

31994L0040

L 208/15

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

11.8.1994

**DIREKTIVA KOMISIJE št. 94/40/ES****z dne 22. julija 1994****o spremembi Direktive Sveta 87/153/EGS o določitvi smernic za ocenjevanje dodatkov v prehrani živali**

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske 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 94/17/EGS <sup>(2)</sup>, in zlasti člena 9(2) Direktive,

ker Direktiva Sveta 70/524/EGS določa smernice za ocenjevanje dodatkov v prehrani živali, pozneje sprejete z Direktivo Sveta 87/153/EEC <sup>(3)</sup>, in vsako njihovo spremembo z vidika napredka v znanstvenem in tehničnem znanju;

ker je treba te smernice nadomestiti z vzpostavitvijo meril za pregledovanje zahtevkov za dovoljenje za uporabo encimov in mikroorganizmov kot dodatkov v krmi;

ker je treba po določbah Direktive Sveta 93/114/ES <sup>(4)</sup> v postopek Skupnosti za dovoljenje dodatkov vključiti zahteve Direktive Sveta 90/220/EGS z dne 23. aprila 1990 o namernem spuščanju genetsko spremenjenih organizmov v okolje <sup>(5)</sup>, kakor je bila spremenjena z Direktivo Komisije 94/15/ES <sup>(6)</sup> za oceno posebne nevarnosti za okolje, da bi se lahko uporabljale za vse dodatke, ki vsebujejo genetsko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljeni; ker je zaradi tega primerno spremeniti Direktivo 87/153/EGS, da bi izpolnjevala zahteve Direktive 90/220/EGS;

ker je zaradi številnih sprememb koristno, da se pripravi prenovljeno besedilo smernic v Prilogi k tej direktivi;

ker so ukrepi, predvideni s to direktivo, v skladu z mnenjem Stalnega odbora za krmo,

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

**Člen 1**

Priloga k Direktivi 87/153/EGS se nadomesti s Prilogo k tej direktivi.

**Člen 2**

Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 1. oktobra 1994. O tem takoj obvestijo Komisijo.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

**Člen 3**

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropskih skupnosti*.

V Bruslju, 22. julija 1994

Za Komisijo

René STEICHEN

Član Komisije

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

<sup>(2)</sup> UL L 105, 26.4.1994, str. 19.

<sup>(3)</sup> UL L 64, 7.3.1987, str. 19.

<sup>(4)</sup> UL L 334, 31.12.1993, str. 24.

<sup>(5)</sup> UL L 117, 8.5.1990, str. 15.

<sup>(6)</sup> UL L 103, 22.4.1994, str. 20.

## PRILOGA

## SMERNICE ZA OCENJEVANJE DODATKOV V KRMI

## SPLOŠNI VIDIKI

Te smernice naj služijo kot vodilo za oblikovanje dokumentacije o snoveh in pripravkih, ki se predložijo v dovoljenje kot dodatki v krmi. Ta dokumentacija mora omogočiti ocenjevanje dodatkov, ki temelji na sedanjem znanju, in zagotoviti njihovo skladnost s temeljnimi načeli, določenimi za njihovo uporabo, ob upoštevanju člena 7(2) Direktive 70/524/EGS.

Vse študije, opisane v tem dokumentu, je mogoče zahtevati in po potrebi zaprositi tudi za dodatne podatke. Praviloma je treba preskrbeti študije za ugotavljanje istovetnosti, pogojev uporabe, fizikalno-kemičnih lastnosti, metod določanja in učinkovitosti dodatka pa tudi njegovega metabolizma ter bioloških in toksikoloških učinkov na ciljne vrste. Kadar je dodatek namenjen kategoriji živali, ki spadajo v določeno vrsto, je treba te študije opraviti prav na ciljni kategoriji. Študije, potrebne za oceno nevarnosti za človeško zdravje ali okolje, so v bistvu odvisne od vrste dodatka in okoliščin njegove uporabe. V tem pogledu ni nobenih strogih pravil.

Za dodatke, namenjene izključno za hrano hišnih živali, morda ne bo treba vedno opraviti tako obsežnih programov za preskušanje kronične toksičnosti, mutagenosti in kancerogenosti, kakor se zahteva za dodatke, namenjene krmljenju živine, iz katere se pridobivajo proizvodi za prehrano ljudi. Za določitev kronične toksičnosti običajno zadoščajo študije o dveh ciljnih vrstah ali o eni ciljni vrsti in podganah v roku enega leta. Študije mutagenosti in kancerogenosti je običajno mogoče opustiti, če kemijska sestava, praktične izkušnje ali drugi razlogi ne kažejo verjetnosti sprememb. Mogoče je opustiti analizo ostankov pri hišnih živalih.

Bistveni so poznavanje metabolizma dodatka pri živini v plodni dobi in ostankov ter njihova biološka razpoložljivost. Zlasti mora omogočiti obseg toksikoloških študij, ki se opravijo na laboratorijskih živalih, da bi ocenili morebitne nevarnosti za porabnika. Ta ocena ne more temeljiti le na podatkih, omejenih na ugotavljanje neposrednega učinkovanja dodatkov na laboratorijske živali. Le-ti ne dajo specifičnih podatkov o dejanskih učinkih ostankov, ki izvirajo iz metabolizma pri vrstah, katerim je namenjen dodatek.

