

32001L0079

2001 10 6

EUROPOS BENDRIJŲ OFICIALUSIS LEIDINYS

L 267/1

KOMISIJOS DIREKTYVA 2001/79/EB**2001 m. rugsėjo 17 d.****iš dalies keičianti Tarybos direktyvą 87/153/EEB, nustatančią gyvūnų mitybos priedų vertinimo rekomendacijas****(tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

atsižvelgdama į Europos Bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdama į 1970 m. lapkričio 23 d. Tarybos direktyvą 70/524/EEB dėl pašarų priedų ⁽¹⁾ su paskutiniais pakeitimais, padarytais Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/46/EB ⁽²⁾, ypač į jos 5 straipsnį,

kadangi:

(1) 1987 m. vasario 16 d. Tarybos direktyva 87/153/EEB, nustatanti gyvūnų mitybos priedų vertinimo rekomendacijas ⁽³⁾, su paskutiniais pakeitimais, padarytais Direktyva 95/11/EB ⁽⁴⁾, turėtų būti iš dalies pakeista atsižvelgiant į naujausias mokslo ir technikos žinias.

(2) Tapo akivaizdu, kad vis labiau plintančios antibiotikams atsparios bakterijos kelia nerimą dėl visuomenės sveikatos. Atsparumas, atsiradęs dėl antibiotikų, naudojamų kaip pašarų priedai, dar labiau didina bendrą atsparumą. Dėl to reikėtų parengti pašarų priedų, kuriuos sudaro ne mikroorganizmai ir fermentai, rekomendacijas ir nustatyti reikalavimą, kad į bylą turi būti įtrauktas antibiotikų selekcijos ir (arba) atsparumo antibiotikams perdavimo rizikos ir bet kokio enteropatogenų išstvermingumo ar paplitimo padidėjimo įvertinimas, siekiant užtikrinti saugų tokių priedų naudojimą. Tuo tikslu taip turi būti nustatyti duomenys, būtini vertinant riziką ir dirbant pagal taikytiną metodiką.

(3) Minėtas rekomendacijas reikėtų papildyti nustatant maisto su priedų likučiais ar jų metabolitais vartojimo keliamos rizikos vartotojams įvertinimo kriterijus. Remiantis likučių tyrimais, turėtų būti nustatytos didžiausios likučių koncentracijos (DLK) vertės ir, jei reikia, išlauka (karencijos laikas).

(4) Pašarų priedų poveikis aplinkai yra svarbus, nes priedai paprastai naudojami ilgą laiką, taigi minėtos rekomendacijos turėtų būti papildytos nustatant rizikos, kad priedai tiesiogiai ar per antrinius iš jų tiesiogiai susidariusius ar gyvūnų išmatose esančius produktus gali turėti žalingą poveikį aplinkai, į kurią jie patenka, įvertinimo kriterijus. Nustatant tokių poveikį, reikėtų taikyti palaipsnį metodą, kai atsižvelgiama į pirmo ir antro etapo tyrimus.

(5) Rekomendacijose turėtų būti pateikta daugiau informacijos apie tai, kaip darbuotojus ir vartotojus gali paveikti priedai. Kad būtų galima imtis atitinkamų priemonių, reikėtų įvertinti tokių poveikį.

(6) Pasitikėjimas bylų kokybiškumu ir objektyvumu būtų didesnis, jeigu į jas būtų įtrauktas nepriklausomo asmens – pripažinto atitinkamos srities specialisto – kritiškas įvertinimas. Dalykai, kurie turi būti įvertinti šioje ataskaitoje, turėtų būti nurodyti rekomendacijose.

(7) Patirtis parodė, kad į rekomendacijas turi būti įtraukti konkretesni veiksmingumo bandymų kriterijai.

⁽¹⁾ OL L 270, 1970 12 14, p. 1.

⁽²⁾ OL L 234, 2001 9 1, p. 55.

⁽³⁾ OL L 64, 1987 3 7, p. 19.

⁽⁴⁾ OL L 106, 1995 5 11, p. 23.

- (8) Tarybos direktyvos 70/524/EEB 9b straipsnio 1 dalyje numatoma, kad tos direktyvos 2 straipsnio aaa dalyje nurodytiems priedams leidimas iš pradžių bus išduotas 10 metų, po to tą leidimą turintis asmuo gali prašyti jį pratęsti dar 10 metų. Būtina nustatyti rekomendacijas, nurodančias, kokia informacija turi būti įtraukta į tokį prašymą pratęsti leidimo galiojimo laiką ir kartu su juo pateikiamą bylą.
- (9) Tarybos direktyvos 70/524/EEB 9c straipsnio 3 dalyje numatoma, kad praėjus 10 metų po to, kai pirmą kartą buvo išduotas leidimas naudoti medžiagą, viso ar dalies duomenų įvertinimo išvadomis ir informacija, esančia byloje, kuri buvo pateikta pirmą kartą prašant leidimo, gali naudotis asmenys, siekiantys gauti leidimą pateikti tą medžiagą į apyvartą. Dėl to būtina nustatyti rekomendacijas, nurodančias, kokia informacija turi būti įtraukta į tokį prašymą ir kartu su juo pateikiamą bylą.
- (10) Turėtų būti atsižvelgta į mokslo ir technikos žinias.
- (11) Aiškumo sumetimais rekomendacijas reikia suskirstyti į tas, kurios taikomos pašarų priedams, išskyrus mikroorganizmus ir fermentus, ir tas, kurios taikomos tik mikroorganizmams ir fermentams.
- (12) Šios rekomendacijos sudarytos remiantis Gyvūnų mitybos mokslinio komiteto ataskaita apie gyvūnų mitybos priedų vertinimo principų persvarstymą (priimta 1999 m. spalio 22 d.).
- (13) Šioje direktyvoje numatytos priemonės atitinka Maisto produktų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

1 straipsnis

Direktyvos 87/153/EEB priedas iš dalies keičiamas taip:

Po jo antrašte įterpiamas šios direktyvos priede pateiktas tekstas.

2 straipsnis

Valstybės narės priima įstatymus ir kitus teisės aktus, kurie, įsigalioję ne vėliau kaip iki 2002 m. sausio 1 d., įgyvendina šią direktyvą.

Valstybės narės, tvirtindamos šias priemones, daro jose nuorodą į šią direktyvą arba tokia nuoroda daroma jas oficialiai skelbiant. Nuorodos darymo tvarką nustato valstybės narės.

3 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtą dieną po jos paskelbimo *Europos Bendrijų oficialiajame leidinyje*.

4 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2001 m. rugsėjo 17 d.

Komisijos vardu

David BYRNE

Komisijos narys

PRIEDAS

I DALIS

PRIEDAI, IŠSKYRUS MIKROORGANIZMUS IR FERMENTUS

BENDROJI DALIS

Šis dokumentas yra rekomendacija, kuria reikėtų vadovautis rengiant bylas apie medžiagas ir preparatus, kai ketinama prašyti leidimo naudoti juos kaip pašarų priedus arba kita paskirtimi naudoti priedus, kuriems jau išduotas leidimas. Šioje rekomendacijoje „priedas“ – tai veikliosios, chemiškai apibrėžtos medžiagos arba veikliųjų medžiagų turintys preparatai tokiu pavidalu, kuriuo jie bus įmaišyti į premiksus ir pašarus. Remiantis bylomis turi būti galima įvertinti priedus atsižvelgiant į dabartinės žinias ir užtikrinti, kad jie atitiktų Tarybos direktyvos 70/524/EEB 3a straipsnio nuostatas ir esminius principus, pagal kuriuos išduodami leidimai juos naudoti.

Jeigu byloje aprašomas priedas, susidedantis iš genetiškai modifikuotų organizmų arba kuriame jų yra, kaip tai apibrėžta Tarybos direktyvos 2001/18/EB ⁽¹⁾ 2 straipsnio 1 ir 2 dalyse, byloje be šioje rekomendacijoje nurodytos informacijos taip pat turi būti papildomos informacijos, nurodytos Direktyvos 70/524/EEB 7a straipsnio 1 dalyje.

Bylose turėtų būti išsamios visų atliktų tyrimų ataskaitos, pateiktos ir sunumeruotos šioje rekomendacijoje siūloma tvarka. Jose turi būti nuorodos į visus paskelbtus mokslo duomenis, susijusius su priedų vertinimu, bei tų duomenų nuorašai. Turi būti parengtas elektroninis bylos variantas. Tyrimais siekiama įrodyti, kad priedų naudojimas yra saugus:

- a) tikslinėms gyvūnų rūšims, kai į pašarus įmaišoma siūlomas tų priedų kiekis;
- b) asmenims, kurie tvarko grynus arba į premiksus ar pašarus įmaišytus priedus ir kuriuos tie priedai gali paveikti per kvėpavimo takus patekdami į gleives, akis ar per odą;
- c) vartotojams, vartojantiems maisto produktus, paruoštus iš pašarais su priedais šertų gyvūnų, kai tuose maisto produktuose gali būti priedų likučių arba jų metabolitų; tai bus visuotinai užtikrinama nustatant didžiausias likučių koncentracijas (DLK) ir išlauką;
- d) gyvūnams ir žmonėms dėl mikrobams atsparių genų selekcijos ir paplitimo;
- e) aplinkai nei dėl paties priedo, nei dėl iš jo tiesiogiai susidariusių ir (arba) gyvūnų išmatose esančių antrinių produktų.

Bendra tvarka turi būti pateikiama priedo identifikavimo, naudojimo sąlygų, fizinių ir cheminių savybių, nustatymo metodų ir veiksmingumo, taip pat to, kas su juo atsitinka vykstant medžiagų apykaitos procesui bei jo likučių, fiziologinio ir toksinio poveikio tikslinėms gyvūnų rūšims tyrimų medžiaga. Jeigu priedas skirtas gyvūnų, priklausančių nurodytoms rūšims, kategorijai, veiksmingumo ir likučių tyrimai turi būti atlikti su šios tikslinės kategorijos gyvūnais. Tyrimai, kuriuos reikia atlikti vertinant riziką žmonių sveikatai ir aplinkai, iš esmės priklauso nuo priedo pobūdžio ir nuo jo naudojimo aplinkybių. Šiuo atžvilgiu nėra jokių griežtų taisyklių. Prireikus bus prašoma pateikti papildomos informacijos. Jeigu byloje nepateikiama kokios nors šioje rekomendacijoje prašomos informacijos, tai reikia motyvuoti. Mutageniškumo, kancerogeniškumo ir reprodukcinio toksiškumo tyrimų galima neatlikti tik tuo atveju, jeigu atsižvelgiant į cheminę sudėtį, praktinę patirtį ar kitas priežastis galima pagrįstai teigti, kad minėtieji padariniai negalimi.

Tyrimai turi būti atliekami ir apie juos turi būti pranešama laikantis tinkamų kokybės standartų (t. y. geros laboratorinės praktikos (GLP) pagal 1986 m. gruodžio 18 d. Tarybos direktyvą 87/18/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo ⁽²⁾).

⁽¹⁾ OL L 106, 2001 4 17, p. 1.

⁽²⁾ OL L 15, 1987 1 17, p. 29.

Turi būti pateikiamos specialistų parengtos kokybės, veiksmingumo ir saugumo ataskaitos. Jas rengiantys asmenys, kurie turėtų būti tinkamos kvalifikacijos ir pripažinti atitinkamos srities specialistais, jie neturėtų būti asmeniškai dalyvavę atliekant bandymus, kurių rezultatai įtraukiami į ataskaitas. Ataskaitose turi būti kritiškai įvertinti pareiškėjo pateikti dokumentai; nepakanka pateikti tik faktų santrauką.

Fizinės ir cheminės, toksikologinės ir ekologinio toksiškumo savybės turi būti nustatomos taikant metodus, nustatytus 1967 m. birželio 27 d. Tarybos direktyvoje 67/548/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su pavojingų medžiagų klasifikavimu, pakavimu ir ženklinimu etiketėmis, suderinimo ⁽¹⁾, su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 2000/33/EB ⁽²⁾, arba atnaujintus metodus, pripažintus tarptautinių mokslinių įstaigų. Taikant kitus metodus, jų taikymas turi būti pagrįstas.

