

32001L0079

6.10.2001

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

L 267/1

DIREKTIVA KOMISIJE 2001/79/ES**z dne 17. septembra 2001****o spremembi Direktive Sveta 87/153/EGS o določitvi smernic za oceno dodatkov v živalski prehrani****(Besedilo velja za EGP)**

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 ⁽¹⁾, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 2001/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽²⁾, in zlasti člena 5 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Direktiva Sveta 87/153/EGS z dne 16. februarja 1987 o določitvi smernic za oceno dodatkov v živalski prehrani ⁽³⁾, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 95/11/ES ⁽⁴⁾, naj se spremeni zaradi napredka v znanstvenem in tehničnem znanju.

(2) Postalo je očitno, da je naraščajoča razširjenost bakterij, ki so odporne proti antibiotikom, izrednega pomena za zdravje ljudi. Rezistenca, ki jo povzroča uporaba antibiotikov kot krmnih dodatkov, prispeva k rezistentnosti na vseh ravneh. Za zagotovitev varnosti uporabe teh dodatkov je zato treba dopolniti smernice za dodatke, razen mikroorganizmov in encimov, z vpeljavo zahteve po dosjeju, ki bo vključeval oceno tveganja nastanka in/ali prenašanja rezistentnosti na antibiotike ter kakršne koli naraščajoče obstojnosti in širjenja enteropatogenov. Zato je treba tudi pridobiti podatke, ki so potrebni za oceno tveganja, in podatke o metodologiji.

(3) Smernice je treba dopolniti z uvedbo meril za oceno tveganja za potrošnika, ki bi lahko nastalo kot rezultat porabe hrane, ki vsebuje ostankedodatka ali njegovih metabolitov. Na podlagi raziskav o ostankih je po potrebi treba opredeliti največje mejne vrednosti ostankov (MRL) in karenci.

(4) Vpliv krmnih dodatkov na okolje je pomemben, saj se dodatki običajno uporabljajo daljše obdobje, zato je treba zgoraj navedene smernice dopolniti z uvedbo meril za oceno tveganja škodljivosti vpliva dodatka na okolje, ali neposredno ali kot rezultat učinka proizvodov, ki izhajajo iz njega, ali neposredno ali skozi izločke živali v okolje. Določanje tega vpliva je treba izvajati s postopnim obravnavanjem, ki temelji na raziskavah prve in druge faze.

(5) Smernice je treba dopolniti z več informacijami o tem, kako so lahko delavci in uporabniki izpostavljeni dodatku. Za sprejetje ustreznih ukrepov je treba zagotoviti oceno izpostavljenosti.

(6) Zaupanje v kakovost in objektivnost dosjejev bi bila višja, če bi bili ti dopolnjeni s kritično presojo neodvisne osebe, ki je priznan izvedenec na zadevnem področju. Zadeve, ki so ocenjene v tem poročilu, je treba opredeliti v smernicah.

(7) Izkušnje dokazujejo, da je treba smernice dopolniti s podrobnejšimi merili preskusov učinkovitosti.

⁽¹⁾ UL L 270, 14.12.1970, str. 1.

⁽²⁾ UL L 234, 1.9.2001, str. 55.

⁽³⁾ UL L 64, 7.3.1987, str. 19.

⁽⁴⁾ UL L 106, 11.5.1995, str. 23.

- (8) Člen 9b(1) Direktive Sveta 70/524/EGS določa, da se za dodatek iz člena 2(aaa) iste direktive sprva izda dovoljenje za 10 let, po tem obdobju pa lahko imetnik dovoljenja zaprosi za podaljšanje dovoljenja za nadaljnjih 10 let. Treba je uvesti smernice z informacijami, ki jih morata vključevati vloga za podaljšanje inspremljajoči dosje.
- (9) Člen 9c(3) Direktive Sveta 70/524/EGS določa, da se 10 let po izdaji prvega dovoljenja za snov, ugotovitve, ki temeljijo na celotni ali delni oceni podatkov in informacij, vsebovanih v dosjeju, dobavljenem za prvotno dovoljenje, lahko uporabijo v korist drugih predlagateljev vloge za dovoljenje za dajanje snovi v promet. Zato je treba uvesti smernice z informacijami, ki jih morata vključevati vloga in spremljajoči dosje.
- (10) Upoštevat je treba znanstvena in tehnična dognanja.
- (11) Zaradi jasnosti je primerno razdeliti smernice na tiste, ki se uporabljajo za dodatke, razen mikroorganizmov in encimov, in tiste, ki se uporabljajo za mikroorganizme in encime.
- (12) Te smernice so zasnovane na podlagi *Poročila Znanstvenega odbora za prehrano živali o reviziji smernic za oceno dodatkov v prehrani živali* (sprejetega 22. oktobra 1999).
- (13) Ukrepi, predvideni s to direktivo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za krmo –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Priloga k Direktivi 87/153/EGS se spremeni:

Za njenim naslovom se vstavi besedilo iz Priloge k tej direktivi.

Člen 2

Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 1. januarja 2002. 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 sklicovanja določijo države članice.

Člen 3

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

Člen 4

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 17. septembra 2001

Za Komisijo

David BYRNE

Član Komisije

PRILOGA

DEL I

DODATKI, RAZEN MIKROORGANIZMOV IN ENCIMOV

SPLOŠNI VIDIKI

Ta dokument je predviden kot smernica za uvedbo dosjejev o snoveh in pripravkih, ki so predloženi za dovoljenje kot krmni dodatki, ali za novo uporabo dovoljenega dodatka. Izraz „dodatek“, kakor se uporablja v teh smernicah, velja za aktivne kemijsko opredeljene snovi ali pripravke, ki vsebujejo aktivne učinkovine v stanju, v kakršnem se bodo vključile v premikse in krmo. Dosjeji morajo omogočiti izvedbo ocene dodatkov, ki temelji na trenutnih dognanjih, ter zagotavljati njihovo skladnost s temeljnimi načeli, določenimi za njihovo dovoljenje, ki so predmet določb člena 3a Direktive Sveta 70/524/EGS.

Kadar obravnava dosje dodatek, ki sestoji iz gensko spremenjenih organizmov ali jih vsebuje v smislu členov 2(1) in (2) Direktive Sveta 2001/18/ES ⁽¹⁾, mora poleg informacij, zahtevanih v skladu s temi smernicami, vključevati tudi dodatne informacije, podrobneje določene v členu 7a(1) Direktive 70/524/EGS.

Dosjeji naj vključujejo podrobna poročila o vseh opravljenih raziskavah, ki so predstavljene v vrstnem redu in oštevilčene, kakor je načrtovano v teh smernicah. Vključujejo naj tudi sklicevanja in kopije vseh objavljenih znanstvenih podatkov, ustreznih za ovrednotenje dodatka. Dosegljiva naj bo elektronska različica dosjeja. Namen raziskav je prikazati varnost uporabe dodatka glede na:

- (a) ciljne vrste pri predlaganih ravneh vsebnosti v krmi;
- (b) tiste osebe, ki so pri ravnanju z dodatkom kot takšnim ali vsebovanim v premiksih ali krmi le-temu najverjetneje izpostavljene z vdihavanjem, stikom s sluznico, očmi ali kožo;
- (c) potrošnike ob zaužitju prehrabnih proizvodov, izvirajočih iz živali, ki so prejele dodatek, ki lahko vsebujejo njegove ostanke ali metabolite; varnost uporabe se bo običajno zagotovila z določanjem zgornje mejne vrednosti ostankov (MRL) in karenci;
- (d) živali in ljudi s selekcijo in širjenjem genov za odpornost proti mikrobom;
- (e) okolje, ki izhaja iz uporabe samega dodatka ali proizvodov, izvirajočih neposredno iz dodatka ali skozi živalske izločke.

Praviloma je treba zagotoviti raziskave, da se opredelijo identiteta, pogoji uporabe, fizikalno-kemijske lastnosti, metode določanja in učinkovitost dodatka ter tudi njegova presnova in ostanke, fiziološki in toksikološki učinki na ciljne vrste. Kadar je dodatek namenjen za kategorijo živali, ki sodijo v opredeljeno vrsto, morajo biti na tej vrsti opravljene raziskave o učinkovitosti in ostankih dodatka. Raziskave, potrebne za ovrednotenje tveganja za človekovo zdravje ali okolje, bodo predvsem odvisne od vrste dodatka in okoliščin njegove uporabe. V tem pogledu se ne uporablja nobeno strogo pravilo. Dodatne informacije se zahtevajo po potrebi. Treba je navesti razloge, če so iz dosjeja izpuščeni kakršnikoli podatki, ki jih predpisujejo te smernice. Zlasti raziskave o mutagenosti, karcinogenosti in reproduktivni toksičnosti se lahko opustijo le, če lahko kemijska sestava, praktične izkušnje ali drugi dejavniki tehtno izključujejo te učinke.

Izvajanje in poročanje o raziskavah naj potekata v skladu z ustreznimi kakovostnimi standardi (npr. dobro laboratorijsko prakso (DLP) po Direktivi Sveta 87/18/EGS z dne 18. decembra 1986 o usklajevanju zakonov in drugih predpisov, ki veljajo za uporabo načel dobre laboratorijske prakse in overjanje njihove uporabe za teste o kemičnih snoveh ⁽²⁾).

⁽¹⁾ UL L 106, 17.4.2001, str. 1.

⁽²⁾ UL L 15, 17.1.1987, str. 29.

Zagotovljena morajo biti izvedenska poročila o kakovosti, učinkovitosti in varnosti. Njihovi avtorji, ki morajo imeti ustrezne kvalifikacije in biti priznani izvedenci na zadevnem področju, naj ne bi osebno sodelovali pri opravljanju testov, vključenih v dosjeju. Poročila morajo zagotavljati kritično oceno dokumentacije, ki jo priskrbi predlagatelj; faktografski povzetek ne zadostuje.

Fizikalno-kemijske, toksikološke in ekotoksikološke lastnosti se določijo v skladu z metodami, ki jih določa Direktiva Sveta 67/548/EGS z dne 27. junija 1967 o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi ⁽¹⁾, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/33/ES ⁽²⁾, ali s posodobljenimi metodami, ki jih priznavajo mednarodne znanstvene organizacije. Uporaba drugih metod mora biti utemeljena.

Vsak dosje vsebuje ustrezni povzetek, priloženi predlog in lahko vsebuje monografijo. Dosjeje, ki veljajo za antibiotike, kokcidiostatike in druge medicinske snovi ter za pospeševalce rasti, mora spremljati monografija, skladna z vzorcem, predpisanim v oddelku V, ki omogoča identifikacijo in označevanje zadevnega dodatka v skladu s členom 9n Direktive 70/524/EGS. Identifikacijsko opombo, skladno z vzorcem iz oddelka VI, je treba zagotoviti za vse dodatke.

