

31987L0153

7.3.1987

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

L 64/19

**DIREKTIVA SVETA**  
**z dne 16. februarja 1987**  
**o določanju smernic za oceno dodatkov v prehrani živali**

(87/153/EGS)

SVET EVROPSKIH SKUPNOSTI JE

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske gospodarske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive Sveta 70/524/EGS z dne 23. novembra 1970 o dodatkih v krmi <sup>(1)</sup>, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 86/525/EGS <sup>(2)</sup>, in zlasti člena 9 Direktive,

ob upoštevanju predloga Komisije,

ker Direktiva 70/524/EGS določa, da je treba preiskave dodatkov izvajati na osnovi spisov, ki se uradno posredujejo državam članicam in Komisiji;

ker morajo ti spisi omogočati preverjanje, ali so dodatki glede na njihovo predlagano uporabo skladni s splošnimi načeli, ki jih direktiva določa kot pogoj za vključitev dodatkov v njene Priloge;

ker je bila ugotovljena potreba po sestavljanju spisov v skladu s splošnimi smernicami o opredeljevanju znanstvenih podatkov, ki omogočajo identificiranje in podroben opis ustreznih izdelkov, in študij, ki so potrebne za ovrednotenje zlasti njihove učinkovitosti in varnosti za ljudi, živali in okolje;

ker so smernice prvenstveno namenjene kot splošno vodilo; ker se glede na naravo dodatka ali pogoje njegove uporabe lahko spreminja obseg študij, ki so potrebne za ovrednotenje njegovih lastnosti ali učinkov;

ker je pri razvijanju dodatkov, namenjenih za uporabo v krmilih, neizogibno treba uporabljati načela dobre laboratorijske prakse, za zagotovitev nespornosti rezultatov laboratorijskih

skih preskušanj; ker se je treba kar najmanj zatekati k postopkom v poskusne in znanstvene namene, ki zahtevajo uporabo laboratorijskih živali;

ker smernice temeljijo na sedanjem znanstvenem in tehničnem znanju in jih bo morda treba prilagoditi novemu razvoju na teh področjih,

SPREJEL NASLEDNJO DIREKTIVO:

*Člen 1*

Države članice predpišejo, da je treba sestaviti spise, ki morajo spremljati vsako prošnjo za vključitev dodatka ali nove uporabe dodatka v Priloge k Direktivi 70/524/EGS, v skladu s smernicami, podrobno opisanimi v Prilogi k tej direktivi.

*Člen 2*

Ta direktiva se uporablja brez vpliva na določbe o:

- (a) dobri laboratorijski praksi za namene vzajemne odobritve podatkov za ovrednotenje kemijskih izdelkov; in
- (b) zaščiti živali, ki se uporabljajo v poskusne ali druge znanstvene namene.

*Člen 3*

Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za usklajitev s to direktivo, najpozneje do 31. decembra 1987. O tem takoj obvestijo Komisijo.

<sup>(1)</sup> UL L 270, 14.12.1970, str. 1.

<sup>(2)</sup> UL L 310, 5.11.1986, str. 19.

*Člen 4*

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 16. februarja 1987

*Za Svet*  
*Predsednik*  
L. TINDEMANS

---

## PRILOGA

## SMERNICE ZA OCENO DODATKOV V KRMI

## SPLOŠNI VIDIKI

Te smernice so namenjene kot vodilo za pripravo spisov o substancah in pripravkih, ki se predložijo v odobritev kot dodatki krmi. Ti spisi morajo omogočati izvedbo ocene dodatkov na osnovi obstoječega znanja, kakor tudi zagotavljanje njihove skladnosti z osnovnimi načeli, ki so predpisana za njihovo pripustitev, in za katero velja člen 7(2) Direktive 70/524/EGS z dne 23. novembra 1970 o dodatkih v krmi (<sup>1</sup>).

Morda bodo potrebne vse študije, opisane v teh smernicah in, če bo potrebno, bo podana zahteva po dodatnih informacijah. Praviloma je treba izdelati študije za ugotavljanje identitete, pogojev uporabe, fizikalno-kemijskih lastnosti, metod določanja in učinkovitosti dodatka, kot tudi njegovega metabolizma ter bioloških in toksikoloških učinkov na ciljne živalske vrste. Če je dodatek namenjen za kategorijo živali, ki spadajo v opredeljeno živalsko vrsto, je treba te študije izvajati na tej ciljni kategoriji. Študije, ki so potrebne za ovrednotenje tveganj za zdravje ljudi ali za okolje, bodo zlasti odvisne od narave dodatka in okoliščin njegove uporabe. V tem pogledu niso določena stroga pravila.

