

Smernice za oceno dodatkov

Vsebina:

1. Oddelek I: Povzetek podatkov iz dokumentacije
2. Oddelek II: Identiteta, značilnosti, pogoji uporabe dodatka in kontrolne metode
 - 2.1 Identiteta dodatka
 - 2.2 Značilnosti aktivne snovi
 - 2.3 Značilnosti dodatka: fizikalno-kemijske in tehnološke lastnosti
 - 2.4 Pogoji uporabe dodatka
 - 2.5 Kontrolne metode
3. Oddelek III: Študije o učinkovitosti dodatka
 - 3.1 Študije o učinkih na krmo
 - 3.2 Študije o učinkih na živali
 - 3.3 Študije o kakovosti živalskih proizvodov
 - 3.4 Študije o učinkih na značilnosti živalskih izločkov
4. Oddelek IV: Študije o varnosti uporabe dodatka
 - 4.1 Študije na ciljnih živalskih vrstah
 - 4.2 Študije na laboratorijskih živalih
 - 4.3 Ovrednotenje varnosti za potrošnika
 - 4.4 Ocena varnosti delavcev pri rokovanju z dodatki
 - 4.5 Ocena okoljevarstvenega tveganja
5. Oddelek V: Monografija dodatka
 - 5.1 Identiteta dodatka
 - 5.2 Podroben opis aktivne učinkovine
 - 5.3 Fizikalno-kemijske, tehnološke in biološke lastnosti dodatka
 - 5.4 Kontrolne metode
 - 5.5 Biološke lastnosti dodatka
 - 5.6 Podrobni podatki o količini in kakovosti ostankov v ciljnih tkivih, če sploh so, najdenih v živalskih proizvodih po predvideni uporabi dodatka
 - 5.7 Po potrebi dopustni dnevni vnos (DODV), ugotovljena najvišja dovoljena koncentracija ostankov (NDKO) in karence
 - 5.8 Druge lastnosti, ki so značilne za identifikacijo dodatka
 - 5.9 Pogoji uporabe
 - 5.10 Datum
6. Oddelek VI: Identifikacijski zapisnik o dodatku
7. Oddelek VII: Podaljšanje veljavnosti dovoljenja za promet z dodatki vezanimi na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet
8. Oddelek VIII: Podatki o novem predlagatelju, ki se sklicuje na prvo dovoljenje za dodatek, vezano na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet
 1. Oddelek I: Povzetek podatkov iz dokumentacije

Povzetek mora upoštevati vrstni red v smernicah in naslavlja vse različne dele, ki se nanašajo na ustrezne strani v dokumentaciji. Vsebuje naj predlog, ki zajema vse pogoje za zaproseno dovoljenje.
 2. Oddelek II: Identiteta, značilnosti, pogoji uporabe dodatka in kontrolne metode
 - 2.1 Identiteta dodatka
 - 2.1.1 Predlagano(a) trgovsko(a) ime(na)
 - 2.1.2 Tip dodatka glede na njegov glavni namen. 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 snov mešanica učinkovin, od katerih je moč vsako jasno opredeliti, je treba glavne učinkovine opisati ločeno in podati 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 aktivne snovi

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 aktivne učinkovine, ki so produkti fermentacije: mikrobni izvor (naziv in kraj hranjenja kulture v mednarodno priznanem depozitarju, po možnosti v Evropski skupnosti, 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 nečistoč ter toksičnih snovi, potrditve odsotnosti produkcijskih 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 NMR (nuklearna magnetna resonanca), možne izomere in kakršne koli druge ustrezne fizikalne lastnosti.

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

2.3 Značilnosti dodatka: fizikalno-kemijske in tehnološke lastnosti

2.3.1 Stabilnost vsake formulacije dodatka ob izpostavljenosti okoljskim razmeram, kot 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 pravo in skladiščenjem premiksov in krme, zlasti stabilnost na predvidene pogoje obdelave/skladiščenja (vročina, vlaga, pritisk/strižna sila, čas in embalaža). Možni produkti razgradnje ali razpadanja. Rok uporabe dodatka.

2.3.3 Druge ustrezne fizikalno-kemijske ali tehnološke lastnosti z namenom zagotavljanja in ohranjanja homogenosti sestavin v premiksah in krmi, protiprašne in elektrostatične lastnosti, razpršljivost v tekočinah.

2.3.4 Nezdružljivost ali medsebojni vplivi, ki jih je moč pričakovati v krmi, nosilnimi snovmi, drugimi odobrenimi dodatki ali medicinskimi proizvodi.

2.4 Pogoji uporabe dodatka

2.4.1 Kadar ima dodatek značilne tehnološke kot 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, če je primerno, v surovinah.

2.4.3 Predlagani način uporabe v živalski prehrani (npr. živalske vrste in kategorije/starostna skupina/proizvodni stadij živali, vrsta krme in kontraindikacije).

2.4.4 Predlagan način in nivo vključevanja v premikse in krmo ali surovine, če je primerno, izraženo kot delež dodatka in kemijsko specificiranih snovi po teži za premikse, za krmo ali surovine; s predlaganim odmerkom v končni krmi; predlaganim obdobjem dodajanja in karence.

2.4.5 Zagotovljeni morajo biti podatki iz drugih znanih

uporab aktivne učinkovine (npr. v krmi, humani ali veterinar-ski medicini, kmetijstvu in industriji).

2.4.6 Predlagani varnostni list, kakor ga predvideva Direktiva Komisije 91/155/EGS¹, ki navaja in določa po-drobne dogovore za sistem posebnih informacij, ki se nanašajo na nevarne pripravke pri izvajanju člena 10 Direktive 88/379/EGS² in, če je potrebno, predlagani ukrepi za pre-prečevanje poklicnih tveganj in sredstva zaščite med proiz-vodnjo, rokovanjem, uporabo in odstranitvijo.

2.5 Kontrolne metode

2.5.1 Opis metod, ki se uporabljajo za določanje krite-rijev 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 kvalitativnih in kvantitativnih analitskih me-tod za rutinsko kontrolo aktivne učinkovine v premiksih in krmi. Veljavnost te metode mora biti potrjena v testu primer-ljivosti, v katerem sodelujejo najmanj štirje laboratoriji, ali pa mora biti notranje potrjena v skladu z mednarodno usklaje-nimi smernicami za notranjo potrditev veljavnosti analitskih metod³ ob upoštevanju naslednjih parametrov: uporabnost, selektivnost, kalibracija, natančnost, točnost, območje, me-ja zaznavnosti, meja vrednotenja, robustnost in praktičnost. Dokazi o izvedbi ocene teh značilnosti morajo biti na razpo-lago (2.5.4).