Dodatkov, ki so namenjeni izključno za prehrano hišnih živali, ni treba vedno vključevati v tako obsežen program testiranja kronične toksičnosti, mutagenosti, reproduktivne toksičnosti in karcinogenosti, kakor je to potrebno za dodatke, ki so namenjeni za krmo živali, iz katere izvirajo proizvodi za človeško prehrano. Raziskave o ostankih v hišnih živalih niso potrebne.

Raziskava o presnovi dodatka pri ciljnih živalih za prehrabno proizvodnjo in pri laboratorijskih vrstah, uporabljenih za testiranje toksičnosti, je potrebna, da:

- (a) je zagotovljenih dovolj podatkov o toksičnosti primarnega dodatka in kakršnih koli metabolitov, nastalih v ciljnih živalskih vrstah, ki bi jim bil potrošnik lahko izpostavljen. Za ta namen je pomembna primerjava presnove dodatka pri ciljnih in laboratorijskih živalskih vrstah, uporabljenih za testiranje toksičnosti;
- (b) se identificira(-jo) in količinsko opredeli(-jo) ustrezen(-zni) ostanek(-nki) označevalca, uporabljen(-i) pri določanju MLR za ostanek označevalca in karence za končni proizvod.

⁽¹⁾ UL L 196, 16.8.1967, str. 1.

⁽²⁾ UL L 136, 8.6.2000, str. 90.

VSEBINA

1.	Oddelek I: Povzetek podatkov v dosjeju ...	434
2.	Oddelek II: Identiteta, podroben opis in pogoji uporabe dodatka; kontrolne metode ...	434
2.1	Ime dodatka ...	434
2.2	Značilnosti aktivnih(-e) učinkovin(-e) ...	434
2.3	Značilnosti dodatka: fizikalno-kemijske in tehnološke lastnosti ...	434
2.4	Pogoji uporabe dodatka ...	435
2.5	Kontrolne metode ...	435
3.	Oddelek III: Raziskave učinkovitosti dodatka ...	436
3.1	Raziskave o učinkih na krmila ...	436
3.2	Raziskave o učinkih na živali ...	436
3.3	Raziskave o kakovosti živalskih proizvodov ...	437
3.4	Raziskave o učinkih na značilnosti živalskih izločkov ...	438
4.	Oddelek IV: Raziskave o varnosti uporabe dodatka ...	438
4.1	Raziskave na ciljnih živalskih vrstah ...	439
4.2	Raziskave na laboratorijskih živalskih vrstah ...	441
4.3	Ovrednotenje varnosti za potrošnika ...	443
4.4	Ocena varnosti delavcev ...	445
4.5	Ocena okoljevarstvenega tveganja ...	446
5.	Oddelek V: Oblika monografije ...	449
5.1	Ime dodatka ...	449
5.2	Podroben opis aktivne učinkovine ...	449
5.3	Fizikalno-kemijske, tehnološke in biološke lastnosti dodatka ...	450
5.4	Kontrolne metode ...	450
5.5	Biološke lastnosti dodatka ...	450
5.6	Podrobni podatki o količini in kakovosti ostankov v ciljnih tkivih, če sploh so, najdenih v živalskih proizvodih po predvideni uporabi dodatka ...	450
5.7	Po potrebi naj se navedejo DDV, ugotovljene MRL in karenca ...	450
5.8	Druge značilnosti, ki so ustrezne za identifikacijo dodatka ...	451
5.9	Pogoji uporabe ...	451
5.10	Datum ...	451
6.	Oddelek VI: Oblika identifikacijskega zapisnika o dodatku ...	452
7.	Oddelek VII: Podaljšanje dovoljenja za dodatke, vezane na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet. ...	452
8.	Oddelek VIII: Novi predlagatelj, ki se sklicuje na prvo dovoljenje za dodatek, vezano na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet ...	453

1. **Oddelek I: Povzetek podatkov v dosjeju**

Povzetek mora upoštevati vrstni red v smernicah in naslavljati vse različne dele, ki veljajo za ustrezne strani v dosjeju. Vsebuje naj predlog, ki zajema vse pogoje za zaproseno dovoljenje.

2. **Oddelek II: Ime, opredelitev in pogoji uporabe dodatka; kontrolne metode**

2.1 *Ime dodatka*

2.1.1 Predlagano(-a) trgovsko(-a) ime(-na)

2.1.2 Tip dodatka po glavnem namenu. Kadar je mogoče, naj se vključijo tudi dokazi o načinu delovanja. Kakršno koli drugo uporabo aktivne učinkovine je treba podrobno opisati.

2.1.3 Kakovostna in količinska sestava (aktivna učinkovina, druge sestavine, nečistoče, odstopanja med posameznimi šaržami). Če je aktivna učinkovina mešanica aktivnih sestavin, med katerimi je mogoče vsako jasno opredeliti, je treba glavne sestavine opisati ločeno in prikazati njihove deleže v mešanici.

2.1.4 Fizikalno stanje, porazdelitev velikosti delcev, oblika delcev, gostota, specifična masa; za tekočine: viskoznost, površinska napetost.

2.1.5 Proizvodni postopek, vključno s kakršnimi koli posebnimi predelovalnimi postopki.

2.2 *Značilnosti aktivnih(-e) učinkovin(-e)*

2.2.1 Generično ime, kemijsko ime po nomenklaturi Mednarodne zveze za čisto in uporabno kemijo (IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry), druga mednarodna generična imena in okrajšave. Številka Službe za izmenjavo kemijskih izvlečkov (CAS – Chemical Abstracts Service).

2.2.2 Strukturna formula, molekulska formula in molekulska masa.

Za učinkovine, ki so proizvodi fermentacije: mikrobní izvor (naziv in kraj hranjenja kulture, ki je mednarodno priznan depozitar, po možnosti v Evropski uniji, pristopna številka in vse ustrezne morfološke, fiziološke, genske in molekulske značilnosti za njegovo identifikacijo). Za gensko spremenjene seve se morajo zagotoviti informacije o genski spremembi.

2.2.3 Čistost

Identifikacija in količinska opredelitev nastajajočih kemijskih in mikrobnih nečistosti ter toksičnih snovi, potr-ditev odsotnosti proizvodnih organizmov.

2.2.4 Pomembne lastnosti

Fizikalne lastnosti kemijsko specificiranih snovi: disociacijska konstanta, pKa, elektrostatične lastnosti, tališče, vrelišče, gostota, parni tlak, topnost v vodi in organskih topilih, K_{ow} , K_{oc} , masna spektrometrija in absorpcijski spekter, podatki o MRL, možne izomere in kakršne koli druge ustrezne fizikalne lastnosti.

2.2.5 Proizvodnja, postopki čiščenja, uporabljena sredstva in za proizvode fermentacije odstopanja med posameznimi šaržami.

2.3 *Značilnosti: fizikalno-kemijske in tehnološke lastnosti*

2.3.1 Stabilnost vsake formulacije dodatka ob izpostavljenosti okoljskim razmeram, kakršne so svetloba, temperatura, pH, vlaga, kisik in embalaža. Pričakovani rok uporabe dodatka, kakor je določeno za trženje.

- 2.3.2 Stabilnost vsake formulacije dodatka med pripravo in skladiščenjem premiksov in krme, zlasti stabilnost na predvidene okoliščine obdelave/skladiščenja (temperatura, vlaga, pritisk/strižna sila, čas in embalaža). Možni proizvodi razgrajevanja ali razpadanja. Rok uporabe dodatka.
- 2.3.3 Druge ustrezne fizikalno-kemijske ali tehnološke lastnosti za pridobivanje in ohranjanje homogenih zmesi v premiksih in krmi, sposobnost upraševanja in elektrostatične lastnosti, razpršljivost v tekočinah.
- 2.3.4 Nezdržljivosti ali medsebojni vplivi, ki jih je mogoče pričakovati v krmi, med nosilnimi snovmi, drugimi odobrenimi dodatki ali medicinskimi proizvodi.
- 2.4 *Pogoji uporabe dodatka*
- 2.4.1 Kadar ima dodatek značilne tehnološke in tudi zootehnične učinke, mora zadovoljiti potrebe obeh zahtev. Zahteve morajo biti identificirane in utemeljene za vsak dodatek.
- 2.4.2 Predlagana tehnološka uporaba v proizvodnji krme za živali ali po potrebi v surovinah.
- 2.4.3 Predlagani način uporabe v prehrani živali (npr. živalske vrste ali kategorije in starostna skupina/proizvodni stadij živali, vrsta krme in kontraindikacije).
- 2.4.4 Predlagana metoda in raven vsebnosti v premiksih in krmi ali surovinah, če je primerno, izražena kot delež dodatka in kemijsko specificiranih snovi po masi za premikse, za krmo ali surovine, če je primerno, s predlaganim odmerkom v končnem krmilu in, če je primerno, predlaganim trajanjem obdobja dodajanja in karence.
- 2.4.5 Zagotovljeni morajo biti podatki iz drugih znanih uporab učinkovine (npr. v krmi, humani ali veterinarski medicini, kmetijstvu in industriji).
- 2.4.6 Predlagani popis podatkov o varnosti materiala, kakor ga predvideva Direktiva Komisije 91/155/EGS ⁽¹⁾ o opredelitvi in določitvi podrobnih dogovorov za sistem posebnih informacij, ki veljajo za nevarne priprave pri izvajanju člena 10 Direktive 88/379/EGS ⁽²⁾, in po potrebi predlagani ukrepi za preprečevanje poklicnih tveganj in sredstva zaščite med proizvodnjo, ravnanjem, uporabo in odstranitvijo.
- 2.5 *Kontrolne metode*
- 2.5.1 Opis metod, ki se uporabljajo za določanje meril iz točk 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 in 2.3.4.
- 2.5.2 Opis kakovostnih in količinskih analitskih metod za rutinsko kontrolo učinkovine v premiksih in krmi. Veljavnost te metode mora biti potrjena v testu primerljivosti, v katerem sodelujejo najmanj štiri laboratoriji, ali pa mora biti notranje potrjena v skladu z mednarodno usklajenimi smernicami za notranjo potrditev veljavnosti analitskih metod ⁽³⁾ ob upoštevanju naslednjih parametrov: uporabnosti, selektivnosti, kalibracije, natančnosti, točnosti, območja, meje zaznavnosti, meje vrednotenja, robustnosti in praktičnosti. Dokazi o izvedbi presoje teh značilnosti morajo biti na voljo (2.5.4).
- 2.5.3 Opis kakovostnih in količinskih analitskih metod za določanje ostankov označevalcev ⁽⁴⁾ aktivne učinkovine v ciljnih tkivih in proizvodih živalskega izvora.

⁽¹⁾ UL L 76, 22.3.1991, str. 35.

⁽²⁾ UL L 187, 16.7.1988, str. 14.

⁽³⁾ Potrditev veljavnosti metode – Laboratorijski vodič, Sekretariat Eurachema, Vladni kemijski laboratorij, Teddington, Združeno kraljevstvo, 1996.