Dodatkov, ki so izključno namenjeni za prehrano hišnih ljubljencev, morda ni vedno treba podvreči tako obsežnemu programu preskušanja na kronično toksičnost, mutagenost in karcinogenost, kot je program za dodatke, namenjene za prehrano živine, iz katere izvirajo izdelki za prehrano ljudi. Za ugotavljanje kronične toksičnosti zadostujejo študije na dveh ciljnih živalskih vrstah ali na eni živalski vrsti in podganah, v obdobju enega leta. Študije na mutagenezo in karcinogenezo na splošno niso potrebne, če kemijska zgradba, praktične izkušnje ali druge ocene ne nakazujejo verjetnih sprememb. Opustiti je mogoče analizo ostankov v hišnih ljubljencev.

Bistvenega pomena je poznavanje metabolizma dodatka v proizvodni živini, in ostankov ter njihove bio-razpoložljivosti. Predvsem mora omogočati določitev obsega toksikoloških študij, ki jih je treba izvesti na laboratorijskih živalih, da se ocenijo tveganja, če obstajajo, za potrošnike. To ovrednotenje ne more temeljiti zgolj na podatkih, ki se omejujejo na določanje neposrednih učinkov dodatkov na laboratorijske živali. Zadnje omenjeno ne podaja posebnih informacij o dejanskih učinkih ostankov, ki so posledica metabolizma živalske vrste, kateri je dodatek namenjen.

Vsako vlogo za odobritev dodatka ali nove uporabe dodatka morajo spremljati spisi, ki morajo zajemati podrobna poročila, zaporedno predstavljena in oštevilčena skladno s predlogom v teh smernicah. Navesti je treba razloge za kakršne koli, v spisih opuščene podatke, ki jih predpisujejo te smernice. Priložiti je treba vse v študiji omenjene publikacije; poročila o poskusih morajo zajemati načrt, referenčno številko, datum začetka in zaključka poskusa, podroben opis preskusov, rezultate in analizo le-teh, kot tudi ime, naslov in podpis osebe, ki je odgovorna za študijo. Poročilo je treba priložiti potrdilo, ki ga sestavi laboratorij ali laboratoriji, kjer so se izvajali poskusi, ki potrjuje, da so bili preskusi izvedeni v skladu z načeli dobrih laboratorijskih praks.

Ugotavljanje fizikalno-kemijskih, toksikoloških in ekotoksikoloških lastnosti se izvaja v skladu z metodami, ki jih določa Direktiva Komisije 84/449/EGS iz dne 25. aprila 1984 o šesti prilagoditvi Direktive Sveta 67/548/EGS o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi s klasifikacijo, pakiranjem in označevanjem nevarnih substanc (<sup>2</sup>), tehničnemu napredku, ali z metodami, ki so jih mednarodno priznale znanstvene organizacije. Uporabo drugih metod je treba posebej utemeljiti.

Posamezne spise mora spremljati primeren povzetek. Spise, ki se nanašajo na antibiotike, kokcidiostatike in druge zdravilne substance, pospeševalce rasti, mikroorganizme in/ali encimske pripravke, mora spremljati monografija v skladu z vzorcem, predpisanim v poglavju V, ki omogoča identificiranje in podroben opis ustreznega dodatka v skladu s členom 8(1) Direktive 70/524/EGS.

Izraz „dodatek“, kakor se uporablja v teh smernicah, se nanaša na učinkovine ali pripravke, ki vsebujejo učinkovine v stanju, v kakršnem se nato vključujejo v predmešanice in krmo.

Država članica, ki posreduje spise Komisiji, mora le-to pravočasno obvestiti o kakršnih koli spremembah proizvodnega procesa ali zgradbe dodatka, in o področju ali pogojih uporabe dodatka. V ta namen je morda treba predložiti ustrezno dokumentacijo za ponovno ocenitev. Te zahteve so zlasti potrebne za izdelke, pridobljene iz mikroorganizmov, katerih genetske značilnosti so se spremenile ali ki se pojavljajo kot naravni mutanti.