Kiekvienoje byloje turi būti atitinkama santrauka, pasiūlymas dėl dokumento priedo ir gali būti referatas. Bylos, kuriose aprašomi antibiotikai, koccidiostatai ir kitos vaistinės bei augimą skatinančios medžiagos, turi būti pateikiamos referatu, parengtu pagal V skirsnyje nustatytą pavyzdį, pagal kurį priedą būtų galima identifikuoti ir apibūdinti pagal Direktyvos 70/524/EEB 9n straipsnį 1 dalį. Visi priedai turi būti ženklinami identifikavimo užrašu, atitinkančiu VI skirsnyje nustatytą pavyzdį.

Priedams, kurie skirti tik naminių gyvūnėlių ėdalui, ne visada būtina taikyti plačią lėtinio toksiškumo, mutageniškumo, reprodukcinio toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų programą, kurią būtina taikyti galvijų, iš kurių gaminami žmogaus vartojimui skirti produktai, pašarų priedams. Nereikalaujama atlikti likučių naminių gyvūnėlių organizmuose tyrimų.

Tirti tai, kas nutinka priedui, kai vyksta maistui naudojamų gyvūnų ir laboratorinių gyvūnų, su kuriais atliekami toksiškumo bandymai, medžiagų apykaitos procesas, reikia tuo tikslu, kad:

- a) būtų atitinkamų duomenų apie galinčių vartotojų paveikti pirminių priedų ir visų metabolitų, susidariusių tikslinių rūšių gyvūnuose, toksiškumą. Tuo tikslu svarbu palyginti, kas nutinka priedui, kai vyksta tikslinių gyvūnų ir laboratorinių gyvūnų, su kuriais atliekami toksiškumo bandymai, medžiagų apykaitos procesas;
- b) būtų galima identifikuoti ir kiekybiškai nustatyti atitinkamus likučių žymeklius, kurie turi būti naudojami nustatant likučių žymeklių DLK, ir gatavam produktui taikytiną išlauką.

⁽¹⁾ OL L 196, 1967 8 16, p. 1.

⁽²⁾ OL L 136, 2000 6 8, p. 90.

TURINYS

1.	I skirsnis: Bylos duomenų santrauka	434
2.	II skirsnis: Priedo identifikavimas ir apibūdinimas bei jo naudojimo sąlygos; kontrolės metodai	434
2.1.	Priedo identiškumas	434
2.2.	Veikliųjų medžiagų apibūdinimas	434
2.3.	Priedo apibūdinimas: fizinės ir cheminės bei technologinės savybės	434
2.4.	Priedo naudojimo sąlygos	435
2.5.	Kontrolės metodai	435
3.	III skirsnis: Priedo veiksmingumo tyrimai	436
3.1.	Poveikio pašarams tyrimai	436
3.2.	Poveikio gyvūnams tyrimai	436
3.3.	Gyvūninės kilmės produktų kokybės tyrimai	437
3.4.	Poveikio gyvūnų išmatų savybėms tyrimai	438
4.	IV skirsnis: Saugaus priedo naudojimo tyrimai	438
4.1.	Tikslinės rūšies gyvūnų tyrimai	439
4.2.	Laboratorinių gyvūnų tyrimai	441
4.3.	Rizikos žmonėms, vartojantiems gyvūninę produkciją, įvertinimas	443
4.4.	Darbuotojų saugos įvertinimas	445
4.5.	Rizikos aplinkai vertinimas	446
5.	V skirsnis: Referatas ir jo turinys	449
5.1.	Priedo nustatymas	449
5.2.	Veikliųjų medžiagų apibūdinimas	449
5.3.	Fizinės ir cheminės bei technologinės priedo savybės	450
5.4.	Kontrolės metodai	450
5.5.	Biologinės priedo savybės	450
5.6.	Kokybiniai ir kiekybiniai duomenys apie likučius tiksliniuose audiniuose, jeigu tų likučių randama gyvūninės kilmės produktuose po numatomo priedo vartojimo.	450
5.7.	Prireikūs, turėtų būti pateikta RPN, nustatytosios DLK ir išlauka.	450
5.8.	Kitos priedui nustatyti tinkamos charakteristikos.	451
5.9.	Naudojimo sąlygos.	451
5.10.	Data.	451
6.	VI skirsnis: Identifikavimo lapo forma	451
7.	VII skirsnis: Leidimo priedams, kuriems leidimo išdavimas susijęs su asmeniu, atsakingu už jų išleidimą į rinką, pratęsimas	452
8.	VIII skirsnis: Naujas pareiškėjas, kuris remiasi pirmuoju priedo leidimu, kurio išdavimas susijęs su asmeniu, atsakingu už priedų išleidimą į rinką	453

1. I skirsnis: Bylos duomenų santrauka

Santrauka turi būti pateikta rekomendacijoje nustatyta tvarka; santraukoje turi būti aptartos visos atskiros bylos dalys su nuorodomis į atitinkamus puslapius bei išdėstytos sąlygos leidimui įsigyti.

2. II skirsnis: Priedo identifikavimas ir apibūdinimas bei jo naudojimo sąlygos; kontrolės metodai

2.1 Priedo identiškumas

2.1.1 Siūlomas firminis pavadinimas (-ai)

2.1.2 Priedo tipas pagal jo pagrindinę funkciją. Kai galima, nurodyti veikimo būdą. Turėtų būti nurodyti ir visi kiti veikliosios medžiagos taikymai.

2.1.3 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis (veiklioji medžiaga, kitos sudedamosios dalys, priemaišos, skirtingų partijų skirtumai). Jeigu veiklioji medžiaga yra veikliųjų sudedamųjų dalių, kurių kiekvieną galima aiškiai apibrėžti, mišinys, pagrindinės sudedamosios dalys turi būti aprašytos atskirai ir nurodytos mišinio proporcijos.

2.1.4 Fizinė būsena, dalelių dydžių pasiskirstymas, dalelių forma, tankis, tūrinis tankis; skysčių: klampa, paviršiaus įtempis.

2.1.5 Gamybos procesas, tarp jų ir visos ypatingos apdorojimo procedūros.

2.2 Veikliųjų medžiagų apibūdinimas

2.2.1 Bendrinis pavadinimas, cheminis pavadinimas pagal IUPAC (*angl.* International Union of Pure and Applied Chemistry – Tarptautinė teorinės ir taikomosios chemijos sąjunga) nomenklatūrą, kiti tarptautiniai bendriniai pavadinimai ir santrumpos. Cheminių medžiagų santrumpų tarnybos registracijos numeris (CAS).

2.2.2 Struktūrinė formulė, molekulinė formulė ir molekulinė masė.

Jeigu veiklioji medžiaga yra fermentacijos produktas: iš kokių mikrobus išgauta (kultūrų surinkimo įstaigos, vadinamosios tarptautinės saugyklos, pageidautina – Europos Sąjungoje, kur saugoma padermė, pavadinimas ir vieta, prieigos numeris ir visos atitinkamos identifikacinės morfologinės, fiziologinės, genetinės ir molekulinės savybės). Jeigu padermė yra genetiškai modifikuotas, reikia pateikti informacijos apie genetinę modifikaciją.

2.2.3 Grynumas

Pasitaikančių cheminių ir mikrobinių priemaišų bei toksinių medžiagų nustatymas ir kiekybinis įvertinimas, gamybinių organizmų nebuvimo patvirtinimas.

2.2.4 Svarbios savybės

Chemiškai apibrėžtų medžiagų fizinės savybės: disociacijos konstanta, pKa, elektrostatinės savybės, lydymosi temperatūra, virimo temperatūra, tankis, garų slėgis, tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, Kow ir Koc, masės ir absorbcijos spektrai, BMR tyrimų duomenys, galimi izomerai ir visos kitos atitinkamos fizinės savybės.

2.2.5 Gamybos ir gryninimo procesai, naudojamos priemonės ir fermentacijos produktų skirtingų partijų sudėties skirtumai.

2.3 Priedo apibūdinimas: fizinės ir cheminės bei technologinės savybės

2.3.1 Kiekvieno priedo preparato stabilumas, kai jį veikia aplinkos sąlygos, pvz., šviesa, temperatūra, pH, drėgmė, deguonis ir pakuotės medžiaga. Numatomas į rinką pateikto priedo saugojimo laikas.

- 2.3.2 Kiekvieno priedo preparato stabilumas ruošiant ir laikant premiksus ir pašarus, visų pirma numatytais apdorojimo ar laikymo sąlygomis (šilumos, drėgmės, slėgimo ar šlyties, laiko ir pakuotės medžiagos poveikis). Galimi skilimo ar irimo produktai. Tikėtinas į rinką pateikto priedo saugojimo laikas.
- 2.3.3 Kitos atitinkamos fizinės ir cheminės ar technologinės savybės, kad premiksuose ir pašaruose susidarytų ir išliktų homogeniniai mišiniai, atsparumo dulkėms ir elektrostatinės savybės, sklaidos skysčiuose savybės.
- 2.3.4 Tikėtinas nesuderinamumas ar sąveika su pašarais, užpildais, kitais patvirtintais priedais ar su vaistais.
- 2.4 *Priedo naudojimo sąlygos*
- 2.4.1 Jeigu priedo technologinis ir zootechninis poveikis yra stiprus, priedas turi atitikti abiejų poveikio rūšių reikalavimus. Kiekvieno priedo poveikis turi būti nurodytas ir pagrįstas.
- 2.4.2 Siūlomas technologinis naudojimas pašarų gamyboje arba, jei tinka, žaliavoje.
- 2.4.3 Siūlomas naudojimo būdas gyvūnų mityboje (pvz., gyvūnų rūšys ar kategorijos ir amžiaus grupė ar produktyvumo stadija, pašarų tipas, kontraindikacijos).
- 2.4.4 Siūlomas įmaišymo į premiksus ir pašarus būdas ir kiekis, išreiškiamas nurodant priedo bei chemiškai apibrėžtų medžiagų ir premiksų, pašarų ar žaliavų, jei tinka, svorio ir siūlomos normos santykį gatavuose pašaruose, taip pat nurodomas skyrimo laikotarpis ir, jei tinka, išlauka.
- 2.4.5 Turi būti pateikta duomenų, kur tokia veiklioji medžiaga naudojama (pvz., pašaruose, kokiose medicinos arba veterinarijos srityse, žemės ūkyje ir pramonėje).
- 2.4.6 Siūlomas medžiagos saugumo duomenų lapas, numatytas Komisijos direktyva 91/155/EEB ⁽¹⁾, apibrėžiančia ir nustatančia išsamias priemones dėl specifinės informacijos, susijusios su pavojingais preparatais, sistemos įgyvendinant Direktyvos 88/379/EEB 10 straipsnį ⁽²⁾ ir, jei reikia, siūlomos profesinių traumų ar ligų prevencijos priemonės bei gamybos, tvarkymo, naudojimo ir pašalinimo metu naudotinos apsaugos priemonės.
- 2.5 *Kontrolės metodai*
- 2.5.1 Kriterijų, išvardytų 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 ir 2.3.4 punktuose, nustatymo metodų aprašymas.
- 2.5.2 Premiksuose ir pašaruose esančios veikliosios medžiagos įprastinės kontrolės kokybinės ir kiekybinės analizės metodų aprašymas. Tokie metodai turi būti patvirtinti žiedo tyrimu, kuris atliekamas ne mažiau kaip keturiose laboratorijose arba, vadovaujantis tarptautinėmis suderintomis analizės metodų patvirtinimo savoje laboratorijoje gairėmis ⁽³⁾, atliekamas savoje laboratorijoje atsižvelgiant į tokius parametrus: taikomumas, selektyvumas, kalibravimas, tikslumas, precizija, intervalas, aptikimo riba, kiekybinio nustatymo jautrio riba, patikimumas ir įvykdomumas. Turi būti pateikta įrodymų, kad šios charakteristikos buvo įvertintos (2.5.4).
- 2.5.3 Tiksliniuose audiniuose ir gyvūniniuose produktuose esančios veikliosios medžiagos likučių žymeklių ⁽⁴⁾ nustatymo kokybinės ir kiekybinės analizės metodų aprašymas.

