac nomenklatúry, ostatné všeobecné medzinárodné názvy a skratky. Číslo CAS (Chemical Abstract Service).

Pre mikroorganizmy: názov a systematický opis podľa medzinárodného názvoslovného kódexu. Môžu sa použiť tiež iné medzinárodné uznané manuály klasifikácie ⁽¹⁾.

Pre enzýmové prípravky: názov podľa hlavných enzymatických činností, ako ich opisuje IUB/Iupac. Einecs a číslo CAS.

- 2.2. Empirický a štruktúrally vzorec a molekulová váha. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie hlavných zložiek, kde účinná látka je fermentačným produktom.

Pre mikroorganizmy: názov a miesto zbierky kultúry, ak je to možné, zbierky z ES, kde je kmeň uložený a katalógové číslo, genetická modifikácia a všetky významné vlastnosti na jeho identifikáciu. Okrem toho, pôvod, vhodné morfológické a fyziologické charakteristiky, vývinové štádiá, príslušné faktory, ktoré sa môžu podieľať na jeho biologickej účinnosti (ako doplnková látka) a ostatné všeobecné údaje potrebné na identifikáciu. Počet živých zárodkov na gram.

Pre enzýmové prípravky: biologický pôvod (ak ide o mikrobiálny pôvod: názov a miesto zbierky kultúry, ak je to možné, zbierky z ES, kde je kmeň uložený a katalógové číslo, genetická modifikácia a všetky dôležité vlastnosti na jeho identifikáciu vrátane genetických údajov), aktivity k príslušným chemicky čistým modelovým substrátom a ostatné fyzikálno-chemické charakteristiky.

2.3. Stupeň čistoty

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt.

Pre mikroorganizmy: genetická stabilita a čistota kultivovaných kmeňov.

Pre enzýmové prípravky:

- čistota prostredníctvom kontroly obsahu kontaminujúcich mikroorganizmov, ťažkých kovov, neprítomnosti toxínov pochádzajúcich zo zdrojového organizmu (napr. mykotoxíny), preukázané vhodnou metódou;
- neprítomnosť antimikrobiálnej aktivity pri množstvách, ako sa skrmujú, preukázaná vhodnou metódou;
- zloženie neenzymatických zložiek (najmä celková organická hmota TOS ⁽²⁾).

2.4. Dôležité vlastnosti

Pre chemicky definované látky: elektrostatické vlastnosti, bod topenia, bod varu, teplota rozkladu, hustota, tlak pary, rozpustnosť vo vode a organických rozpúšťadlách, hmotnostné a absorpčné spektrum a všetky ostatné vhodné fyzikálne vlastnosti.

⁽¹⁾ Ako napríklad Bergeyho manuál systematickej bakteriológie (*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*), The Yeasts, Lodder a Kreger van Rij taxonomický výskum (*The Yeasts, a taxonomic study by Lodder and Kreger van Rij*), Ainsworth a Bisbyho slovník plesní, Hawksworth, Sutton a Ainsworth (*Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi by Hawksworth, Sutton and Ainsworth*), alebo Genus *Aspergillus*, Raper a Fennell (*The Genus Aspergillus by Raper and Fennell*).

⁽²⁾ TOS (v %) = 100 — (% popola + vody + % riedidiel a/alebo doplnkový látok a prísad).

Pre mikroorganizmy: vlastnosti k identifikácii a navrhnutému použitiu (napr. vegetatívna alebo sporujúca forma, počet živých zárodkov na g)

Pre enzýmové prípravky: optimálne PH (hodnoty), optimálne teploty a ostatné vhodné vlastnosti).

2.5. *Procesy výroby, čistenia a použité prostriedky*

Variácie v zložení šarží behom výroby.

3. **Fyzikálno-chemické, technologické a biologické vlastnosti doplnkovej látky**

3.1. Stabilita (pre mikroorganizmy: strata biologickej aktivity, napr. životaschopnosti) pri vystavení podmienkam životného prostredia, ako sú svetlo, teplota, pH, vlhkosť a kyslík. Doba použiteľnosti.

3.2. Stabilita (pre mikroorganizmy: strata biologickej aktivity, napr. životaschopnosti) počas prípravy premixov a krmív, najmä stabilita vzhľadom na teplo, tlak a vlhkosť. Možný rozklad produktov.

3.3. Stabilita (pre mikroorganizmy: strata biologickej aktivity, napr. životaschopnosti) počas skladovania premixov a krmív podľa definovaných podmienok. Doba použiteľnosti.

Pre enzýmové prípravky: Podrobnosti o prítomnosti neočakávaných reakčných produktov vytvorených buď enzymatickými alebo chemickými reakciami enzymatického prípravku so zložkami krmív alebo rozkladom enzýmového prípravku počas skladovania krmiva.

3.4. Ostatné vhodné fyzikálno-chemické, technologické alebo biologické vlastnosti, ako napr. schopnosť získať homogénnu zmes v premixoch a v krmivách, vlastnosti na tvorbu prachu a pri mikroorganizmoch a/alebo enzýmových prípravkoch, vyhodnotenie odolnosti proti rozkladu alebo strate biologickej aktivity v tráviacej sústave alebo prostredníctvom systémov simulujúcich trávenie in vitro.