(<sup>1</sup>) UL L 270, 14.12.1970, str. 1 in

UL L 319, 8.12.1984, str. 13.

(<sup>2</sup>) UL L 251, 19.9.1984, str. 1.

## VSEBINA

ODDELEK I:	Povzetek podatkov v spisih
ODDELEK II:	Identiteta, podroben opis in pogoji uporabe dodatka Kontrolne metode
ODDELEK III:	Študije učinkovitosti dodatka <ol style="list-style-type: none"><li>1. Študije izboljšanja značilnosti krme</li><li>2. Študije učinkov dodatkov na proizvodnost živali</li><li>3. Študije kvalitete živalskih izdelkov</li></ol>
ODDELEK IV:	Študije varnosti uporabe dodatka <ol style="list-style-type: none"><li>1. Študije na ciljnih živalskih vrstah<ol style="list-style-type: none"><li>1.1 Toksikološke študije dodatka</li><li>1.2 Mikrobiološke študije dodatka</li><li>1.3 Študija metabolizma in ostankov</li></ol></li><li>2. Študije ostankov v izločkih</li><li>3. Študije na laboratorijskih živalih</li></ol>
ODDELEK V:	Oblika monografije

## ODDELEK I

## POVZETEK PODATKOV V SPISIH

## ODDELEK II

## IDENTITETA, PODROBEN OPIS IN POGOJI UPORABE DODATKA KONTROLNE METODE

1. **Identiteta dodatka**
    - 1.1 Predlagano(-a) lastniško(-a) ime(-na).
    - 1.2 Vrsta dodatka glede na njegov glavni namen.
    - 1.3 Fizikalno stanje, velikost delcev.
    - 1.4 Kvalitativna in kvantitativna zgradba (učinkovina, druge sestavine, nečistoče).
    - 1.5 Proizvodni proces, vključno s posebnimi postopki predelave.
  2. **Specifikacije v zvezi z učinkovino**
    - 2.1 Generično ime, kemijsko ime po IUPAC nomenklaturi, druga generična mednarodna imena in okrajšave. Število Chemical Abstracts Service (CAS).
    - 2.2 Formula, empirična in strukturna, in molekularna teža. Kvalitativna in kvantitativna zgradba glavnih sestavin, če je učinkovina produkt fermentacije.
    - 2.3 Stopnja čistosti. Kvalitativna in kvantitativna zgradba nečistoč.
    - 2.4 Elektrostatične lastnosti, tališče, vrelišče, temperatura razgradnje, gostota, pritisk pare, topnost v vodi in organskih topilih, spekter mase in absorpcije in druge ustrezne fizikalne lastnosti.
    - 2.5 Proizvodnja, postopki čiščenja in uporabljena sredstva. Odstopanja v zgradbi šarž v postopku proizvodnje.
- Opomba:* Če je učinkovina mešanica aktivnih sestavin, ki jih je vse mogoče jasno kemijsko opredeliti, je treba glavne sestavine opisati ločeno in podati njihov delež v mešanici.
3. **Fizikalno-kemijske, tehnološke in biološke lastnosti dodatka**
    - 3.1 Odpornost ob izpostavljenosti pogojem okolja (svetloba, temperatura, vlaga, kisik, itd.).
    - 3.2 Odpornost med pripravo predmešanic in krme, zlasti odpornost na toploto, pritisk in vlago. Možni produkti razgradnje.
    - 3.3 Odpornost med skladiščenjem predmešanic in krme (rok hranjenja).
    - 3.4 Druge ustrezne fizikalno-kemijske in tehnološke lastnosti, kot je sposobnost pridobivanja homogenih mešanic in predmešanic in krme, lastnosti ustvarjanja prahu.
    - 3.5 Fizikalno-kemijski medsebojni vplivi (neskladnost s krmo, drugimi dodatki ali z zdravili).
  4. **Pogoji uporabe dodatka**
    - 4.1 Predlagana uporaba v živalski prehrani (npr. vrsta in kategorija živali, vrsta krme, obdobje dajanja dodatka, karenci itd.).
    - 4.2 Kontraindikacije.
    - 4.3 Predlagano doziranje v predmešanicah in krmi (izraženo kot odstotek učinkovine po teži za predmešanice; kot mg/kg za krmo).
    - 4.4 Druga znana uporaba učinkovine ali pripravka (v hrani, humani ali veterinarski medicini, kmetijstvu itd.). Za vsako posamezno uporabo je treba navesti lastniška imena, indikacije in kontraindikacije.
    - 4.5 Če je potrebno, je treba navesti ukrepe za preprečevanje tveganj, in zaščitna sredstva med proizvodnjo in pri ravnanju.
  5. **Kontrolne metode**
    - 5.1 Opis metod, ki se uporabljajo za določanje meril, navedenih v točkah 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 in 4.3.
    - 5.2 Opis kvalitativnih in kvantitativnih analitičnih metod za rutinsko kontrolo dodatka v predmešanicah in krmi.