⁽¹⁾ OL L 76, 1991 3 22, p. 35.

⁽²⁾ OL L 187, 1988 7 16, p. 14.

⁽³⁾ Method Validation – A Laboratory Guide, Eurachem Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, United Kingdom, 1996.

⁽⁴⁾ Likučio žymeklis – tai likutis, kurio koncentracija ir viso likučio, esančio tiksliniame audinyje, koncentracijos mažėjimo iki DLK laipsnis susieti žinomu santykiu.

- 2.5.4 Prie 2.5.2. ir 2.5.3. punktuose minėtų metodų aprašymų turėtų būti pridėta informacija apie taikytą mėginių ėmimo metodą, regeneravimo procentinę dalį, specifiškumą, tikslumą, preciziją, aptikimo ribas, kiekybinio nustatymo jautrio ribas, patvirtinimo tvarką. Turi būti veikliosios medžiagos ir (arba) likučių žymeklių etalonai, taip pat informacija apie palankiausias tų etalonų laikymo sąlygas. Kuriant metodus reikia atkreipti dėmesį į tai, kad jų kiekybinio nustatymo jautrio riba turi būti ne mažesnė negu DLK. Be to, taip pat reikia atsižvelgti į jų tinkamumą įprastinei analizei.

3. III skirsnis: Priedo veiksmingumo tyrimai

3.1 Poveikio pašarams tyrimai

Šių tyrimų metu nagrinėjami technologiniai priedai, pvz., antioksidantai, konservantai, rišikliai, emulsikliai, stabilizuojančiosios medžiagos, standikliai, pH modifikatoriai ir pan., kurie yra skirti premiksų ir pašarų savybėms pagerinti ar stabilizuoti, tačiau neturi tiesioginio biologinio poveikio gyvūno produktyvumui. Visas priedo poveikis turi būti pagrįstas moksline informacija.

Priedo veiksmingumas turi būti įrodytas vadovaujantis atitinkamais pripažintiems priimtiniams metodams būdingais kriterijais, taikomais esant numatomoms naudojimo sąlygoms, palyginti su atitinkamais kontroliniais pašarais. Šie tyrimai turi būti sudaryti ir atlikti taip, kad būtų sudaryta statistinio įvertinimo galimybė.

Turėtų būti pateikta visa informacija apie ištirtas veikliąsias medžiagas, preparatus, premiksus ir pašarus, partijų numerius, apdorojimo ir tyrimo sąlygas. Turi būti aprašytas kiekvieno eksperimento teigiamas ir neigiamas technologinis ir biologinis poveikis.

3.2 Poveikio gyvūnams tyrimai

Zootechninių priedų tyrimai turi būti atliekami tiriant jų poveikį tikslinių rūšių ar kategorijų gyvūnams, kuriems jie skirti, ir lyginant jį su neigiamos kontrolės grupėmis (joms priklauso gyvūnai, kuriems neduodama antibiotikų, augimą skatinančių ar kitų vaistinių medžiagų) ir galbūt su grupėmis, kurioms priklauso gyvūnai, gaunantys pašarų su rekomenduojamu ES patvirtintų žinomo veiksmingumo priedų kiekiu (teigiama kontrolė).

Gyvūnai turėtų būti sveiki ir, pageidautina, iš vienalytės grupės.

Tyrimai turi sudaryti galimybę įvertinti priedo veiksmingumą pagal ES nusistovėjusią ūkininkavimo praktiką. Jeigu galima, visiems bandymams turėtų būti taikomos panašios tyrimų schemos, kad vėliau būtų galima patikrinti duomenų homogeniškumą ir juos sujungti (jei tai rodo tyrimai) statistiniam įvertinimui.

Sudarant tyrimų schemas ir jas įgyvendinant, leidžiama vadovautis moksline nuožiūra, todėl nėra rekomenduojama tik viena kuri schema. Naudota eksperimentinė schema turi būti pagrįsta priedo poveikiu, taip pat turi būti atsižvelgta į tinkamą statistinių galimybių užtikrinimą.

3.2.1 Kokcidiostatai ir kitos vaistinės medžiagos

Daugiausia dėmesio reikia skirti būdingo poveikio įrodymui (pvz., kontroliuojamos rūšys, poveikis gyvenimo raidos ciklui ar ciklams) ir ypač profilaktinėms savybėms (pvz., sergamumas, mirštamumas, cistų ir žaidų skaičius).

Turi būti pateikta informacijos apie poveikį pašarų veiksmingumui ir gyvojo svorio prieaugiui.

Reikalingi veiksmingumo duomenys gaunami atliekant tyrimus su tiksliniais gyvūnais trimis etapais:

- a) kontroliuojami tyrimai narvų grupėje (pavienės ir mišrios infekcijos);
- b) kontroliuojami tyrimai garduose (imituojamos naudojimo sąlygos);
- c) kontroliuojami tyrimai vietoje (faktinės naudojimo sąlygos).

Atliekant veiksmingumo bandymus tuo pačiu metu turėtų būti registruojami ir papildomi duomenys, leidžiantys įvertinti poveikį augimui ir pašaro perdirbimui (mėsiniai paukščiai, pakaitiniai sluoksniai ir triušiai), poveikį kiaušinių vaisingumui ir perimui (veisliniai paukščiai).

3.2.2 Kiti zootechniniai priedai

Turėtų būti pateikta informacija apie pašarų normą, kūno masę, pašarų veiksmingumą (pageidautina remtis sausosios medžiagos svoriu), produkto kokybę ir išeigą bei visus kitus parametrus, naudingus gyvūnui, aplinkai, gamintojui ar vartotojui. Tyrimų medžiagoje, kur tinka, turėtų būti nurodytas kiekio ir poveikio sąryšis.

3.2.3 Eksperimentų sąlygos

Bandymai turėtų būti atliekami bent dviejose skirtingose vietovėse. Apie juos turi būti pranešta atskirai ir nurodyta išsami informacija apie kontrolę ir eksperimento procedūras. Bandymų protokolai turi būti sudarytas kruopščiai, nurodant tokius aprašomuosius duomenis:

3.2.3.1 Banda ar pulkas: vieta ir dydis; šėrimo ir auginimo sąlygos, šėrimo metodas; vandens gyvūnų rūšims: rezervuarų ar aptvarų ūkyje dydis ir skaičius, vandens kokybė.

3.2.3.2 Gyvūnai: rūšis (jeigu tai vandens gyvūnų, skirtų žmonėms vartoti, rūšis, nurodomas šnekamojoje kalboje vartojamas pavadinimas, skliausteliuose – lotyniškas arba Linėjaus nustatytas pavadinimas), veislė, amžius, lytis, identifikavimo tvarka, fiziologinė būklė ir bendra sveikatos būklė.

3.2.3.3 Bandymų ir kontrolinių grupių skaičius, gyvūnų kiekvienoje grupėje skaičius. Bandymams naudojamų gyvūnų skaičius turi būti pakankamas, kad būtų galima atlikti statistinę analizę. Turi būti nurodyti panaudoti statistinio įvertinimo metodai. Su kiekvienos kategorijos gyvūnais, kuriems priedas skirtas, turi būti atlikti ne mažiau kaip trys nesusiję palyginami bandymai, kai $p < 0,05$, siekiant parodyti atitinkamą poveikį. Atrajojančių gyvūnų atveju gali būti priimtina mažesnė tikimybė $p < 0,10$. Ataskaitoje turi būti aprašyti visi bandymams naudoti gyvūnai ar eksperimentinės grupės. Reikėtų nurodyti atvejus, kurių įvertinti negalima dėl duomenų trūkumo ar praradimo, ir jų pasiskirstymą suklasifikuoti pagal gyvūnų grupes.

3.2.3.4 Pašarų racionas: pašarų gamybos ir kiekybinės sudėties aprašymas nurodant naudojamas sudėtines dalis, atitinkamas maistingąsias medžiagas (analizės metu nustatytos vertės) ir energetinę vertę. Duomenys apie pašarų normą.

3.2.3.5 Veikliosios medžiagos koncentracija (palyginamos skirtingos medžiagos, jeigu jų yra) pašaruose turėtų būti nustatyta atliekant kontrolinę analizę taikant tinkamą pripažintą metodą. Partijų numeriai.

3.2.3.6 Bandymų data ir tiksli trukmė. Atliktų tyrimų data ir pobūdis.

3.2.3.7 Dozės nustatymo tyrimai: šių tyrimų tikslas yra logiškai paaiškinti, kodėl pasirinkta ta dozė ar dozės intervalas, kuris, kaip tvirtinama, yra pats veiksmingiausias. Dozė nustatoma remiantis kontroline grupe (kuriai neduodama antibiotikų, augimą skatinančių ar kitų vaistinių medžiagų) ir ne mažiau kaip trimis skirtingą priedo dozę gaunančių bandomųjų gyvūnų grupėmis.

3.2.3.8 Turi būti pranešama apie bet kokių nepageidautinų priedo vartojimo pasekmių atsiradimo laiką ar paplitimą atskiruose gyvūnuose ar grupėse (pateikti išsamią informaciją apie tyrimuose taikytą stebėjimo programą).

3.2.3.9 Turi būti tvirtų mokslinių įrodymų, kad visi priedai, tirti ūkio sąlygomis, yra nepavojingi naudotojui, vartotojui, gyvūnui ir aplinkai. Visi tyrimai turi būti parengti taip, kad tuo atveju, kai priedas neatitinka saugumo vartotojui reikalavimų, produktai, gauti iš bandomųjų gyvūnų, nepatektų į maisto grandinę.

3.3 Gyvūninės kilmės produktų kokybės tyrimai

Turėtų būti tiriamos juslinės, maistinės, higieninės ir technologinės gyvūninės kilmės produktų savybės.

3.4 *Poveikio gyvūnų išmatų savybėms tyrimai*

Jeigu priedas gali pakeisti kai kurias gyvūnų išmatų savybes (pvz., azoto, fosforo koncentraciją, kvapą, kiekį), reikia atlikti tas savybes iliustruojančius tyrimus.

4. **IV skirsnis: Saugaus priedo naudojimo tyrimai**

Šiame skirsnyje apibūdinti tyrimai sudaro galimybę įvertinti:

- saugų priedo naudojimą tikslinei gyvūnų rūšiai,
- bet kokių pavojų, siejamą su antibiotikų pasirinkimu ir (arba) atsparumo antibiotikams perdavimu ir padidėjusiu enteropatogenų patvarumui ir paplitimu,
- pavojų vartotojui, galintį kilti dėl maisto, kuriame yra priedo likučių ar jo metabolitų, vartojimo,
- riziką asmenims, kurie gali tvarkyti grynus arba į premiksus ar pašarus įmaišytus priedus ir kuriuos tie priedai gali paveikti per kvėpavimo takus, patekdami į gleives, akis ar per odą,
- visą neigiamo poveikio aplinkai riziką dėl paties priedo ar iš jo tiesiogiai susidariusių ir (arba) gyvūnų išmatose esančių antrinių produktų.

Atkreiptinas dėmesys į žinomą priedo nesuderinamumą ir (arba) kitokią sąveiką su veterinariniais vaistais ir (arba) sudėtinėmis pašarų, kuriuos vartoja atitinkamos rūšies gyvūnai, raciono dalimis.

Dėl kiekvieno priedo paprastai reikia atlikti visus šiuos tyrimus, nebent šioje direktyvoje numatyta konkreti išimtis ar pakeitimas.

Tuo atveju, kai teikiamas prašymas išplėsti patvirtinto priedo naudojimo galimybes tokios rūšies gyvūnams, kurie fiziologiškai ir pagal medžiagų apykaitos savybes yra panašūs į gyvūnus, kuriems taip naudoti tą priedą jau leista, pakanka pateikti mažiau duomenų. Iš tokio duomenų rinkinio turi matytis, kad naudoti priedą naujos rūšies gyvūnams yra saugu, nėra esminių skirtumų priedui praėjus virškinimo traktą, taip pat iš esmės nesiskiria valgomuose audiniuose likę likučiai. Tos rūšies gyvūnams siūlomi DLK ir išlauka turi būti pagrįsti.