2.5.3 Opis kvalitativnih in kvantitativnih analitskih me-tod za določanje ostanka(ov)⁴ aktivne učinkovine v ciljnih tkivih in proizvodih živalskega izvora.

2.5.4 Metode, omenjene pod 2.5.2 in 2.5.3, naj spremljajo informacije o uporabljeni metodi vzorčenja, izko-ristek, specifičnost, natančnost, točnost, meje zaznavnosti, mejah vrednotenja in postopek validacije. Na voljo morajo biti tako referenčni standardi za aktivno učinkovino in/ali ostanek(ke) kot tudi informacije o najugodnejših pogojih skladiščenja za te referenčne standarde. Pri razvijanju me-tod je treba upoštevati dejstvo, da morajo biti meje vredno-tenja manjše od NDKO. Razen tega se mora upoštevati tudi njihova ustreznost za rutinsko analizo.

3. Oddelek III: Študije o učinkovitosti dodatka

3.1 Študije o učinkih na krmo

Te študije zadevajo tehnološke dodatke, kot so antiok-sidanti, konservansi, vezalci, emulgatorji, stabilizatorji, sred-stva za želiranje, sredstva za uravnavanje pH itn., ki so namenjeni za izboljšanje ali stabiliziranje značilnosti premik-sov in krme, vendar nimajo neposrednega biološkega učin-ka na živalsko proizvodnjo. Vsa deklarirana delovanja ali učinki dodatkov morajo biti utemeljeni z znanstvenimi infor-macijami.

Dokaze o učinkovitosti dodatka je treba podati s pomo-čjo ustreznih kriterijev, kakor se odražajo v priznanih spre-jemljivih metodah, pod predvidenimi pogoji uporabe v pri-merjavi z ustrežno kontrolno krmo. Te preiskave morajo biti načrtovane in izvajane tako, da dovoljujejo statistično ovre-dnotenje.

Zagotovijo naj se celotne informacije o proučevanih aktivnih učinkovinah, pripravkih, premiksih in krmi, referen-čne številke šarž, dostopen mora biti podroben opis po-stopkov in pogojev testiranja. Pri vsakem poskusu je treba opisati pozitivne in negativne učinke, tako tehnološke kakor tudi biološke.

3.2 Študije o učinkih na živali

Študije o zootehničnih dodatkih se morajo izvajati na ciljnih vrstah/kategorijah živali, za katere je dodatek name-njen, v primerjavi z negativnimi kontrolnimi skupinami (brez antibiotikov, pospeševalcev rasti ali drugih zdravilnih snovi) in morda s skupinami, ki prejemajo krmo z dodatki, ki jih je odobrila EU, katerih učinkovitost je znana ob uporabi pri priporočenih odmerkih (pozitivna kontrola).

Uporabljene živali morajo biti zdrave in, predvsem, iz izenačene skupine.

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

Zaradi večje fleksibilnosti, ki omogoča strokovno pre-udarnost pri načrtovanju in izvajanju raziskav, ni priporočen noben posamezen 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 zdravilne snovi

Glavni poudarek naj bo na dokazih posebnih učinkov (npr. glede na kontrolirane vrste, stopnja(e) razvoja in zlasti profilaktičnim lastnostim (npr. obolevnost, smrtnost, število oocist in stopnja 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) kontrolirani poskusi v baterijski reji (posamične in mešane infekcije);

(b) kontrolirane študije v talnih boksih (simulirani pogoji uporabe);

(c) kontrolirani poskusi v praktičnih pogojih reje (dejan-ski pogoji uporabe).

Istočasno in kadar je ustrežno, naj se med preskusi učinkovitosti beležijo dodatni podatki za omogočanje ovre-dnotenja motenj v spremembah rasti in izkoriščanja krme (pitovne ptice, podmladek za nesnice in kunci), učinkov na oplojenost jajc ter valilnost (plemenske ptice).

3.2.2 Za druge zootehnične dodatke

Zagotovijo naj se informacije o učinkih na zauživanje krme, telesno maso, izkoriščanje krme (želeno na osnovi suhe snovi), kakovost in količina pridelka ter kateri koli drug parameter v dobrobit živali, okolja, proizvajalca ali potrošni-ka. Kjer je ustrežno, naj študije vključujejo tudi navedbo odnosa odmerka/odziva.

3.2.3 Poskusni pogoji

Poskusi naj se izvajajo na najmanj dveh različnih loka-cijah. O njih naj se poroča posamično s podrobnimi opisi kontrolnih in poskusnih skupin. Protokol poskusa naj bo skrbno sestavljen ob upoštevanju naslednjih splošnih opi-snih podatkov:

3.2.3.1 čreda ali jata: lokacija in velikost; pogoji krm-ljenja in reje, način krmljenja; za vodne vrste; velikost in število bazenov ali boksov na posestvu in kakovost vode.

3.2.3.2 živali: vrste (za vodne vrste, namenjene za človeško prehrano, mora biti identifikacija izvedena s pomo-čjo njihovega domačega imena, kateremu naj v navednicah sledi latinski ali Linnejev opis), pasma, starost, spol, postop-pek identifikacije, fiziološko stanje in splošno zdravstveno stanje.

3.2.3.3 Število poskusnih 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 ome-njenega učinka je treba pri vsaki od zahtevane(ih) katego-rij(e) 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. Pri-mere, ki jih ni mogoče oceniti zaradi pomanjkanja ali izgube podatkov, je treba prijaviti, njihovo porazdelitev znotraj sku-pin živali pa razvrstiti.

3.2.3.4 Prehrana: opis proizvodnje in količinske sestave obroka(ov) glede na uporabljene surovine, pomembna hranila (analizirane vrednosti) in energijska vrednost. Podatki 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 pomočjo kontrolne analize 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 Študije o določanju odmerka: namen teh raziskav je razložiti osnovno za izbiro odmerka oziroma razpona odmerka, za katerega se trdi, da je najučinkovitejši. Določanje odmerkov bo temeljilo na kontroli (brez antibiotikov, pospeševalcev rasti ali drugih zdravilnih snovi) in najmanj treh ne-ničnih ravneh odmerka 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 (podajo naj se podrobnosti o programu opazovanja, ki se ga uporablja v raziskavi).