- 5.3 Opis kvalitativnih in kvantitativnih analitičnih metod za ugotavljanje ostankov dodatkov v živalskih izdelkih.

*Opomba:* Specificirane metode in rezultate morajo spremljati informacije o odstotku ponovne pridobitve, o posebni učinkovitosti, občutljivosti, možnih medsebojnih vplivih, mejah odkrivanja, možnostih reproduciranja in o uporabljeni metodi vzorčenja. Na voljo morajo biti referenčni standardi za pripravek in učinkovino.

### ODDELEK III

## ŠTUDIJE UČINKOVITOSTI DODATKA

### 1. Študije izboljšanja značilnosti krme

Te študije zadevajo tehnološke dodatke kot so antioksidanti, konservanti, veziva, emulgatorji, sredstva za želatiranje itd., ki so namenjeni za izboljšanje kakovosti predmešanic in krme in za podaljšanje njihovega časa konzerviranja.

Dokaze o učinkovitosti dodatka je treba podajati na osnovi primernih meril skladno z načrtovanimi pogoji uporabe, v primerjavi z negativno kontrolno krmo in po možnosti s krmo, ki vsebuje tehnološke dodatke z znano učinkovitostjo.

Za vsak posamezni poskus je treba točno specificirati naravo pregledanih učinkovin, pripravkov, predzmesi in krme, referenčne številke šarž, koncentracijo učinkovin v predmešanicah in krmi, pogoje preskušanja (npr. temperatura in vlaga) in tudi datume in trajanje preskušanja ter neugodne in negativne učinke, ki se pojavijo med preskušanjem.

### 2. Študije učinkov dodatkov na proizvodnost živali

Te študije zadevajo zootehnočne dodatke kot so antibiotiki, pospeševalci rasti, kokcidostatiki in druge zdravilne substance itd., ki vplivajo na proizvodnost živali. Naslednje študije, je treba izvajati na vsaki ciljni živalski vrsti, v primerjavi z negativnimi kontrolnimi skupinami in po možnosti, s skupinami, ki sprejemajo krmo, ki vsebuje dodatke z znano učinkovitostjo.

- 2.1 Za antibiotike in pospeševalce rasti študija učinkov nutritivne učinkovitosti, rasti živali in donosa gojenja živali. Določitev razmerja odmerka/učinek.

- 2.2 Pri kokcidostatikih in drugih zdravilnih substancah ima poseben pomen dokazovanje posebnih učinkov in zlasti profilaktičnih lastnosti (npr. morbidnost, število oocist in seštevka poškodb). Dodati je treba tudi informacije o učinku učinkovitosti krme, rasti živali in kvaliteti živalskih izdelkov, ki jih je mogoče tržiti.

- 2.3 Eksperimentalni pogoji:

Vsak izvedeni preskus je treba opisati in posamezno predstaviti podrobne rezultate. Poročati je treba o statističnem ovrednotenju in uporabljenih metodah. Navesti je treba naslednje podatke:

- 2.3.1 Živalska vrsta, pasma, starost in spol živali, identifikacijski postopek.
- 2.3.2 Število testnih in kontrolnih skupin, število živali v vsaki skupini. Število živali obeh spolov mora biti dovolj veliko za statistične namene.
- 2.3.3 Koncentracija učinkovine v krmi, ugotovljena s kontrolno analizo. Referenčno število šarž. Nutritivna zgradba predpisanega hranjenja v smislu kvalitete in kvantitete.
- 2.3.4 Lokacija vsakega posameznega poskusa, pogoji za zdravje živali, fiziološki pogoji, pogojih hranjenja in reje, kot se običajno izvajajo v Skupnosti.
- 2.3.5 Datum in točen čas trajanja preskušanja, datum izvedenih pregledov.
- 2.3.6 Neugodni učinki in drugi prijetljaji, ki so se dogodili med poskusom in čas njihovega pojava.