Vsako vlogo za dovoljenje dodatka ali nove uporabe dodatka je treba utemeljiti z dokumentacijo, v kateri so podrobna poročila, urejena po vrstnem redu, in oštevilčena, kakor je predlagano v smernicah. Za katere koli v teh smernicah predpisane podatke, ki so izpuščeni iz dokumentacije, je treba dati razloge. Publikacije, na katere se sklicuje, je treba priložiti. V poročilih o poskusih morajo biti načrt, referenčna številka, datum začetka in konca poskusa, podroben opis preskusov, rezultatov in njihova analiza ter tudi ime, naslov in podpis osebe, odgovorne za študijo. Vsako proizvodno serijo krme, uporabljeno v poskusnih študijah na živalih, je treba s primerno metodo analizirati glede koncentracije učinkovin in pripraviti poročilo o rezultatih analize. V poročilu je treba navesti tudi posamezne odmerke, določene v vsaki študiji poskusov, ustrezne datume, ime, naslov in podpis osebe, odgovorne za kontrole. Poleg tega je treba poročilu priložiti potrdilo, ki ga sestavi laboratorij ali laboratoriji, v katerem so se poskusi vodili tako, da so bili preskusi opravljeni v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse po Direktivi Sveta 87/18/EGS o usklajevanju zakonov in drugih predpisov o uporabi načel dobre laboratorijske prakse ter preverjanju njihove uporabe pri preskusih kemičnih snovi <sup>(1)</sup>.

Določevanje fizikalno-kemičnih, toksikoloških in ekotoksikoloških lastnosti se opravi v skladu z metodami, predpisanimi z Direktivo Sveta 67/548/EGS o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi <sup>(2)</sup>, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 93/105/ES <sup>(3)</sup>, ali z metodami, ki jih mednarodno priznavajo znanstveni organi. Uporabo drugih metod je treba utemeljiti.

<sup>(1)</sup> UL L 15, 17.1.1987, str. 29.

<sup>(2)</sup> UL L 196, 16.8.1967, str. 1.

<sup>(3)</sup> UL L 294, 30.11.1993, str. 21.

Vsaka dokumentacija mora vsebovati ustrezen povzetek. Dokumentaciji o antibiotikih, kokcidiostatikih in drugih zdravilnih snoveh, pospeševalcih rasti, mikroorganizmih in/ali encimskih preparatih morajo biti priložene monografije po modelu iz razdelka V, ki omogočajo opredelitev in določitev lastnosti obravnavanega dodatka v skladu s členom 8(1) Direktive 70/524/EGS.

Izraz „dodatek“, kakor se uporablja v smernicah, velja za učinkovine ali pripravke, ki vsebujejo učinkovine v taki obliki, v kakršni bodo vsebovane v premiksih in krmi. Učinkovina je lahko kemično določena snov, mikroorganizem ali encimski pripravek.

V teh smernicah izraz „kemično določene snovi“ pomeni kemične snovi, za katere je kemično ime dogovorjeno v skladu z nomenklaturo IUPAC.

Komisijo mora država članica, ki ji je poslala dokumentacijo, v doglednem času uradno obvestiti o vsakršni spremembi v proizvodnem procesu ali sestavi dodatka, področju in pogojih njegove uporabe. Za to je lahko potrebna tudi predložitev dokumentacije, ustrezná za novo ocenjevanje. Te zahteve so še posebej potrebne za proizvode, pridobljene iz mikroorganizmov, katerih genetske lastnosti so spremenjene ali nastajajo z naravno mutacijo.

## VSEBINA

ODDELEK I:	Povzetek podatkov v dokumentaciji
ODDELEK II:	Identiteta, značilnosti in pogoji uporabe dodatka in Kontrolne metode
ODDELEK III:	Študije o učinkovitosti dodatka <ol style="list-style-type: none"><li>1. Študije o izboljšanih lastnostih krme</li><li>2. Študije o učinkih dodatkov na živalsko proizvodnjo</li><li>3. Študije o kakovosti živalskih proizvodov</li></ol>
ODDELEK IV:	Študije o 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 na ostankih v izločkih</li><li>3. Študije na laboratorijskih živalih</li></ol>
ODDELEK V:	Oblika monografije

## ODDELEK I

## POVZETEK PODATKOV IZ DOKUMENTACIJE

## ODDELEK II

## IDENTITETA, ZNAČILNOSTI, POGOJI UPORABE DODATKAIN KONTROLNE METODE

1. **Identiteta dodatka**

- 1.1 Predlagano(-a) trgovsko(-a) ime(-na)
- 1.2 Tip dodatka glede na njegov glavni namen
- 1.3 Kakovostna in količinska sestava (aktivna učinkovina, druge sestavine, nečistoče)
- 1.4 Fizikalno stanje, velikost delcev
- 1.5 Proizvodni postopek vključno s kakršnimi koli posebnimi predelovalnimi postopki

*Opomba:* Če je aktivna snov mešanica učinkovin, od katerih je vsaka jasno določljiva, je treba glavne učinkovine opisati ločeno in dati njihove deleže v mešanici.

2. **Značilnosti aktivne snovi**

- 2.1 Za kemično določene snovi: generično ime, kemično ime po nomenklaturi IUPAC, druga generična mednarodna imena in okrajšave. Številka CAS (Chemical Abstracts Service Number).

Za mikroorganizme: ime in taksonomski opis po mednarodnih nomenklaturnih oznakah. Lahko se uporabljajo tudi drugi mednarodno priznani priročniki za razvrščanje <sup>(1)</sup>.

Za encimske pripravke: ime po glavnih encimskih dejavnostih, kakor jih opisuje IUB/IUPAC. Številki Einecs in CAS.

- 2.2 Empirična in strukturna formula ter molekulska masa. Kakovostna in količinska sestava glavnih sestavin, če je učinkovina produkt fermentacije.

Za mikroorganizme: ime in kraj odvzema kulture, po možnosti en odzvem v Evropski skupnosti, kjer so shranjeni sev in njegova številka, genetska sprememba in vse lastnosti, ki veljajo za njeno opredelitev. Poleg tega izvor, morfološke in fiziološke značilnosti, razvojne stopnje, ustrezni dejavniki, ki so lahko del biološke aktivnosti mikroorganizma (kot dodatka) in drugi genetski podatki za identifikacijo. Število enot, ki tvorijo kolonije (CFU) na gram.

Za encimske pripravke: biološki izvor (pri mikrobiološkem izvoru: ime in kraj odvzema kulture, po možnosti en odzvem v ES, kjer so shranjeni sev in njegova (evidenčna) številka, genetska sprememba in vse lastnosti, ki veljajo za njeno identifikacijo, vključno z genetskimi podatki), dejavnosti za pridobitev ustreznih kemijsko čistih modelnih substratov in druge fizikalno-kemične lastnosti.