3.5. Fyzikálno-chemická alebo biologická neznášanlivosť alebo interakcie (napr. v spojení s krmivami, ostatnými schválenými doplnkovými látkami alebo liečivými produktmi).

4. **Podmienky použitia doplnkovej látky**

4.1. Navrhnuté použitie vo výžive zvierat (napr. druh a kategória zvierat, typ krmiva, doba podávania a ochranná doba).

4.2. *Kontraindikácie*

4.3. Navrhnuté dávkovanie v premixoch a krmivách vyjadrené ako:

- hmotnostné percento účinnej látky v premixoch a ako mg/kg krmiva, ak ide o chemicky definované látky,
- vhodné jednotky biologickej aktivity, ako sú počty živých zárodkov na gram produktu pre mikroorganizmy alebo jednotky príslušnej aktivity pre enzýmové prípravky.

4.4. Ostatné známe použitia účinnej látky alebo prípravku (napr. v potravinách, v humánnej alebo veterinárnej medicíne, poľnohospodárstve a priemysle). Pre každé použitie uveďte obchodný názov, indikácie a kontraindikácie.

4.5. Ak je to potrebné, opatrenia prevencie rizík a ochranné prostriedky počas výroby a manipulácie.

5. **Kontrolné metódy**

5.1. Opis metód použitých pri určení kritérií uvedených pod položkami 1.3., 2.3., 2.4., 2.5., 3.1., 3.2., 3.3., 3.4. a 4.3.

5.2. Opis kvalitatívnych a kvantitatívnych analytických metód na rutinnú kontrolu doplnkovej látky v premixoch a krmivách.

5.3. Opis kvalitatívnych a kvantitatívnych analytických metód pre určenie rezíduí doplnkovej látky v živočíšnych produktoch.

N. B. Uvedené metódy a výsledky sprevádzajú informácie, týkajúce sa návratnosti, špecifickosti, citlivosti, limitov stanovenia, možných interferencií, reprodukovateľnosti a použitých metód odoberania vzoriek. Referenčné štandardy prípravku a účinnej látky sa sprístupnia.

V prípade mikroorganizmov treba uviesť metódy stanovenia, výpočtov, identifikácie a vhodného označenia.

ODDIEL III

VÝSKUMY TÝKAJÚCE SA ÚČINNOSTI DOPLNKOVEJ LÁTKY

1. Výskumy týkajúce sa zlepšení v charakteristike krmív

Tieto výskumy sa týkajú technologických doplnkových látok, ako napríklad antioxidantov, konzervačných látok, viažucích látok, emulzných látok, stabilizátorov, želírovacích látok, atď., ktoré sú určené na zlepšenie alebo stabilizáciu charakteristik premixov a krmív. Niektoré mikroorganizmy a/alebo enzýmové prípravky by sa mohli považovať tiež za technologické doplnkové látky, ak zlepšujú príslušné charakteristiky krmiva.

Dôkaz účinnosti doplnkovej látky sa zabezpečí pomocou vhodných kritérií podľa určených podmienok použitia v porovnaní s negatívnou kontrolou krmív a, kde je to možné, v porovnaní s krmivami obsahujúcimi technologické doplnkové látky o známej účinnosti.

Pri každom experimente sa uvedie presná charakteristika skúmaných účinných látok, prípravkov, premixov a krmív, referenčné číslo šarží, koncentrácia účinných látok v premixoch a krmivách, testovacie podmienky (napr. teplota a vlhkosť) a tiež dátumy a trvanie testovania, nepriaznivé a negatívne účinky, ktoré sa vyskytli počas testovania.

2. Výskumy týkajúce sa účinkov doplnkovej látky na živočíšnu výrobu

Ide o výskumy zootechnických doplnkových látok, ktoré ovplyvňujú živočíšnu výrobu. Nasledujúce výskumy vrátane vzťahu dávky/reakcie sa vykonávajú na každom cieľovom druhu zvierat v porovnaní s negatívnymi kontrolnými skupinami a, ak je to možné, skupinami dostávajúcimi krmivá obsahujúce doplnkové látky o známych účinkoch.

Ak je účinná látka zmesou účinných zložiek, musí sa zdôvodniť prítomnosť každej zložky.

2.1. Pre kokcidistatiká a ostatné liečivé látky sa pozornosť upriami najmä na dôkaz špecifických účinkov a hlavne profylaktických vlastností (napr. chorobnosť, počet oocyst a počet lézií). Možno pridať informácie o vplyvoch na účinnosť krmiva, rast zvierat a odbytovú kvantitu a akosť živočíšnych produktov.

2.2. Pre ostatné zootechnické doplnkové látky (vrátane vhodných mikroorganizmov a/alebo enzýmových prípravkov) sa zabezpečia informácie o účinkoch na: nutričnú účinnosť, rast zvierat, charakteristiku a výťažnosť živočíšnych produktov, pohodu zvierat a ostatné parametre s pozitívnym vplyvom na živočíšnu výrobu.