### 3. Študije kvalitete živalskih izdelkov

Študije organoleptičnih, nutritivnih, higienskih in tehnoloških kvalitet užitnih izdelkov iz živali, hranjenih s krmo, ki je vsebovala določen dodatek.

## ODDELEK IV

## ŠTUDIJE VARNOSTI UPORABE DODATKA

Študije, ki so opisane v tem oddelku, so namenjene za omogočanje ocene:

- varnosti uporabe dodatka na ciljni živalski vrsti,
- tveganj za potrošnika, ki bi nastala zaradi zaužitja hrane, ki vsebuje ostanke dodatka,
- tveganj, če pride do vdihavanja ali stika s kožo pri ljudeh, ki bodo ravnali z dodatkom kot takim, ali vključenim v predmešanice ali krmo,
- tveganj onesnaženja v okolju produktov, ki izvirajo iz dodatka in živalskih izločkov.

Te študije se zahtevajo v celoti ali delno, glede na naravo dodatka in predlagane pogoje njegove uporabe. Poznavanje metabolizma učinkovin pri raznih ciljnih živalskih vrstah in zgradba ter tudi bio-razpoložljivosti ostankov v tkivu bo bistvenega pomena za določanje obsega študij na laboratorijskih živalih, za oceno tveganj za potrošnike. Nadalje je poznavanje zgradbe in fizikalno-kemijskih in bioloških lastnosti izločenih ostankov, ki izhajajo iz dodatka, neizogibno potrebno za določanje obsega študij, ki so potrebne za oceno tveganj zaradi onesnaženja v okolju.

### 1. Študije na ciljnih živalskih vrstah

#### 1.1 Toksikološke študije dodatka

Tolerančni preskusi. Študija bioloških, toksikoloških, makroskopskih in histoloških učinkov. Določanje varnostnega praga (meja med največjim predlaganim nivojem odmerka in nivojem, ki ima za posledico neugodne učinke). Morda zadostuje, da se navede približna vrednost za ta prag, če je možno prikazati, da se nivo, ki ima za posledico neugodne učinke, zelo razlikuje od največjega predlaganega nivoja odmerka.

#### 1.2. Mikrobiološke študije dodatka

1.2.1 Študije mikrobiološkega spektra delovanja dodatka z določanjem minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) v raznih patogenih in nepatogenih gram-negativnih in gram-pozitivnih vrstah bakterij.

1.2.2 Študije navzkrižne odpornosti na terapevtske antibiotike z določanjem MIL, v mutantih, proizvedenih in vitro, ki kažejo kromosomsko odpornost na dodatek.

1.2.3 Preskusi za ugotavljanje, če je dodatek sposoben izbirati faktorje odpornosti. Te preskuse je treba izvajati pri pogojih na terenu na živalski vrsti, za katero je dodatek v prvotno namenjen. Naknadno je treba ugotoviti, če so R faktorji, ki so bili morda ugotovljeni, večkratno odporni in prenosljivi.

1.2.4 Preskusi za ugotavljanje učinka dodatka na mikrofloro prebavnega trakta in na kolonizacijo prebavnega trakta ter na izločanje patogenih mikroorganizmov.

1.2.5 študije metabolizma in ostankov v učinkovinah <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

1.3 Študije na terenu za spremljanje odstotka bakterij, ki so odporne na dodatek. Te je treba izvesti v večjih intervalih med uporabo dodatka in po njej (spremljanje).

1.3.1 Študija metaboličnega ravnovesja: stopnja in obseg izločevanja učinkovine v urinu in iztrebkih ter domnevno s potenjem; ostanki v ciljnih živalskih vrstah.

1.3.2 Študija metabolizma: absorpcija, porazdelitev, biopreobrazba in izločevanje. Če je primerno, količina izločanja žolča, obstoj enterohepatičnega ciklusa, vpliv ceketrofije.

1.3.3 Analitične študije ostankov: kvalitativna in kvantitativna zgradba ostankov (učinkovina, metaboliti) v raznih živalskih organih in tkivih ter v užitnih izdelkih z živalskim poreklom pri doseženem metaboličnem ravnovesju in pri izvedljivih pogojih uporabe dodatka.