- 2.3 *Stopnja čistosti*

Kakovostna in količinska sestava nečistoč

Za mikroorganizme: genetska stalnost in čistost kultiviranih sevov.

Za encimske pripravke:

- čistoča s preverjanjem ravni onesnaževalnih mikroorganizmov, težkih kovin, odsotnost toksinov, ki izvirajo iz izvornega organizma (na primer mikotoksini), kakor jih prikaže primerna metoda,
- odsotnost antimikrobnega delovanja na ravni krmne koncentracije, kakor je določena z ustrežno metodo,
- sestava neencimskih sestavin (posebno skupne organske trdne snovi (TOS) <sup>(2)</sup>).

- 2.4 *Odločilne lastnosti*

Za kemijsko določene snovi: elektrostatične lastnosti, tališče, vrelišče, temperatura razgradnje, gostota, parni tlak, topnost v vodi in organskih topilih, masna spektometrija in absorpcijski spekter in katere koli druge primerne fizikalne lastnosti.

<sup>(1)</sup> Kot so *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, The Yeasts, a taxonomic study*, avtorja Lodder in Kreger van Rij, *Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi*, avtorji Hawksworth, Sutton in *Ainsworth ali The Genus Aspergillus*, avtorja Raper in Fennell.

<sup>(2)</sup> Skupna organska trdna snov (TOS) (%) = 100 — (% pepela + voda + % topila in/ali dodatki in sestavine).

Za mikroorganizme: lastnosti, pomembne za opredelitev in predlagano uporabo (na primer vegetativna ali trosna oblika, število enot CFU (ki tvorijo kolonije) na g).

Za encimske pripravke: optimalna(-e) vrednost(-i) pH, optimaln(-e) temperatura(-e) in druge ustrezne fizikalne lastnosti.

2.5 *Proizvodnja, postopki čiščenja in uporabljena sredstva*

Spremembe sestavin v posameznih serijah med proizvodnjo.

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

3.1 Stabilnost (za mikroorganizme: izguba biološke aktivnosti, na primer vitalnosti) ob izpostavljenosti okoljskim razmeram, kakor so svetloba, temperatura, pH, vlaga in kisik. Rok uporabe.

3.2 Stabilnost (za mikroorganizme: izguba biološke aktivnosti, na primer vitalnosti) med pripravo premiksov in krme, zlasti stabilnost pri vročini, tlaku in vlagi. Možni produkti razgradnje.

3.3 Stabilnost (za mikroorganizme: izguba biološke aktivnosti, na primer vitalnosti) med skladiščenjem premiksov in krme pri določenih pogojih. Rok uporabe.

Za encimske pripravke: Podatki o prisotnosti nepričakovanih reakcijskih produktov, ki nastanejo zaradi encimskih ali kemijskih reakcij encimskih pripravkov s sestavinami krme ali z razpadanjem encimskega pripravka med skladiščenjem krme.

3.4 Druge primerne fizikalno-kemične, tehnološke ali biološke lastnosti, kakor so sposobnost pridobivanja homogenih mešanic za premikse in krmo, tvorba prašnate oblike, in za mikroorganizme in/ali encimske pripravke, ocena odpornosti na razgradnjo ali izgubo biološke aktivnosti v prebavnem traku ali s sistemi simulacije in-vitro.

3.5 Fizikalno-kemične ali biološke nezdržljivosti ali medsebojno učinkovanje (na primer s krmili, drugimi dovoljenimi dodatki ali s farmacevtskimi izdelki).

4. **Pogoji uporabe dodatka**

4.1 Predlagana uporaba v prehrani živali (na primer živalska vrsta in kategorija, vrsta krme, obdobje dodajanja in karenc).

4.2 *Kontraindikacije*

4.3 Predlagani odmerki v premiksih in krmi, izraženo kot:

— masni delež učinkovine za premikse in kot mg/kg za krmo pri kemijsko določenih snoveh,

— ustrezne enote biološke aktivnosti, kakor so enote, ki tvorijo kolonije (CFU) na gram proizvoda za mikroorganizme, ali ustrezne aktivne enote za encimske pripravke.

4.4 Druge znane uporabe aktivne učinkovine ali pripravka (na primer v živilih, humani ali veterinarski medicini, kmetijstvu in industriji). Za vsako uporabo navedite trgovska imena, indikacije in kontraindikacije.

4.5 Po potrebi ukrepi za preprečevanje nevarnosti in zaščitna sredstva med proizvodnjo in obdelavo.

5. **Kontrolne metode**

5.1 Opis metod, ki se uporabljajo za določanje meril, naštetih v postavkah 1.3, 2.3, 2.4, 2.5, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 in 4.3.

5.2 Opis kakovostnih in količinskih analitskih metod za redno kontrolo dodatka v premiksih in krmi.

5.3 Opis kakovostnih in količinskih analitskih metod za določanje ostankov dodatkov v živalskih proizvodih.

*Opozorilo:* Navedenim metodam in rezultatom je treba priložiti podatke o odstotku ponovno pridobljene snovi, specifičnosti, občutljivosti, mejah detekcije, možnih interferencah, ponovljivosti in uporabljeni metodi vzorčenja. Na voljo morajo biti referenčni standardi za pripravek in aktivno učinkovino.

Če gre za mikroorganizme, navedite metode detekcije, štetja, identifikacije in ustreznih trgov.

## ODDELEK III

## ŠTUDIJE O UČINKOVITOSTI DODATKA

## 1. Študije o izboljšanih značilnostih krme

Te študije zadevajo tehnološke dodatke, kakor so antioksidanti, konzervansi, vezalci, emulgatorji, stabilizatorji, sredstva za želiranje in podobno, namenjena izboljšavi in stabiliziranju značilnosti premiksov in krme. Nekateri mikroorganizmi in/ali encimski pripravki se lahko štejejo kot tehnološki dodatki, če izboljšajo ustrezne krmne značilnosti.