2.3. Testovacie podmienky

Vykonané testy sa opíšu a výsledky sa predložia jednotlivo a podrobne. Opíšu sa štatistické vyhodnotenie a použité metódy. Nasledujúce údaje sa musia zabezpečiť:

2.3.1. Druh, plemeno, vek a pohlavie zvierat, identifikačný postup.

2.3.2. Počet pokusných a kontrolných skupín, počet zvierat v každej skupine. Počet zvierat oboch pohlaví musí byť dostatočný na štatistické účely.

2.3.3. Koncentrácia účinnej látky (a látok použitých na účely porovnania, ak takéto látky sa používajú) v krmivách určených podľa kontrolnej analýzy s použitím vhodnej uznanej metódy. Referenčné číslo šarží. Kvantitatívne a kvalitatívne nutričné zloženie krmiva.

2.3.4. Umiestnenie každého experimentu. Zdravie zvierat, fyziologické, krmné a chovné podmienky zvyčajne prevádzkované v spoločenstve. Kontrola kŕmenia a opatrenia prijaté s cieľom predchádzania kontaminácie kontrolných skupín počas experimentu (najmä ak ide o mikroorganizmy cez krížovú kontamináciu krmiva mikroorganizmami).

2.3.5. Dátum a presné trvanie pokusov. Dátum a povaha vykonaných skúšok.

2.3.6. Nepriaznivé účinky a ostatné udalosti, ktoré sa vyskytli počas experimentu a čas ich výskytu.

3. Výskumy týkajúce sa kvality živočíšnych produktov

Výskumy organoleptických, nutričných, hygienických a technologických vlastností produktov pochádzajúcich zo zvierat kŕmených krmivami obsahujúcimi doplnkovú látku.

ODDIEL IV

VÝSKUMY TÝKAJUCE SA BEZPEČNOSTI POUŽÍVANIA DOPLNKOVEJ LÁTKY

Výskumy vytýčené v tomto oddieli sú určené na to, aby umožnili vyhodnotenie:

- bezpečnosti používania doplnkovej látky na cieľovom druhu zvierat,
- rizík z vdýchnutia, z iných slizničných, očných alebo kožných kontaktov, hroziacich osobám, ktoré s väčšou pravdepodobnosťou budú narábať so samotnou doplnkovou látkou, alebo s premixami alebo s krmivami s obsahom doplnkových látok,
- rizík hroziacich spotrebiteľovi, ktoré by mohli vzniknúť z konzumácie potravín obsahujúcich rezíduá doplnkovej látky alebo jej metabolity,
- rizík zo znečistenia životného prostredia doplnkovými látkami alebo produktmi z nej odvodených a vylúčených zvieratami alebo z pretrvávania týchto látok v životnom prostredí,
- možných rizík hroziace druhom, pre ktoré doplnková látka nie je určená.

Tieto výskumy sa vyžadujú vo svojej celistvosti alebo v častiach, v závislosti od povahy doplnkovej látky a od navrhnutých podmienok používania.

Všeobecným princípom je, že mikroorganizmy a/alebo enzýmové prípravky musia byť, alebo sú odvodené z mikroorganizmov, ktoré sú za očakávaných podmienok použitia nepatogénne a netoxikogénne pre cieľové druhy a ľudí.

V prípade mikroorganizmov a/alebo enzýmových prípravkov sa musia vykonať vhodné skúšky bezpečnosti, ak nemožno zabezpečiť inú uspokojujúcu dokumentáciu o bezpečnosti používania. Pre mikroorganizmy sa musí vykonať aspoň skúška tolerancie na cieľovom druhu zvierat.

V zásade sa nevyžadujú toxikologické skúšky pre enzýmy odvodené z jedlých častí zvierat alebo rastlín; ak takéto produkty sa všeobecne nepovažujú za bežnú časť použitého krmiva, možno vyžiadať niektoré toxikologické skúšky.

Ak je účinná látka chemicky definovaná, poznatky z ich metabolizmu v rôznych cieľových druhoch a tiež zo zloženia a biovyužitelnosti tkanivových rezíduí sú podstatné pre určenie rozsahu výskumov na laboratórnych zvieratách s cieľom vyhodnotenia rizík hroziacich spotrebiteľovi. Navyše, poznatky zo zloženia a fyzikálno-chemických a biologických vlastností vylúčených rezíduí odvodených z doplnkovej látky sú neodmysliteľné pri určení rozsahu výskumov potrebných na vyhodnotenie rizík zo znečistenia alebo pretrvávania v životnom prostredí.

1. Výskumy na cieľových druhoch zvierat**1.1. Toxikologické výskumy doplnkovej látky****Testy tolerancie**

Výskumy biologických, toxikologických, makroskopických a histologických účinkov. Určenie miery bezpečnosti medzi najvyššou navrhnutou dávkou a dávkou, ktorá má za následok nepriaznivé účinky. Postačí naznačiť minimálnu alebo približnú hodnotu tohto faktora bezpečnosti, ak možno preukázať, že dávka, ktorá má za následok nepriaznivé účinky vysoko prevyšuje najvyššiu navrhnutú dávku.