3.2.3.9 Vsi dodatki, o katerih potekajo študije na posetvih, morajo imeti dobre znanstvene podatke o varnosti za uporabnika, potrošnika, živali in okolje. Kjer dodatek ne izpolnjuje zahtev po varnosti za potrošnika, je treba izvedbo vseh raziskav načrtovati tako, da bodo preprečile vstop živalskih proizvodov, ki izvirajo iz testnih živali, v človeško prehransko verigo.

3.3 Študije o kakovosti živalskih proizvodov

Če je primerno, naj se živalski proizvodi pregledajo za primernost glede organoleptične, prehranske, higienske in tehnološke kakovosti.

3.4 Študije o učinkih na značilnosti živalskih odpadkov

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

4. Oddelek IV: Študije o varnosti uporabe dodatka

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

- varnosti uporabe dodatka v ciljnih živalskih vrstah,
- kakršnega koli tveganja, povezanega z izbiranjem in/ali prenašanjem rezistence na antibiotike ter naraščajoča trdoživost in širjenje enteropatogenov,
- tveganj za potrošnika, ki lahko nastanejo kot posledica zaužitja hrane, ki vsebuje ostanke dodatka ali njegove metabolite,
- tveganj, če pride do stika z dihalnimi organi, drugimi sluznicami, očmi ali kožo pri ljudeh, ki bodo najverjetneje rokovali z dodatkom kot takšnim ali vključenim v premikse ali krmo,
- tveganj škodljivih učinkov na okolje, s strani dodatka samega ali stranskih produktov, 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 vrsti.

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

Manj obsežna dokumentacija bo običajno zadostna za predlagano razširitev dovoljenja na vrsto, ki je fiziološko in presnovno bliže tisti, za katero je uporaba dodatka že dovoljena. Ta manj obsežna dokumentacija mora dokazovati varnost za novo vrsto in odsotnost znatnih odstopanj v presnovi in ostankih v užitnih tkivih. Predlagana NDKO in karencja za vrsto živali morata biti utemeljena.

Za ocenjevanje tveganj za potrošnika in posledično določanje NDKO ter karence je treba zagotoviti naslednje informacije:

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

Tudi poznavanje biorazpoložljivosti ostankov (tako vezanih kot nevezanih) je lahko koristno, predvsem, kadar nastaja veliko presnovkov, ni pa navoljo označevalcev teh ostankov (glej oddelek 4.1.3.3).

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

4.1 Študije na ciljnih živalskih vrstah

4.1.1 Tolerančni testi na ciljnih živalskih vrstah/kategorijah živali

Namen je določitev meje varnosti (t.j. meja med predlagano najvišjo ravnijo odmerka v krmi in najnižjo ravnijo 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. Slednje 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 zdravilnih 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.

Kadar koli je proizvod namenjen za uporabo pri živalih, ki se lahko uporabljajo za plemo, je treba opraviti študije 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 študije 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 sposobnosti dodatka, da:

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

4.1.2.4 Preskusi za določanje učinka dodatka:

- na številne oportunistične patogene mikroorganizme, ki so prisotni v prebavnem traktu (npr. enterobacteriaceae, enterococci in clostridia),
- na razširjanje ali izločanje tistih mikroorganizmov, ki povzročajo zoonoze, npr. salmonella spp, campylobacter spp.

4.1.2.5 V primerih, kjer aktivna učinkovina kaže protimikrobno delovanje, je treba zagotoviti terenske študije za spremljanje bakterijske rezistence proti dodatku.

4.1.3 Študije o presnovi in ostankih

4.1.3.1 Namen študije je:

- določanje presnovnih poti aktivne 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.

V nekaterih primerih, npr. pri dodatkih, ki so produkt fermentacije, je potrebno študije razširiti tudi na druge snovi, ki se med postopkom fermentacije dodajajo ali kot produkt fermentacije nastajajo. Takšno okoliščino lahko ponazarja toksičnost, ki je pomembno povezana s toksičnostjo aktivnega(ih) sestavnega(ih) dela(ov) dodatka.

4.1.3.2 Farmakokinetika

Ob načrtovanju in eksperimentalni zasnovi študij je treba upoštevati anatomske, fiziološke (starost, tip, spol), zootehnično kategorijo in okoljske posebnosti ciljne populacije živali. Kadar je primerno, je treba upoštevati vpliv črevesne ali vampove mikroflore, enterohepatičnega obtoka ali cektrofije. Režim študije določanja odmerkov mora biti takšen, kakršen je namenjen za uporabo, in če je mogoče, je upravičen tudi večkratnik tega odmerka. Aktivna učinkovina (vključno z označeno snovjo) se mora vmešati v krmo, razen če obstaja dobra utemeljitev, da se to ne stori.

Potrebne so naslednje študije:

- presnovna bilanca in kinetika v plazmi/krvni po enkratnem odmerku za ocenitev stopnje in obsega absorpcije, porazdelitve in izločanja (seč, blato, škrge, žolč, izdihani zrak, mleko ali jajca),
- identifikacija glavnih (> 10%) presnovkov v izločkih; razen če obstaja možnost, da je toksičen presnovek 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.

Študije, omenjene v 4.1.3.1 in 4.1.3.2, naj vključujejo izotopski sledilec ali ustrezne alternativne metode.

4.1.3.3 Študije o ostankih

- identifikacija tistih ostankov (primarna snov, presnovki, produkti razgrajevanja, vezani ostanki⁽¹⁾), ki predstavljajo več kot 10% celotnega ostanka (razen če se izkaže možnost, da je toksičen presnovek prisoten v manjši koncentraciji) v užitnih tkivih in proizvodih (mleko, jajca) pri presnovnem ravnovesju, t.j. po večkratnih odmerkih označevalca; razmerje med ostankom označevalca in celotnimi ostanki,
- študija kinetike ostankov v tkivih (kadar je primerno, vključno z mlekom in jajci) med obdobjem izginjanja po doseženemu stanju dinamičnega ravnovesja in uporabi najvišje ravni predlaganega presnovnega profiliranja, identifikacija ciljnega tkiva⁽²⁾ in ostanka označevalca,
- študija o izginjanju ostanka označevalca iz ciljnih tkiv (če je primerno, vključno z mlekom in jajci) po prenehanju dajanja dodatka, ki sledi večkratnemu dajanju dodatka v skladu s predlaganimi pogoji uporabe in zadostnemu za dosego stanja dinamičnega ravnovesja, z namenom določanja obdobja prenehanja dajanja dodatka na osnovi opredeljene NDKO,

- karenc ne sme trajati manj, kot traja obdobje, ki je potrebno, da koncentracija ostanka označevalca, določenega v ciljnih tkivih, pade pod vrednost NDKO (95% meja zaupanja). Najmanjša zahteva naj vključuje razmaknjene časovne točke, ki so ustrezno izbrane glede na fazo odvajanja aktivne učinkovine in njenih metabolitov, ter najmanj štiri živali na točko, odvisno od vrste (velikost, genska odstopanja)⁽³⁾.