⁽⁴⁾ Označevalni ostanek je tisti, katerega koncentracija je v znanem razmerju s stopnjo, na kateri se koncentracija celotnega ostanka v ciljnem tkivu spusti na raven MRL.

- 2.5.4 Metode, navedene pod 2.5.2 in 2.5.3, naj spremljajo informacije o uporabljeni metodi vzorčenja, izkoristku, specifičnosti, natančnosti, točnosti, mejah zaznavnosti, mejah vrednotenja in uporabljenem postopku validacije. Na voljo morajo biti referenčni standardi za aktivno učinkovino in/ali ostanke označevalca in tudi informacije o najugodnejših okoliščinah skladiščenja v skladu s temi referenčnimi standardi. Pri razvijanju metod je treba upoštevati dejstvo, da morajo biti meje vrednotenja pod stopnjami MLR. Poleg tega se mora upoštevati tudi njihova ustreznost za rutinsko analizo.

3. **Oddelek III: Raziskave o učinkovitosti dodatka**

3.1 *Raziskave o učinkih na krmo*

Te raziskave zadevajo tehnološke dodatke, kakršni so antioksidanti, konservansi, vezalci, emulgatorji, stabilizatorji, sredstva za želiranje, sredstva za uravnavanje vrednosti pH itn., ki so namenjeni za izboljšanje ali stabiliziranje značilnosti premiksov in krme, vendar nimajo neposrednega biološkega učinka na živalsko proizvodnjo. Vse deklarirano delovanje ali učinki dodatka morajo biti utemeljeni z znanstvenimi informacijami.

Dokaze o učinkovitosti dodatka je treba predložiti po ustreznih merilih, kakor se kažejo v priznanih sprejemljivih metodah, pod predvidenimi pogoji uporabe v primerjavi z ustrežno kontrolno krmo. Te preiskave morajo biti načrtovane in izvajane tako, da dovoljujejo statistično ovrednotenje.

Zagotovijo naj se celotne informacije o raziskovanih aktivnih učinkovinah, pripravkih, premiksih in krmi, referenčne številke šarž, podroben opis pogojev obdelovanja in preskušanja. Pri vsakem preskusu je treba opisati pozitivne in negativne učinke, tehnološke in tudi biološke.

3.2 *Raziskave o učinkih na živali*

Raziskave o zootehničnih dodatkih se morajo izvajati na ciljnih vrstah/kategorijah živali, ki jim je dodatek namenjen, v primerjavi z negativnimi kontrolnimi skupinami (brez antibiotikov, pospeševalcev rasti ali drugih zdravil) in morda s skupinami, ki prejemajo krmo z dodatki, ki jih je odobrila EU in katerih učinkovitost je znana ob uporabi priporočenih odmerkov (pozitivna kontrola).

Uporabljene živali morajo biti zdrave in po možnosti iz homogene skupine.

Raziskave morajo omogočati ovrednotenje učinkovitosti dodatka v skladu s kmetijsko prakso v EU. Podobne zasnove protokolov naj se, kjer je to mogoče, uporabljajo pri vseh testih, tako da se lahko podatki na koncu testirajo za homogenost in združijo (če testi tako pokažejo) za statistično ovrednotenje.

Zaradi večje fleksibilnosti, ki omogoča strokovno preudarnost pri načrtovanju in izvajanju raziskav, ni predpisan noben posamezni načrt. Uporabljeni eksperimentalni načrt mora biti utemeljen v skladu z zahtevo po uporabi dodatka in mora vključevati oceno z ustrežno statistično močjo.

3.2.1 *Za kokcidiostatike in druge medicinske snovi*

Glavni pomen naj se pripisuje dokazom posebnih učinkov (npr. kontrolirane vrste, stopnja razvoja) in zlasti profilaktičnim lastnostim (npr. obolevnosti, smrtnosti, številu oocist in stopnji prizadetosti).

Zagotovijo naj se informacije o vplivu na učinkovitost izkoriščanja krme in rast živali.

Zahtevani podatki o učinkovitosti vključujejo tri faze eksperimentiranja na ciljnih živalih:

- (a) kontrolirane eksperimente v baterijski reji (posamične in mešane infekcije);
- (b) kontrolirane raziskave v talnih boksih (simulirani pogoji uporabe);
- (c) kontrolirane preskuse v praktičnih rejnih razmerah (dejanske okoliščine uporabe).

Istočasno, in kadar je to ustrezno, naj se med preskusi učinkovitosti beležijo dodatni podatki za omogočanje ovrednotenja motenj v spremembah rasti in izkoriščanja krme (pitovna perutnina, podmladek za kokoši nesnice in kunci), učinkov na oplodjenost jajc in valilnost (plemenska perutnina).

3.2.2 Za druge zootehnične dodatke

Zagotovijo naj se informacije o učinkih na zauživanje krme, telesno maso, izkoriščanje krme (če je mogoče, na osnovi suhe snovi), kakovost in količina pridelka ter katerikoli drug parameter za blaginjo živali, okolja, proizvajalca ali potrošnika. Po potrebi naj raziskave vključujejo tudi navedbo odnosa odmerka/odziv.

3.2.3 Pogoji eksperimentiranja

Preskusi naj se izvajajo na najmanj dveh lokacijah. O njih naj se poroča posamično s podrobnimi opisi kontrolnih in poskusnih skupin. Zapisnik poskusa naj se skrbno sestavi ob upoštevanju naslednjih splošnih opisnih podatkov:

3.2.3.1 Čreda ali jata: lokacija in velikost; pogoji krmljenja in reje, metoda krmljenja; za vodne vrste; velikost in število bazenov ali boksov na kmetiji in kakovost vode.

3.2.3.2 Živali: vrste (za vodne vrste, namenjene človeški prehrani, mora biti identifikacija izvedena z njihovim domačim imenom, ki naj mu v navednicah sledi latinski ali Linnejev opis), pasma, starost, spol, postopek identifikacije, fiziološko stanje in splošno zdravstveno stanje.

3.2.3.3 Število testnih in kontrolnih skupin, število živali v posamezni skupini. Število poskusnih živali mora omogočati statistično analizo. Navedejo naj se metode, ki so uporabljene za statistično ovrednotenje. Za prikaz tega učinka je treba pri vsaki od zahtevane(-ih) kategorije(-) živali izvesti najmanj tri neodvisne primerljive preskuse na ravni $p < 0,05$. Pri prežvekovalcih je lahko sprejemljiva nižja raven verjetnosti $p < 0,10$. Poročilo naj vključuje vse živali ali eksperimentalne enote, udeležene v preskusih. Primere, ki jih ni mogoče oceniti zaradi pomanjkanja ali izgube podatkov, je treba prijaviti, njihovo porazdelitev znotraj skupin živali pa razvrstiti.

3.2.3.4 Prehrana: opis proizvodnje in količinske sestave obroka(-ov) glede na uporabljene surovine, pomembna hranila (analizirane vrednosti) in energijsko vrednost. Poročila o zauživanju krme.

3.2.3.5 Koncentracija aktivne učinkovine (in v primeru njihove prisotnosti snovi, ki se uporabljajo za primerjalne namene) v krmi naj se ugotovi s kontrolno analizo ob uporabi ustrezne priznane metode. Referenčno(-a) število(-a) šarž.

3.2.3.6 Datum in točen čas trajanja poskusa. Datum in narava opravljenih opazovanj.

3.2.3.7 Raziskave o določanju odmerka: namen teh raziskav je razložiti osnovno načelo izbiranja odmerka ali razpona odmerkov, za katerega se trdi, da je najučinkovitejši. Določanje odmerkov bo temeljilo na kontroli (brez antibiotikov, pospeševalcev rasti ali drugih medicinskih snovi) in najmanj treh neničnih ravneh pri ciljnih živalih.

3.2.3.8 Poročati je treba o časovnem razporedu in razširjenosti kakršnih koli neželenih posledic uporabe pri posameznih živalih ali skupinah (predložijo naj se podrobnosti o programu opazovanja, ki se uporablja v raziskavi).

3.2.3.9 Vsi dodatki, o katerih poteka raziskava na posestvih, morajo imeti znanstvene dokaze o varnosti za uporabnika, potrošnika, žival in okolje. Kjer dodatek ne izpolnjuje zahtev po varnosti za potrošnika, je treba kakršno koli izvajano raziskavo načrtovati tako, da bo preprečila vstop živalskih proizvodov, ki izvirajo iz testnih živali, v človeško prehransko verigo.

3.3 Raziskave o kakovosti živalskih proizvodov

Živalski proizvodi naj se pregledajo za primernost glede organoleptične, prehranske, higienske in tehnološke kakovosti.

3.4 Raziskave o učinkih na značilnosti živalskih odpadkov

Če je dodatek namenjen za spreminjanje nekaterih značilnosti živalskih odpadkov (npr. dušik, fosfor, vonj, količina), so potrebne raziskave za prikaz teh lastnosti.

4. Oddelek IV: Raziskave o varnosti uporabe dodatka

Raziskave, opisane v tem oddelku, omogočajo oceno o:

- varnosti uporabe dodatka v ciljnih živalskih vrstah,
- kakršnem koli tveganju, povezanem z izbiranjem in/ali prenašanjem rezistence na antibiotike ter naraščajoči trdoživosti in širjenju enteropatogenov,
- tveganjih za potrošnika, ki lahko nastanejo kot posledica zaužitja hrane, ki vsebuje ostanke dodatka ali njegove metabolite,
- tveganjih zaradi stika z dihalnimi organi, drugimi sluznicami, očmi ali kožo pri ljudeh, ki najverjetneje ravnajo z dodatkom kot takšnim ali vključenim v premikse ali krmo,
- tveganjih škodljivih učinkov na okolje samega dodatka ali stranskih proizvodov, ki izvirajo iz njega, bodisi neposredno in/bodisi skozi živalske izločke.

Upoštevati je treba tudi znane nezdružljivosti in/ali medsebojne vplive med dodatkom in veterinarskimi zdravili in/ali sestavnimi deli obroka, ki ustrezajo obravnavani živalski vrsti.

Te raziskave se bodo običajno zahtevale v celoti za vsak dodatek, razen če je v direktivi navedena izrecna izključitev ali sprememba.

Manj obsežna dokumentacija se bo običajno sprejela za predlagano razširitev dovoljene uporabe za živalsko vrsto, ki je fiziološko in presnovno bliže tisti, za katero je uporaba dodatka že dovoljena. Ta manj obsežna dokumentacija naj dokazuje varnost za novo vrsto in odsotnost znatnih odstopanj v presnovi in ostankih v užitnih tkivih. Predlagana MRL in karenci morata biti utemeljena.

Za ocenjevanje tveganj za potrošnika in posledično določanje MRL ter obdobja umika je treba zagotoviti naslednje informacije:

- kemijsko zgradbo aktivne učinkovine,
- presnovo v predlaganih ciljnih živalskih vrstah,
- naravo ostankov v teh ciljnih živalskih vrstah,
- raziskave o izginjanju ostankov iz tkiv,
- podatke o bioloških vplivih aktivne učinkovine skupaj z njenimi metaboliti.