1.2. Mikrobiologické výskumy doplnkovej látky

1.2.1. Ak je účinná látka chemicky definovaná a má antimikrobiálne pôsobenie na úrovni kŕmnej koncentrácie, zabezpečia sa výskumy antibakteriálneho spektra aktivity doplnkovej látky prostredníctvom určenia minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) na rôznych patogénnych a nepatogénnych gramnegatívnych a grampozitívnych druhoch baktérie.

1.2.2. Výskumy na krížovú rezistenciu voči antibiotikám určeným na terapeutické účely cez určenie MIL na mutantoch vyprodukovaných in vitro, ktoré vykazujú chromozomálnu rezistenciu voči doplnkovej látke. V prípade mikroorganizmov, ktoré sú rezistentné voči terapeutickým antibiotikám, sa vykáže genetický základ tejto rezistencie.

1.2.3. Testy na zistenie, či je doplnková látka schopná selektovať faktory rezistencie. Tieto testy sa vykonávajú v prevádzkových podmienkach najmä na tých živočíšnych druhoch, pre ktoré je doplnková látka určená. Následne sa určí, či R faktory, ktoré prípadne boli zistené, sú nositeľmi viacnásobnej rezistencie a či sú prenosné.

1.2.4. Skúšky určenia účinku doplnkovej látky,

- na mikrofóru tráviacej sústavy,
- na kolonizáciu tráviacej sústavy, ak ide o mikroorganizmus alebo zmes niekoľkých kmeňov mikroorganizmov,
- na šírenie alebo vylúčenie patogénnych mikroorganizmov, ak je účinná látka chemicky definovaná a má antimikrobiálnu aktivitu.

1.2.5. V prípadoch, kde účinná látka vykazuje antimikrobiálnu aktivitu, zabezpečia sa prevádzkové výskumy sledujúce percentuálny podiel rezistentných baktérií voči doplnkovej látke. Tieto sa vykonávajú vo väčších intervaloch pred, počas a po (jeden mesiac) použití doplnkovej látky.

1.2.6. Ak je účinná látka mikroorganizmus, tak sa určí, či je rezistentná voči antibiotikám.

1.2.7. Ak sa účinná látka (napr. enzýmové prípravky) produkuje prostredníctvom mikroorganizmu, určí sa množstvo príslušného životaschopného organizmu.

1.2.8. Ak doplnková látka obsahuje alebo sa skladá z geneticky upraveného organizmu v zmysle článku 2(1) a (2) smernice rady 90/220/EHS, musia sa zabezpečiť tieto informácie:

- Kópia akéhokoľvek písomného súhlasu alebo súhlasov príslušných orgánov k úmyselnému vypusteniu geneticky upravených organizmov s cieľom výskumu a vývoja v zmysle článku 6(4) smernice 90/220/EHS a zhrnutie ohlásenia, na ktoré sa vzťahuje článok 9 smernice 90/220/EHS, podľa vzoru uvedeného v rozhodnutí rady 91/596/EHS ⁽¹⁾;
- úplný technický súbor s informáciami vyžadovanými prílohou II k smernici 90/220/EHS, podľa potreby rozšírený o rôzne stránky použitia doplnkovej látky vrátane informácií o údajoch a výsledkoch získaných z výskumných a vývojových vypustení organizmov do životného prostredia týkajúcich sa ekosystémov, ktoré by použitie doplnkovej látky mohlo ovplyvniť a vyhodnotenie rizík hroziacich ľudskému zdraviu, zdraviu zvierat a životnému prostrediu, ktoré sa vzťahujú na GMO obsiahnuté v produktoch, vrátane informácií získaných z výskumného a vývojového štádia sledovania vplyvu vypustenia na ľudské zdravie a životné prostredie;
- podmienky uvedenia doplnkovej látky na trh vrátane osobitných podmienok použitia a manipulácie a návrh označenia a obalu, ktorý spĺňa aspoň požiadavky podľa prílohy III k smernici 90/220/EHS.

Ak si osoba zodpovedná za dokumentáciu na základe ohláseného vypustenia podľa časti B smernice 90/220/EHS, alebo na základe podstatných a odôvodnených vedeckých dôvodov myslí, že uvedenie na trh alebo používanie doplnkovej látky nepredstavuje žiadne riziko pre zdravie ľudí, zdravie zvierat a životné prostredie, táto osoba môže navrhnúť, že nebude vytvárať súlad s jednou alebo viacerými podmienkami z prílohy III B.

Zahrnú sa informácie o údajoch alebo výsledkoch z vypúšťania rovnakého GMO alebo rovnakej kombinácie GMO predtým alebo súčasne ohlásených, a/alebo vykonaných osobou zodpovednou za dokumentáciu, či už na území alebo mimo územia spoločenstva.