<sup>(1)</sup> Študije navedene v 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 in 1.3.5 je treba po monosti izvajati z označenimi molekulami. Označevanje mora biti ustrezno izbranemu namenu.

<sup>(2)</sup> Če se učinkovina proizvede s fermentacijo, je treba ustrezne študije razširiti na sorodne substance, ki nastanejo v proizvodnem procesu.

- 1.3.4 Farmakokinetična študija ostankov (po večkratnem dajanju dodatka skladno z namensko uporabo): zadrževanje učinkovine in glavnih metabolitov v raznih organih in tkivih po prekinitvi dajanja dopolnilnih krmnih mešanic.
- 1.3.5 Študija bio-razpoložljivosti ostankov v izdelkih za živalsko prehrano (glej 3.8).
- 1.3.6 Metode spremljanja: kvalitativna in kvantitativna metoda določanja, ki je bila uporabljena v študijah, navedenih v točkah 1.3.1 do 1.3.5, z informacijami glede odstotka ponovne pridobitve, specifičnosti in meja odkrivanja. Metode določanja ostankov morajo biti dovolj občutljive, da omogočajo odkrivanje ostankov na nivojih, ki so toksikološko zanemarljivi.

## 2. Študije ostankov v izločkih

- 2.1 Narava in koncentracija ostankov, ki izvirajo iz dodatka (učinkovina, metaboliti), v izločkih.
- 2.2 Zadrževanje (čas, potreben za razpolovitev vrednosti ostanka) in kinetika uničenja teh ostankov v blatu, hlevskem gnoju in nastilju.
- 2.3 Učinki metanogeneze.
- 2.4 Razkranjanje, zadrževanje (čas, potreben za razpolovitev vrednosti ostanka) in kinetika uničenja v zemlji (različne vrste zemlje).
- 2.5 Učinki na zemeljsko favno in mikrobne transformacijske procese (npr. razpadanje rastlinskih in živalskih ostankov).
- 2.6 Učinki glede ostankov na rastlinah (npr. kalivost semen, rast rastlin in ostanki v rastlinah). Te študije je treba izvajati pod nadzorovanimi pogoji in pogoji na terenu, ob uporabi različnih vrst rastlin.
- 2.7 Topnost in obstojnost v vodi izdelkov, ki izvirajo iz dodatka (učinkovina, metaboliti).
- 2.8 Učinki na vodne živali.
- 2.8.1 Učinki na floro (npr. *Chlorella*).
- 2.8.2 Toksičnost za nevretenčarje (npr. *Daphnia magna*).
- 2.8.3 Toksičnost za ribe (vsaj dve divji (negojeni) vrsti, ki se nahajata na ozemlju Skupnosti).

## 3. Študije na laboratorijskih živalih

Te študije je treba izvajati z učinkovino in njenimi glavnimi metaboliti ali produkti, če so zadnji omenjeni tudi prisotni v užitenih živalskih izdelkih in če so bio-razpoložljivi. Kolikor je možno, je treba poskušati izbrati laboratorijske živali, za katere je mogoče pričakovati, da bodo prebavile in presnavljale dodatek na podoben način kot človek.

Trba je posredovati vse podrobne opise preskusov. Le-ti morajo zajemati živalsko vrsto in uporabljene seve, obseg in število testnih in kontrolnih skupin, količino danih odmerkov, zgradbo predpisanega hranjenja in rezultate analize krme, pogoje reje, točen čas trajanja preskusov, datume raznih izvedenih pregledov in smrtnost. Podati je treba vse podrobnosti o makroskopskih patoloških in histopatoloških ugotovitvah na vseh živalih v preskusu, z navedbo časa pojava vseh patoloških lezij. Podrobno je treba predstaviti vse rezultate, vključno s statistično oceno.