Tudi poznavanje biorazpoložljivosti ostankov (vezanih in nevezanih) je lahko koristno, kadar nastaja veliko presnovkov, ni pa na voljo označevalcev ostankov (glej oddelek 4.1.3.3).

Nadalje je za določanje obsega raziskav, potrebnih za oceno tveganja negativnih učinkov na okolje ali obstojnosti v njem (glej odstavek 4.5), zahtevano poznavanje sestave in fizikalno-kemijskih ter bioloških lastnosti glavnih snovi v izločkih, ki izvirajo iz dodatka.

4.1 Raziskave na ciljnih živalskih vrstah

4.1.1 Tolerančni testi na ciljnih vrstah/kategorijah živali

Namen je določitev meje varnosti (tj. meja med predlagano najvišjo ravniyo odmerka v krmi in najnižjo ravniyo, pri kateri se pojavijo neželeni učinki). Dodatno testiranje ni potrebno, če znaša varnostni faktor najmanj 10. Tovrstni tolerančni test se mora izvajati na ciljnih vrstah/kategorijah živali, po možnosti skozi celotno trajanje obdobja proizvodnje, čeprav je običajno sprejemljivo tudi enomesečno obdobje testiranja. Zadnje zahteva vsaj oceno kliničnih znakov in drugih parametrov za opredelitev učinkov na zdravje ciljnih živali. Vključiti je treba negativno kontrolno skupino (brez antibiotikov, pospeševalcev rasti ali drugih medicinskih snovi). Glede na toksikološki profil so lahko potrebni tudi dodatni parametri. V tem oddelku naj se poroča tudi o kakršnih koli negativnih učinkih, odkritih med preskusi učinkovitosti.

Kadarkoli je proizvod namenjen za uporabo pri živalih, ki se lahko uporabljajo za pleme, je treba opraviti raziskave za identifikacijo možnega poslabšanja splošnih moških ali ženskih razmnoževalnih funkcij ali škodljivih učinkov na zarod, ki izvirajo iz dajanja preiskovanega dodatka.

4.1.2 Mikrobiološka varnost dodatka.

4.1.2.1 Vse raziskave naj se izvajajo z odmerki na najvišji predlagani ravni.

4.1.2.2 Če ima aktivna učinkovina antimikrobno delovanje na ravni koncentracije v krmi, je treba v skladu s standardiziranimi postopki določiti najnižjo inhibicijsko koncentracijo (NIK) za ustrezne patogene in nepatogene, endogene in eksogene bakterije.

4.1.2.3 Preskusi za določanje zmožnosti dodatka, da:

- povzroči navzkrižno rezistenco za ustrezne antibiotike,
- se pod terenskimi pogoji opravi izbor odpornih bakterijskih sevov v ciljnih živalskih vrstah in, če je tako, preiskave na genskih mehanizmih za prenašanje genov za rezistenco.

4.1.2.4 Preiskusi za določanje učinka dodatka:

- na številne oportunistične patogene mikroorganizme, ki so prisotni v prebavnem traktu (npr. *enterobakterija*, *enterokok* in *klostridij*),
- na razširjanje ali izločanje zoonotičnih mikroorganizmov, npr. *salmonela* spp, *kampilobakter* spp.

4.1.2.5 V primerih, pri katerih kaže učinkovina antimikrobno delovanje, je treba zagotoviti terenske raziskave za spremljanje bakterijske rezistence proti dodatku.

4.1.3 Raziskave o presnovi in ostankih

4.1.3.1 Namen raziskav je:

- določanje presnovnih poti učinkovine kot osnove za njeno toksikološko ovrednotenje,
- identifikacija ostankov in določanje njihove kinetike v užitnih tkivih ter proizvodih (mleko, jajca),
- identifikacija izločkov kot prvi pogoj za oceno njihovega učinka na okolje.

Občasno, npr. za dodatke, ki nastanejo kot proizvodi fermentacije, je treba morda te raziskave razširiti na druge snovi, ki se med postopkom fermentacije dodajajo ali nastajajo kot njegov proizvod. Takšno okoliščino lahko ponazarja toksičnost, ki je pomembno povezana s toksičnostjo aktivnega(-nih) sestavnega(-nih) dela(-ov) dodatka.

4.1.3.2 Farmakokinetika

Ob načrtovanju in eksperimentalni zasnovi raziskav je treba upoštevati anatomsko, fiziološko (starost, tip, spol), zootehnično kategorijo in okoljske posebnosti ciljne populacije. Po potrebi je treba upoštevati vpliv črevesne ali vampove mikroflore, enterohepatičnega obtoka ali cektrofije. Testni režim določanja odmerkov mora biti takšen, kakršen je namenjen za uporabo, in če je mogoče, je upravičen tudi večkratnik tega odmerka. Aktivna učinkovina (vključno z označenostvjo) se mora vmešati v krmo, razen če obstaja dobra utemeljitev, da se to ne stori.

Potrebne so naslednje raziskave:

- presnovna bilanca in kinetika v plazmi/krvni po enkratnem odmerku za ocenitev stopnje in obsega absorpcije, porazdelitve in izločanja (urin, fekalije, škrge, žolč, izdihani zrak, mleko ali jajca),
- identifikacija glavnih (> 10 %) metabolitov v izločkih; razen če obstaja možnost, da je toksičen metabolit prisoten v manjši koncentraciji (< 10 %),
- porazdelitev označevalcev v tkivih in proizvodih po enkratnem odmerku živalim, ki so z neoznačenim dodatkom že dosegle stanje dinamičnega ravnovesja.

Raziskave, navedene v 4.1.3.1 in 4.1.3.2, naj vključujejo izotopski sledilec ali ustrezne alternativne metode.

4.1.3.3 Raziskava o ostankih

- identifikacija tistih ostankov (primarna snov, metaboliti, proizvodi razgrajevanja, vezani ostanki ⁽¹⁾), ki predstavljajo več kot 10 % celotnega ostanka (razen če se izkaže, da je toksičen metabolit prisoten v manjši koncentraciji) v užitnih tkivih in proizvodih (mleko, jajca) pri presnovnem ravnovesju, tj. po večkratnih odmerkih označevalca; razmerje med ostankom označevalca in celotnimi ostanki,
- raziskava kinetike ostankov v tkivih (po potrebi tudi z mlekom in jajci) med obdobjem izginjanja po doseženemu stanju stabilnosti in uporabi najvišje ravni predlaganega presnovnega profila, identifikacija ciljnega tkiva ⁽²⁾ in ostanka označevalca,
- raziskava o izginjanju ostanka označevalca iz ciljnih tkiv (po potrebi tudi z mlekom in jajci) po umiku dodatka, ki sledi večkratnemu dajanju dodatka, skladnemu s predlaganimi pogoji uporabe, in zadostnemu za doseglo stanja dinamičnega ravnovesja za določanje karence na osnovi opredeljene MRL,
- karence dodatka ne sme trajati manj, kakor traja obdobje, ki je potrebno, da koncentracija ostanka označevalca, določenega v ciljnih tkivih, pade pod vrednost MRL (95 % meje zaupanja). Najmanjša zahteva naj vključuje razmaknjene časovne točke, ki so ustrezno izbrane glede na fazo izginjanja učinkovine in njenih metabolitov, ter najmanj štiri živali na točko, odvisno od živalske vrste (velikosti, genskih odstopanj) ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Vezani ostanki so frakcija ostanka v tkivih, ki je ni mogoče izločiti s fizikalno-kemijskimi ali biološkimi sredstvi. Vezani ostanki izvirajo iz kovalentne vezi med metabolitom snovi in celičnimi makromolekulami.

⁽²⁾ Ciljno tkivo je užitno tkivo, ki je izbrano za spremljanje celotnih ostankov v ciljnih živalih.

⁽³⁾ Za opredelitev karence je predlagano naslednje najmanjše število zdravih živali, vzorčenih ob vsakem zakolu ali na časovni točki:

- krave molznice, osem, vključujoč živali v drugi ali poznejših laktacijah (štiri živali z visoko mlečnostjo v zgodnji fazi laktacije in štiri živali z nizko mlečnostjo v pozni fazi laktacije),
- druge velike živali, štiri na čas vzorčenja,
- perutnina, šest na čas vzorčenja,
- kokoši nesnice, deset jajc na časovno točko,
- ribe, deset na čas vzorčenja.

4.2 Raziskave na laboratorijskih živalih

Te raziskave se morajo izvajati z učinkovino ob uporabi mednarodno priznanih standardnih metod testiranja, kakor jih opisujejo Smernice OECD za metodološke podrobnosti ali v Direktivi 67/548/EGS, in v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse (DLP). Dodatne raziskave so lahko potrebne za nekatere metabolite, ki jih proizvajajo ciljne vrste, če se ti ne razvijejo v zadostni meri v testnih laboratorijskih vrstah. Kjer so podatki za ljudi, je treba pri odločanju, katere dodatne raziskave je še treba opraviti, upoštevati tudi to.

4.2.1 Akutna toksičnost

Raziskave o akutni oralni toksičnosti je treba izvajati na najmanj dveh vrstah sesalcev. Po potrebi se lahko ena laboratorijska vrsta nadomesti s ciljno živalsko vrsto. Identifikacija točnega LD50 ni potrebna; običajno zadostuje približno ovrednotenje najmanjšega smrtnega odmerka. Za zmanjšanje števila in trpljenja testiranih živali naj največji odmerek ne presega 2 000 mg/kg telesne mase in se priporočajo alternativne metode (testiranje mejne vrednosti, metode stalnega odmerka, metoda razreda akutne toksičnosti).

Tveganja delavcev naj se ocenijo v serijah raziskav ob uporabi proizvoda (učinkovina in nosilna snov v obliki, v kateri bo na voljo za tržne namene). Opraviti je treba raziskave o draženju kože, in če le-te pokažejo pozitivne rezultate, je treba oceniti draženje sluznice (npr. očne). Oceniti je treba tudi alergenski potencial – potencial za občutljivost kože. Raziskave o akutni zastrupitvi z vdihavanjem naj se izvajajo, če se pričakuje, da bo izdelek tvoril prah ali pršec, ki ga je mogoče vdihavati.

4.2.2 Raziskave o genotoksičnosti, vključno z mutagenostjo

Za identifikacijo aktivnih učinkovin in po potrebi njihovih metabolitov ter proizvodov razgrajevanja z mutagen-skimi in genotoksičnimi lastnostmi je treba opraviti izbrano kombinacijo najmanj treh različnih testov za genotoksičnost. Paket testiranj naj običajno zajema teste na prokariotskih in evkariotskih sistemih, vključno s sistemi testiranja *in vitro* ter *in vivo* na sesalcih. Po potrebi naj se testi izvajajo z aktivacijo presnove pri sesalcih ali brez nje.