4.2 Študije na laboratorijskih živalih

Te študije se morajo izvajati s pomočjo aktivne učinkovine ob uporabi mednarodno priznanih standardnih metod testiranja, kakor jih opisujejo Smernice OECD za metodološke podrobnosti ali Direktiva 67/548/EGS, in v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse (DLP). Dodatne študije so lahko potrebne za določene presnovke, ki jih proizvajajo ciljne živalske vrste, če ti ne nastajajo v zadostni meri v testnih laboratorijskih vrstah. Kjer obstajajo podatki za ljudi, je treba pri odločanju, katere dodatne študije je še treba opraviti, upoštevati tudi to.

4.2.1 Akutna toksičnost

Študije akutne oralne toksičnosti je treba izvajati na najmanj dveh sesalskih vrstah. Če je primerno, se lahko ena laboratorijska vrsta nadomesti s ciljno živalsko vrsto. Identifikacija točnega LD50 (smrtnega odmerka – SO50, op.p.) ni potrebna; običajno zadostuje približno ovrednotenje najmanjšega smrtnega odmerka. Za zmanjšanje števila in trpljenja preskusnih živali naj največji odmerek ne presega 2000 mg/kg telesne teže, priporočajo se alternativne metode (testiranje mejne vrednosti, metode stalnega odmerka, metoda razreda akutne toksičnosti).

Tveganja delavcev naj se ocenijo s pomočjo serij študij ob uporabi proizvoda (aktivna učinkovina in nosilna snov v obliki, v kateri bo na voljo za tržne namene). Opraviti je treba študije o draženju kože, in če le-te pokažejo pozitivne rezultate, je treba oceniti draženje sluznice mukoze (npr. očesne). Oceniti je treba tudi alergenski potencial – potencial za občutljivost kože. Študije o akutni zastrupitvi z vdihavanjem naj se izvajajo, če se pričakuje, da bo izdelek tvoril prah ali pršec, ki ga je moč dihati.

4.2.2 Študije o genotoksičnosti, vključno z mutagenostjo

Za identifikacijo aktivnih učinkovin in, če je primerno, njihovih presnovkov ter produktov razgrajevanja z mutagenimi in genotoksičnimi lastnostmi, je treba opraviti izbrano kombinacijo najmanj treh različnih testov za genotoksičnost. Sklop testiranja naj običajno zajema teste na prokariotskih in evkariotskih sistemih, vključno s sistemi testiranja in vitro ter in vivo na sesalcih. Če je primerno, naj se testi izvajajo z ali brez aktivacije presnove pri sesalcih.

Podajo naj se razlogi za izbor preizkusov 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 preizkusih, odvisno od rezultatov preizkusov in upoštevanja celotnega profila toksičnosti snovi, kakor tudi namena uporabe. Preizkusi se morajo izvajati v skladu z uveljavljenimi in sproti validiranimi postopki. Kadar se preizkus izvaja na kostnem mozgu, je v primeru negativnega rezultata potreben dokaz o izpostavljenosti celic testirani snovi.

⁽¹⁾ Vezani ostanki so frakcija ostanka v tkivih, ki je ni mogoče izločiti z uporabo fizikalno-kemičnih ali bioloških sredstev. So posledica iz kovalentne vezave presnovka snovi s celičnimi makromolekulami.

⁽²⁾ Ciljno tkivo je užitno tkivo izbrano za nadzor celotnega ostanka v ciljni živalski vrsti.

⁽³⁾ Za določitev karence se uporablja spodaj navedeno minimalno število zdravih živali, ki se vzorčijo pri vsakem klanju ali časovni točki:

- krave molznice, osem, vključno z živalmi pri drugem ali nadaljnem dojenju (štiri živali v zgodnjem obdobju največje mlečnosti in štiri živali v obdobju najmanjše mlečnosti)
- druge velike živali, štiri na čas vzorčenja
- perutnina, šest na čas vzorčenja
- kokoši nesnice, deset na časovno točko
- ribe, deset na čas vzorčenja.

4.2.3 Študije subkronične (90-dnevne) oralne toksičnosti

Preizkusi morajo trajati najmanj 90 dni. Za dodatke, ki so namenjeni za krmljenje živali namenjenih za proizvodnjo živil živalskega izvora, naj se študije izvajajo na dveh živalskih vrstah, od katerih naj ena ne sodi med glodalce, ki so morda ciljna vrsta živali. Za dodatke, ki so namenjeni za krmo živali, ki se ne redijo za človeško prehrano, zadostujejo študije na ciljnih živalskih vrstah: za ugotavljanje odziva na odmere se mora aktivna učinkovina, razen kontrolni skupini, dajati oralno na vsaj treh ravneh.

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

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

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

Študije o karcinogenosti niso nujno potrebne, če aktivna učinkovina in njeni presnovki:

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

4.2.5 Študija o toksičnosti za reprodukcijo, vključno s teratogenostjo

4.2.5.1 Študija o toksičnosti za reprodukcijo, ki zajema dve generaciji

– Študije 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 F2 generacije.

– Vse pomembne podatke o plodnosti, brejosti, kotenju, materinskem obnašanju, sesanju, rasti in razvoju potomcev F1 generacije od oploditve do zrelosti ter podatke o razvoju potomcev F2 generacije do odstavitve je treba skrbno opazovati in o njih poročati.

4.2.5.2 Študija o teratogenosti

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

4.2.6 Študije o presnovi in razporeditvi

Izvajati se morajo študije o absorpciji, porazporeditvi v telesnih tekočinah in tkivih, poti izločanja. Presnovna študija, ki vključuje tudi presnovno bilanco in identifikacijo glavnih presnovkov v seču in blatu, naj se izvaja na živalih obeh spolov in enake linije, kakor tiste, na katerih se izvajajo toksikološke študije. Enkratni odmerek označene molekule (glej 4.1.3) naj se daje v stanju stalnega ravnovesja, dosežnega z uporabo neoznačene zmesi v odmerku podobnem najvišji predlagani ravni za uporabo na ciljni živali.