Evidenco o učinkovitosti dodatka je treba zagotoviti s primernimi merili v predvidenih pogojih uporabe v primerjavi s krmo negativne kontrole in po možnosti s krmo, ki vsebuje tehnološke dodatke z znano učinkovitostjo.

Za vsak poskus se natančno določijo vrsta preučevanih aktivnih učinkovin, pripravkov, premiksov in krme, referenčna številka serij, koncentracija učinkovin v premiksih in krmni, pogoji poskusa (na primer temperatura in vlažnost), pa tudi datumi in trajanje preskusa, nasprotni in negativni učinki, ki so se pojavili med preskusom.

## 2. Študije o učinkih dodatkov na živalsko proizvodnjo

Te študije zadevajo zootehnične dodatke, ki vplivajo na živalsko proizvodnjo. Naslednje študije, tudi za odnos odmerek/odziv, je treba opraviti za vsako ciljno vrsto v primerjavi s skupinami negativne kontrole in po možnosti s skupinami, ki dobivajo krmo z dodatki znane učinkovitosti.

Če je učinkovina mešanica aktivnih sestavin, je treba utemeljiti prisotnost vsake sestavine.

2.1 Pri kokcidiostatikih in drugih zdravinih snoveh je treba pripisati poseben pomen evidentiranju posebnih učinkov in zlasti profilaktičnih lastnosti (na primer obolevnosti, številu oocist in stopnji prizadetosti). Lahko se dodajo podatki o vplivu na učinkovitost izkoriščanja krme, prirast in tržno količino in kakovost živalskega proizvoda.

2.2 Pri drugih zootehničnih dodatkih (če je primerno, vključno z mikroorganizmi in/ali encimskimi pripravki) naj se zagotovijo informacije o učinkih: prehranski izkoristek, prirast, značilnosti živalskih proizvodov in donos, dobrobit živali in drugi parametri, ki pozitivno vplivajo na živalsko proizvodnjo.

## 2.3 Poskusni pogoji

Opravljen preskus je treba opisati, posamične rezultate pa podrobno predstaviti. Poročati je treba o statističnem vrednotenju in uporabljenih metodah. Preskrbeti je treba naslednje podatke:

2.3.1 Vrsta, pasma, starost in spol živali, postopek identifikacije.

2.3.2 Število poskusnih in kontrolnih skupin; število živali v vsaki skupini. Število živali obeh spolov mora zadoščati za statistične namene.

2.3.3 Koncentracija aktivne učinkovine (in pri njihovi prisotnosti snovi, ki se uporabljajo za primerjalne namene) v krmni, ugotovljena s kontrolno analizo ob uporabi primerne priznane metode. Referenčna številka serij. Hranilna sestava prehrane glede na kakovost in količino.

2.3.4 Kraj vsakega poskusa. Zdravje živali, fiziološki, krmni in rejni pogoji, kakor se običajno izvajajo v Skupnosti. Nadzor krmjenja in ukrepi za preprečevanje kontaminacije kontrolnih skupin med poskusom (posebno glede mikroorganizmov zaradi navzkrižne kontaminacije krme z mikroorganizmi).

2.3.5 Datum in natančno trajanje preskusa. Datum in vrsta opravljenih raziskav.

2.3.6 Neugodni učinki in drugi dogodki, ki so se pojavili med poskusom, in čas njihovega pojavljanja.

## 3. Študije o kakovosti živalskih proizvodov

Študije organoleptične, prehranske, higienske in tehnološke kakovosti proizvodov iz živali, krmljenih s krmo, ki vsebujejo dodatek.

## ODDELEK IV

**ŠTUDIJE O VARNOSTI UPORABE DODATKA**

Študije, opisane v tem oddelku, naj bi omogočile oceno:

- varnosti uporabe dodatka v ciljnih živalskih vrstah,
- tveganj zaradi vdihavanja ali drugih stikov dodatka s sluznico, očmi ali kožo pri osebah, ki bodo verjetno uporabljale dodatek kot tak ali bo vključen v premikse ali krmo,
- tveganj za potrošnika, ki lahko nastanejo kot posledica zaužitja hrane, ki vsebuje ostanke dodatka ali njegove metabolite,
- nevarnosti onesnaženja ali zadrževanja v okolju zaradi dodatka samega ali zaradi stranskih produktov, ki izvirajo iz dodatka ali skozi živalske izločke,
- morebitnih nevarnosti za neciljne živalske vrste.

Te študije se zahtevajo v celoti ali delno, odvisno od vrste dodatka in predlaganih pogojev uporabe.

Po splošnem načelu in pri pričakovanih pogojih uporabe morajo biti mikroorganizmi in/ali encimski pripravki nepatogeni ter netoksikogeni za ciljno živalsko vrsto in ljudi ali morajo iz takih izhajati.

Pri mikroorganizmih in/ali encimskih pripravkih je treba opraviti primerne varnostne preskuse, razen če se preskrbi druga zadovoljiva dokumentacija za varnost uporabe. Za mikroorganizme je treba opraviti najmanj preskus tolerance na ciljni živalski vrsti.

Načelno se ne zahtevajo toksikološki preskusi za encime, ki izhajajo iz užitnih delov živali ali rastlin; kadar taki proizvodi na splošno ne veljajo za običajni del prehrane, se lahko zahteva nekaj toksikoloških preskusov.

Če je učinkovina kemijsko določena, je poznavanje njene presnove v različnih ciljnih živalskih vrstah in tudi sestava ter biološka razpoložljivost tkivnih ostankov bistvena za določanje obsega študij na laboratorijskih živalih, da se oceni nevarnost za potrošnika. Polega tega je poznavanje sestave in fizikalno-kemičnih ter bioloških lastnosti izločenih ostankov, ki izhajajo iz dodatka, neobhodno potrebno za določanje obsega študije, potrebnih za oceno nevarnosti onesnaževanja ali zadrževanja v okolju.