Predložijo naj se razlogi za izbor preskusov ob upoštevanju njihove zanesljivosti pri ocenjevanju genotoksičnih učinkov na različne genske končne točke na genski, kromosomski in genomski ravni. Pokaže se lahko potreba po dodatnih testih, odvisno od rezultatov testov in upoštevanja celotnega profila toksičnosti snovi, kakor tudi uporabe, za katero je namenjena. Testi se morajo izvajati v skladu z uveljavljenimi in sproti potrjenimi postopki. Kadar se test izvaja na kostnem mozgu, je pri negativnem rezultatu potreben dokaz o izpostavljenosti celic testirani snovi.

4.2.3 Raziskave o subkronični (90-dnevni) oralni toksičnosti

Testiranja morajo trajati najmanj 90 dni. Za dodatke, ki so namenjeni za krmljenje živali, namenjenih za proizvodnjo živil živalskega izvora, naj se raziskave izvajajo na dveh živalskih vrstah, od katerih naj ena, ki je morda ciljna živalska vrsta, ne sodi med glodalce. Za dodatke, ki so namenjeni za krmo živali, ki niso rejene za človeško prehrano, zadostujejo raziskave na ciljnih živalskih vrstah: za ugotavljanje odziva na odmerek se mora aktivna učinkovina, poleg kontrolne skupine, dajati oralno na vsaj treh ravneh.

Dokaze o škodljivih učinkih naj običajno pokaže največji odmerek. Najnižja raven odmerka naj ne pokaže nika-kršnih dokazov o toksičnosti.

4.2.4 Raziskave o kronični oralni toksičnosti (vključno z raziskavami o karcinogenosti)

Raziskava o kronični toksičnosti, ki lahko vključuje preverjanje karcinogenosti, se mora izvajati na vsaj eni vrsti glodalcev.

Raziskave o karcinogenosti niso nujno potrebne, če učinkovina in njeni metaboliti:

- dajejo izključno negativne rezultate v ustreznem obsegu testiranj za genotoksičnost,
- niso strukturno sorodni z znanimi karcinogeni, in
- nimajo učinkov, ki v poskusih za kronično toksičnost kažejo potencialni razvoj (pred)novotvorb.

4.2.5 Raziskave o reproduktivni toksičnosti, vključno s teratogenostjo

4.2.5.1 Raziskava o toksičnosti za reprodukcijo, ki zajema 2 generaciji

- Raziskave o delovanju na reprodukcijo se morajo izvajati in zajemati najmanj dve generaciji potomcev (F1, F2) in se lahko izvajajo v kombinaciji z raziskavo o teratogenosti. Raziskovana snov se daje samcem in samicam ob ustreznem času pred parjenjem. Dajanje odmerkov se nadaljuje do odstavitve generacije F2.
- Vse pomembne podatke o plodnosti, brejosti, kotenju, materinskem obnašanju, hranjenju, rasti in razvoju potomcev F1 od oploditve do zrelosti ter razvoj potomcev F2 do odstavitve je treba skrbno opazovati in o njih poročati.

4.2.5.2 Raziskava o teratogenosti

Raziskava o teratogenosti zajema toksičnost v embrionalni in fetalni fazi. Izvajati se mora na najmanj dveh živalskih vrstah.

4.2.6 Raziskave o presnovi in razporeditvi

Izvajati se morajo raziskave o absorpciji, porazdelitvi v telesnih tekočinah in tkivih, poteh izločanja. Raziskava o presnovi, ki vključuje tudi presnovno bilanco in identifikacijo glavnih metabolitov v urinu ter fekalijah, naj se izvaja na živalih obeh spolov in enake linije, kakor tiste, na katerih se izvajajo toksikološke raziskave. Enkratni odmerek označene molekule (glej 4.1.3) naj se daje v stanju dinamičnega ravnovesja, doseženega z uporabo neoznačene zmesi v odmerku, podobnemu najvišji predlagani ravni za uporabo na ciljni živali.

4.2.7 Biorazpoložljivost ostankov

Ob ocenjevanju tveganja za potrošnike, povezanega z nekaterimi ostanki, vsebovanimi v proizvodih živalskega izvora, tj. vezanimi ostanki, se lahko ob uporabi ustreznih laboratorijskih živali in priznanih metod upošteva dodatni varnostni faktor, ki temelji na določanju njihove biorazpoložljivosti.

4.2.8 Druge posebne toksikološke in farmakološke raziskave

Če obstaja kakršenkoli razlog za skrb, naj se opravijo nadaljnje raziskave, ki zagotavljajo dodatne informacije, koristne za ocenjevanje varnosti učinkovine in njenih ostankov.

4.2.9 Določanje koncentracije brez opaznega učinka (KBOU)

Pri identificiranju KBOU, izraženi v mg/kg telesne mase dnevno, naj se upoštevajo vse zgoraj navedene ugotovitve skupaj z vsemi ustreznimi objavljenimi podatki (vključno s kakršnimi koli ustreznimi informacijami o vplivih učinkovine pri človeku) in po potrebi z informacijami o sorodnih kemijskih snoveh. Izbere naj se najnižja KBOU.

Kljub temu naj se po potrebi KBOU, ki bo uporabljena za izračun DDV, izbere na osnovi toksikoloških ali farmakoloških učinkov. Za nekatere, npr. antibakterijske dodatke se DDV lahko bolje ovrednoti na osnovi učinkov na človeško črevesno mikrofloro. V odsotnosti mednarodno priznanih in potrjenih metod za opisovanje črevesne flore so lahko bolj ustrezní učinki na izbrane in občutljive bakterijske seve v človeškem črevesju.

4.3 Ovrednotenje varnosti za potrošnika

4.3.1 Predlog za dopustni dnevni vnos (DDV) dodatka

Po potrebi naj se predlaga DDV.

DDV (izražen v mg dodatka ali snovi, povezane z dodatkom, na osebo dnevno) se izračuna z delitvijo KBOU mg/kg telesne mase z ustreznim varnostnim faktorjem in pomnožitvijo s povprečno telesno maso 60 kg. Ta KBOU, ki je izražena v mg/kg telesne mase dnevno, se lahko izbere ob uporabi toksikoloških ali farmakoloških ugotovitev. V nekaterih primerih je lahko DDV, ki temelji na mikrobioloških lastnostih dodatka, ustrežnejši. Izbira bo odvisna od tega, katera lastnost je najustreznejša glede na zdravstveno tveganje potrošnika.

Varnostni faktor, ki se uporablja za določanje DDV za posamezni dodatek, naj se izbere ob upoštevanju:

- narave biološkega učinka, uporabljenega za identifikacijo KBOU,
- pomembnosti tega učinka za človeka in njegovo reverzibilnost,
- obsega in kakovosti podatkov, uporabljenih za identifikacijo KBOU,
- kakršnega koli poznavanja učinka(-ov) sestavin ostanka.

Pri izračunavanju DDV se običajno uporablja varnostni faktor najmanj 100 (tj. faktor deset, ki dovoljuje potencialna odstopanja med vrstami, in nadaljnji faktor deset, ki dovoljuje morebitna odstopanja v odzivanju med posameznimi osebami). Če so podatki o učinkovini dosegljivi za ljudi, je lahko sprejemljiv nižji varnostni faktor.

4.3.2 Predlog za najvišje dovoljene koncentracije ostanka (MRL) dodatka

Pri izračunavanju MRL se predvideva, da je vnos proizvodov iz užitnega tkiva, mleka in jajc edini možni vir človekove izpostavljenosti. Če ni tako, je treba predvideti druge vire.

Številne od teh snovi se uporabljajo kot dodatki h krmni in za drugo uporabo. V takšnih primerih se pričakuje, da bodo izračuni stopenj MRL enaki. So tudi primeri, pri katerih se na podlagi natančnih znanstvenih obravnav izračunavajo stopnje MRL za vsako uporabo posebej, ko način vnosa, količina, odmerki, pogostost ter trajanje dajanja odmerkov dovolj odstopajo od tistih, ki ustrezajo za uporabo kot krmni dodatek, da obstajajo dokazi, ki kažejo, da kinetika in/ali presnova lahko povzroča različne profile ostankov. V takšnih okoliščinah se pričakuje, da bo uporabljena najstrožje opredeljena MRL.

Za opredelitev MRL je treba določiti kemijsko naravo zdravilu podobne snovi, namenjene za podroben opis ravnih ostankov v tkivu. Strokovni izraz za to je ostanek označevalca. Ta sestavina ostanka ni nujno toksikološko bistven ostanek, vendar mora biti izbrana kot ustrezní kazalec za predstavitev celotnega pomembnega ostanka. Razmerja med ostankom označevalca in celotnimi ostanki v povezavi z DDV (tj. razmerje ostanek označevalca/celotni radioaktivni ostanki, ostanek označevalca/vsi biološko aktivni ostanki) naj se ovrednotijo na vseh časovnih točkah v obdobju izvajanja raziskav o izginjanju. To razmerje mora biti znano zlasti na časovni točki, ki je sprejemljiva za dovršitev stopenj MRL. Prav tako mora biti za zagotovitev skladnosti z MRL za ta ostanek označevalca na voljo ustrezna analitska metoda.

Za ovrednotenje stopenj MRL (izraženih v g/kg ostanka označevalca na kg užitnega svežega tkiva ali proizvoda) na osnovi DDV naj se uporabijo naslednje vrednosti za dnevno zauživanje prehrane pri ljudeh:

	Sesalci	Ptice	Ribe
Mišičevje	300 g	300 g	300 g (*)
Jetra	100 g	100 g	
Ledvice	50 g	10 g	
Maščoba	50 g (**)	90 g (***)	
+ mleko	1 500 g		
+ jajce		100 g	

(*) Mišičevje in koža v naravnih deležih.

(**) Za prašiče 50 g maščobe in kože v naravnih deležih.

(***) Maščoba in koža v naravnih deležih.

Posamezne stopnje MRL v različnih tkivih morajo izražati kinetiko izginjanja ostankov znotraj tistih tkiv v živalskih vrstah, ki so namenjene za uporabo. Potrebna je analitska metoda z mejo določanja pod MRL (glej oddelek II točko 2.5.3).

Če utegne snov tvoriti ostanke v tkivih in proizvodih, naj se predlaga takšna MRL, da je celotna količina toksikološko (ali mikrobiološko) pomembnega dnevno zaužitega ⁽¹⁾ ostanka nižja od DDV (glej tabelo zgoraj).

MRL naj se določi šele po upoštevanju in vključitvi kakršnih koli možnih virov izpostavljenosti potrošnika sestavinam ostanka.

Iz nekaterih dodatkov so lahko ostanki nižji od stopnje MRL v mleku, jajcih ali mesu, ki pa lahko vseeno vplivajo na kakovost hrane, zlasti v postopkih predelovanja, kakor je denimo uporaba mleka pri izdelovanju sira. Pri takšnih dodatkih je poleg ovrednotenja stopenj MRL morda primerno upoštevati tudi „najvišji ostanek, združljiv s predelovanjem (prehrabnih izdelkov)“.