4.2.7 Biorazpoložljivost ostankov

Za ocenjevanje tveganja za potrošnike, povezanega z nekaterimi ostanki, vsebovanimi v proizvodih živalskega izvora, t.j. vezanimi ostanki, se lahko v oceno zajame tudi dodaten varnostni faktor, ki temelji na določitvi njihove biorazpoložljivosti na ustreznih laboratorijskih živalih in priznanih metod.

4.2.8 Druge posebne toksikološke in farmakološke študije

Če obstaja kakršen koli razlog za skrb, naj se opravijo nadaljnje študije, ki zagotavljajo dodatne informacije, koristne za ocenjevanje varnosti aktivne učinkovine in njenih ostankov.

4.2.9 Določanje koncentracije brez opaznih učinkov (KBOU)

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

Vendarle naj se KBOU, ki bo uporabljena za izračun DODV, izbere na osnovi toksikoloških ali farmakoloških učinkov, kot je to primerno. Za nekatere, npr. antibakterijske dodatke se DODV lahko bolje ovrednoti na osnovi učinkov na človeško črevesno mikrofloro. V odsotnosti mednarodno priznanih in potrjenih metod za opisovanje črevesne flore so lahko bolj ustrezni učinki na izbrane in občutljive bakterijske seve v človeškem črevesju.

4.3 Ovrednotenje varnosti za potrošnika

4.3.1 Predlog za dopustni dnevni vnos (DODV) dodatka

Kjer je primerno, naj se DODV predlaga.

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

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

- narave biološkega učinka uporabljenega za identifikacijo KBOU,
- pomembnosti tega učinka za človeka in njegova reverzibilnost,
- obsega in kakovosti podatkov uporabljenih za identifikacijo KBOU,
- kakršnih koli spoznanj o učinku(ih) sestavin ostanka.

Pri izračunavanju DODV se običajno uporablja varnostni faktor najmanj 100 (t.j. 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 aktivni učinkovini dosegljivi za ljudi, je lahko sprejemljiv nižji varnostni faktor.

4.3.2 Predlog za najvišje dovoljene koncentracije ostanka (NDKO) dodatka

Pri izračunavanju NDKO se predvideva, da je vnos proizvodov iz užitnih tkiv, mleka in jajc edini mogoči vir človekove izpostavljenosti. Če ni tako, je treba upoštevati možnost vnosa preko drugih virov.

Številne od teh snovi se uporabljajo kot dodatki h krmi in za druge namene uporabe. V takšnih primerih se pričakuje, da bodo izračuni stopenj NDKO enaki. So lahko tudi primeri, kjer se na podlagi natančnih znanstvenih premislekov izračunavajo stopnje NDKO za vsako uporabo posebej: ko način vnosa, količina odmerka, pogostost dajanja odmerka ter trajanje dajanja odmerkov dovolj odstopajo od tistih, ki ustrezajo za uporabo kot krmnih dodatkih, 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 NDKO.

Za opredelitev NDKO je treba določiti kemijsko naravo zdravilu podobne snovi, namenjene za podroben opis ravni ostanka v tkivu. Strokovni izraz za to je ostanek označevalca. Ta sestavina ostanka ni nujno toksikološko relevanten ostanek, vendar mora biti izbrana kot ustrezní kazalec za

predstavitev celotnega pomembnega ostanka. Razmerja med ostankom označevalca in celotnimi ostanki v povezavi z DODV (t.j. razmerje ostanek označevalca/celotni radioaktivni ostanki, ostanek označevalca/vsi biološko aktivni ostanki) naj se ovrednotijo na vseh časovnih točkah v obdobju izvajanja študij o izginjanju. To razmerje mora biti znano zlasti na časovni točki, ki je sprejeta za določitev NDKO. Prav tako mora biti za zagotovitev skladnosti z NDKO za ta ostanek označevalca na voljo ustrezna analitska metoda.

Za ovrednotenje stopenj NDKO (izraženih v g/kg ostanaka označevalca na kg užitnega svežega tkiva ali proizvoda) na osnovi DODV naj se uporabijo naslednje vrednosti za dnevno zauživanje hrane 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	1500 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 ravni NDKO v različnih tkivih morajo odražati kinetiko izginjanja ostankov v tistih tkivih živali, ki so namenjene za uporabo. Potrebna je analitska metoda z mejo določanja pod NDKO (glej oddelek II točko 2.5.3).

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

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

Pri nekaterih dodatkih so lahko ostanki v mleku, jajcih ali mesu nižji od stopnje NDKO, ki pa lahko vseeno vplivajo na kakovost hrane, zlasti v postopkih predelovanja, kot je, denimo, uporaba mleka pri izdelovanju sira. Pri takšnih dodatkih je poleg ovrednotenja stopenj NDKO morda primereno upoštevati tudi "najvišji ostanek združljiv s predelovanjem (prehrambnih izdelkov)".

NDKO v nekaterih okoliščinah ni potrebna, kot so:

- odsotnost biološko razpoložljivih ostankov in škodljivih učinkov na človeška prebavila vključno z mikrofloro prebavil,
- popolna razgradnja na hranila ali neškodljive snovi pri ciljnih vrstah,
- DODV "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⁾, NDKO običajno ni potrebna, če je ostanek označevalca prvenstveno v osnovni obliki in predstavlja zgolj zanemarljivo frakcijo DODV dodatka za živila.

⁽¹⁾ Predlagani izračun: [500 g mesa (od tega 300 g mišic, 100 g jeter, 50 g ledvic, 50 g maščob) ali 500 g perutnine (od tega 300 g mišic, 100 g jeter, 10 g ledvic, 90 g maščob) ali 300 g rib] + 1500 g mleka + 100 g jajc

⁽²⁾ V skladu z direktivo Sveta 89/107/EEC z 21. decembra 1988 o približevanju zakonodaje držav članic glede dodatkov za živila za uporabo kot živila namenjena za humano prehrano (OJ L 40, 11.2.1989, s. 27)

4.3.3 Predlog karence za dodatek

Karenca bo določena na podlagi stopenj NDKO. Karenca zajema obdobje po prenehanju dajanja predlagane formulacije dodatka, ki je potrebno za omogočanje padca ravni ostankov pod stopnjami NDKO (95% meje zaupanja).

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

4.4 Ocena varnosti delavcev pri rokovanju z dodatki

Delavci so dodatku izpostavljeni med proizvodnjo ali rokovanjem ali uporabo večinoma z vdihavanjem ali preko stika s kožo, npr. kmetijski delavci so običajno izpostavljeni dodatku med rokovanjem z ali mešanjem dodatka. Zagotovijo naj se dodatne informacije o načinu kako naj se ravna s snovmi. Vključi naj se tudi ocena tveganja za delavce.