- 3.1 *Akutna toksičnost*
  - 3.1.1 Študije akutne oralne toksičnosti je treba izvajati na dveh živalskih vrstah (po možnosti naj bi bila ena od teh podgana). Največji odmerek ne sme biti višji od 2 000 mg/kg telesne teže. Poročati je treba o podrobnih opažanjih bioloških učinkov, ki so bili ugotovljeni vsaj v času zadnjih dveh tednov po ingestiji.
  - 3.1.2 Študije draženja zaradi akutne toksičnosti pri vdihavanju, na koži in, če je potrebno, sluznic, kot tudi potencialnih alergenov je treba izvajati z ustreznimi preskusi za oceno možnih tveganj kot posledice ravnanja z dodatkom.
- 3.2 *Mutagenost*

Za identificiranje učinkovin ali njihovih metabolitov z mutagenimi lastnostmi je treba izvesti izbrano kombinacijo preskusov na mutagenost, ki temelje na različnih genetskih končnih točkah. Preskuse je treba izvesti v prisotnosti in odsotnosti mikrosomskega pripravka sesalcev, za aktiviranje metabolizma.



Priporočljiv je naslednji paket preskusov:

- (a) preskus na mutacije genov v prokariotičnem sistemu;
- (b) preskus na mutacije genov v in-vitro evkariotičnem sistemu ali recesivni letalni preskus, ločen glede na spol, na mušici *Drosophila melanogaster*;
- (c) preskus na kromosomska odstopanja *in vitro* in *in vivo*.

Zgoraj predlagano zaporedje preskusov pa ne pomeni, da so drugi preskusi neprimerni ali da drugi preskusi, zlasti in-vivo preskusi, ne bi bili sprejemljivi kot alternativni preskusi.

V vseh primerih je treba navesti razloge za izbiro preskusov. Preskuse je treba izvajati po uveljavljenih in potrjenih postopkih. Glede na izid preskusov in ob upoštevanju celotnega profila toksičnosti substance, kot tudi načrtovane uporabe, je mogoče navesti dodatne preiskave.

### 3.3 *Metabolični in farmakokinetični vidiki*

Treba je izvesti študije ravnovesja in identifikacijo metabolitov z uporabo primernih označenih molekul, študije pa morajo zajemati dajanje posameznih in večkratnih odmerkov učinkovine v primernih razdobjih. Študije metabolizma morajo zajemati tudi preiskave farmakokinetike učinkovine in glavnih metabolitov. Pri izbiranju najprimernejše živalske vrste za nadaljnje toksikološke preiskave je treba upoštevati, da različne živalske vrste različno presnavljajo učinkovine.

### 3.4 *Subkronična toksičnost*

Te študije je na splošno treba izvajati na dveh živalskih vrstah (po možnosti naj bi bila ena od teh podgana). V nekaterih primerih je lahko druga žival ciljna živalska vrsta. Preskusna substanca se lahko daje oralno in ugotoviti je treba razmerje odziva na odmerek. Pri glodalcih mora študija trajati vsaj 90 dni.

V določenih primerih so pri psih ali drugih neglodalcih lahko zaželeno študije, ki trajajo od šest mesecev do dveh let, za ugotavljanje odstopanj v občutljivosti različnih živalskih vrst na preskusno substanco.

### 3.5 *Kronična toksičnost/karcinogenost*

Študije kronične toksičnosti je treba izvajati na eni živalski vrsti (po možnosti na podgani), študije karcinogenosti pa po možnosti na dveh različnih vrstah glodalcev. Substanca je treba dajati oralno v več različnih odmerkih. Enotna študija za toksičnost in karcinogenost z izpostavljenostjo v maternici (*in utero*) je tudi sprejemljiva. Poskusi na podganah morajo trajati vsaj dve leti in 80 tednov na miših. Če trajajo dlje od najmanjšega obdobja, je treba preskus prekiniti, če je v katerikoli skupini, razen tiste z najvišjim odmerkom, preživetje upadlo na 20 %. Celotne klinične kemijske, hematološke preglede in preiskave urina je treba izvajati v celoti in v primernih razdobjih skozi celoten poskus. Celotne makroskopske in histološke preglede je treba izvajati na vseh živalih, ki med preskusom umrejo in na vseh preživelih živalih ob zaključku študije.

### 3.6 *Reproduktivna toksičnost*

Študije reprodukcije je po možnosti treba izvajati na podgani. Zajemati morajo vsaj dve generaciji potomcev in so lahko povezane s študijami toksičnosti za zarodke, ob vključitvi študij iznakaženosti. Vse pomembne parametre plodnosti, nosečnosti, poroda, peri- in postnatalne parametre je treba pazljivo opazovati in o njih poročati. Posebne študije iznakaženosti je treba izvajati na vsaj dveh primernih živalskih vrstah.