MRL ne bo potrebna v okoliščinah, kakor so:

- odsotnost biorazpoložljivosti ostankov in škodljivih učinkov na človeška prebavila, vključno z njihovo mikrofloro,
- popolna razgradnja na hranila ali neškodljive snovi v ciljnih živalskih vrstah,
- DDV „ni opredeljen“ zaradi nizke toksičnosti pri testiranjih na živalih,
- kadar je uporaba v celoti omejena na krmo za hišne živali,
- kadar je snov odobrena tudi kot dodatek za živila ⁽²⁾, MRL običajno ni potrebna, če je ostanek označevalca prvenstveno primarna snov in sestoji zgolj iz zanemarljive frakcije dodatka DDV za živila.

4.3.3 Predlog za karenco za dodatek

Karenca je določena glede na podlago stopenj MRL. Karenca zajema obdobje po prenehanju dajanja predlagane formulacije dodatka, ki je potrebno za omogočanje padca ravni ostankov pod stopnjami MRL (95 % meja zaupanja).

⁽¹⁾ Predlagani izračun: (500 g mesa (ki sestoji iz 300 g mišičevja, 100 g jeter, 50 g ledvic, 50 g maščobe) ali 500 g perutnine (ki sestoji iz 300 g mišičevja, 100 g jeter, 10 g ledvic, 90 g maščobe) + 1 500 g mleka + 100 g jajc.

⁽²⁾ V skladu z Direktivo Sveta 89/107/EGS z dne 21. decembra 1988 o približevanju zakonov držav članic o dodatkih v prehrani, ki bodo uporabljeni kot živila, namenjena za človeško potrošnjo (UL L 40, 11.2.1989, str. 27).

Za določanje karence se lahko posamezno užitno tkivo uporabi kakor nadomestek za druga, pogosto imenovana kot ciljna tkiva.

4.4 Ocena varnosti delavcev

Delavci so med proizvodnjo ali ravnanjem ali uporabo dodatka izpostavljeni večinoma z vdihavanjem ali s stikom s kožo, npr. kmetijski delavci so običajno izpostavljeni med ravnanjem z dodatkom ali mešanjem dodatka. Zagotovijo naj se dodatne informacije o načinu ravnanja s snovmi. Vključi naj se tudi ocena tveganja za delavce.

Pri ovrednotenju tveganja za delavce pri izpostavljenosti dodatku prek zraka ali stika s kožo so izkušnje v proizvodnem obratu pogosto pomemben vir informacij. Zlasti skrb vzbujajoči so dodatki/z dodatki obogatena krma in/ali živalski izločki, ki so prešli ali lahko preidejo v suho praškasto obliko, ter krmni dodatki, ki imajo lahko alergenski potencial.

4.4.1 Ocena toksikološkega tveganja za varnost delavcev

4.4.1.1 Učinki na dihalni sistem

Zagotoviti je treba dokaze, da raven prahu, ki se prenaša po zraku, ne ogroža zdravja delavcev. Po potrebi naj ti dokazi vključujejo: inhalacijske teste na laboratorijskih živalih, objavljene epidemiološke podatke in/ali podatke predlagateljev o njihovem proizvodnem obratu in/ali testih za dražljivost ter preobčutljivost dihalnega sistema.

4.4.1.2 Učinki na oči in kožo

Kjer so dosegljivi, naj se na podlagi znanih človeških situacij zagotovijo neposredni dokazi o odsotnosti draženja in/ali povzročanja preobčutljivosti. Ti dokazi naj se ob uporabi ustreznega dodatka dopolnijo z izsledki iz potrjenih testov o draženju kože in oči na živalih ter testov za možno preobčutljivost.

4.4.1.3 Sistemska toksičnost

Podatki o toksičnosti, zbrani za dosego varnostnih zahtev (vključno z večkratnimi testirani odmerkov za toksičnost, mutagenost, karcinogenost in reproduktivnost), naj se uporabijo za ocenjevanje drugih vidikov varnosti delavcev. Pri tem se ne sme pozabiti, da sta kontaminacija kože in/ali dihal z dodatkom najverjetnejši poti izpostavljenosti.

4.4.2 Ocena izpostavljenosti

Zagotoviti je treba informacije, kako lahko uporaba dodatka privede do izpostavljenosti prek vseh poti – z vdihavanjem, skozi kožo ali z zaužitjem. Te informacije naj, kjer je ta dosegljiva, vključujejo količinsko oceno, kakor je na primer tipična koncentracija v zraku, zastrupitev skozi kožo ali z zaužitjem. Kjer količinske informacije niso dosegljive, naj se dajo zadostne informacije, da se na njihovi podlagi izvede ustreznna ocena izpostavljenosti.

4.4.3 Ukrepi za kontroliranje izpostavljenosti

Ob ukrepanju za kontroliranje izpostavljenosti glede na okoliščine naj se z uporabo informacij iz ocenjevanja toksičnosti in izpostavljenosti naredijo zaključki o tveganjih za zdravje uporabnikov (sistemska tveganja, tveganja toksičnosti, draženja ali preobčutljivosti). Če tveganje ni sprejemljivo, naj se uvedejo previdnostni ukrepi za kontroliranje ali odpravo izpostavljenosti. Prednostne rešitve so nova opredelitev proizvoda ali sprememba proizvodnih postopkov, uporaba in/ali odstranitev dodatka. Takoj ko so vzpostavljeni vsi kontrolni ukrepi, naj se uporaba osebnih zaščitnih sredstev obravnava zgolj kakor zadnji ukrep za zaščito pred kakršnimi koli drugimi tveganji.

4.5 Ocena okoljevarstvenega tveganja

Pomembno je upoštevati učinek krmnih dodatkov na okolje, saj je dajanje dodatkov tipično dolgoročno (celo doživljenjsko), vključene so lahko večje skupine živali, mnogi dodatki pa se zaradi slabe absorpcije pogosto izločajo nespremenjeni. Ne glede na to je lahko potreba po okoljevarstveni oceni v številnih primerih omejena. V tej splošni smernici je neprimerno določati stroga pravila. Za pomoč pri ovrednotenju učinka krmnega dodatka na okolje naj se izvede postopna obravnava (glej Drevo odločanja), s katero se lahko v prvi fazi dodatki, za katere ni potrebno nadaljnje testiranje, jasno identificirajo. Za druge dodatke je potrebna druga faza raziskav (faza IIA), da se zagotovijo dodatne informacije, na podlagi katerih so lahko potrebne nadaljnje raziskave (faza IIB). Kadar so uporabne, naj se raziskave izvajajo v skladu z Direktivo Sveta 67/548/EGS.

4.5.1 Faza ocenjevanja I

Namen faze ocenjevanja I, ki temelji predvsem na podatkih, že zbranih za druge namene, je določiti, ali dodatek ali njegovi metaboliti znatno vplivajo na okolje ali ne.

Izvetje iz faze ocenjevanja II je možno po enem od dveh meril:

- (a) Kemijska narava in biološki učinek dodatka ter njegove uporabe kažeta, da bo vpliv zanemarljiv; tj. kadar je/sta dodatek in/ali njegov(-i) glavni (več kakor 20 % celotnih ostankov v izločkih) metabolit(-i):
 - fiziološke/naravne snovi (npr. vitamin ali mineral), katerih koncentracija bo v okolju ostala nespremenjena, razen če obstaja očitni razlog za skrb (npr. baker),
 - dodatki, ki so namenjeni za hišne živali (izključujoč konje).
- (b) Največja predvidena koncentracija v okolju (PKO) je prenizka, da bi vzbujala skrb.

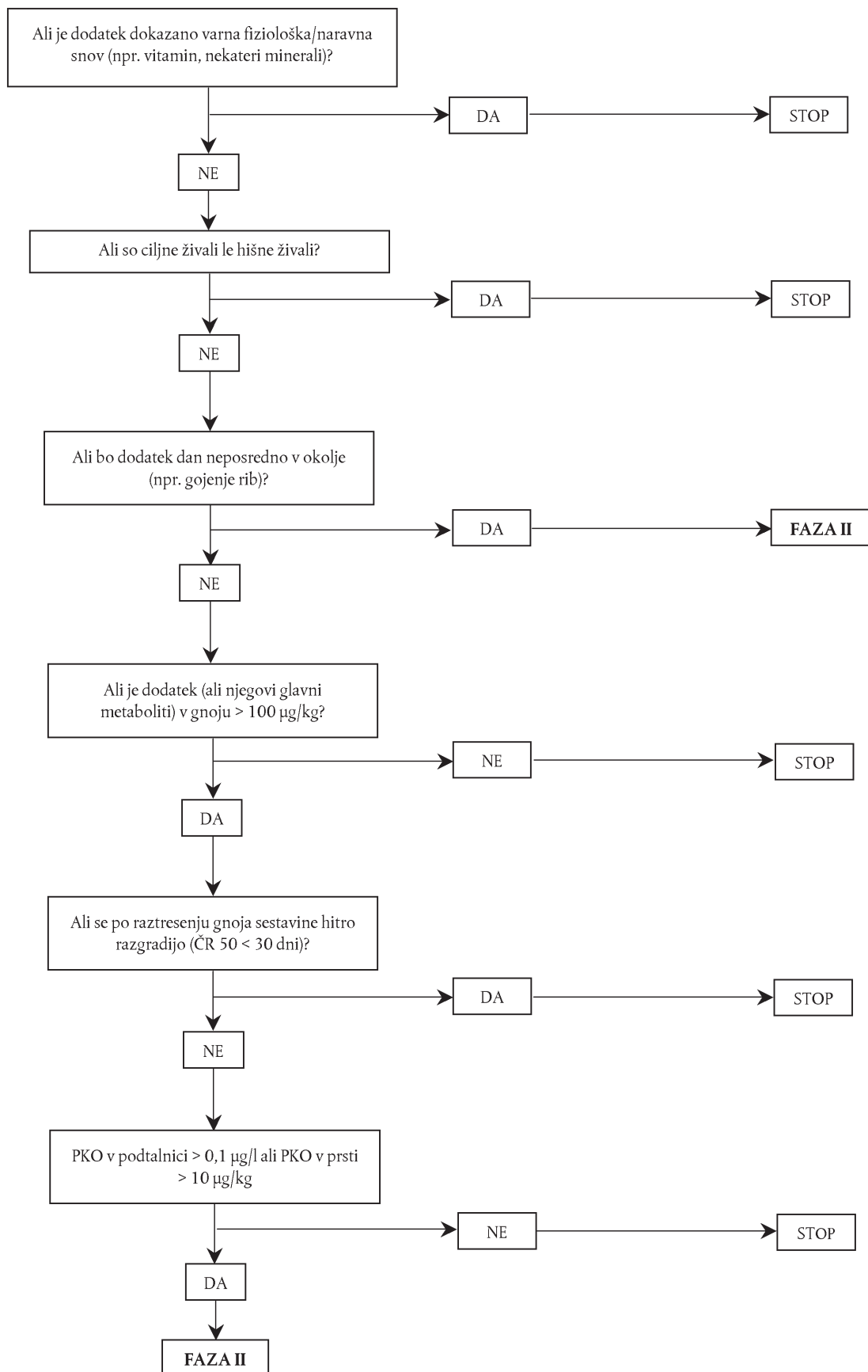
Največja PKO za tla najpogosteje izhaja iz gnoja, proizvedenega med največjim izločanjem glavnih sestavin ostankov (dodatka in/ali njegovih glavnih metabolitov), ki so raztreseni po zemlji. PKO naj se ovrednoti za vsako glavno sestavino ostanka v gnoju in za vsako obravnavano okolje. Za kopensko okolje nadaljnje ocenjevanje ni potrebno, če PKO ne preseže 100 µg/kg za vsoto glavnih sestavin ostanka v gnoju, ali če so glavne sestavine ostanka v gnoju lahko razgradljive (čas razkrajanja ČR 50 < 30 dni) (če so ti podatki dosegljivi) na naravne sestavine ali koncentracije, ki znašajo manj kot 100 µg/kg, ali če PKO v tleh (5 cm globoko) znaša manj kot µg/kg.