**1. Študije na ciljnih živalskih vrstah****1.1 Toksikološke študije dodatka**

Tolerančni testi

Študije bioloških, toksikoloških, makroskopskih in histoloških učinkov. Določitev meje varnosti med največjo predlagano ravniyo odmerka in ravniyo, ki privede do neželenih učinkov. Morda bo dovolj navedba najmanjše ali približne vrednosti te meje, če je razvidno, da raven, ki privede do neželenih učinkov, močno presega najvišjo predlagano raven odmerka.

**1.2 Mikrobiološke študije dodatka**

1.2.1 Če je aktivna učinkovina kemijsko določena in deluje antimikrobno na ravni koncentracije v krmi, je treba narediti študije o antibakterijskem spektru delovanja dodatka z določanjem najnižje inhibicijske koncentracije (NIK) pri različnih patogenih gramnegativnih in grampozitivnih vrstah bakterij.

1.2.2 Študije navzkrižne rezistence na terapevtske antibiotike z določanjem NIK pri mutantih, pridobljenih in-vitro, ki kažejo kromosomsko odpornost na dodatek. Pri mikroorganizmih, rezistentnih proti terapevtskim antibiotikom, mora biti razvidna genetska osnova te rezistence.

1.2.3 Preskusi za ugotavljanje ali dodatek lahko izbira dejavnike rezistentnosti. Te preskuse je treba opraviti pri terenskih pogojih za živalske vrste, za katere je dodatek prednostno namenjen. Nato je treba določiti, če so morebitni odkriti faktorji R nosilci večkratne rezistentnosti in prenosljivi.

- 1.2.4 Študije za določanje učinka dodatka
- na mikrofloro prebavnega trakta,
  - na koloniziranje prebavnega trakta, če gre za mikroorganizem ali mešanico več sevov mikroorganizmov,
  - na širjenje ali izločanje patogenih mikroorganizmov, če je aktivna učinkovina kemijsko določena in deluje antimikrobno.
- 1.2.5 Če kaže aktivna učinkovina antimikrobno delovanje, je treba opraviti terenske študije za opazovanje odstotka bakterij, rezistentnih proti dodatku. Opraviti jih je treba v večjih presledkih pred in med uporabo dodatka ter (en mesec) po njej.
- 1.2.6 Če je aktivna učinkovina mikroorganizem, je treba ugotoviti, če je rezistenten proti antibiotikom.
- 1.2.7 Če je aktivna učinkovina (na primer encimski preparati) proizvedena z mikroorganizmi, je treba določiti delež teh organizmov, ki so sposobni preživetja.
- 1.2.8 Če vsebuje dodatek genetsko spremenjene organizme ali je narejen iz njih v smislu člena 2(1) in (2) Direktive Sveta 90/220/EGS, je treba preskrbeti naslednje podatke:
- izvod katerega koli pisnega dovoljenja ali dovoljenj pristojnih organov za namerno spuščanje genetsko spremenjenih organizmov za namene raziskovanja in razvoja po členu 6(4) Direktive 90/220/EGS in povzetek obvestila po členu 9 Direktive 90/220/EGS v skladu z vzorcem, uvedenim z Odločbo Sveta 91/596/EGS <sup>(1)</sup>,
  - popolno tehnično dokumentacijo s podatki, zahtevanimi v Prilogi II Direktive 90/220/EGS, po potrebi razširjeno tako, da upošteva različnost mest, na katerih se uporablja dodatek, vključno s podatki o dejstvih in rezultatih, dobljenih iz izpustov zaradi raziskav in razvoja v zvezi z ekosistemi, ki jim uporaba dodatka lahko škodi, in oceno vsakršnih nevarnosti za zdravje ljudi, živali in okolja v zvezi z GSO, ki so del proizvoda, in s podatki, pridobljenimi na stopnji raziskav in razvoja o vplivu izpusta na zdravje ljudi in okolje,
  - pogoje za dajanje dodatka v promet, vključno s posebnimi pogoji uporabe in ravnanja, ter predlog za označevanje in embalaranje, ki mora vsebovati najmanj zahteve, določene v Prilogi III Direktive 90/220/EGS.
- Če na osnovi katerega koli izpusta, sporočenega v skladu z delom B Direktive 90/220/EGS, ali na stvarnih, smiselnih znanstvenih utemeljitvah oseba, odgovorna za dokumentacijo, meni, da dajanje v promet ali uporaba dodatka ni nevarna za zdravje ljudi, živali ali okolja, potem lahko predlaga neizpolnjevanje ene zahteve ali več iz Priloge III B.
- Vključijo se podatki o dejstvih ali rezultatih izpusta istih GSO ali iste kombinacije GSO, ki jih je predhodno ali sedaj sporočila in/ali opravila oseba, odgovorna za dokumentacijo znotraj Skupnosti ali zunaj nje.
- Navedejo se lahko tudi druga dejstva ali rezultati iz obvestil, ki so jih predhodno predložile druge osebe pod pogojem, da so to pisno potrdile.
- 1.3 Študije o presnovi in ostankih <sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup> (če je aktivna učinkovina kemijsko določena).
- 1.3.1 Študija presnove,
- presnovna bilanca: hitrost in obseg absorpcije in izločanja aktivne učinkovine,
  - opredelitev presnovnih poti in glavnih presnovkov,
  - porazdelitve in izločanja (žolča, urina, blata) presnovkov,
  - po potrebi vpliv mikroflore iz črevesa ali vampa, enterohepatičnega obtoka, slepega črevesa na presnovo.
- 1.3.2 Analitične študije ostankov: kakovostna in količinska sestava ostankov (aktivna učinkovina, presnovki) v različnih živalskih prehranskih proizvodih pri presnovnem ravnovesju in pri praktičnih pogojih uporabe dodatka.

<sup>(1)</sup> UL L 322, 23.11.1991, str. 1.