Pri ovrednotenju tveganja za delavce pri izpostavljenosti dodatku samemu preko 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 ali lahko preidejo v suho prašasto obliko, ter krmni dodatki, ki lahko imajo alergeni 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 zdravje delavcev. Kjer je potrebno, naj ti dokazi vključujejo: inhalacijske teste na laboratorijskih živalih, objavljene epidemiološke podatke in/ali podatke predlagateljev o njihovem proizvodnem obratu in/ali testih na dražljivost ter preobčutljivost dihalnega sistema.

4.4.1.2 Učinki na oči in kožo

Kjer so dosegljivi, naj se na podlagi znanih primerov v tej zvezi zagotovijo neposredni dokazi o odsotnosti draženja in/ali povzročanja preobčutljivosti. Ti dokazi naj se z uporabo ustreznega dodatka dopolnijo z ugotovitvami iz validiranih testov o draženju kože in oči na živalih ter testov na možno preobčutljivost.

4.4.1.3 Sistemska toksičnost

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

4.4.2 Ocena izpostavljenosti

Zagotoviti je treba podatke, kako lahko uporaba dodatka privede do izpostavljenosti preko vseh poti – z vdihavanjem, skozi kožo ali z zaužitjem. Ti podatki naj, kjer so dosegljivi, vključujejo količinsko oceno, kot je na primer tipična koncentracija v zraku, izpostavljenost preko kože ali z zaužitjem. Kjer količinski podatki niso dosegljivi, naj se podajo zadostne informacije, da se na njihovi podlagi izvede ustrezna ocena izpostavljenosti.

4.4.3 Ukrepi za kontroliranje izpostavljenosti

Ob ukrepanju za kontroliranje izpostavljenosti, primernemu okoliščinam, naj se z uporabo podatkov 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 varnostni ukrepi za kontroliranje ali odpravo izpostavljenosti. Prednostne rešitve so reformulaci-

ja proizvoda ali sprememba proizvodnih postopkov, uporaba in/ali odstranitev dodatka. Takoj ko so vsi kontrolni ukrepi vzpostavljeni, naj se uporaba osebnih zaščitnih sredstev obravnava zgolj kot zadnji ukrep za zaščito pred kakršnimi koli preostalimi tveganji.

4.5 Ocena okoljevarstvenega tveganja

Pomembno je upoštevati učinek krmnih dodatkov na okolje, saj je dajanje dodatkov tipično dolgoročno (celó doživiljsko), vključene so lahko večje skupine živali, mnogi dodatki pa se zaradi slabe absorpcije v precejšnji meri 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 krmnih dodatka na okolje je priporočljiva postopna obravnava (glej Drevo odločanja), s katero se lahko v prvi fazi dodatki, za katere ni potrebno nadaljnje testiranje, jasno identificirajo. Za ostale dodatke je potrebna druga stopnja raziskav (stopnja IIA), da se zagotovijo dodatne informacije o eventualno potrebnih nadaljnjih raziskavah (stopnja IIB). Potrebne raziskave se naj izvajajo v skladu z Direktivo Sveta 67/548/EGS.

4.5.1 Stopnja ocenjevanja I

Namen prve stopnje ocenjevanja je, da na osnovi že obstoječih podatkov ugotovimo ali dodatek oziroma njegovi metaboliti znatno vplivajo na okolje ali ne.

Izvetje iz stopnje ocenjevanja II je možno po enem od dveh kriterijev:

(a) Kemijska narava in biološki učinek dodatka ter njegove uporabe kaže, da bo vpliv zanemarljiv; t.j. kadar je/so dodatek in/ali njegov(i) glavni (več kot 20% celotnih ostankov v izločkih) metabolit(i):

- fiziološke/naravne snovi (npr. vitamin ali mineral), ki ne bodo vplivale na njihovo koncentracijo v okolju, razen če obstaja očiten razlog za skrb (npr. baker)

- dodatki, ki so namenjeni za hišne živali (razen konjev).

(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), raztresenega 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) (v primeru, 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.

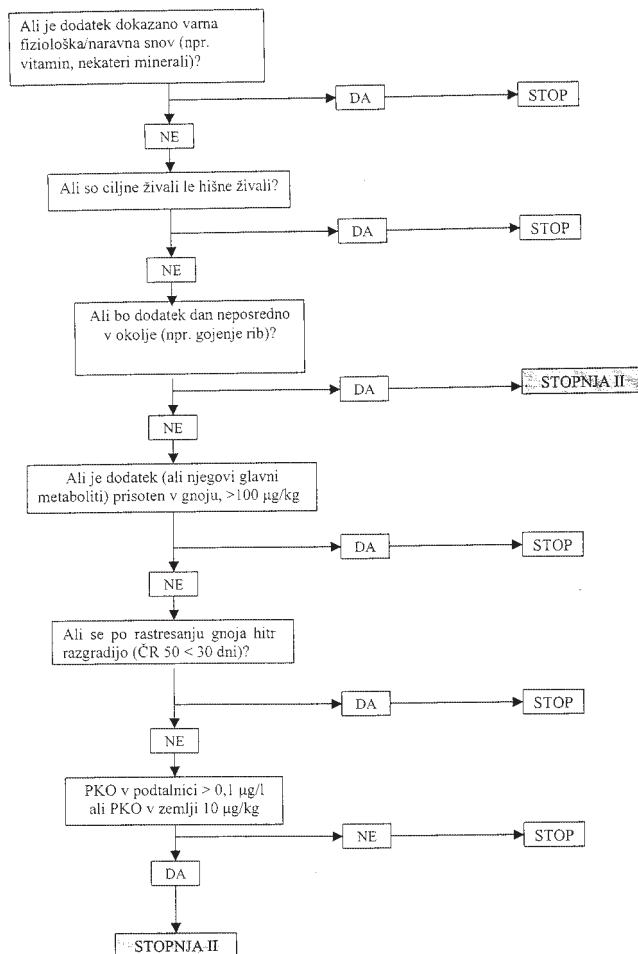
Največja PKO za vodo lahko izvira bodisi iz neposrednega vnosa krme ali izločkov, ki vsebujejo dodatek in njegove metabolite, v vodne vire, bodisi iz izcejanja snovi v izločkih ali tleh v podtalnico. Če je za PKO za kontaminacijo vodnih zajetij ali podtalnice podana zanesljiva ocena, ki kaže manj kot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

Stopnja ocenjevanja II je običajno potrebna, če predlagatelj ne more dokazati, da sodi predlagani dodatek v katero koli od navedenih izjem, ali kadar se dodatek neposredno izpušča v okolje (npr. v ribogojstvu).