Najslabša PKO za vodo lahko izvira bodisi iz neposrednega vnosa krme ali izločkov, ki vsebujejo dodatek in njegove metabolite, v vodne vire, bodisi iz izcejanja snovi v izločkih ali tleh v podzemnico. Če je za PKO za kontaminacijo vodnih zajetij ali podtalnice dana zanesljiva ocena, ki kaže manj kot 0,1 µg na liter, ni potrebna faza IIA za ocenjevanje okoljskega vpliva dodatka na vodno okolje.

Faza ocenjevanja II je običajno potrebna, če predlagatelj ne more dokazati, da spada predlagani dodatek v katero koli od teh kategorij izvetja, ali kadar se dodatek neposredno izpušča v okolje (npr. v ribogojstvu).

NEVARNOST KRMNIH DODATKOV ZA OKOLJE

Drevo odločanja, faza I



4.5.2 Faza ocenjevanja II

Faza ocenjevanja II je iz dveh delov: faze IIA in faze IIB

Oceni naj se potencial kopičenja dodatka in/ali njegovih glavnih metabolitov v organizmih ter njegov vpliv na predvideno mejno varnost. Kopičenje v organizmih ni obravnavano kakor potencialno pomembno, če npr. K_{ow} (porazdelitveni koeficient) znaša < 3 . Če takšna mejna varnost ne more biti vzpostavljena, so v splošnem potrebne ustrezne raziskave v fazi IIB.

4.5.2.1 Faza IIA

Namen faze ocenjevanja IIA je identificirati tveganje za okolje z:

- izboljšanjem izračuna stopnje/stopenj PKO,
- določitvijo razmerja med izpostavljenostjo, ravnmi dodatka in/ali glavnih metabolitov ter kratkoročnimi učinki na ustrezne nadomestne živalske in rastlinske vrste za obravnavano(-a) okolje(-a),
- uporabo teh izsledkov za določanje stopnje/stopenj predvidene(-ih) koncentracije(-) brez učinka (PKBU).

Za opredeljevanje tveganja se priporoča spodaj navedeni sekvenčni postopek:

(a) Če ni bil dokončan v fazi I, naj se za vsako obravnavano okolje opravi natančnejši izračun PKO. Ocena PKO naj se določi na podlagi:

- koncentracije dodatka in/ali njegovih glavnih metabolitov v gnoju po dajanju dodatka živalim pri predlagani ravni odmerka. Ta izračun naj vključuje tudi razmerje med količino izločkov in odmerkom,
- možne razredčitve izločenih snovi, povezanih z dodatkom, zaradi običajnega postopka predelave gnoja in skladiščenja pred uporabo za gnojenje,
- adsorpcije/desorpcije dodatka in njegovih metabolitov v tleh, obstojnosti ostankov v tleh (CR_{50} in CR_{90}); sedimentih pri ribogojstvu,
- drugih dejavnikov, kakor so fotoliza, hidroliza, izhlapevanje, razgrajevanje v tleh ali sistemi vodnega sedimentiranja, razredčitve z oranjem itn.

Najvišja stopnja PKO, dosežena na podlagi teh izračunov za vsako obravnavano okolje, naj se sprejme za raven ocenjevanja tveganja IIA.

Če je v stanju dinamičnega ravnotežja pri koncentracijah, ki presegajo 10 g/kg prsti, pričakovana visoka obstojnost v tleh ($\text{CR}_{90} > 1$ leto), je morda potrebna raven ocenjevanja IIB.

- (b) Naslednje, ki jih je treba določiti, so ravni, ki povzročajo resne kratkoročne negativne učinke za prehranjevalne sisteme v obravnavanih okoljih (tla, voda). Ti testi naj se izvajajo v skladu s smernicami OECD ⁽¹⁾ ali podobnimi dobro vpeljanimi smernicami. Ustrezni testi za kopensko okolje zajemajo: toksičnost za deževnike (50 % smrtne koncentracije, vrednost SK_{50}), fitotoksičnost (50 % učinkovite koncentracije, vrednost UK_{50}) v zemeljskih rastlinah, učinki na mikroorganizme v prsti (npr. UK_{50} za učinke na metanogenezno in vezavo dušika). Za vodno okolje: ribe: 96-urna raziskava SK_{50} ; vodna bolha rodu *Daphnia magna*: 48-urna raziskava UK_{50} ; alge: raziskava SK_{50} in raziskava toksičnosti za organizme v usedlinah.
- (c) Za vsak zadevni oddelek naj se izračunajo stopnje PKBU. Ta izračun se običajno izvede tako, da se vzame najnižja opazovana vrednost (tj. rezultat v najbolj občutljivih vrstah) za negativni učinek v zgoraj navedenih testih ekotoksičnosti in se deli z varnostnim faktorjem, ki znaša najmanj 100, odvisno od kazalca in števila uporabljenih testnih vrst.
- (d) Primerjata naj se izračunani vrednosti PKO in PKBU. Sprejemljivo razmerje med vrednostima PKO in PKBU je odvisno od narave rezultata testa, uporabljenega za opredelitev PKBU. Običajno se giblje med 1 in 0,1. Če so identificirana znatno nižja razmerja od teh, nadaljnji testi najverjetneje ne bodo potrebni, razen če je pričakovano kopičenje v organizmih. Nasprotno zahtevajo višja razmerja nekaj testiranj v fazi IIB.

⁽¹⁾ Smernice OECD za Testiranje kemikalij.

4.5.2.2 Faza IIB (podrobnejše toksikološke raziskave)

Za dodatke, pri katerih po fazi ocenjevanja IIA ostaja dvom glede njihovega vpliva na okolje, so potrebne podrobnejše raziskave o učinkih na biološke vrste v okolju(-ih), za katere raziskave v fazi IIA kažejo, da utegnejo zbuhati skrb. V takšni situaciji so potrebni nadaljnji testi, da se določijo kronični in bolj svojstveni učinki na primerno živalsko, rastlinsko ali mikrobnno vrsto. Možno je, da je bila vrednost PKO v fazi ocenjevanja IIA precenjena. Da se to prikaže, je morda treba v situacijah terenske uporabe izvesti merjenja koncentracij v okolju ter obstojnosti dodatka in/ali njegovih glavnih metabolitov.

Ustrezni dodatni ekotoksikološki testi so opisani v številnih publikacijah, npr. smernicah OECD. Upoštevati je treba tri kategorije okoljskih vrst, živali, rastline in mikroorganizme. Izbira tovrstnih testov mora biti skrbna, da se zagotovi njihova ustreznost situaciji, v kateri je/so lahko dodatek(-tiki) in/ali njegov(-i) metabolit(-i) izpuščen(-i) v okolje in raztresen(-i) po njem.

Ocena vpliva na kopensko okolje lahko zajema:

- subletalne raziskave učinkov na deževnike, nadaljnje raziskave vpliva na mikrofloro v tleh, fitotoksikološke teste na številnih ekonomsko pomembnih rastlinskih vrstah, raziskave na pašniških nevretenčarjih, vključno z insekti in divjimi pticami,
- opomba: ločena ocena toksičnosti za sesalce morda ni potrebna, saj ta vidik najverjetneje obravnavajo toksikološke raziskave za sesalce, ki se izvajajo za opredelitev DDV.

Ocenjevanje vpliva na vodno okolje lahko:

- zajema teste kronične toksičnosti na najboljčutljivejših vodnih organizmih, identificiranih v fazi ocenjevanja IIA, npr.: test na ribah v zgodnji življenjski fazi, test reproduktivnosti pri *Daphnii*, 72-urni test na algah in raziskavo o kopičenju v organizmih,
- zajema, kjer ustrezna varnostna meja med vrednostima PKO in PKBU ne more biti vzpostavljena, identifikacijo učinkovitih blažilnih ukrepov, ki morajo biti zagotovljeni za omejevanje vplivov na okolje.

5. Oddelek V: Oblika monografije

5.1 Identifikacija dodatka

5.1.1 Predlagano(-a) trgovsko(-a) ime(-na)

5.1.2 Tip dodatka glede na njegovo glavno funkcijo. Kakršno koli drugo uporabo aktivne učinkovine je treba podrobno opisati.

5.1.3 Kakovostna in količinska sestava (aktivna učinkovina, druge sestavine, nečistoče, odstopanja med posameznimi šaržami). Če je aktivna snov mešanica učinkovin, od katerih je mogoče vsako jasno opredeliti, je treba glavne učinkovine opisati ločeno in predložiti njihove deleže v mešanici.

5.1.4 Fizikalno stanje, porazdelitev velikosti delcev, oblika delcev, gostota, specifična masa; za tekočine: viskoznost, površinska napetost.

5.1.5 Proizvodni postopek, vključno s kakršnimi koli posebnimi predelovalnimi postopki.

5.2 Podroben opis aktivne učinkovine

5.2.1 Generično ime, kemijsko ime v skladu z nomenklaturo IUPAC, druga mednarodna generična imena in okrajšave. Številka Službe za izmenjavo kemijskih izvlečkov (CAS).

5.2.2 Strukturna formula, molekulska formula in molekulska masa. Kakovostna in količinska sestava glavnih sestavin, mikrobnni izvor (naziv in mesto zbiranja kultur, v katerem se hrani sev), če je učinkovina proizvod fermentacije.