<sup>(2)</sup> Študije, navedene pod 1.3.1, 1.3.3 in 1.3.4, je treba opraviti z označenimi molekulami ali drugimi primernimi metodami, v vsakem primeru pa mora biti izbira metode upravičena. Označevanje mora ustrezati namenu.

<sup>(3)</sup> Če je aktivna snov pridobljena s fermentacijo, je treba te študije razširiti na sorodne snovi, ki izhajajo iz proizvodnega procesa.



- 1.3.3 Kinetična študija ostankov (po ponavljajočem dejanju dodatka v skladu s predlagano uporabo): zadrževanje aktivne učinkovine in glavnih presnovkov v različnih organih in tkivih po prenehanju dajanja dopolnilne krmne mešanice.
- 1.3.4 Študija biološke razpoložljivosti ostankov v živalskih prehranskih proizvodih. (glej 3.7).
- 1.3.5 Metode spremljanja: kakovostna in količinska metoda določanja, uporabljena v študijah, navedenih v postavkah 1.3.1 do 1.3.4 s podatki, kakor so odstotek pridobljene snovi, specifičnost in meje detekcije. Metode določanja ostankov morajo biti dovolj občutljive, da omogočajo detekcijo ostankov na ravneh, ki so toksikološko zanemarljive.

## 2. Študija izločenih ostankov (če je aktivna učinkovina kemijsko določena)

- 2.1 Vrsta in koncentracija ostankov, ki izhajajo iz dodatka (aktivna učinkovina, presnovki), v izločkih.
- 2.2 Zadrževanje (razpolovna vrednost) in kinetika izločanja teh ostankov v gnojnici, hlevskem gnoju in nastilju.
- 2.3 Učinki na nastajanje metana.
- 2.4 Razgradnja, zadrževanje (razpolovna vrednost) in kinetika izločanja v tleh (primerjava tipov tal).
- 2.5 Učinki na favno tal in na mikrobne procese transformacije (na primer razkrajanje rastlinskih in živalskih ostankov).
- 2.6 Učinki na kopenske rastline (na primer kaljenje, rast rastlin in sprejemanje hranil). Te študije je treba opraviti pod nadzorovanimi pogoji in na terenu ob uporabi različnih rastlinskih vrst.
- 2.7 Topnost in stabilnost proizvodov, ki izhajajo iz dodatka (aktivna učinkovina, presnovki), v vodi.
- 2.8 *Učinki na življenje v vodi*
  - 2.8.1 Učinki na floro (na primer Chlorella).
  - 2.8.2 Toksičnost pri nevretenčarjih (na primer Daphnia magna).
  - 2.8.3 Toksičnost pri ribah (najmanj dve divji vrsti, ki sta na ozemlju Skupnosti).

## 3. Študije na laboratorijskih živalih

Te študije je treba opraviti z aktivno učinkovino in njenimi glavnimi presnovki ali proizvodi, če so ti prisotni v užitenih živalskih proizvodih in so biološko razpoložljivi. Čim bolj se je treba truditi za izbor laboratorijskih živali, pri katerih sta pričakovano prebavljanje in presnova dodatka podobna kot pri človeku ali ciljni vrsti.

Treba je popolno in natančno opisati opravljene preskuse. Ta opis mora zajemati uporabljene živalske vrste in seve, obseg in število preskusnih in kontrolnih skupin, ravni danih odmerkov, sestavo prehrane in rezultate analize krme, pogoje reje, natančno trajanje preskusov, datume različnih opravljenih pregledov in smrtnost. Treba je dati popolne podatke o makroskopskih, patoloških in histopatoloških ugotovitvah pri vseh živalih v preskusu z navedbo časa pojava vseh patoloških poškodb. Podrobno je treba predstaviti vse rezultate, vključno s statistično oceno.

- 3.1 *Akutna toksičnost (ni bistvena za mikroorganizme)*
  - 3.1.1 Študije akutne oralne toksičnosti je treba opraviti na dveh vrstah živali (zaželeno je, da je ena od teh podgana). Največji odmerek ne sme biti večji od 2,000 mg/kg telesne teže. Podrobno je treba poročati opažanja o bioloških učinkih v času vsaj dveh tednov po zaužitju. Te študije niso bistvene za encimske pripravke.
  - 3.1.2 Študije akutne inhalacijske toksičnosti, razdraženosti kože in po potrebi sluzničnih membran pa tudi možne alergije je treba opraviti s primernimi preskusi glede ocene možnih nevarnosti, povezanih z ravnanjem z dodatkom.
- 3.2 *Mutagenost*
  - 3.2.1 Če je aktivna učinkovina kemijsko določena

Da bi identificirali aktivne učinkovine ali njihove presnovke ali proizvode z mutagenimi lastnostmi, je treba opraviti izbrano kombinacijo preskusov mutagenosti, ki temeljijo na različnih mehanizmih genetskih sprememb. Preskuse je treba zaradi aktiviranja presnove opraviti s pripravkom mikrosomov sesalcev in brez njega.

Priporočena je naslednja kombinacija preskusov:

- (a) preskus mutacij genov v prokariontskem sistemu;
- (b) preskus mutacij genov v evkariontskem sistemu *in-vitro* ali s spolom povezan recesivni preskus smrtnosti pri *Drosophili melanogaster*;
- (c) preskus kromosomskih odstopanj *in-vitro* in *in-vivo*.

Predlagani sistem preskusov vseeno ne pomeni, da bi bili drugi preskusi neprimerni, ali da drugi preskusi, zlasti *in-vivo*, ne bi bili sprejemljivi kot alternativne možnosti.

V vseh primerih je treba predložiti razloge za izbor preskusov. Preskuse je treba opraviti v skladu z uveljavljenimi validiranimi postopki. Glede na izid preskusov in ob upoštevanju celotnega pregleda toksičnosti snovi in tudi predvidene uporabe so lahko potrebne dodatne raziskave.