### 3.7 *Bio-razpoložljivost*

Preučevanje ostankov aktivnih sestavin, označenih z radioaktivnim izotopom, v tkivu in izdelkih ciljnih vrst bo zahtevalo študije bio-razpoložljivosti, z vsaj raziskanimi razmerji ostankov pri dajanju teh laboratorijskim živalim.

### 3.8 *Toksikologija metabolitov*

Informacije za izračun koncentracije ostankov so potrebne kot osnova za ocenitev tveganj za človeka.

Na voljo mora biti osnova za izračun predlagane karence.

### 3.9 *Druge ustrezne študije*

Izvajati je mogoče tudi druge nadaljnje posebne študije za pridobivanje dodatnih informacij, ki so uporabne za oceno preskusne substance (npr. študije o vmesni toksičnosti).

## ODDELEK V

## OBLIKA MONOGRAFIJE

**1. Identiteta dodatka**

- 1.1. Vrsta dodatka glede na njegovo glavno funkcijo (antibiotik, kokcidiostatik, histomonostatik, pospeševalec rasti itd.).
- 1.2. Fizikalno stanje, velikost delcev.
- 1.3. Kvalitativna in kvantitativna zgradba (učinkovina, druge komponente, nečistoče).
- 1.4. Možna posebna predelava.

**2. Specifikacije v zvezi z učinkovino**

- 2.1. Generično ime, kemijsko ime po IUPAC nomenklaturi, druga generična imena in okrajšave. Število Chemical Abstracts Service (CAS).
- 2.2. Formula, empirična in strukturna, in molekularna teža. Kvalitativna in kvantitativna zgradba glavnih sestavin, če je učinkovina nastala s fermentacijo.
- 2.3. Stopnja čistosti. Kvalitativna in kvantitativna zgradba nečistoč.
- 2.4. Ustrezne fizikalne lastnosti kot so elektrostatične lastnosti, tališče, vrelišče, temperatura razgradnje, gostota, pritisk pare, topnost v vodi in organskih topilih, spekter absorpcije itd.

*Opomba:* Če je učinkovina mešanica aktivnih sestavin, ki jih je vse mogoče jasno kemijsko opredeliti, je treba glavne sestavine opisati ločeno in podati njihov delež v mešanici.

**3. Fizikalno-kemijske, tehnološke in biološke lastnosti dodatka**

- 3.1. Odpornost ob izpostavljenosti pogojem okolja (kot je npr. svetloba, temperatura, vlaga, kisik).
- 3.2. Odpornost med pripravo predmešanic in krme, zlasti odpornost na toploto, pritisk in vlago. Možni produkti razgradnje.
- 3.3. Odpornost med skladiščenjem predmešanic in krme (rok skladiščenja).
- 3.4. Druge ustrezne fizikalno-kemijske in tehnološke ali lastnosti, kot je sposobnost pridobivanja homogenih mešanic in predmešanic in krme, lastnosti ustvarjanja prahu.
- 3.5. Fizikalno-kemijski medsebojni vplivi (npr. neskladnost s krmo, drugimi odobrenimi dodatki ali z zdravili).

**4. Kontrolne metode**

- 4.1. Opis metod, ki se uporabljajo za določanje meril, navedenih v točkah 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 in 3.4 tega oddelka.
- 4.2. Opis kvalitativnih in kvantitativnih analitičnih metod za ugotavljanje ostankov dodatkov v živalskih izdelkih.
- 4.3. Če so bile navedene metode objavljene, morda zadostuje navedba virov literature, z ustreznimi ponatisi.

**5. Biološke lastnosti dodatka**

- 5.1. Podrobnosti o profilaktičnih učinkih za kokcidiostatike in druge zdravilne substance (npr. morbidnost, število oocist itd.).
- 5.2. Podrobnosti o učinkih antibiotikov in pospeševalcev rasti na nutritivno učinkovitost, rast živali, kakovost živalskih izdelkov.
- 5.3. Kakršne koli kontraindikacije ali opozorila, vključno z biološkimi neskladnostmi, s podrobnostmi o njihovi utemeljenosti.

**6. Podrobnosti o kvantitativnih in kvalitativnih ostankih, če obstajajo, ugotovljenih v živalskih izdelkih, ob predvideni uporabi dodatka.****7. Druge značilnosti, primerne za identifikacijo dodatka.**

---