Možno sa odkazovať tiež na ostatné údaje alebo výsledky z ohlásení predtým predložených inými osobami za predpokladu, že tieto osoby udelili svoj súhlas v písomnej forme.

1.3. *Výskumy metabolizmu a reziduí* ⁽²⁾ ⁽³⁾ (Ak je účinná látka chemicky definovaná).

1.3.1. Výskum metabolizmu,

- metabolická bilancia: miera a rozsah absorpcie a eliminácie účinnej látky,
- identifikácia metabolických ciest a hlavných metabolitov,
- rozloženie a vylúčenie (žľoch, močom, výkalmi) metabolitov,
- kde je to vhodné, vplyv črevnej alebo bachorovej mikrofóry, enterohepatálneho obehu alebo atrofie slepého čreva na metabolizmus.

1.3.2. Analytické výskumy reziduí: kvalitatívne a kvantitatívne zloženie reziduí (účinná látka, metabolity) v rôznych potravinových produktoch živočíšneho pôvodu pri metabolickej rovnováhe a v praktických podmienkach použitia doplnkovej látky.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 322, 23.11.1991, s. 1.

⁽²⁾ Výskumy uvedené pod 1.3.1., 1.3.3. a 1.3.4. sa vykonávajú s označenými molekulami alebo inými vhodnými metódami, v každom prípade sa odôvodní voľba použitej metódy. Označovanie by malo byť vhodné pre určený účel.

⁽³⁾ Ak sa účinná látka vyprodukuje fermentáciou, tieto výskumy sa rozšíria na príslušné látky odvodené z výrobného procesu.

1.3.3. Výskum kinetiky rezíduí (po opakovanom podaní doplnkovej látky podľa účelu použitia); pretrvávajúce účinné látky a hlavných metabolitov v rôznych orgánoch a tkanivách po ukončení podávania krmiva s doplnkovou látkou.

1.3.4. Výskumy biovyužitelnosti rezíduí v potravinových produktoch živočíšneho pôvodu (pozri bod 3.7.).

1.3.5. Metódy pozorovania: kvalitatívna a kvantitatívna metóda stanovenia použitá vo výskumoch uvedených pod položkami 1.3.1. až 1.3.4. s informáciami týkajúcimi sa návratnosti, špecifickosti a limitov stanovenia. Metódy stanovenia rezíduí musia byť dostatočne citlivé na umožnenie zistenia rezíduí pri toxikologicky zanedbateľných množstvách.

2. Výskum vylúčených rezíduí (kde je účinná látka chemicky definovaná)

2.1. Charakter a koncentrácia rezíduí pochádzajúcich z doplnkovej látky (účinná látka, metabolity) vo vylúčkoch.

2.2. Pretrvávajúce (polčas rozpadu) a kinetika eliminácie týchto rezíduí v močovke, v maštalnom hnoji a podstielke.

2.3. Účinky na metanogénny.

2.4. Rozklad, pretrvávajúce (polčas rozpadu) a kinetika eliminácie v pôde (v rôznych pôdnych typoch).

2.5. Účinky na pôdnu faunu a mikrobiálne procesy transformácie (napr. na rozklad rastlinných a živočíšnych rezíduí).

2.6. Účinky na suchozemské rastliny (napr. klíčivosť, rast rastlín a odber živín z pôdy). Tieto výskumy sa vykonávajú v experimentálnych a prevádzkových podmienkach s použitím rôznych rastlinných druhov.

2.7. Rozpustnosť a stabilita produktov pochádzajúcich z doplnkovej látky (účinná látka, metabolity) vo vode.

2.8. Účinky na vodný život

2.8.1. Účinky na flóru (napr. chlorella).

2.8.2. Toxicita na bezstavovcov (napr. daphnia magna).

2.8.3. Toxicita na rybách (aspoň dva divo žijúce druhy vyskytujúce sa na území spoločenstva).

3. Výskumy na laboratórnych zvieratách

Tieto výskumy sa vykonávajú s účinnou látkou a jej hlavnými metabolitmi alebo produktmi, ak sa tieto tiež vyskytujú v jedlých živočíšnych produktoch a sú biovyužiteľné. Treba sa pokúsiť o výber takých laboratórnych zvierat, u ktorých sa dá očakávať, že strávia a metabolizujú doplnkovú látku obdobným spôsobom ako človek alebo cieľový druh zvierat.

Z vykonaných testov sa zabezpečia podrobné opisy. Tieto pokryjú druhy zvierat a použité kmene mikroorganizmov, veľkosť a počet pokusných a kontrolných skupín, podávané dávky, zloženie krmiva a výsledky analýzy krmív, chovné podmienky, presné trvanie testov, dátumy rôznych vykonaných vyšetrení a úhyn. Musia sa poskytnúť úplné detaily o makroskopických patologických a histopatologických nálezochoch vo všetkých testovaných zvieratách, s označením času výskytu všetkých patologických porúch. Všetky výsledky vrátane štatistického vyhodnotenia sa predložia do podrobnosti.