Tam, kad būtų galima įvertinti riziką vartotojui ir į ją atsižvelgus nustatyti DLK ir išlauką, turi būti pateikta tokia informacija:

- cheminė veikliosios medžiagos struktūra,
- siūlomos tikslinės rūšies gyvūnų metabolizmas,
- likučių šios tikslinės rūšies gyvūnuose pobūdis,
- tyrimų, kaip likučiai pasišalina iš audinių, medžiaga,
- veikliosios medžiagos ir jos metabolitų biologinio poveikio duomenys.

Žinios apie likučių (sujungtųjų ir nesujungtųjų) biotinkamumą taip pat gali būti naudingos, ypač kai pasigamina daug metabolitų ir nėra likučių žymeklių (žr. 4.1.3.3 punktą).

Be to, norint apibrėžti tyrimų, reikalingų įvertinti neigiamo poveikio aplinkai riziką ar patvarumą aplinkoje, apimtį, būtina žinoti pagrindinių pašalinamų iš priedo susidariusių medžiagų sudėtį, fizines ir chemines bei biologines savybes (žr. 4.5. dalį).

4.1 Tikslinės rūšies gyvūnų tyrimai

4.1.1 Tikslinės rūšies ar kategorijos gyvūnų priedo toleravimo tyrimai

Tikslas – nustatyti saugos atsargą (t. y., skirtumą tarp didžiausio siūlomo kiekio pašaruose ir mažiausio kiekio, sukeliančio neigiamą poveikį). Tačiau laikoma, kad tolesnių tyrimų nebūtina, jei saugumo atsarga, išreikšta koeficientu, yra didesnė negu 10. Tokių toleravimo tyrimų su tikslinės rūšies ar kategorijos gyvūnais pageidautina vykdyti visu gamybos laikotarpiu, nors paprastai priimtina ir vieno mėnesio trukmės tyrimai. Tokio tyrimo metu turi būti įvertinti bent klinikiniai požymiai ir kiti parametrai, kad būtų nustatytas poveikis tikslinio gyvūno sveikatai. Turi būti sudaryta ir neigiamos kontrolės grupė (kuriai neduodama antibiotikų, augimą skatinančių ar kitų vaistinių medžiagų). Atsižvelgiant į toksinį poveikį, gali prireikti ir papildomų parametrų. Šiame skirsnyje turėtų būti pranešta ir apie visus neigiamo poveikio atvejus, nustatytus per veiksmingumo tyrimus.

Kai produktas skirtas veisliniams gyvūnams, turėtų būti atlikti tyrimai, kurie nustatytų galimą bendrą vyriškosios ar moteriškosios lyties reprodukcinę funkciją pablogėjęmą arba žalingą poveikį palikuoniams dėl tiriamo priedo vartojimo.

4.1.2 Mikrobiologinis priedo saugumas.

4.1.2.1 Visi tyrimai turi būti atliekami naudojant didžiausius siūlomus priedo kiekius.

4.1.2.2 Jeigu pašaruose esantis veikliosios medžiagos kiekis sukelia antimikrobinį poveikį, standartizuota tvarka turėtų būti nustatyta mažiausia inhibitorinė koncentracija (MIK) atitinkamose patogeninėse ir nepatogeninėse, endogeninėse ir egzogeninėse bakterijose.

4.1.2.3 Tyrimai siekiant nustatyti priedo gebą:

- sukelti kryžminį atsparumą atitinkamiems antibiotikams,
- natūraliomis sąlygomis iš tikslinės rūšies gyvūnų išrinkti atsparias bakterijų padermes ir, jeigu taip yra, reikia iširti atsparumo genų genetinio perdavimo mechanizmus.

4.1.2.4 Tyrimai siekiant nustatyti priedo poveikį:

- tam tikriems oportunistiniams patogenams, esantiems virškinimo trakte (pvz., *enterobacteriaceae*, *enterococci* ir *clostridia*),
- atitinkamų zoonozinių mikroorganizmų, pvz., *salmonella* spp, *campylobacter* spp, paplitimui ar šalinimui.

4.1.2.5 Tais atvejais, kai veiklioji medžiaga sukelia antimikrobinį poveikį, natūraliomis sąlygomis turėtų būti atlikti tyrimai stebint bakterijų atsparumą priedui.

4.1.3 Medžiagų apykaitos ir likučių tyrimai.

4.1.3.1 Šių tyrimų tikslas yra:

- nustatyti, kas atsitinka veikliajai medžiagai, kai vyksta medžiagų apykaitos procesas, ir tuo remtis atliekant toksikologinį jos įvertinimą,
- nustatyti likučius ir jų kinetiką valgomuose audiniuose ir produktuose (piene, kiaušiniuose),
- nustatyti pašalinamas medžiagas tam, kad po to būtų galima įvertinti jų poveikį aplinkai.

Kartais, pvz., kai priedai gauti fermentacijos būdu, gali prireikti išplėsti šiuos tyrimus įtraukiant ir kitas medžiagas, įdėtas ar susidariusias fermentacijos proceso metu. Tokio atvejo iliustracija galėtų būti iš esmės didesnis toksiškumas palyginti su veikliosios sudėtinės priedo dalies ar dalių toksiškumu.

4.1.3.2 Farmakokinetika

Planuojant tyrimus ir kuriant jų schemas, reikia atsižvelgti į tikslinės populiacijos anatomines, fiziologines (amžius, tipas, lytis), zootechnines kategorijas ir aplinkos ypatybes. Prireikus reikia atkreipti dėmesį į žarnyno ar skrandžio mikrofloros, plonųjų žarnų ir kepenų ciklo ar aklosios žarnos įtaką. Tyrimams reikia naudoti tokią priedo dozę, kokią vėliau ketinama naudoti įprastai, ar netgi kelis kartus didesnę, jei tai pagrįsta. Veiklioji medžiaga (įskaitant žymėtąją medžiagą) turi būti įmaišyta į pašarus, išskyrus atvejus, kai dėl tam tikrų priežasčių taip nedaroma.

Reikalingi tokie tyrimai:

- medžiagų apykaitos pastovumo ir kinetikos plazmoje ar kraujyje tyrimas suvartojus vieną dozę siekiant įvertinti absorbcijos, pasiskirstymo ir šalinimo greitį ir apimtį (šlapimas, išmatos, pagurklis, tulžis, išskvepiamas oras, pienas ar kiaušiniai),
- pagrindinių (> 10 %) metabolitų išmatose nustatymas; taip pat nepagrindinių (< 10 %) metabolitų, jeigu jie verčia nerimauti dėl savo toksiškumo, nustatymas,
- žymėtosios medžiagos pasiskirstymas audiniuose ir produktuose skyrus vieną dozę gyvūnams, kurie jau pasiekė pastovią pusiausvyrą vartodami nežymėtą priedą.

Atliekant 4.1.3.1. ir 4.1.3.2. punktuose nurodytus tyrimus reikia taikyti izotopų žymeklių ar atitinkamą alternatyvų metodą.

4.1.3.3 Likučių tyrimas

- likučių (pirminiai junginiai, metabolitai, skilimo produktai, sujungtieji likučiai ⁽¹⁾), sudarančių daugiau kaip 10 % (tačiau taip pat ir nepagrindinių likučių, jeigu jie kelia toksiškumo pavojų) viso likučių kiekio valgomuose audiniuose ir produktuose (piene, kiaušiniuose) nustatymas nusistovėjus medžiagų apykaitos pusiausvyrai, t. y. gyvūnams suvartojus daug žymėtosios medžiagos dozių; likučių žymeklių ir visų likučių santykis,
- likučių kiekio mažėjimo audiniuose (įskaitant pieną ir kiaušinius, kai tinka) tyrimai po to, kai buvo pasiekta nuostovioji būseną ir naudotos didžiausios siūlomos dozės, tikslinių audinių ⁽²⁾ ir likučių žymeklių nustatymas,
- likučių žymeklių pasišalinimo iš tikslinių audinių (įskaitant pieną ir kiaušinius, jei tinka) tyrimai po to, kai gyvūnams siūlomomis naudojimo sąlygomis nuolat davus priedo ir pasiekus nuostoviąją būseną, priedo vartojimas buvo nutrauktas siekiant nustatyti išlauką pagal nustatytą DLK,
- priedo išlauka turi būti ne trumpesnė negu laikas, per kurį tiksliniame audinyje nustatytų likučių žymeklių koncentracija nukrenta žemiau DLK vertės (95 % pasikliautinis lygmuo). Būtiniausias reikalavimas: kiekvienas matavimas turi būti atliekamas ne mažiau kaip keturiems gyvūnams atsižvelgiant į rūšį (dydį, genetinį kintamumą) ir atitinkamais laiko intervalais, parinktais pagal veikliosios medžiagos ir jos metabolitų pasišalinimo fazę ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Sujungtieji likučiai atitinka tą likučių audiniuose dalį, kurios negalima ekstrahuoti fizinėmis ir cheminėmis ar biologinėmis priemonėmis. Jie susidaro kovalentine jungtimi surišus junginio su ląstelinėmis makromolekulėmis metabolitą.

⁽²⁾ Tikslinis audinys yra valgomas audinys, pasirinktas visam likučių kiekiui bandomajame gyvūne stebėti.

⁽³⁾ Nustatant karencijos laikotarpį, siūlomi tokie sveikų gyvūnų, iš kurių paskerdus ar kiekvieną kartą atėjus tyrimo laikui imami mėginiai, skaičiai:

- pieną duodantys galvijai – aštuoni, įskaitant antrosios ar paskesnių laktacijų gyvūnus (keturi pieningi galvijai ankstyvojoje laktacijos stadijoje ir keturi mažapieniai galvijai vėlyvojoje),
- kiti stambieji gyvūnai – keturi, kiekvieną kartą imant mėginį,
- naminiai paukščiai – šeši, kiekvieną kartą imant mėginį,
- dedeklės – dešimt kiaušinių kiekvieną kartą imant mėginį,
- žuvis – dešimt, kiekvieną kartą imant mėginį

4.2 Laboratorinių gyvūnų tyrimai

Veiklioji medžiaga tiriama taikant tarptautiniu mastu pripažintus standartinius tyrimų metodus, aprašytus EBPO metodologinėse rekomendacijose arba Direktyvoje 67/548/EEB, ir laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP) principų. Gali prireikti papildomų tikslinės rūšies gyvūnų sukuriamų konkrečių metabolitų tyrimų, jeigu pakankamo jų kiekio nesukuria bandomieji laboratoriniai gyvūnai. Taip pat, kai yra atitinkamų duomenų apie žmones, į juos gali būti atsižvelgta sprendžiant, kokius papildomus tyrimus atlikti.

4.2.1 Ūmus toksiškumas

Ūmaus oralinio toksiškumo bandymai turėtų būti atliekami su ne mažiau kaip dviejų rūšių žinduoliais. Vieną laboratorinę rūšį, jei tinka, galima pakeisti tiksline rūšimi. Nebūtina tiksliai nurodyti mirtiną dozę LD50; paprastai pakanka nustatyti apytikslę mažiausią mirtiną dozę. Siekiant sumažinti bandomųjų gyvūnų skaičių ir jų kančias, didžiausia dozė neturėtų viršyti 2 000 mg vienam kilogramui kūno svorio, taip pat rekomenduojami alternatyvūs metodai (ribų nustatymo bandymai, fiksuotos dozės metodas, didelio toksiškumo klasės metodas).

Darbuotojų rizika turėtų būti įvertinta atlikus produkto (veiklioji medžiaga ir nešančioji medžiaga, kurių forma yra tokia, kokia jos bus platinamos rinkoje) naudojimo bandymų seriją. Turi būti atlikti odos dirginimo tyrimai, po to, jeigu jų rezultatai teigiami, reikia įvertinti gleivinės (pvz., akies) dirginimą. Taip pat turi būti įvertintas alerginis potencialas – odos jautrumo padidėjimas. Turėtų būti atlikti ūmios inhaliacijos tyrimai, jeigu produktas gali skleisti dulkes ar miglą, galinčias patekti į plaučius.

