

32001L0079

6.10.2001

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

L 267/1

DYREKTYWA KOMISJI 2001/79/WE**z dnia 17 września 2001 r.****zmieniająca dyrektywę Rady 87/153/EWG określającą wskazówki dotyczące oceny dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę Rady 70/524/EWG z dnia 23 listopada 1970 r. dotyczącą dodatków paszowych⁽¹⁾, ostatnio zmienioną dyrektywą 2001/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady⁽²⁾, w szczególności jej art. 5,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) W świetle postępu naukowego oraz rozwoju techniki należy zmienić dyrektywę Rady 87/153/EWG z dnia 16 lutego 1987 r. ustalającą wytyczne oceny dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt⁽³⁾, ostatnio zmienioną dyrektywą 95/11/WE⁽⁴⁾.

(2) Stało się jasne, że wzrost zjawiska powszechnego występowania bakterii opornych na działanie antybiotyków stanowi powód do niepokoju, jeśli chodzi o zdrowie publiczne; oporność tę powoduje stosowanie antybiotyków jako dodatków paszowych, potęgując ogólną oporność bakterii na antybiotyki; w związku z tym należy uzupełnić wymogi dokumentacji dla dodatków innych niż mikroorganizmy i enzymy o ocenę ryzyka wyselekcjonowania szczepów opornych i/lub przeniesienia oporności, a także ryzyka zwiększonego występowaniem i wydalaniem enteropatogenów celem zapewnienia nieszkodliwości tychże dodatków; w tym celu należy ustalić dane wymagane przy ocenie ryzyka i metodologii, jaką należy stosować.

(3) Należy je uzupełnić o ustalenie kryteriów oceny ryzyka dla konsumenta, które może nastąpić w wyniku spożycia żywności zawierającej pozostałości dodatku lub jego metabolitów; tam, gdzie stosowne, należy, na podstawie badań pozostałości, wyznaczyć maksymalne poziomy pozostałości (MRL) i okresy karencji.

(4) Oddziaływanie dodatków paszowych na środowisko ma duże znaczenie, ponieważ dodatki zwykle stosuje się przez długi czas. W związku z tym wytyczne należy uzupełnić o ustalenie kryteriów oceny ryzyka ujemnego wpływu dodatku na środowisko w sposób bezpośredni lub w wyniku działania jego metabolitów, czy to bezpośrednio, czy w postaci odchodów zwierząt do środowiska; przy wyznaczaniu tego rodzaju oddziaływania należy stosować stopniowane podejście na podstawie pierwszej i drugiej fazy badań.

(5) Wytyczne należy uzupełnić o dalsze informacje na temat narażenia użytkowników i pracowników na działanie dodatku; w celu podjęcia odpowiednich środków należy przedstawić ocenę narażenia.

(6) Zaufanie do jakości i obiektywności przedstawionej dokumentacji zwiększyłoby się, gdyby została ona uzupełniona o krytyczną ocenę niezależnej osoby będącej uznanym ekspertem w danej dziedzinie; w wytycznych należy określić sprawy, które mają podlegać ocenie w tymże raporcie.

(7) Doświadczenie uczy, że wytyczne należy uzupełnić o bardziej szczegółowe kryteria dotyczące badań skuteczności.

⁽¹⁾ Dz.U. L 270 z 14.12.1970, str. 1.

⁽²⁾ Dz.U. L 234 z 1.9.2001, str. 55.

⁽³⁾ Dz.U. L 64 z 7.3.1987, str. 19.

⁽⁴⁾ Dz.U. L 106 z 11.5.1995, str. 23.

- (8) Artykuł 9b ust. 1 dyrektywy 70/524/EWG stanowi, że należy zatwierdzić początkowo dodatek, określony w art. 2 lit. aaa) tej dyrektywy, na 10 lat, po którym to czasie podmiot, na który wystawiono zatwierdzenie, może ubiegać się o przedłużenie zatwierdzenia na następne 10 lat; należy koniecznie ustalić wytyczne określające informacje, jakie muszą zostać zawarte we wniosku na przedłużenie zatwierdzenia oraz w towarzyszącej mu dokumentacji.
- (9) Artykuł 9c ust. 3 dyrektywy 70/524/EWG stanowi o tym, że 10 lat po pierwszym zatwierdzeniu danej substancji całość lub część wyników i informacji zawartych w pierwotnej ocenie może być wykorzystana przez inne podmioty ubiegające się o zatwierdzenie tej substancji jako dopuszczonej do obrotu; w związku z tym konieczne jest ustalenie wytycznych podających informacje, które należy ująć we wniosku i towarzyszącej mu dokumentacji.
- (10) Należy uwzględnić stan wiedzy naukowej i technicznej.
- (11) Ze względu na jasność układu celowe jest podzielenie wytycznych na część odnoszącą się do dodatków innych niż mikroorganizmy i enzymy oraz część, która się do nich stosuje.
- (12) Wytyczne zostały ustalone na podstawie Raportu Komitetu Naukowego Żywienia Zwierząt w sprawie poprawionych wytycznych oceny dodatków w żywieniu zwierząt (przyjętych dnia 22 października 1999 r.).
- (13) Środki przewidziane w niniejszej dyrektywie są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Pasz,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

W Załączniku do dyrektywy 87/153/EWG wprowadza się następujące zmiany:

Po tytule dodaje się tekst Załącznika do niniejszej dyrektywy.