3.1. Akútna toxicita (nevztahuje sa na mikroorganizmy)

3.1.1. Výskumy akútnej orálnej toxicity sa vykonávajú na dvoch živočíšnych druhoch (pokiaľ možno jeden z nich je potkan). Najvyššie dávky nemajú byť vyššie ako 2000 mg/kg telesnej hmotnosti. Podrobné poznatky o biologických účinkoch spozorovaných počas obdobia aspoň dvoch týždňov po požití látky. Tieto výskumy sa nevztahujú na enzýmové prípravky.

3.1.2. Výskumy akútnej inhalačnej toxicity, podráždenia kože a kde je to potrebné, sliznicových membrán a tiež alergénny potenciál sa vykonávajú prostredníctvom vhodných testov na vyhodnotenie možných rizík spojených s manipuláciou s doplnkovou látkou.

3.2. Mutagenita

3.2.1. Ak je účinná látka chemicky definovaná

Za účelom identifikácie účinných látok a ich metabolitov alebo produktov s mutagénnymi vlastnosťami sa vykoná výberová kombinácia skúšok mutagenity založených na rôznych genetických koncových bodoch. Skúšky na metabolickú aktiváciu sa musia vykonať za prítomnosti aj za absencie mikrosomálnych preparátov z cicavcov.

Odporúča sa nasledujúci balík skúšok:

- a) skúška mutácie génov v prokaryotickej sústave
- b) skúška mutácie génov v eukaryotickom systéme *in vitro* alebo test letality pomocou pohlavne viazaných recesívnych génov na *Drosophila melanogaster*,
- c) skúška na chromosomálne odchýlky *in-vitro* a *in-vivo*.

Sústava navrhnutých skúšok však neznamená, že ostatné skúšky sú nevhodné, alebo že ostatné skúšky, najmä *in-vivo* testy, sú neprípustné ako ich alternatívy.

Vo všetkých prípadoch sa poskytnú dôvody na voľbu týchto skúšok. Skúšky sa musia vykonať podľa platných potvrdených postupov. Dodatočné skúšky možno požadovať vo vzťahu ku konečnému výsledku skúšok a pri zohľadnení celkového profilu toxicity látky ako i určeného použitia.

3.2.2. V prípade enzýmových prípravkov produkovaných mikroorganizmami sa zvyčajne vyžadujú tieto skúšky:

- a) skúška génovej mutácie baktérií,
- b) skúška chromosomálnych odchýliek (najmä *in-vitro*).

Toxikologické testy sa vykonávajú, kde je to možné, na šarži finálneho prečisteného fermentačného produktu pred pridaním nosičov, riedidiel alebo iných látok. Vo všeobecnosti sa vykonávajú v súlade s ustanovenými smernicami ⁽¹⁾ uznaných medzinárodných inštitúcií, hoci z dôvodu účinkov bielkovinového charakteru a/alebo enzymatickou aktivitou niektorých enzymatických prípravkov na úrovni buniek budú potrebné nejaké úpravy štandardných skúšobných protokolov, najmä ak ide o skúšky *in vitro*. Odchýlky tohto druhu sú prijateľné, ak ich sprevádza adekvátne podporné zdôvodnenie.

Sústava testov je navrhnutá tak, aby odhalila nešpecifické toxické reakcie a genotoxické účinky. Kombinované informácie zo všeobecných špecifikácií a táto sústava testov umožňuje vyhodnotenie produktu na prítomnosť špecifických, známych toxínov ako i neznámych toxických zlúčenín.

Toxikologická správa obsahuje uspokojujúce potvrdenie o tom, že sa testy vykonali na materiále, ktorý tvorí základ výrobku určeného na predaj tak, ako je to opísané v technologickej dokumentácii.

3.3. Farmakokinetické aspekty

Ak je účinná látka chemicky definovaná, vykonávajú sa bilančné pokusy a identifikácia metabolitov s použitím vhodných značkových molekúl alebo iných vhodných techník a tieto výskumy pokryjú jednorázové ako i viacnásobné podávanie dávky účinnej látky počas vhodného obdobia. Výskumy metabolizmu musia zahrnúť tiež preskúmanie farmakokinetiky účinnej látky a jej hlavných metabolitov. Zoberú sa do úvahy rozdiely v metabolickej premene účinnej látky u rôznych druhov zvierat pri výbere najvhodnejších druhov na následné toxikologické skúmania.

3.4. Subchronická toxicita

Výskumy sa vo všeobecnosti vykonávajú na dvoch živočíšnych druhoch (pokiaľ možno jeden z nich je potkan). Druhým druhom v niektorých prípadoch môže byť cieľový druh zvierat. Testovaciu látku možno podať orálne a musí sa stanoviť vzťah medzi dávkou reakciou na ňu. Dĺžka skúšok na hlodavcoch musí trvať aspoň 90 dní.

V určitých prípadoch, kde sa výskumy na nehlodavcoch trvajú od šiestich mesiacov do dvoch rokov, môže byť vhodné, aby sa určila i variácia citlivosti rôznych živočíšnych druhov na testovanú látku.