NEVARNOST KRMNIH DODATKOV ZA OKOLJE Drevo odločanja – stopnja I

NEVARNOST KRMNIH DODATKOV ZA OKOLJE

Drevo odločanja – stopnja I



4.5.2 Ocenjevanje na stopnji II

Ocenjevanje na stopnji II sestoji iz dveh delov: stopnje IIA in stopnje 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 kot potencialno pomembno, če npr. K_{ow} (porazdelitveni koeficient) znaša < 3. Če takšna mejna varnost ne more biti vzpostavljena, so v osnovi potrebne ustrezne raziskave na stopnji IIB.

4.5.2.1 Stopnja IIA

Namen ocenjevanja na stopnji IIA je identificirati tveganje za okolje s pomočjo:

- natančnejši izračun stopnje/stopenj PKO,
- določitve razmerja med izpostavljenostjo, ravnmi dodatka in/ali glavnih metabolitov ter kratkoročnimi učinki na ustrezne nadomestne živalske in rastlinske vrste za obravnavano(a) okolje(a),
- uporabe teh izsledkov za določanje stopnje/stopenj predvidene(ih) koncentracij(e) brez učinka (PKBU).

Za opredeljevanje tveganja se priporoča naslednji postopek:

(a) če ni bil dovršen na stopnji 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, preden se ga uporabi za gnojenje,

– adsorpcije/desorpcije dodatka in njegovih metabolitov v tleh, obstojnosti ostankov v tleh (CR_{50} in CR_{90}); sedimentih v primeru ribogojstva;

– drugih dejavnikov, kot so fotoliza, hidroliza, izhlapevanje, razgrajevanje v tleh ali sistemih vodnih usedlin, razredčitve zaradi oranja itn.

Pri najvišji stopnji PKO, doseženi na podlagi teh izračunov za vsako obravnavano okolje, se naj raven ocenjevanja tveganja vrši na stopnji IIA.

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

(b) Nadalje je treba določiti ravni, ki povzročajo resne kratkoročne negativne učinke za prehranjevalne sisteme v obravnavanih okoljih (tla, voda). Ti testi naj se izvajajo v skladu s smernicami OECD¹ ali podobnimi dobro vpeljanimi smernicami. Ustrezni testi za kopensko okolje so: toksičnost za deževnike (50% smrtna koncentracija, vrednost SK_{50}), fitotoksičnost (50% učinkovite koncentracije, vrednost UK_{50}) za kopne rastline, učinki na mikroorganizme v prsti (npr. UK_{50} za učinke na metanogenezo in vezavo dušika). Za vodno okolje so ustrezne: ribe (96-urna raziskava SK_{50}); vodne bolhe 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 (t.j. rezultat v najbolj občutljivih vrstah) za negativni učinek v zgoraj navedenih testih na toksičnost za okolje in se deli z varnostnim faktorjem, ki znaša najmanj 100, odvisno od indikatorja in števila uporabljenih testnih vrst.

(d) Primerjata naj se izračunani vrednosti PKO in PKBU. Sprejemljivo razmerje med njima je odvisno od narave rezultata testa, uporabljenega za opredelitev PKBU. Običajno se giblje med 1 in 0,1. Če so ugotovljena znatno nižja razmerja od teh, nadaljnji testi najverjetneje ne bodo potrebni, razen če je pričakovano kopičenje v organizmih. Nasprotno zahtevajo višja razmerja nekaj testiranj na stopnji IIB.

4.5.2.2 Stopnja IIB (podrobnejše toksikološke raziskave)

Za dodatke, pri katerih po ocenjevanju na stopnji IIA ostaja dvom glede njihovega vpliva na okolje, so potrebne podrobnejše raziskave o učinkih na biološke vrste v okolju(ih), za katere raziskave na stopnji IIA kažejo, da utegnejo zbujaati skrb. V takšni situaciji so potrebni nadaljnji testi, da se določijo kronični in bolj svojstveni učinki na primerno živalsko, rastlinsko ali mikrobovno vrsto. Možno je, da je bila vrednost PKO pri ocenjevanju na stopnji 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. Izбира tovrstnih testov mora biti skrbna, da se zagotovi njihova ustreznost situaciji, v kateri je/so lahko dodatek(ki) in/ali njegovi metaboliti izpuščen(i) v ali raztresen(i) po okolju.

Ocena vpliva na kopensko okolje lahko zajema:

– subletalne raziskave učinkov na deževnike, nadaljnje raziskave vpliva na mikrofloro v tleh, fitotoksikološke teste na vrsti ekonomsko pomembnih rastlinskih vrstah, raziskave na pašniških nevretenčarjih, vključno z insekti in divjimi pticami,

– NB: 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 najbolj občutljivejših vodnih organizmih, identificiranih na stopnji ocenjevanja IIA, npr.: test na ribah v zgodnji življenjski fazi, test reproduktivnosti pri *Daphnii*, 72-urni test na algah in raziskava o kopičenju v organizmih,

– zajema, tam 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 dodatka

5.1 Identiteta 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 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 moč vsako jasno opredeliti, je treba glavne učinkovine opisati ločeno in podati 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 – Chemical Abstracts Service).

5.2.2 Strukturna formula, molekulska formula in molekulska masa. Kakovostna in količinska sestava glavnih sestavin, mikrobní izvor (naziv in mesto zbiranja kultur, kjer se sev hrani), če je aktivna učinkovina produkt fermentacije.

5.2.3 Čistost

Kakovostna in količinska sestava aktivnih učinkovin in navzočnost spremljajočih nečistoč 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 $^{\circ}NDKO$, možne izomere in druge ustrezne fizikalne lastnosti.

5.3 Fizikalno-kemijske, tehnološke in biološke lastnosti dodatka

5.3.1 Stabilnost dodatka pri izpostavljenosti okoljskim pogojem, kot 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 produkti 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, kot so porazdelitev delcev pod ustreznimi pogoji z namenom pridobivanja in ohranjanja homogenosti v premiksih in krmi, protiprašnih in antistatičnih lastnosti, porazdelitev v tekočinah.

5.4 Kontrolne metode

5.4.1 Opis metod, ki se uporabljajo za določanje kriterijev 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 kvalitativnih in kvantitativnih analitskih metod za določanje ostanka označevalca učinkovine v ciljnih tkivih in živalskih proizvodih.