Artykuł 2

Państwa Członkowskie wprowadzą w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy najpóźniej do dnia 1 stycznia 2002 r., o czym niezwłocznie poinformują Komisję.

Przepisy przyjęte przez Państwa Członkowskie zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie takie towarzyszy ich urzędowej publikacji. Metody zamieszczenia tego rodzaju odniesień zostaną określone przez Państwa Członkowskie.

Artykuł 3

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich*.

Artykuł 4

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 17 września 2001 r.

W imieniu Komisji
David BYRNE
Członek Komisji

ZAŁĄCZNIK

CZĘŚĆ I

DODATKI INNE NIŻ MIKROORGANIZMY I ENZYMY

WSKAZÓWKI OGÓLNE

Niniejszy dokument ma służyć jako wytyczne do opracowywania dokumentacji substancji i preparatów przy ubieganiu się o zatwierdzenie jako dodatku paszowego lub nowego stosowania zatwierdzonego dodatku. Używany w obecnych wytycznych termin „dodatek” odnosi się do chemicznie określonych substancji czynnych lub też preparatów zawierających substancje czynne w stanie w jaki zostaną włączone do premiksów i pasz. Dokumentacja musi umożliwiać przeprowadzenie oceny dodatków na podstawie obecnego stanu wiedzy oraz umożliwić zapewnienie ich zgodności z podstawowymi zasadami w zakresie zatwierdzeń, które podlegają przepisom art. 3a dyrektywy Rady 70/524/EWG.

Jeśli dokumentacja dotyczy dodatku składającego się lub zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie w znaczeniu art. 2 ust. 1 i 2 dyrektywy Rady 2001/18/WE ⁽¹⁾, dokumentacja musi obejmować dodatkowe informacje wyszczególnione w art. 7a ust. 1 dyrektywy 70/524/EWG dodatkowo oprócz informacji wymaganych przez niniejsze wytyczne.

Dokumentacja powinna obejmować szczegółowe raporty ze wszystkich przeprowadzonych badań, przedstawione w porządku oraz ponumerowane, jak proponuje się w obecnych wytycznych. Powinny zawierać odniesienia oraz kopie wszelkich opublikowanych danych naukowych mających znaczenie dla oceny dodatku. Należy udostępnić elektroniczną wersję dokumentacji. Badania mają w zamierzeniu wykazać nieszkodliwość stosowania dodatków w stosunku do:

- a) gatunków, dla których przeznaczony jest dodatek, w proponowanej ilości w paszy;
- b) osób mogących zetknąć się z dodatkiem poprzez drogi oddechowe, inne błony śluzowe, przez oczy lub skórę podczas manipulacji samym dodatkiem lub po jego włączeniu do premiksów lub pasz;
- c) konsumentów spożywających produkty od zwierząt karmionych dodatkiem, którego pozostałości lub metabolity mogą być w produktach. Ogólnie można to zapewnić poprzez ustalenie maksymalnych poziomów pozostałości (MRL) oraz okresów karencji;
- d) zwierząt i ludzi wskutek selekcjonowania i przenoszenia genów oporności na antybiotyki;
- e) środowiska pod względem zagrożeń wynikających z samego dodatku lub jego metabolitów, czy to bezpośrednio, czy wydalanych przez zwierzęta.

Ogólną zasadą należy przedstawić badania dotyczące identyfikacji, sposobu użycia, właściwości fizykochemicznych, metod wykrywania skuteczności dodatku, a także przebiegu jego metabolizmu oraz pozostałości i skutków fizjologicznych oraz toksykologicznych oddziaływania na gatunek, dla którego przeznaczony jest dodatek. Jeśli dodatek jest przeznaczony dla pewnej kategorii zwierząt określonego gatunku, badania skuteczności i pozostałości należy przeprowadzić na danej kategorii, dla której przeznaczony jest dodatek. Badania niezbędne do oceny ryzyka dla zdrowia ludzi lub środowiska będą zależały zasadniczo od charakteru dodatku i okoliczności jego stosowania. W tym zakresie nie ma żadnych ścisłych zasad. Jeśli trzeba, będą wymagane dodatkowe informacje. Należy uzasadnić pominięcie w dokumentach jakichkolwiek danych wymaganych przez niniejsze wytyczne. W szczególności można ominąć badania mutagenności, karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród, tylko jeśli tego rodzaju skutki można wykluczyć na podstawie składu chemicznego i praktycznych doświadczeń lub też innych względów.

Badania należy przeprowadzić oraz sporządzić z nich raport według odpowiednich standardów jakości (np. dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) na mocy dyrektywy Rady 87/18/EWG z dnia 18 grudnia 1986 r. w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych dotyczących stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej oraz weryfikacji ich stosowania do badań laboratoryjnych na substancjach chemicznych ⁽²⁾).