4.2.2 Genotoksiškumo ir mutageniškumo tyrimai

Siekiant nustatyti mutageniškumą ar genotoksiškumą savybėmis pasižyminčias veikliąsias medžiagas ir, prireikus, jų metabolitus ar skilimo produktus, turi būti atliktas ne mažiau kaip trijų skirtingų genotoksiškumo tyrimų rinktinis derinys. Tyrimų komplektą įprastinėmis sąlygomis turi sudaryti prokariotinių ir eukariotinių sistemų tyrimai, įskaitant žinduolių *in vitro* ir *in vivo* tyrimų sistemas. Jei galima, šiuos tyrimus reikia atlikti, kai žinduolių medžiagų apykaitos sistema aktyvuota ir kai neaktyvuota.

Reikėtų pagrįsti tyrimų pasirinkimą atsižvelgiant į jų patikimumą vertinant genotoksinę poveikį skirtingiems genetiniams rodikliams genų, chromosomų ir genomo lygiu. Atsižvelgiant į bandymų rezultatų ir visų medžiagų toksiškumo savybes bei numatomą naudojimą, gali būti nurodyti papildomi tyrimai. Tyrimai turi būti atliekami laikantis nustatytos ir patvirtintos naujausios tvarkos. Kai bandomasis audinys yra kaulų čiulpai ir bandymo rezultatas neigiamas, reikia pateikti įrodymų, kad bandomoji medžiaga paveikė ląsteles.

4.2.3 Subchroninio (90 dienų) oralinio toksiškumo tyrimai

Šių tyrimų trukmė turi būti ne trumpesnė kaip 90 dienų. Priedų, kurių ketinama duoti maistui vartojamų rūšių gyvūnams, bandymai turi būti atliekami su dviejų rūšių gyvūnais, viena šių rūšių turėtų būti negrauzikai – tai galėtų būti tikslinė rūšis. Tiriant priedus, kurių ketinama duoti gyvūnams, nevartojamiems maistui, pakanka tikslinės rūšies gyvūnų tyrimų: veiklioji medžiaga turi būti sušerta per burną ne mažiau kaip trijų dydžių dozėmis, be to, turi būti kontrolinė grupė, kad būtų galima nustatyti dozių poveikį.

Maksimali dozė paprastai turėtų atskleisti žalingo poveikio požymių. Pati mažiausia dozė neturėtų sukelti jokių toksiškumo požymių.

4.2.4 Lėtinio oralinio toksiškumo tyrimai (įskaitant kancerogeniškumo tyrimus)

Lėtinio toksiškumo tyrimai, į kuriuos gali būti įtraukti kancerogeniškumo tyrimai, turi būti atlikti bent su vienos rūšies graužikais.

Kancerogeniškumo tyrimai gali būti nebūtini, jeigu veiklioji medžiaga arba jos metabolitai:

- nuolat užtikrina neigiamą rezultatą per atitinkamą genotoksiškumo tyrimų skaičių,
- nėra struktūriškai susiję su žinomais kancerogenais,
- nesukelia jokio poveikio, liudijančio apie potencialią neoplaziją (ar išankstinę būklę) lėtinio toksiškumo bandymų metu.

4.2.5 Reprodukcinio toksiškumo, įskaitant teratogeniškumą, tyrimai

4.2.5.1 Dviejų kartų reprodukcinio toksiškumo tyrimai

- Reprodukcinės funkcijos tyrimai turi būti atliekami ir tęsiami ne mažiau kaip dviejų kartų palikuonims (F1, F2) ir gali būti derinami su teratogeniškumo tyrimais. Patinams ir patelėms tinkamu laiku prieš kėgimą sušeriama tiriamoji medžiaga. Ši medžiaga turi būti skiriama iki F2 kartos palikuonių nujunkymo.
- Visi svarbūs duomenys apie vaisingumą, nėštumą, gimdymą, motinišką elgesį, F1 kartos palikuonių žindymą, augimą ir vystymąsi nuo apvaisinimo iki brandos bei F2 kartos palikuonių vystymąsi iki nujunkymo turi būti atidžiai stebimi ir pranešami.

4.2.5.2 Teratogeniškumo tyrimai

Teratogeniškumo tyrimai apima embriono ir vaisiaus toksiškumo tyrimus. Jie turi būti atlikti ne mažiau kaip dviejų rūšių gyvūnams.

4.2.6 Medžiagų apykaitos ir jų šalinimo tyrimai

Turi būti atlikti absorbcijos ir pasiskirstymo kūno skysčiuose ir audiniuose, šalinimo kelių tyrimai. Abiejų lyčių gyvūnams, naudojant tą pačią padermę, kuri buvo naudota toksiškumo tyrimuose, turėtų būti atlikti medžiagų apykaitos tyrimai, įskaitant medžiagų apykaitos pusiausvyros tyrimus bei pagrindinių metabolitų šlapime ir išmatose nustatymą. Nusistovėjus medžiagų apykaitos pusiausvyrai, pasiektai naudojant nežymėtąjį junginį, vartotą dozėmis, artimomis tiksliniams gyvūnams siūlomoms didžiausioms dozėms, turėtų būti sušerta viena medžiagos su žymėtosiomis molekulėmis (žr. 4.1.3) dozė.

4.2.7 Likučių biotinkamumas

Vertinant vartotojams kylančią riziką, susijusią su tam tikrais gyvūninės kilmės produktuose esančiais likučiais, o būtent – sujungtaisiais likučiais, gali būti atsižvelgiama į papildomą saugos veiksnį, kuris remiasi jų biotinkamumo nustatymu naudojant atitinkamus laboratorinius gyvūnus ir pripažintus tyrimo metodus.

4.2.8 Kiti specifiniai toksikologiniai ir farmakologiniai tyrimai

Jeigu yra pagrindo nerimauti, turėtų būti atliekami tolesni tyrimai, teikiantys papildomos informacijos, kuri gali būti naudinga vertinant veikliosios medžiagos ir jos likučių saugumą.

4.2.9 Nestebimo poveikio ribinės vertės (NPRV) nustatymas

Nustatant NPRV, išreiškiamą mg vienam kilogramui kūno svorio per dieną, turėtų būti atsižvelgta į visus pirmiau minėtus rezultatus kartu su visais susijusiais skelbtais duomenimis (įskaitant visą tinkamą informaciją apie veikliosios medžiagos poveikį žmogui) ir, kai tinka, informaciją apie artimai susijusias chemines struktūras.

Tačiau NPRV, naudojama apskaičiuojant rekomenduojamą paros normą (RPN), pasirenkama remiantis, atitinkamai, toksikologiniu ar farmakologiniu poveikiu. Kai kurių priedų, pvz., antibakterinių, RPN patikimiau nustatyti pagal poveikį žmogaus žarnyno mikroflorai. Jeigu nėra tarptautiniu mastu pripažintų ir patvirtintų žarnyno mikrofloros apibūdinimo metodų, tinkamesnis yra poveikio atrinktoms jautrioms žmogaus žarnyno bakterijų padermėms tyrimas.

4.3 Rizikos žmonėms, vartojantiems gyvūninę produkciją, įvertinimas:

4.3.1 Pasiūlymas dėl rekomenduojamos paros normos (RPN)

Jeigu tinkama, turėtų būti siūloma RPN.

RPN (išreikšta priedo ar su juo susijusios medžiagos miligramais vienam asmeniui per dieną) gaunama dalijant NPR mg/kg kūno masės iš tam tikro saugumo koeficiento ir dauginant iš vidutinės žmogaus kūno masės – 60 kg. Ši NPR, išreikšta mg/kg kūno masės per dieną, gali būti pasirinkta remiantis toksikologiniais ar farmakologiniais duomenimis. Kai kuriais atvejais tinkamesnė yra RPN, nustatyta pagal mikrobiologines priedų savybes. Pasirenkama atsižvelgiant į tai, kuri savybė svarbiausia vertinant žalą vartotojo sveikatai.

Saugumo koeficientas, nustatant konkretaus priedo RPN, turėtų būti pasirenkamas atsižvelgiant į:

- biologinio poveikio, naudojamo NPR nustatyti, pobūdį,
- poveikio žmogui svarbą ir grįžtamumą,
- duomenų, naudojamų NPR nustatyti, apimtį ir kokybę,
- bet kokias žinias apie likučių sudėtinių dalių poveikį.

Skaiciuojant RPN, saugumo koeficientas paprastai būna ne mažesnis kaip 100 (koeficientas 10 – potencialioms variacijoms tarp rūšių, kitas koeficientas 10 – galimiems skirtumams tarp individualių žmonių). Jeigu yra duomenų apie veikliosios medžiagos poveikį žmogui, galima taikyti mažesnio saugumo koeficientą.

4.3.2 Pasiūlymas dėl didžiausios likučių koncentracijos (DLK)

Skaiciuojant DLK laikoma, kad valgomų audinių, pieno ir kiaušinių produktų vartojimas yra pagrindinis potencialaus poveikio žmonėms šaltinis. Kitais atvejais turėtų būti atsižvelgiama į kitus šaltinius.

Kai kurios medžiagos naudotos kaip pašarų priedai ar kitais tikslais. Tokiais atvejais apskaičiuotoji DLK turėtų būti vienoda. Gali būti atvejų, kai griežtai moksliniu pagrindu apskaičiuojama skirtinga DLK kiekvienam naudojimui – kai medžiagos įvedimo kelias, kiekis, dozavimo dažnis ir trukmė iš esmės skiriasi nuo sąlygų naudojant ją kaip pašarų priedą ir kai yra įrodymų, kad kinetika ir (arba) medžiagų apykaita gali lemti kitokius likučių rodiklius. Tokiomis aplinkybėmis turėtų būti naudojama griežčiausia DLK.

Siekiant nustatyti DLK, reikia apibrėžti medžiagos, kurioje yra vaisto ir kuria remiantis ketinama nurodyti likučių audiniuose kiekius, cheminę prigimtį. Tai yra vadinamieji likučių žymekliai. Ši sudėtinė likučių dalis nebūtinai turi būti svarbi toksikologiniu požiūriu, tačiau turi būti pasirinkta taip, kad būtų tinkamas visų svarbių likučių rodiklis. Likučių žymeklių ir visų likučių santykiai, siejami su RPN (t. y. likučių žymeklių ir visų radioaktyviųjų likučių santykis, likučių žymeklių ir visų biologiškai aktyvių likučių santykis), turėtų būti nustatomi kas kiekvieną laiko intervalą atliekant pasiūlytą tyrimą. Šis santykis svarbus tuo matavimų laiku, kai išmatuoti duomenys naudojami DLK patikslinti. Turėtų būti parengtas tinkamas šių likučių žymeklių analizės metodas, kad būtų užtikrintas suderinamumas su DLK.

Nustatant DLK (išreikštą g/kg likučių žymeklių viename drėgno valgomo audinio ar produkto kilograme) pagal RPN, reikia naudoti tokius kasdieninio žmogaus raciono dydžius:

	Žinduoliai	Paukščiai	Žuvys
Raumuo	300 g	300 g	300 g (*)
Kepenys	100 g	100 g	
Inkstai	50 g	10 g	
Riebalai	50 g (**)	90 g (***)	
+ Pienas	1 500 g		
+ Kiaušiniai		100 g	

(*) Raumuo ir oda būdingomis dalimis.

(**) Kiaulėms 50 g riebalų ir odos būdingomis dalimis.

(***) Riebalai ir oda būdingomis dalimis.

Atskiros DLK skirtinguose audiniuose turi atspindėti likučių pašalinimo iš gyvūnų, kuriems ketinama duoti tos medžiagos, atitinkamų audinių kinetiką. Būtina taikyti metodą, užtikrinantį žemesnę negu DLK matavimų ribą (žr. II skirsnio 2.5.3 punktą).

Jeigu audiniuose ir produktuose gali likti medžiagos likučių, turėtų būti siūloma tokia DLK, kad visas toksikologiniu (ar mikrobiologiniu) požiūriu svarbus kasdien suvartojamas likučių kiekis (¹) būtų mažesnis už RPN (žr. pirmiau pateiktą lentelę).