### 3.2.2 Pri encimskih pripravkih, ki izhajajo iz mikroorganizmov, se običajno zahtevajo naslednji preskusi:

- (a) preskus mutacij genov pri bakterijah;
- (b) preskus kromosomskih odstopanj (zaželeno *in-vitro*).

Toksikološke preskuse je treba po možnosti opraviti s serijo iz končnega prečiščenega proizvoda fermentacije pred dodajanjem nosilnih snovi, razredčil ali drugih snovi. Praviloma jih je treba opraviti v skladu z uveljavljenimi smernicami <sup>(1)</sup> iz priznanih mednarodnih institucij, čeprav je treba zaradi učinkov beljakovinske narave in/ali encimske aktivnosti nekaterih encimskih pripravkov na ravni celic morda nekoliko spremeniti standardne preskusne protokole, posebno pri preskusih *in-vitro*. Taka odstopanja so sprejemljiva, če jih spremljajo ustrezne razlage.

Sistem preskusov je oblikovan za odkrivanje nespecifičnih toksičnih reakcij in genotoksičnih učinkov. Kombinirani podatki iz splošnih specifikacij in ta sistem preskusov omogočajo vrednotenje proizvoda glede prisotnosti specifičnih, dobro znanih toksinov, in tudi neznanih toksičnih spojin.

Toksikološko poročilo mora vsebovati zadostno dokumentacijo, da so bili preskusi opravljeni na gradivu, ki predstavlja osnovo tržnega proizvoda, kakor je opisan v tehnološki dokumentaciji.

### 3.3 Farmakokinetični vidiki

Če je aktivna učinkovina kemijsko določena, je treba opraviti bilančne študije in identitete presnovkov z uporabo primernih markiranih molekul ali drugih primernih tehnik, zajemati pa morajo dajanje enojnih in večkratnih odmerkov aktivne učinkovine v primernih obdobjih. Študije presnove morajo vključevati raziskavo farmakokinetike aktivne učinkovine in glavnih presnovkov. Pri izbiri najustreznejše vrste za nadaljnje toksikološke raziskave je treba upoštevati razlike v načinu, kako različne vrste presnavljajo aktivno učinkovino.

### 3.4 Subkronična toksičnost

Te študije je treba opraviti na splošno na dveh vrstah živali (zaželeno je, da je ena od teh podgana). Druga je v nekaterih primerih lahko ciljna vrsta. Preskusna snov se lahko daje oralno, ugotoviti je treba razmerje med odmerkom in odzivom. Pri glodalcih mora preskus trajati najmanj 90 dni.

V nekaterih primerih pri neglodalcih, pri katerih trajajo raziskave od šest mesecev do dveh let, je morda zaželeno, da se ugotovi spreminjanje občutljivosti različnih živalskih vrst na preskusno snov.

Te študije niso bistvene za mikroorganizme. Pri encimskih pripravkih, ki izhajajo iz mikroorganizmov, lahko pri glodalcih zadošča 90-dnevni oralni preskus toksičnosti.

### 3.5 Kronična toksičnost/kancerogenost

Študije kronične toksičnosti je treba opraviti na eni vrsti živali (zaželeno je podgana), kancerogenosti pa raje na dveh vrstah glodalcev. Snov je treba dajati oralno v več ravneh odmerkov. Sprejemljiva je tudi kombinirana študija kronične toksičnosti/kancerogenosti *in-utero*. Preskusi morajo trajati najmanj 24 mesecev za podgane in 18 mesecev za miši. Če se nadaljujejo prek najkrajšega obdobja, jih je treba zaključiti, ko preživetje v vseh skupinah, razen tisti z najvišjo ravnijo odmerka, pade na 20 %.

<sup>(1)</sup> Kakor so:

- Presentation of an application for assessment of a food additive prior to its authorization. 1989. (ISBN 92-826-0135-B)
- Report of the Scientific Committee for Food on guidelines for the safety assessment of food additives. 1980. 10th report series, (EUR 6892).

Med celotnim poskusom je treba ob primernih presledkih opraviti popolne klinične, kemijske, hematološke in urinske preglede. Pri vseh živalih, umrlih med preskusom, in pri vseh preživelih je treba ob zaključku študije opraviti popolne makroskopske in histološke preglede.

Te študije niso bistvene za mikroorganizme in encimske pripravke.

3.6 *Reproduktivna toksičnost (če je aktivna učinkovina kemijsko določena)*

Študije razmnoževanja je najbolje opraviti na podgani. Trajati morajo najmanj dve generaciji potomcev in se lahko kombinirajo s študijami embriotoksičnosti skupaj s teratogenostjo. Vse pomembne podatke o plodnosti, brejosti, kotenju, pre- in postnatalne parametre je treba skrbno opazovati in o njih poročati. Posebne teratogene študije je treba opraviti na najmanj dveh primernih vrstah.

3.7 *Toksičnost presnovkov (kadar je aktivna učinkovina kemično določena)*

Podatki za izračun koncentracije ostanka so potrebni zaradi ocene tveganja za človeka.

Na voljo je treba dati osnovo za izračun predlagane karenčne dobe. Študije, navedene v 1.3.4, je treba opraviti na laboratorijskih živalih.

3.8 *Druge ustrezne študije*

Na voljo je lahko tudi katera koli nadaljnja posebna študija za dodatne podatke, koristne za ocenjevanje preskusne snovi (na primer biološka razpoložljivost, nevtrotoksičnost ali imunotoksičnost).

## ODDELEK V

### OBLIKA MONOGRAFIJE

#### 1. **Identiteta dodatka**

1.1 *Predlagano(-a) trgovsko(-a) ime(-na)*

1.2 *Tip dodatka glede na njegovo glavno funkcijo*

1.3 *Kakovostna in količinska sestava (aktivna učinkovina, druge sestavine, nečistoče)*

1.4 *Fizikalno stanje, velikost delcev*

1.5 *Možna posebna predelava*

**Opozorilo:** Če je aktivna učinkovina mešanica aktivnih sestavin, od katerih je vsaka jasno določljiva, morajo biti glavne sestavine opisane ločeno in glede na dana razmerja v mešanici.