5.4.3 Če so omenjene metode že objavljene v literaturi, lahko zadostujejo navedbe virov in podajo 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 kokciostatike in druge zdravilne snovi (npr. morbidnost, smrtnost, število oocist in stopnja poškodb).

5.5.2 Za zootehnične dodatke, razen tistih iz 5.5.1, podrobni podatki o vplivih na zaživanje krme, telesno maso, izkoriščanje krme, kakovost proizvoda ter donos in kakršen koli drug parameter v dobrobit živali, okolja, proizvajalca ali potrošnika.

5.5.3 Za tehnološke dodatke, pomembni tehnološki učinki.

5.5.4 Kakršni koli škodljivi učinki, kontraindikacije ali opozorila (ciljna žival, potrošnik, okolje), vključno z medsebojnimi biološkimi učinki, s podrobnimi podatki o njihovi upravičenosti. Podrobno naj se navedejo kakršne koli DODV ali NDKO, določene za druge uporabe aktivne učinkovine.

5.6 Podrobni podatki o količini in kakovosti ostankov v ciljnih tkivih, če sploh so, najdenih v proizvodih živalskega izvora po predpisani uporabi dodatka

5.7 Po potrebi naj se navedejo DODV, ugotovljene NDKO in karence

5.8 Druge značilnosti, ki so pomembne za identifikacijo dodatka

5.9 Pogoji uporabe

5.10 Datum

6. Oddelek VI: Identifikacijski zapisnik o dodatku

1. Identiteta dodatka

1.1 Tip dodatka

1.2 Fizikalno stanje

1.3 Kakovostna in količinska sestava

1.4 Analizne metode za dodatek in ostanke

1.5 Številka vpisa v register Skupnosti (številka EU)

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 Najmanjša in največja 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 registracije

6. Proizvajalec

6.1 Naziv

6.2 Naslov

6.3 Številka dovoljenja dodatka za promet ali številka registracije podjetja ali posrednika

7. Datum

7. Oddelek VII: Podaljšanje veljavnosti dovoljenja za promet z dodatki vezanimi na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet

1. Splošno

Dopolnjena dokumentacija s podrobnimi poročili in monografija naj se pripravita v skladu z najnovejšimi smernicami in popolnim seznamom kakršnih koli odstopanj od časa izdaje dovoljenja za njihovo dajanje v promet ali zadnjega podaljšanje le-tega.

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

Prav tako morajo biti zagotovljeni podatki o statusu dovoljenja po svetu in o obsegu prodaje.

2. Identiteta aktivne učinkovine in dodatka

Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da dodatek po svoji sestavi, čistosti ali aktivnosti ni drugačen ali spremenjen glede na dodatek, za katerega je bilo izdano dovoljenje. Poročati je treba o kakršni koli 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 antimikrobnim sredstvom med dolgoročno uporabo v praktičnih pogojih. Zato naj se preizkusi izvajajo, kolikor dolgo je mogoče, v terenskih pogojih na obratih, kjer se dodatek rutinsko uporablja. Kot preizkusni organizmi naj se uporabijo običajne črevesne bakterije, vključeni morajo biti tako ustrezni endogeni in eksogeni ter grampozitivni in gramnegativni organizmi.

Če preizkusi pokažejo spremembo v rezistenci v primerjavi s prvotnimi podatki, je treba rezistenčne bakterije preučiti za navzkrižno rezistenco proti 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 monitoringa.

5. Varnost

Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da ostaja dodatek v luči trenutnih dognanj in pod odobrenimi pogoji varen za ciljne vrste, potrošnike, osebe, ki prihajajo v stik z dodat-

kom in okolje. Za obdobje, ki sledi izdaji dovoljenja za dajanje dodatka v promet ali zadnjemu podaljšanju dovoljenja, naj se predložijo naslednji dopolnjeni podatki:

- poročila o škodljivih učinkih, vključno z neugodami (predhodno neznani učinki, resni učinki kakršnega koli tipa, naraščajoči pojav znanih učinkov) za ciljane živali, osebe, ki prihajajo v stik z dodatkom in okolje. Poročilo o negativnem učinku naj zajema naravo učinka, število prizadetih posameznikov/organizmov, izid, način uporabe, oceno vzrokov;

- poročila o predhodno neznanih medsebojnih učinkih in navzkrižnih kontaminacijah;

- kjer je primerno, podatki o monitoringu ostankov;

- kakršne koli druge informacije o varnosti dodatka.

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

8. Oddelek VIII: Podatki o novem predlagatelju, ki se sklicuje na prvo dovoljenje za dodatek, vezano na osebo, ki je odgovorna za njihovo dajanje v promet

Ker se da zanašati na ovrednotenje podatkov, dobljenih za prvotno dovoljenje za promet, mora biti dokumentacija, ki je pripravljen v zvezi s prošnjo po členu 9c(3), skladna 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 njegova priprava enaka in pogoji uporabe identični.

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

- Predložena morata biti celotni oddelek II in monografija.

- Zagotovljeni morajo biti podatki, ki kažejo, da so podrobno opisane fizikalne in kemijske značilnosti dodatka bistveno podobne značilnostim uveljavljenega proizvoda.

- Potrjeno mora biti, da od časa izdaje dovoljenja za dajanje dodatka v promet za prvotni dodatek nadaljnja znanstvena dognanja v razpoložljivi literaturi o dodatku niso spremenila prvotne presoje o učinkovitosti.

- Med dolgoročno uporabo aktivne učinkovine v praktičnih pogojih naj se posebna pozornost nameni morebitnemu razvoju rezistence proti antimikrobnim sredstvom. Zato naj se preizkusi izvajajo, kolikor dolgo je mogoče, v terenskih pogojih na obratih, kjer se dodatek rutinsko uporablja. Kot preizkusni organizmi naj se uporabijo običajne črevesne bakterije, vključeni morajo biti tako ustrezni endogeni in eksogeni ter grampozitivni in gramnegativni organizmi.

- Če preizkusi pokažejo spremembo v rezistenci v primerjavi s prvotnimi podatki, je treba rezistenčne bakterije preučiti za navzkrižno rezistenco proti 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.

- Predložijo naj se dokazi, ki potrjujejo, da ostaja dodatek v luči trenutnih dognanj in pod odobrenimi pogoji varen za ciljane vrste, potrošnike, osebe, ki prihajajo v stik z dodatkom in okolje.

- Karenca mora biti v skladu z NDKO.