DLK turėtų būti nustatyta tik atsižvelgus į visus kitus potencialius sudėtinių likučių dalių poveikio vartotojui šaltinius ir juos įtraukus.

Tam tikrų priedų likučių kiekis gali neviršyti DLK piene, kiaušiniuose ar mėsoje, tačiau vis dėlto turėti įtakos maisto kokybei atliekant kai kurias maisto apdorojimo procedūras, pvz., apdorojant pieną sūrių gamybos metu. Tokių priedų gali prireikti nustatyti ne tik DLK, tačiau ir „didžiausią (maisto produktų) apdorojimui tinkamą likučių kiekį“.

Yra keletas atvejų, kai DLK nėra būtinas, pvz.:

- likučių bioaktyvumas yra nulinis, nėra jokio žalingo poveikio žmogaus žarnynui, tarp jų ir jo mikroflorai,
- tikslinės rūšies gyvūnuose medžiaga visiškai suskyla į maistingąsias ar nekenksmingas medžiagas,
- RPN „nenurodyta“ dėl bandymų su gyvūnais metu nustatyto žemo toksiškumo lygio,
- naudojimą apribojant tik naminių gyvūnėlių ėdalu,
- jeigu medžiaga taip pat patvirtinta kaip maisto priedas (²), DLK paprastai nėra būtinas, jeigu likučių žymekliai yra pirminė medžiaga ir sudaro tik nedidelę maisto priedo RPN dalį.

4.3.3 Pasiūlymas dėl priedo išlaukos

Išlauka nustatoma remiantis DLK. Išlauką sudaro laikotarpis nuo to momento, kai nutrauktas siūlomo priedo junginio vartojimas, per kurį likučių kiekis sumažėja žemiau DLK (95 % pasikliautinojo lygmens).

(¹) Siūlomas skaičiavimo būdas: (500 g mėsos (t. y. 300 g raumens, 100 g kepenų, 50 g inkstų, 50 g riebalų) ar 500 g paukštienos (t. y. 300 g raumens, 100 g kepenų, 10 g inkstų, 90 g riebalų) ar 300 g žuvies) + 1500 g pieno + 100 g kiaušinių.

(²) Pagal 1988 m. gruodžio 21 d. Tarybos direktyvą 89/107/EEB dėl valstybių narių įstatymų, reglamentuojančių maisto priedus, kuriuos leidžiama naudoti žmonėms vartoti skirtuose maisto produktuose, suderinimo (OL L 40, 1989 2 11, p. 27).

Nustatant išlauką, kaip kitų audinių pakaitalas gali būti nurodytas konkretus valgomas audinys, dažnai vadinamas tiksliniu audiniu.

4.4 Darbuotojų saugos įvertinimas

Darbuotojai gali būti paveikti per kvėpavimo takus arba priedo gamybos, tvarkymo ar naudojimo metu, pvz., ūkių darbuotojai potencialiai gali būti paveikti tuo metu, kai jie dirba su priedu ar jį maišo. Turėtų būti pateikta papildomos informacijos apie tai, kaip reikėtų elgtis su priedu. Taip pat turėtų būti pateiktas darbuotojų rizikos įvertinimas.

Gamyklos sukaupta patirtis dažnai yra svarbus informacijos šaltinis vertinant priedo poveikio darbuotojams oro keliu ar vietinio poveikio riziką. Ypač didelį rūpestį kelia priedai, priedais apdorotas pašaras ir (arba) gyvūnų išmatos, kurios yra sausų dulkių pavidalo ar gali tokias dulkes sukelti, bei pašarų priedai, galintys sukelti alerginę reakciją.

4.4.1 Toksikologinės rizikos įvertinimas darbuotojų saugai užtikrinti

4.4.1.1 Poveikis kvėpavimo sistemai

Turėtų būti pateikta įrodymų, kad dėl į orą patenkančių dulkių kiekio nekils pavojus darbuotojų sveikatai. Prireikus, tokius įrodymus turėtų sudaryti: laboratorinių gyvūnų inhaliaciniai testai, jau paskelbti epidemiologiniai duomenys ir (arba) paties pareiškėjo parengti duomenys apie tyrimus jo gamykloje ir (arba) dirginimo ir kvėpavimo sistemos jautrinimo tyrimai.

4.4.1.2 Poveikis akims ir odai

Remiantis tikrais žmonėms pasitaikiusiais atvejais, reikėtų pateikti tiesioginių įrodymų, jei tokių yra, apie dirginimo ir (arba) jautrumo padidėjimo nebuvimą. Papildomai reikėtų pateikti rezultatus, nustatytus po patvirtintų gyvūnams atliktų atitinkamo priedo sukeliamo odos ir akių dirginimo bei jautrinimo potencialo tyrimų.

4.4.1.3 Sisteminis toksiškumas

Toksiškumo duomenys, sukaupti nustatant, ar tenkinami saugos reikalavimai (įskaitant daugkartinės dozės toksiškumo, mutageniškumo, kancerogeniškumo ir reproduktivumo bandymus), turėtų būti panaudoti įvertinant kitus darbuotojų saugos aspektus. Tai atliekant būtina atsiminti, kad odos ar kvėpavimo takų užteršimas priedu yra labiausiai tikėtinas poveikio kelias.

4.4.2 Poveikio įvertinimas

Turėtų būti pateikta informacijos apie tai, kokiais tikėtinais būdais gali paveikti priedas – per kvėpavimo takus, odą, ar nuryjus. Į šią informaciją, jei galima, turėtų būti įtrauktas ir kiekybinis įvertinimas, pvz., tipiška koncentracija ore, odos užteršimo lygis ar nurytas kiekis. Jeigu kiekybinės informacijos nėra, turėtų būti pateikta pakankamai informacijos, kad būtų galima tinkamai įvertinti poveikį.

4.4.3 Poveikio kontrolės priemonės

Naudojantis toksikologinio ir poveikio įvertinimu, turėtų būti padaryta išvada dėl rizikos vartotojų sveikatai (sisteminės, toksiškumo, dirginimo ar jautrumo padidėjimo) ir, ar būtina esamomis aplinkybėmis taikyti pagrįstas poveikio kontrolės priemones. Jei rizikos lygis yra nepriimtinas, reikėtų imtis atsargumo priemonių poveikiui kontroliuoti ar pašalinti. Pageidautina, kad tokiais atvejais būtų pakeista produkto sandara arba modifikuotas priedo gamybos procesas, naudojimas ir (arba) šalinimas. Rekomenduoti asmens saugos priemonės reikėtų tik kraštutiniu atveju, kai būtina apsaugoti nuo pavojaus, kuris vis dar gresia, kai kontrolės priemonių jau imtasi.

4.5 Rizikos aplinkai vertinimas

Į poveikį aplinkai svarbu atsižvelgti todėl, kad pašarų priedai paprastai naudojami ilgą laiką (netgi visą gyvūno gyvenimą), jie gali būti duodami didelėms gyvūnų grupėms, o daugelis priedų yra prastai absorbuojami ir gana nemažas jų kiekis yra pašalinamas. Vis dėlto kai kuriais atvejais poveikio aplinkai vertinimo būtinybė gali būti mažesnė. Netikslinga nustatyti griežtą šios apibendrintos rekomendacijos taikymo taisyklių. Kad būtų lengviau nustatyti priedo poveikį aplinkai, reikėtų taikyti nuoseklų metodą (žr. sprendimų priėmimo schemą), kai jau pirmojoje stadijoje gali būti aiškiai nustatyti priedai, su kuriais toliau nebereikia atlikti jokių bandymų. Su kitais priedais reikia atlikti antrosios stadijos bandymus (IIA stadija), kad būtų gauta papildomos informacijos, į kurią atsižvelgus gali prireikti tolesnių tyrimų (IIB stadija). Reikalingi tyrimai turėtų būti atliekami vadovaujantis Tarybos direktyva 67/548/EEB.

4.5.1 I stadijos vertinimas

I stadijos vertinimo tikslas yra remiantis kitais tikslais atliktų tyrimų metu gautais duomenimis nustatyti, gali ar negali priedas ar jo metabolitai labai paveikti aplinką.

Nuspręsti, kad II stadijos vertinimo nereikia, galima remiantis vienu iš šių dviejų kriterijų:

- a) iš priedo cheminės sandaros ir naudojimo poveikio matyti, kad poveikis bus nedidelis: t. y., jeigu priedas ir (arba) jo pagrindiniai (daugiau nei 20 % visų likučių išmatose) metabolitai yra:
 - fiziologinės arba natūralios medžiagos (pvz., vitaminai ar mineralai), kurios nepakeis koncentracijos aplinkoje, išskyrus atvejus, jei yra akivaizdus pagrindas nerimauti (pvz., varis),
 - naminiams gyvūnams skirti priedai (išskyrus arklus),
- b) didžiausia prognozuojama koncentracija aplinkoje (PKA) yra pernelyg maža, kad reikėtų susirūpinti.

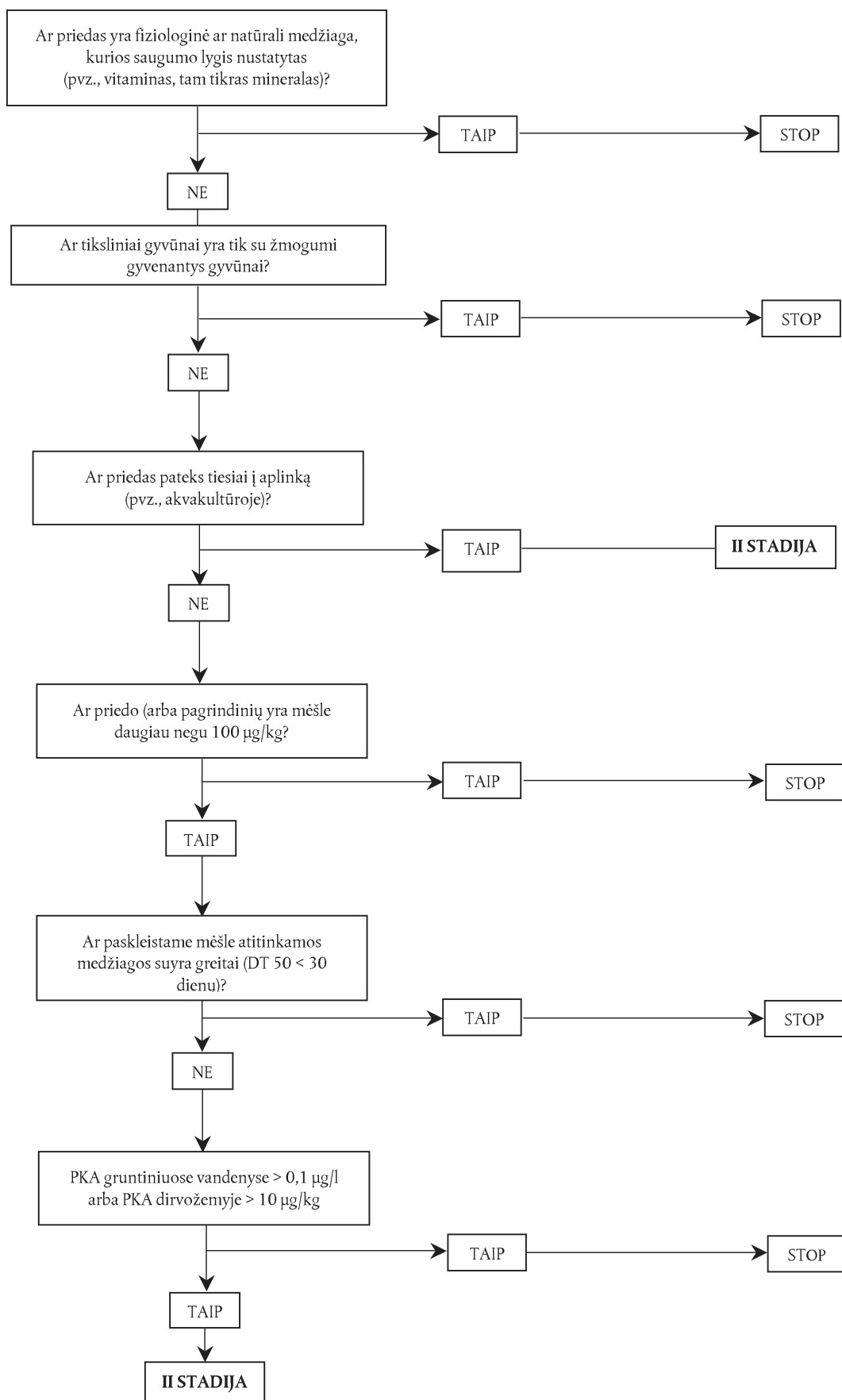
Vandenyje didžiausia PKA gali susidaryti dėl ant žemės paskleisto mėšlo, susidariusio gyvūnams pašalinus didelį pagrindinių sudedamųjų likučių dalių (priedo ir (arba) pagrindinių jo metabolitų) kiekį. Turėtų būti vertinama kiekvienos pagrindinės sudedamosios likučių, esančių mėšle, dalies ir kiekvieno rizikos skyriaus PKA. Jeigu dirvožemio skyriuje suminė pagrindinių sudedamųjų mėšle esančių likučių dalių PKA neviršija 100 µg/kg arba jeigu pagrindinės sudedamosios mėšle esančių likučių dalys greitai skyla (skilimo trukmė DT 50 < 30 dienų) (jeigu tokių duomenų yra) į natūralias sudedamąsias dalis arba jų koncentracija yra mažesnė nei 100 µg/kg arba jeigu dirvožemyje (5 cm gylyje) PKA yra mažesnė negu µg/kg, tada jokio tolesnio vertinimo nebereikia.