Tieto výskumy sa nevzťahujú na mikroorganizmy. V prípade enzýmových prípravkov vyprodukovaných mikroorganizmami postačí 90 dňový test na orálnu toxicitu na druhoch hlodavcov.

3.5. Chronická toxicita/karcinogenita

Výskumy chronickej toxicity sa vykonávajú na jednom druhu (najlepšie potkanovi), výskumy karcinogenity sa, pokiaľ možno, vykonávajú na dvoch druhoch hlodavcov. Látka sa podá orálne v niekoľkých veľkostiach. Kombinovaný výskum chronickej toxicity/karcinogenity metódou *in-utero* je tiež prípustný. Testy musia trvať minimálne 24 mesiacov pri potkanoch a 18 mesiacov pri myšiach. Ak test pokračuje aj po tejto minimálnej lehote, musí sa ukončiť, keď prežitie zvierat v ktorejkoľvek skupine, okrem skupiny s najvyššou dávkou, kleslo na 20 %.

⁽¹⁾ Ako napríklad:

- Predloženie žiadosti o vyhodnotenie potravinovej doplnkovej látky pred jej povolením. 1989. (ISBN 92-826-0135-B)
- Správa Vedeckého výboru pre potraviny o smerniciach pre bezpečnostné vyhodnotenie potravinových doplnkových látok. 1980. 10. séria správ, (EUR 6892).

Úplné vyšetrenie klinickej chémie, hematologické vyšetrenie a vyšetrenie moču sa vykonávajú vo vhodných intervaloch počas celého skúmania. Úplné makroskopické a histologické vyšetrenia sa vykonávajú na všetkých zvieratách, ktoré uhynuli počas testu a na tých, ktoré prežili až do konca výskumu.

Tieto výskumy sa nevzťahujú na mikroorganizmy a enzýmové prípravky.

3.6. Reprodukčná toxicita (ak je účinná látka chemicky definovaná)

Výskumy reprodukcie sa musia vykonať, najlepšie na potkanoch. Musia trvať počas obdobia aspoň dvoch filiálnych generácií a možno ich kombinovať s embryotoxicitou vrátane výskumov teratogenity. Všetky príslušné parametre plodnosti, gravidity, pôrodu a peri- a postnatálne parametre sa musia dôsledne pozorovať a opísať. Špecifické výskumy teratogenity sa vykonávajú aspoň na dvoch vhodných druhoch.

3.7. Toxikológia metabolitov (kde je účinná látka chemicky definovaná)

Informácie na výpočet koncentrácie reziduí sú potrebné ako základ vyhodnotenia rizika hroziaceho človeku.

Sprístupnia sa podklady na výpočet navrhutej ochrannej doby obdobia. Výskumy uvedené v 1.3.4 sa vykonávajú na laboratórnych zvieratách.

3.8. Ostatné dôležité výskumy

Všetky ďalšie špeciálne výskumy, ktoré zabezpečia dodatočné informácie užitočné pri vyhodnotení testovanej látky, sa môžu sprístupniť (napr. biovyužitelnosť, neurotoxická alebo imunotoxická).

ODDIEL V

FORMA MONOGRAFIE

1. Identita doplnkovej látky

- 1.1. Navrhnutý(é) obchodný(é) názov(zvy)
- 1.2. Typ doplnkovej látky podľa jej hlavnej funkcie
- 1.3. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie (účinná látka, ostatné zložky, nečistoty)
- 1.4. Fyzikálny stav, veľkosť častíc
- 1.5. Možné osobitné postupy spracovania

N.B. Ak je účinná látka zmesou účinných zložiek, kde každá z nich je zreteľne definovateľná, opíšu sa hlavné zložky jednotlivo a ich pomer v danej zmesi.

2. Špecifikácie týkajúce sa účinnej látky

- 2.1. Pre chemicky definované látky: všeobecný názov, chemický názov podľa IUPAC nomenklatury, ostatné všeobecné medzinárodné názvy a skratky. Číslo CAS (Chemical Abstracts Service).

Pre mikroorganizmy: názov a systematický opis podľa medzinárodného kódexu názvosloví. Môžu sa použiť tiež iné medzinárodne uznané manuály klasifikácie ⁽¹⁾.

Pre enzýmové prípravky: názov podľa hlavných enzymatických aktivít, ako ich opisuje IUB/Iupac, Einecs a číslo CAS.

- 2.2. Empirický a štruktúrny vzorec a molekulová hmotnosť. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie hlavných zložiek, kde účinná látka je produktom fermentácie.

Pre mikroorganizmy: názov a miesto zbierky kultúry, ak je to možné, zbierky z ES, kde je kmeň uložený a katalógové číslo, všeobecná modifikácia a všetky významné vlastnosti na jeho identifikáciu.

Pre enzýmové prípravky: biologický pôvod (v prípade mikrobiálneho pôvodu: názov a miesto zbierky kultúry, ak je to možné, zbierky z ES, kde je kmeň uložený a katalógové číslo, všeobecná modifikácia a všetky významné vlastnosti na jeho identifikáciu), aktivity k príslušným chemicky čistým modelovým substrátom a ostatné fyzikálno-chemické charakteristiky.