- 5.2.3 Čistost
- Kakovostna in količinska sestava aktivnih učinkovin in porajajočih se spremljajočih nečistosti ter toksičnih snovi, potrditev odsotnosti proizvodnih organizmov.
- 5.2.4 Pomembne lastnosti
- Fizikalne lastnosti kemijsko specificiranih snovi: disociacijska konstanta, pKa, elektrostatične lastnosti, tališče, vrelišče, gostota, parni tlak, topnost v vodi in organskih topilih, K_{ow} in K_{oc} , masna spektrometrija in absorpcijski spekter, podatki o NDKO, možne izomere in druge ustrezne fizikalne lastnosti.
- 5.3 *Fizikalno-kemijske, tehnološke in biološke lastnosti dodatka*
- 5.3.1 Stabilnost dodatka pri izpostavljenosti okoljskim vplivom, kakor so svetloba, temperatura, pH, vlaga in kisik. Predlagani rok uporabe.
- 5.3.2 Stabilnost dodatka med pripravo premiksov in krme, zlasti stabilnost pri predvidenih pogojih predelave (toplota, vlaga, pritisk/strižna sila in čas). Možni proizvodi razkrojevanja ali razgrajevanja.
- 5.3.3 Stabilnost med skladiščenjem premiksov in krme pod določenimi pogoji. Predlagani rok uporabe.
- 5.3.4 Druge ustrezne fizikalno-kemijske, tehnološke ali biološke lastnosti, kakor so razpršljivost pod ugodnimi pogoji za pridobivanje in ohranjanje homogenih zmesi v predmešanicah in krmilih, zmožnost upraševanja in antistatične lastnosti, razpršljivost v tekočinah.
- 5.4 *Kontrolne metode*
- 5.4.1 Opis metod, ki se uporabljajo za določanje meril iz točk 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 in 2.3.4.
- 5.4.2 Opis kakovostnih in količinskih analitskih metod za določanje označevalnega ostanka učinkovine v ciljnih tkivih in živalskih proizvodih.
- 5.4.3 Če so navedene metode že objavljene v literaturi, lahko zadostujejo navedbe virov in predložijo naj se ustrezni ponatisi.
- 5.4.4 Informacije o najugodnejših pogojih skladiščenja za referenčne standarde.
- 5.5 *Biološke lastnosti dodatka*
- 5.5.1 Podrobni podatki o profilaktičnih učinkih za kokcidiostatike in druge medicinske snovi (npr. morbidnost, smrtnost, število oocist in seštevke poškodb).
- 5.5.2 Za zootehnične dodatke, razen tistih iz 5.5.1, podrobni podatki o vplivih na zauživanje krme, telesno maso, izkoriščanje krme, kakovost proizvoda ter donos in kakršenkoli drug parameter za blaginjo živali, okolja, proizvajalca ali potrošnika.
- 5.5.3 Za tehnološke dodatke, pomembni tehnološki učinki.
- 5.5.4 Kakršnikoli škodljivi učinki, kontraindikacije ali opozorila (ciljna žival, potrošnik, okolje), vključno z medsebojnimi biološkimi učinki, s podrobnimi podatki o njihovi upravičenosti. Podrobno naj se opredelijo kakršne koli DDV ali MRL, določene za druge uporabe učinkovine.
- 5.6 *Podrobni podatki o količini in kakovosti ostankov v ciljnih tkivih, če sploh so, najdenih v proizvodih živalskega izvora po načrtovani uporabi dodatka*
- 5.7 *Po potrebi naj se navedejo DDV, ugotovljene MRL in karenc*

5.8 Druge značilnosti, ki so ustrezne za identifikacijo dodatka

5.9 Pogoji uporabe

5.10 Datum

6. **Oddelek VI: Oblika identifikacijske opombe**

1. *Identifikacija dodatka*

1.1 Tip dodatka

1.2 Fizikalno stanje

1.3 Kakovostna in količinska sestava

1.4 Metoda analiziranja dodatka in ostankov

1.5 Številka vpisa v register Skupnosti (številka ES)

1.6 Pakiranje

2. *Podroben opis aktivne učinkovine*

2.1 Generično ime, kemijsko ime, številka CAS

— generično ime

— kemijsko ime (IUPAC)

— številka CAS

2.2 Empirična formula

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

3.1 Stabilnost dodatka

3.2 Stabilnost med pripravo premiksov in krme

3.3 Stabilnost med skladiščenjem premiksov in krme

3.4 Druge lastnosti

4. *Pogoji uporabe*

4.1 Vrsta ali kategorija živali, najvišja starost, če je opredeljena

4.2 Najnižja in najvišja vsebnost v krmi

4.3 Kontraindikacije, medsebojni učinki

4.4 Opozorila

5. *Oseba, ki je odgovorna za dajanje dodatka v promet*

5.1 Ime

- 5.2 Naslov
- 5.3 Številka vpisa v register

- 6. *Proizvajalec*
 - 6.1 Naziv
 - 6.2 Naslov
 - 6.3 Številka odobritve ali registrska številka podjetja ali posrednika

- 7. *Datum*

7. **Oddelek VII: Podaljšanje dovoljenja za dodatke, vezane na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet**

1. *Splošno*

Dopolnjeni dosje in monografija naj se pripravita v skladu z najnovejšimi smernicami in seznamom vseh kakršnih koli odstopanj od časa izdaje dovoljenja za njihovo dajanje v promet ali zadnje podaljšanje le-tega.

Potrjeno mora biti, da sta monografija in dokument o varnosti dopolnjena tako, da vključujeta vse nove informacije, ki se navezujejo na dodatek, ali po novem zahtevane zaradi sprememb v teh smernicah.

Prav tako morajo biti zagotovljene informacije o statusu dovoljenja po svetu in o obsegu prodaje.

2. *Ime aktivne učinkovine in dodatka*

Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da dodatek po svoji sestavi, čistosti ali učinkovanju ni drugačen ali spremenjen glede na dodatek, za katerega je bilo izdano dovoljenje. Poročati je treba o kakršnikoli spremembi v proizvodnem postopku.

3. *Učinkovitost*

Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da dodatek ohranja stopnjo deklarirane učinkovitosti pod pogoji živalske proizvodnje, kakršna poteka v Evropski uniji v času vložitve prošnje za podaljšanje dovoljenja. To naj vključuje tudi upoštevanje splošnih izkušenj z uporabo dodatka in spremljanjem njegovega delovanja.

4. *Mikrobiologija*

Posebna pozornost naj se posveti morebitnemu razvoju odpornosti proti antimikrobom med dolgoročno uporabo pri praktičnih pogojih. Zato naj se testi izvajajo, kolikor dolgo je mogoče, v terenskih pogojih na obratih, kjer se dodatek rutinsko uporablja. Izbrane skupne črevesne bakterije naj se uporabijo kot testni organizmi in ta izbor naj vključuje ustrezne endogene in eksogene grampozitivne in tudi gramnegativne organizme.

Če testi pokažejo spremembo v vzorcu rezistence v primerjavi s prvotnimi podatki, je treba rezistentne bakterije preučiti za navzkrižno rezistenco proti ustreznim antibiotikom, ki se uporabljajo za zdravljenje infekcijskih bolezni ljudi in živali. Najpomembnejši so antibiotiki, ki sodijo v isto skupino kot dodatek, v preskus pa naj bodo vključene tudi druge skupine antibiotikov.

Poročati je treba o rezultatih ustreznih programov spremljanja.

5. Varnost

Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da ostaja dodatek glede na sedanja dognanja in pod odobrenimi pogoji varen za ciljne živalske vrste, potrošnike, izvajalce in okolje. Za obdobje po izdaji dovoljenja za dajanje dodatka v promet ali zadnjem podaljšanju dovoljenja naj se predložijo dopolnjeni podatki z informacijami o naslednjih postavkah:

- poročila o škodljivih učinkih, vključno z nezgodami (predhodno neznani učinki, resni učinki kakršnega koli tipa, naraščajoči pojav znanih učinkov) za ciljne živali, izvajalce in okolje. Poročilo o negativnem učinku naj zajema naravo učinka, število prizadetih posameznikov/organizmov, izid, pogoje uporabe, oceno vzrokov,
- poročila o predhodno neznanih medsebojnih učinkih in navzkrižnih kontaminacijah,
- po potrebi podatki iz spremljanja ostankov,
- katere koli druge informacije o varnosti dodatka.

Če za katerega koli od teh dejavnikov niso navedene nobene nadaljnje informacije, naj se za to navedejo jasni razlogi.

8. **Oddelek VIII: Novi predlagatelj, ki se sklicuje na prvo dovoljenje za dodatek, vezano na osebo, odgovorno za njihovo dajanje v promet**

Ker obstaja zaupanje na ovrednotenje podatkov, dobljenih za prvotno odobritev, mora biti dosje, ki je pripravljen v zvezi s prvo po členu 9c(3), skladen le z naslednjimi zahtevami.

Dodatek se lahko obravnava kot identičen za ta namen, če so si aktivne in neaktivne snovi bistveno podobne po kakovostni in količinski sestavi ter čistosti, če je njihova priprava enaka in pogoji uporabe identični.

Za takšne proizvode običajno ni treba ponavljati farmakoloških in toksikoloških raziskav ter raziskav o učinkovitosti in se lahko predloži skrajšana vloga. Ta mora vključevati izvedenska poročila.

- Predložena morata biti celotni oddelek II in monografija.
- Zagotovljeni morajo biti podatki, ki kažejo, da je obseg podrobnega opisa fizikalnih, kemijskih značilnosti dodatka bistveno podoben obsegu uveljavljenega proizvoda.
- Potrjeno mora biti, da od časa izdaje dovoljenja za prvotni dodatek nadaljnja znanstvena dognanja v razpoložljivi literaturi o dodatku niso spremenila prvotne presoje o učinkovitosti.
- Med dolgoročno uporabo aktivne učinkovine pri praktičnih pogojih naj se posebna pozornost posveti morebitnemu razvoju rezistence proti antibiotikom. Zato naj se testi izvajajo čim dlje v terenskih razmerah na obratih, kjer se učinkovina rutinsko uporablja. Izbrane običajne črevesne bakterije naj se uporabijo kot testni organizmi in ta izbor naj vključuje ustrezne endogene in eksogene grampozitivne in tudi gramnegativne organizme.
- Če testi pokažejo spremembo v rezistenci v primerjavi s prvotnimi podatki, je treba rezistentne bakterije preučiti za navzkrižno rezistenco proti ustreznim antibiotikom, ki se uporabljajo pri zdravljenju infektivnih bolezni ljudi in živali. Najpomembnejši so antibiotiki, ki sodijo v isto skupino kot dodatek, v preskus pa naj bodo vključene tudi druge skupine antibiotikov.
- Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da ostaja glede na sedanja znanstvena dognanja v razpoložljivi literaturi in pod odobrenimi pogoji dodatek varen za ciljne živalske vrste, potrošnike, izvajalce in okolje.
- Karenca mora biti v skladu z MRL.

DEL II

MIKROORGANIZMI IN ENCIMI ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Glej Direktivo Komisije 94/40/ES (UL L 208, 11.8.1994, str. 15), kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 95/11/ES.