Vandenyje didžiausia PKA gali susidaryti tiesiai į vandens telkinius išpylus pašarų ar išmatų, turinčių priedo ar jo metabolitų, arba jei išmatose ar dirvožemyje esančios medžiagos išplaunamos į požeminį vandenį. Jeigu patikimai nustatoma, kad PKA vandens telkiniui ar požeminiam vandeniui užteršti yra mažesnė negu 0,1 µ/l, IIA stadijos vertinimo siekiant nustatyti poveikį aplinkai vandenų skyriuje nebereikia.

Jeigu pareiškėjas negali įrodyti, kad siūlomus priedus galima priskirti vienai iš minėtų išimtį suteikiančių kategorijų, arba priedą išleidus tiesiai į aplinką (pvz., akvakultūroje), paprastai būtina atlikti II stadijos vertinimą.

PAŠARŲ PRIEDŲ KELIAMAS PAVOJUS APLINKAI

Sprendimų priėmimo schema, I stadija



4.5.2 II stadijos vertinimas

II stadijos vertinimą sudaro dvi dalys: IIA stadija ir IIB stadija.

Turi būti įvertintas priedo ir (arba) jo pagrindinių metabolitų bioakumuliacijos potencialas ir jo įtaka prognozuojamai saugos atsargai. Bioakumuliacija nelaikoma potencialiai svarbia, jeigu, pvz., Kow (padalijimo koeficientas) yra < 3. Jeigu tokios saugos atsargos nustatyti negalima, paprastai reikalingi atitinkami IIB stadijos tyrimai.

4.5.2.1 IIA stadija

IIA stadijos vertinimo tikslas yra nustatyti riziką aplinkai:

- tikslinant PKA skaičiavimą,
- nustatant sąryšį tarp poveikio, priedo ir (arba) pagrindinių jo metabolitų kiekio ir trumpalaikio žalingo poveikio atitinkamų pakaitinių rūšių gyvūnams ir augalams atitinkamuose rizikos skyriuose,
- pagal šiuos rezultatus nustatant prognozuojamos poveikio nedarančios koncentracijos (PPNK) vertę (vertes).

Rekomenduojama tokia nuosekli rizikos įvertinimo tvarka:

- a) jeigu to dar nepadaryta I stadijoje, kiekvienam aplinkos rizikos skyriui turėtų būti apskaičiuota tikslesnė PKA. Nustatant PKA, reikia atkreipti dėmesį į:

- priedo ir (arba) pagrindinių jo metabolitų koncentraciją mėšle, kai gyvūnams buvo duodamos siūlyto dydžio priedo dozės. Skaičiuojant reikia atsižvelgti į išmatų kiekį ir dozių dydį,
- potencialų pašalintų medžiagų su priedu koncentracijos sumažėjimą dėl įprastinės mėšlo apdorojimo ir laikymo tvarkos, iki juo tręšiant laukus,
- priedo ir (arba) pagrindinių jo metabolitų adsorbciją arba desorbciją dirvožemyje, likučių patvarumas dirvožemyje (DT50 ir DT90); nuosėdas, jei kalbama apie akvakultūrą,
- kitus veiksnius, pvz., fotolizę, hidrolizę, garavimą, skilimą dirvožemyje ar vandens telkiniuose susidarančiose nuosėdose, koncentracijos sumažėjimą dėl arimo ir pan.

Didžiausia kiekvienam aplinkos rizikos skyriui taip apskaičiuota PKA turėtų būti remiamasi atliekant IIA stadijos vertinimą.

Jeigu nusistovėjusioje būsenoje tikėtina ilgas didesnės nei 10g/kg koncentracijos medžiagos patvarumas dirvožemyje (DT90 > 1 metai), gali prireikti IIB stadijos vertinimo.

- b) Po to aplinkos rizikos skyriuose (dirvožemis, vanduo) reikia nustatyti kiekius, sukeliančius didelį trumpalaikį žalingą poveikį, atsižvelgiant į mitybos apimtį. Šiuos tyrimus derėtų atlikti vadovaujantis OECD ⁽¹⁾ ar panašiomis pripažintomis rekomendacijomis. Tinkamiems dirvožemio aplinkos tyrimams priskiriami: toksikumo sliekams (50 % mirtina koncentracija, LC50 vertė), fitotoksiškumo (50 % efektyvioji koncentracija, EB50 vertė) žemės augaluose, poveikio dirvožemio mikroorganizmams (pvz., EB50 metanogenezės ir azoto fiksacijos poveikiui) tyrimai. Akvakultūros aplinkai: žuvis: 96 valandų LC50 tyrimai; *Daphnia magna*: 48 valandų EB50 tyrimai; dumbliams: LC50 tyrimai ir toksikumo tyrimai nuosėdų organizmams.
- c) Kiekvienam rizikos skyriui turėtų būti apskaičiuota PPNK vertė. Paprastai ji nustatoma mažiausią vertę (t. y., tyrimų su jautriausiomis rūšimis rezultata), kuri, pastebėjus žalingą poveikį, nustatoma minėtais ekotoksiškumo tyrimais, dalijant iš saugos koeficiento, ne mažesnio negu 100, atsižvelgiant į rodiklį ir tyrimams naudotų rūšių skaičių.
- d) Apskaičiuotąsias PKA ir PPNK vertes reikėtų palyginti. Priimtinas PKA ir PPNK santykis priklausys nuo tyrimo rezultato, kuriuo remiantis buvo nustatyta PPNK. Paprastai jis bus tarp 1 ir 0,1. Jeigu nustatomi ženkliai mažesni santykiai, nei ką tik nurodytieji, tolesnių ekotoksiškumo tyrimų nebereikia, išskyrus atvejus, jei yra bioakumuliacijos tikimybė. Ir atvirkščiai – jei santykiai bus didesni, būtina atlikti kai kuriuos IIB stadijos tyrimus.

⁽¹⁾ OECD rekomendacija cheminių medžiagų tyrimams.

4.5.2.2 IIB stadija (išsamesni toksikologiniai tyrimai)

Jeigu ištyrus priedą IIA stadijoje numatytais tyrimais lieka abejonių dėl jo poveikio aplinkai, reikia išsamiau ištirti poveikį biologinių rūšių atstovams tuose aplinkos rizikos skyriuose, dėl kurių po IIA stadijos tyrimų nerimaujama. Tokiu atveju reikalingi tolesni tyrimai nustatyti lėtinį ir labiau specifinį poveikį atitinkamiems gyvūnams, augalams ir mikrobo rūšims. Gali būti, kad IIA stadijos vertinimo metu PKA dydis buvo pervertintas. Norint tai įrodyti, gali prireikti išmatuoti aplinkoje pasitaikančias koncentracijas ir natūraliomis sąlygomis registruojamą priedo ir (arba) jo pagrindinių metabolitų patvarumą.

Tinkami papildomi ekotoksiškumo tyrimai aprašyti keliuose publikacijose, pvz., OECD rekomendacijose. Gali būti būtina atsižvelgti į tris gamtoje egzistuojančias rūšių kategorijas – gyvūnus, augalus ir mikroorganizmus. Siekiant užtikrinti, kad tyrimai atitiktų aplinkybes, kuriomis natūraliomis sąlygomis priedas ir (arba) jo pagrindiniai metabolitai gali patekti į aplinką ir joje pasklisti, būtina kruopščiai parinkti minėtuosius tyrimus.

Poveikio įvertinimas dirvožemiui gali apimti:

- nemirtino poveikio sliekams tyrimą, tolesnius poveikio dirvožemio mikroflorai tyrimus, kai kurių ekonomiškai svarbių rūšių augalų fitotoksiškumo tyrimus, pievų bestuburių, įskaitant vabzdžius ir laukinius paukščius, tyrimus,
- NB: atskiras žinduolių toksiškumo įvertinimas gali būti nebūtinas, nes šis veiksnys greičiausiai įvertinamas atliekant žinduolių toksiškumo tyrimus, skirtus RPN nustatyti.

Poveikio vertinimas akvakultūros srityje gali apimti:

- lėtinio toksiškumo tyrimus su pačiais jautriausiais vandens organizmais, nustatytais IIA stadijos vertinimo metu, pvz.: žuvų ankstyvojo gyvenimo ciklo tyrimus, dafnijų reprodukcijos tyrimus, 72 valandų trukmės dumblių tyrimus ir bioakumuliacijos tyrimą,
- veiksmingų švelninančių priemonių, skirtų apriboti poveikį aplinkai, paiešką, kai negalima nustatyti pakankamos saugos atsargos tarp PKA ir PPNK verčių.

5. V skirsnis: Referatas ir jo turinys

5.1 *Priedo nustatymas*

5.1.1 Siūlomas firminis pavadinimas(-ai).

5.1.2 Priedo tipas pagal jo pagrindinę funkciją. Turėtų būti nurodytos visos kitos veikliosios medžiagos naudojimo galimybės.

5.1.3 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis (veiklioji medžiaga, kitos sudėtinės dalys, priemaišos, skirtumai tarp skirtingų partijų). Jeigu veiklioji medžiaga yra veikliųjų sudėtinių dalių, kurių kiekvieną galima aiškiai apibrėžti, mišinys, pagrindinės sudėtinės dalys turi būti aprašytos atskirai ir nurodytos mišinio proporcijos.

5.1.4 Fizinė būseną, dalelių dydžių pasiskirstymas, dalelių forma, tankis, tūrinis tankis; skysčiams: klampa, paviršiaus įtempis.

5.1.5 Gamybos procesas, įtraukiant ir visas ypatingas perdirbimo procedūras.

5.2 *Veikliųjų medžiagų apibūdinimas*

5.2.1 Bendrinis pavadinimas, cheminis pavadinimas pagal IUPAC nomenklatūrą, kiti tarptautiniai bendriniai pavadinimai ir santrumpos. Cheminių medžiagų santrumpų tarnybos numeris (CAS).

5.2.2 Struktūrinė formulė, molekulinė formulė ir molekulinė masė. Pagrindinių sudėtinių dalių kokybinė ir kiekybinė sudėtis, mikrobiologinė kilmė (kultūrų surinkimo įstaigos, kur saugoma padermė, pavadinimas ir vieta), jeigu veiklioji medžiaga yra fermentacijos produktas.

5.2.3 Grynumas

Pasitaikančių cheminių ir mikrobinių nešvarumų bei toksinių medžiagų identifikacija ir kiekybinis įvertinimas, gamybinių organizmų nebuvimo patvirtinimas.