#### 2. **Podroben opis aktivnih učinkovin**

2.1 *Za kemijsko določene snovi: generično ime, kemično ime v skladu z nomenklaturo IUPAC, druga mednarodna generična imena in okrajšave. Številka CAS (Chemical Abstracts Service Number).*

Za mikroorganizme: ime in taksonomski opis po mednarodnih nomenklaturnih oznakah. Lahko se uporabljajo tudi drugi mednarodno priznani priročniki za razvrščanje <sup>(1)</sup>.

Za encimski pripravek: ime glede na glavne encimske dejavnosti, kakor jih opisuje IUB/IUPAC, številki Einecs in CAS.

2.2 *Empirična in strukturna formula ter molekulska masa. Kakovostna in količinska sestava glavnih sestavin, če je aktivna učinkovina produkt fermentacije.*

Za mikroorganizme: naziv in mesto zbiranja kulture, po možnosti en odvzem v Evropski skupnosti, kjer so shranjeni sev in njegova številka, genetska sprememba in vse ustrezne lastnosti za njegovo identifikacijo.

Za encimske pripravke: biološki izvor (pri mikrobiološkem izvoru: naziv in mesto zbiranja kulture, po možnosti en odvzem v ES, kjer so shranjeni sev in njegova evidenčna številka, genetska sprememba in vse ustrezne lastnosti za njegovo identifikacijo), dejavnosti za pridobitev ustreznih kemijsko čistih modelnih substratov in drugih fizikalno-kemičnih lastnosti.

2.3 *Stopnja čistosti*

Kakovostna in količinska sestava nečistoč

Za mikroorganizme: genetska stabilnost in čistoča kultiviranih sevov.

Za encimske pripravke:

— čistost [s preverjanjem deleža onesnažujočih mikroorganizmov, težkih kovin, odsotnost toksinov (na primer mikotoksinov), ki izhajajo iz izvornega organizma, kakor je prikazano z ustrežno metodo],

<sup>(1)</sup> Kot so Bergey's *Manual of Systematic Bacteriology, The Yeasts, a taxonomic study*, avtorja Lodder in Kreger van Rij, *Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi*, avtorji Hawksworth, Sutton in Ainsworth ali *The Genus Aspergillus*, avtorjev Raper in Fennell.

- odsotnost antimikrobnega delovanja na ravni krmne koncentracije, kakor je določena z ustrezno metodo,
- sestava neencimskih sestavin (zlasti skupnih organskih trdnih snovi — T. O. S.).

#### 2.4 Pomembne lastnosti

Za kemijsko določene snovi: elektrostatične lastnosti, tališče, vrelišče, temperatura razgradnje, gostota, parni tlak, topnost v vodi in organskih topilih, masna spektometrija in absorpcijski spekter in katere koli druge primerne fizikalne lastnosti.

Za mikroorganizme: lastnosti, pomembne za identifikacijo in predlagano uporabo (na primer vegetativna ali trosna oblika, CFU na g).

Za encimske pripravke: optimalna(-e) vrednost(-i) pH, optimalna(-e) temperatura(-e) in druge primerne lastnosti.

### 3. Fizikalno-kemične, tehnološke in biološke lastnosti ostanka

- 3.1 Stabilnost (za mikroorganizme: izguba biološke aktivnosti, na primer vitalnosti) ob izpostavljenosti okoljskim pogojem, kakor so svetloba, temperatura, pH, vlaga in kisik. Rok uporabe.
- 3.2 Stabilnost (za mikroorganizme: izguba biološke aktivnosti, na primer sposobnosti preživetja) med pripravo premiksov in krme, zlasti stabilnost na vročino, tlak in vlago. Možni razgradni produkti.
- 3.3 Stabilnost (za mikroorganizme: izguba biološke aktivnosti, na primer vitalnosti) med skladiščenjem premiksov in krme pod določenimi pogoji. Rok uporabe.
- 3.4 Druge primerne fizikalno-kemične, tehnološke lastnosti, kakor so sposobnost pridobivanja homogenih mešanic in prašnate oblike pri premiksah in krmi ter pri mikroorganizmih in/ali encimskih pripravkih ocena rezistence na razgradnjo ali izgubo biološke aktivnosti v prebavnem traktu ali s sistemi simulacije *in-vitro*.
- 3.5 Fizikalno-kemične ali biološke inkompatibilnosti ali medsebojno učinkovanje (na primer s krmo, drugimi dovoljenimi dodatki ali z medicinskimi proizvodi).

### 4. Kontrolne metode

- 4.1 Opis metod, uporabljenih za določanje meril, naštetih pod postavkami 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 in 3.4 tega oddelka.
- 4.2 Opis kakovostnih in količinskih analitskih metod za določanje ostankov dodatkov v živalskih proizvodih.
- 4.3 Če so navedene metode že objavljene v literaturi, lahko zadostujejo navedbe njihovih virov in ustreznih ponatisov.

### 5. Biološke lastnosti dodatka

- 5.1 Podrobnosti o profilaktičnih učinkih za kokcidiostatike in druge zdravilne snovi (na primer smrtnosti, številu oocist in stopnji poškodb).
- 5.2 Za zootehnične dodatke, razen tistih, ki so naštetih v 5.1, če je primerno, skupaj z mikroorganizmi in/ali encimskimi pripravki: podatki o vplivih na: prehranski izkoristek, prirast, lastnosti živalskih proizvodov in donos, dobrobit živali in druge parametre, ki imajo pozitiven vpliv na živalsko proizvodnjo.
- 5.3 Katere koli kontraindikacije ali opozorila, vključno z biološkimi nezdržljivostmi, s podrobnostmi o njihovi utemeljitvi.

### 6. Količinski in kakovostni opis ostankov, če so po predvideni uporabi dodatka najdeni v živalskih proizvodih.

### 7. Druge značilnosti, primerne za opredelitev dodatka.

---