2.3. Stupeň čistoty

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nečistôt

Pre mikroorganizmy: genetická stabilita a čistota kultivovaných kmeňov.

Pre enzýmové prípravky:

- čistota [prostredníctvom kontroly množstva kontaminujúcich mikroorganizmov, ťažkých kovov, neprítomnosti toxínov (napr. mykotoxínov) pochádzajúcich zo zdrojového organizmu, preukázané vhodnou metódou];

⁽¹⁾ Ako napríklad Bergeyho manuál systematickej bakteriológie (*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*), The Yeasts, Lodder a Kreger van Rij taxonomický výskum (*The Yeasts, a taxonomic study by Lodder and Kreger van Rij*), Ainsworth a Bisbyho slovník plesní, Hawksworth, Sutton a Ainsworth (*Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi by Hawksworth, Sutton and Ainsworth*), alebo Genus *Aspergillus*, Raper a Fennell (*The Genus Aspergillus by Raper and Fennell*).

- neprítomnosť antimikrobiálnej aktivity pri množstvách ako sa skrmujú, stanovená vhodnou metódou;
- zloženie neenzymatických zložiek (najmä celková organická hmota T. O. S.)

2.4. Dôležité vlastnosti

Pre chemicky definované látky: elektrostatické vlastnosti, bod topenia, bod varu, teplota rozkladu, hustota, tlak pary, rozpustnosť vo vode a v organických rozpúšťadlách, hmotnostné a absorpčné spektrum a všetky ostatné vhodné fyzikálne vlastnosti.

Pre mikroorganizmy: významné vlastnosti na identifikáciu a navrhované použitie (napr. vegetatívna alebo sporujúca forma, počet živých zárodkov na g).

Pre enzýmové prípravky: optimálna) hodnoty) pH, optimálna) teploty) a ostatné vhodné vlastnosti.

3. Fyzikálno-chemické, technologické a biologické vlastnosti doplnkovej látky

- 3.1. Stabilita (pre mikroorganizmy: strata biologickej aktivity, napr. životaschopnosti) pri vystavení podmienkam životného prostredia ako sú svetlo, teplota, pH, vlhkosť a kyslík. Doba použiteľnosti.
- 3.2. Stabilita (pre mikroorganizmy: strata biologickej aktivity, napr. životaschopnosti) počas prípravy premixov a krmív, najmä stabilita voči teplu, tlaku a vlhkosti. Možný rozklad produktov.
- 3.3. Stabilita (pre mikroorganizmy: strata biologickej aktivity, napr. životaschopnosti) počas skladovania premixov a krmív podľa definovaných podmienok. Doba použiteľnosti.
- 3.4. Ostatné vhodné fyzikálno-chemické, technologické alebo biologické vlastnosti, ako napr. schopnosť získať homogénnu zmes v premixoch a v krmivách, schopnosť tvorby prachu a pri mikroorganizmoch a/alebo enzýmových prípravkoch vyhodnotenie odolnosti voči rozkladu alebo strate biologickej aktivity v tráviacej sústave alebo v systéme simulujúcom trávenie *in vitro*.
- 3.5. Fyzikálno-chemické alebo biologické neznášanlivosti alebo interakcie (napr. s krmivami, ostatnými schválenými doplnkovými látkami alebo liečivými produktmi).

4. Kontrolné metódy

- 4.1. Opis metód použitých pri určení kritérií uvedených pod položkami 1.3., 2.3., 2.4., 3.1., 3.2., 3.3. a 3.4. tohto oddiela.
- 4.2. Opis kvalitatívnych a kvantitatívnych analytických metód na určenie rezíduí doplnkovej látky v živočíšnych produktoch.
- 4.3. Ak boli uvedené metódy uverejnené, postačia odkazy na literatúru a poskytnutie kópie zodpovedajúceho vydania.

5. Biologické vlastnosti doplnkovej látky

- 5.1. Podrobnosti o profylaktických účinkoch pre kokcidiostatiká a ostatné liečivé látky (napr. chorobnosť, počet oocyst a počet lézií).
- 5.2. Pri zootechnických doplnkových látkach iných ako tie uvedené v 5.1. vrátane mikroorganizmov a/alebo enzymatických prípravkov, ak je to vhodné: podrobnosti o účinkoch na nutričnú účinnosť, rast zvierat, charakteristiky a výťažnosť živočíšnych produktov, zdravie zvierat a ostatné parametre s pozitívnym vplyvom na živočíšnu výrobu.
- 5.3. Všetky kontraindikácie alebo varovania vrátane biologických neznášanlivostí, s podrobnosťami o ich odôvodnení.

6. Podrobnosti kvantitatívnych a kvalitatívnych rezíduí zistených v živočíšnych produktoch, ak sa tu nejaké vyskytnú, po určenom použití doplnkovej látky.

7. Ostatné charakteristiky vhodné na identifikáciu doplnkovej látky.