5.2.4 Svarbios savybės

Chemiškai apibrėžtų medžiagų fizinės savybės: disociacijos konstanta, pKa, elektrostatinės savybės, lydymosi temperatūra, virimo temperatūra, tankis, garų slėgis, tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, Kow ir Koc, masės ir absorbcijos spektrai, BMR tyrimų duomenys, galimi izomerai ir visos kitos atitinkamos fizinės savybės.

5.3 Fizinės ir cheminės bei technologinės priedo savybės

5.3.1 Priedo stabilumas, kai jį veikia aplinkos sąlygos, pvz., šviesa, temperatūra, pH, drėgmė ir deguonis. Siūlomas priedo saugojimo laikas.

5.3.2 Stabilumas ruošiant premiksus ir pašarus, ypač numatytais apdorojimo ar laikymo sąlygomis (kaitros, drėgmės, slėgimo arba šlyties ir laiko poveikis). Galimi skilimo ar irimo produktai.

5.3.3 Stabilumas laikant premiksus ir apdorotus pašarus nurodytomis sąlygomis. Siūlomas priedo saugojimo laikas.

5.3.4 Kitos atitinkamos fizinės ir cheminės, technologinės ar biologinės savybės, pvz., sklaida palankiomis sąlygomis, kad premiksuose ir pašaruose susidarytų ir išliktų homogeniniai mišiniai, savybės, neleidžiančios susidaryti dulkėms, ir antistatinės savybės, sklaida skysčiuose.

5.4 Kontrolės metodai

5.4.1 Kriterijų, išvardytų 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 ir 2.3.4 punktuose, nustatymo metodų aprašymas.

5.4.2 Kokybinės ir kiekybinės analizės metodų veikliosios medžiagos likučių žymekliams tiksliniuose audiniuose ir gyvūninės kilmės produktuose nustatyti aprašymas.

5.4.3 Jeigu minėtieji metodai yra paskelbti, pakanka nuorodų į atitinkamą literatūrą ir publikacijų atspaudų.

5.4.4 Informacija apie optimalias etaloninių pavyzdžių laikymo sąlygas.

5.5 Biologinės priedo savybės

5.5.1 Išsami informacija apie profilaktinį kokcidostatų ir kitų vaistinių medžiagų poveikį (pvz., sergamumas, mirštamumas, cistų ir žaizdų skaičius).

5.5.2 Išsami informacija apie zootechninių priedų, išskyrus nurodytuosius 5.5.1. punkte, poveikį pašarų paros normai, kūno masei, pašarų veiksmingumui, produkto kokybei ir išeigai bei visiems kitiems parametrams, naudingiems gyvūnui, aplinkai, gamintojui ar vartotojui.

5.5.3 Svarbus technologinių priedų technologinis poveikis.

5.5.4 Bet koks žalingas poveikis, kontraindikacijos ar išpėjimai (dėl tikslinių gyvūnų, aplinkos ir vartotojams), tarp jų ir biologinė sąveika, ir išsamus pagrindimas. Turėtų būti nurodytos visos RPN ir DLK, nustatytos, kai veiklioji medžiaga naudojama kitais tikslais.

5.6 Kokybiniai ir kiekybiniai duomenys apie likučius tiksliniuose audiniuose, jeigu tų likučių randama gyvūninės kilmės produktuose po numatomo priedo vartojimo.

5.7 Prireikus, turėtų būti pateikta RPN, nustatytosios DLK ir išlauka.

5.8 *Kitos priedui nustatyti tinkamos charakteristikos.*

5.9 *Naudojimo sąlygos.*

5.10 *Data.*

6. **VI skirsnis: Identifikavimo lapo forma**

1. *Priedo identiškumas*

1.1 Priedo tipas.

1.2 Fizinė būseną.

1.3 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.

1.4 Priedo ir likučių analizės metodas.

1.5 Registracijos Bendrijoje numeris (EB numeris).

1.6 Pakuotė.

2. *Veikliosios medžiagos specifikacijos*

2.1 Bendrini pavadinimas, cheminis pavadinimas, CAS numeris.

— bendrini pavadinimas,

— cheminis pavadinimas (IUPAC),

— CAS numeris.

2.2 Empirinė formulė.

3. *Fizinės ir cheminės, technologinės ir biologinės priedo savybės*

3.1 Priedo stabilumas.

3.2 Stabilumas premiksų ir pašarų ruošimo metu.

3.3 Stabilumas premiksų ir pašarų laikymo metu.

3.4 Kitos savybės.

4. *Naudojimo sąlygos*

4.1 Gyvūnų rūšys ar kategorijos, didžiausias amžius, jei toks nurodytas.

4.2 Mažiausias ir didžiausias kiekis pašaruose.

4.3 Kontraindikacijos, sąveikos.

4.4 Įspėjimai.

5. *Asmuo, atsakingas už išleidimą į rinką*

5.1 Vardas, pavardė.

5.2 Adresas.

5.3 Registracijos numeris.

6. *Gamintojas*

6.1 Pavadinimas.

6.2 Adresas.

6.3 Įstaigos ar tarpininko patvirtinimo ar registracijos numeris.

7. *Data*

7. **VII skirsnis: Leidimo priedams, kuriems leidimo išdavimas susijęs su asmeniu, atsakingu už jų išleidimą į rinką, pratęsimas**

1. *Bendroji dalis*

Vadovaujantis naujausiomis rekomendacijomis ir pateiktu visų bet kurio tipo pakeitimų, padarytų nuo to laiko, kai buvo išduotas leidimas teikti medžiagą į rinką ar tas leidimas buvo paskutinį kartą atnaujintas, sąrašų, reikėtų parengti atnaujintą bylą ir referatą.

Turi būti patvirtinta, kad referatas ir saugaus naudojimo duomenų byla buvo suderinti, įtraukiant į juos visą svarbią naujausią informaciją apie priedą arba reikalingą informaciją dėl pakeitimų šioje rekomendacijoje.

Taip pat turėtų būti pateikta informacija apie įvairiose pasaulio šalyse išduotus leidimus ir pardavimų apimtį.

2. *Veiklosios medžiagos ir priedo identiškumas*

Turėtų būti pateikta įrodymų, kad priedo sudėtis, grynumas ar aktyvumas nesiskiria nuo patvirtinto priedo. Turėtų būti pranešama apie visus gamybos proceso pokyčius.

3. *Veiksmingumas*

Turėtų būti pateikta įrodymų, kad priedas gyvūnų auginimo sąlygomis, egzistuojančiomis Europos Sąjungoje paraiškos dėl leidimo pratęsimo pateikimo metu, yra tokio veiksmingumo, koks yra nurodomas. Taip pat turėtų būti pateikta ataskaita apie apibendrintą priedo naudojimo patirtį ir poveikio stebėjimo duomenis.

4. *Mikrobiologija*

Išskirtinis dėmesys turėtų būti atkreiptas į tai, kad ilgą laiką praktikoje naudojant priedą gali atsirasti atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Dėl to natūraliomis sąlygomis ūkiuose, kuriuose priedas buvo reguliariai naudojamas ilgesnį laiką, turi būti atliekami tyrimai. Tiriamuoju objektu turėtų būti pasirinktas paprastųjų žarnyno bakterijų rinkinys, kuriame būtų svarbių endogeninių ir egzogeninių gramteigiamų ir gramneigiamų organizmų.

Jei šių tyrimų metu nustatoma, kad, palyginti su pradiniais duomenimis, atsparumas pakito, turi būti ištirtas atspariųjų bakterijų dalinis atsparumas antibiotikams, vartojamiems užkrečiamosioms žmogaus ir gyvūnų ligoms gydyti. Svarbiausi yra tie antibiotikai, kurie priklauso tai pačiai grupei, kaip ir priedas, tačiau į tyrimą turėtų būti įtrauktos ir kitos antibiotikų grupės.

Turėtų būti pranešti atitinkamų stebėjimo programų duomenys.

5. Sauga

Turėtų būti pateikta įrodymų, kad, remiantis dabartinėmis žiniomis, priedas patvirtintomis sąlygomis išlieka saugus tikslinėms rūšims, vartotojams, darbuotojams ir aplinkai. Turėtų būti pateikti saugos duomenys, atnaujinti per laiką, praėjusį nuo leidimo išleisti į rinką ar jo pratesimo dienos, ir nurodyta tokia informacija:

- ataskaitos apie žalingą poveikį, įskaitant nelaimingus atsitikimus (anksčiau nežinomas poveikis, stiprus bet kurio tipo poveikis, dažnesni žinomo poveikio atvejai), tiksliniams gyvūnams, darbuotojams ir aplinkai. Ataskaitoje apie žalingą poveikį turi būti nurodytas poveikio pobūdis, poveikį patyrusių asmenų ar organizmų skaičius, padariniai, naudojimo sąlygos, priežastingumo įvertinimas,
- ataskaitos apie anksčiau nežinomas sąveikas ir kryžminį užterštumą,
- prireikus, likučių stebėjimo duomenys,
- visa kita informacija apie priedo saugą.

Jei apie kurį nors iš šių veiksnių platesnės informacijos nepateikiama, turi būti aiškiai nurodytos nepateikimo priežastys.

8. **VIII skirsnis: Naujas pareiškėjas, kuris remiasi pirmuoju priedo leidimu, kurio išdavimas susijęs su asmeniu, atsakingu už priedų išleidimą į rinką**

Kadangi galima remtis duomenų, pateiktų pirmą kartą prašant leidimo, įvertinimu, pagal 9c straipsnio 3 dalį kartu su paraiška rengiama byla turi atitikti tik toliau nurodytus reikalavimus.

Priedas gali būti laikomas tinkamu tokiam tikslui, jeigu veikliųjų ir neveikliųjų sudėtinių dalių kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra iš esmės panašios, paruošimas yra toks pat, naudojimo sąlygos irgi sutampa.

Tokiems produktams paprastai nebereikia dar kartą atlikti farmakologinių, toksikologinių ir veiksmingumo tyrimų ir gali būti pateiktas sutrumpinta paraiška. Į ją turi būti įtrauktos ekspertų ataskaitos.

- Turi būti pateiktas II skirsnis ir referatas.
- Duomenys turi būti pateikiami nurodant, kad pateikiamų priedo fizinių, cheminių charakteristikų apimtis yra iš esmės panaši į jau patvirtinto priedo charakteristikas.
- Turi būti patvirtinta, kad dėl naujausių mokslinių žinių, skelbtų žinomoje literatūroje apie priedą nuo to laiko, kai buvo gautas leidimas teikti į rinką pirminį priedą, nepasikeitė pirminis veiksmingumo įvertinimas.
- Išskirtinis dėmesys turėtų būti atkreiptas į tai, kad ilgą laiką praktikoje naudojant priedą gali atsirasti atsparumas antimikrobinėms medžiagoms. Dėl to natūraliomis sąlygomis ūkiuose, kuriuose priedas buvo reguliariai naudojamas kuo ilgesnį laiką, turi būti atliekami tyrimai. Tiriamuoju objektu turėtų būti pasirinktas paprastųjų žarnyno bakterijų rinkinys, kuriame turėtų būti svarbių endogeninių ir egzogeninių gramteigiamų ir gramneigiamų organizmų.
- Jei šių tyrimų metu nustatoma, kad, palyginti su pradiniais duomenimis, atsparumas pakito, turi būti ištirtas atspariųjų bakterijų dalinis atsparumas antibiotikams, vartojamiems užkrečiamosioms žmogaus ir gyvūnų ligoms gydyti. Svarbiausi yra tie antibiotikai, kurie priklauso tai pačiai grupei, kaip ir priedas, tačiau į tyrimą turėtų būti įtrauktos ir kitos antibiotikų grupės.
- Turėtų būti pateikta įrodymų, kad, remiantis dabartinėmis žiniomis, skelbtomis esamoje literatūroje, priedas patvirtintomis sąlygomis išlieka saugus tikslinėms rūšims, vartotojams, darbuotojams ir aplinkai.
- Turi būti nustatytas išlaukos ir DLK atitikimas.

II DALIS

MIKROORGANIZMAI IR FERMENTAI ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Žr. Komisijos direktyvą 94/40/EB (OL L 208, 1994 8 11, p. 15) su pakeitimais, padarytais Direktyva 95/11/EB.