⁽¹⁾ Dz.U. L 106 z 17.4.2001, str. 1.

⁽²⁾ Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 29.

Należy przedstawić raporty ekspertów co do jakości, skuteczności i nieszkodliwości. Ich autorzy, którzy powinni posiadać odpowiednie kwalifikacje oraz być uznanymi ekspertami w danej dziedzinie, nie powinni być osobiście zaangażowani w przeprowadzanie badań zawartych w dokumentacji. Raporty muszą przedstawiać krytyczną ocenę dokumentacji przedstawionej przez wnioskodawcę; podsumowanie faktów nie jest wystarczające.

Ocenę właściwości fizykochemicznych, toksykologicznych oraz toksycznych skutków dla środowiska przeprowadza się zgodnie z dyrektywą Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. w sprawie dostosowywania przepisów ustawodawczych, wykonawczych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych⁽¹⁾, ostatnio zmienioną dyrektywą Komisji 2000/33/WE⁽²⁾, lub zgodnie z metodami uznawanymi w skali międzynarodowej przez organy naukowe. Stosowanie innych metod niż wyżej wymienione należy uzasadnić.

Każda dokumentacja powinna zawierać wystarczające streszczenie, propozycje Załącznika, a także może zawierać monografię. Dokumentacja dotycząca antybiotyków, kokcydiostatyków oraz innych środków farmaceutycznych, a także stymulatorów wzrostu należy zaopatrzyć w monografię zgodną ze wzorem przedstawionym w sekcji V, co umożliwi identyfikację, oraz scharakteryzowanie danego dodatku zgodnie z art. 9n dyrektywy 70/524/EWG. Dla wszystkich dodatków należy przedstawić specyfikację techniczną zgodną ze wzorem w sekcji VI.

W przypadku dodatków przeznaczonych wyłącznie do karmienia zwierząt domowych nie zawsze konieczne będzie poddawanie ich równie wyczerpującemu programowi testów dotyczących toksyczności przewlekłej, właściwości mutagennych oraz rakotwórczych, jak w przypadku dodatków przeznaczonych do karmienia zwierząt, z których otrzymuje się produkty spożywane przez ludzi. Nie wymaga się badań pozostałości u zwierząt domowych

Wymagane są badania metabolizmu dodatku u zwierząt produkujących żywność, dla których przeznaczony jest dodatek, i gatunków laboratoryjnych używanych do testowania toksyczności w celu:

- a) ustalenia, że istnieją wystarczające dane dotyczące toksyczności samego dodatku oraz wszelkich jego metabolitów produkowanych przez gatunek, dla którego przeznaczony jest dodatek, na których działanie mogą być narażeni konsumenci. W tym celu ważne jest przeprowadzenie porównania metabolizmu dodatku u gatunku, dla którego przeznaczony jest dodatek i gatunków zwierząt laboratoryjnych używanych do testowania toksyczności;
- b) wyznaczenia i wystandaryzowania odpowiedniego markera pozostałości stosowanego do wyznaczania maksymalnego limitu pozostałości dla markera pozostałości oraz określenia okresów karencji dla produktu końcowego.

⁽¹⁾ Dz.U. L 196 z 16.8.1967, str. 1.

⁽²⁾ Dz.U. L 136 z 8.6.2000, str. 90.

SPIS TREŚCI

1.	Sekcja I: Streszczenie danych w dokumentacji	434
2.	Sekcja II: Identyfikacja, charakterystyka i warunki stosowania dodatku; metody kontroli	434
2.1.	Identyfikacja dodatku	434
2.2.	Charakterystyka substancji czynnej(-ych)	434
2.3.	Charakterystyka dodatku: właściwości fizykochemiczne oraz technologiczne	434
2.4.	Warunki stosowania dodatku	435
2.5.	Metody kontroli	435
3.	Sekcja III. Badania dotyczące skuteczności dodatku	436
3.1.	Badania nad skutkami dla pasz	436
3.2.	Badania skutków oddziaływania na zwierzęta	436
3.3.	Badania nad jakością produktów pochodzenia zwierzęcego	437
3.4.	Badania skutków działania w odniesieniu do odchodów zwierzęcych	438
4.	Sekcja IV. Badania dotyczące nieszkodliwości dodatku	438
4.1	Badania na gatunku, dla którego dodatek jest przeznaczony	439
4.2	Badania na zwierzętach laboratoryjnych	441
4.3	Ocena nieszkodliwości dla konsumentów	443
4.4	Ocena nieszkodliwości dla pracowników	445
4.5	Ocena zagrożeń dla środowiska	446
5.	Sekcja V: Forma monografii	449
5.1	Identyfikacja dodatku	449
5.2	Specyfikacje dotyczące substancji czynnej	449
5.3	Właściwości fizykochemiczne, technologiczne i biologiczne dodatku	450
5.4.	Metody kontroli	450
5.5.	Biologiczne właściwości dodatku	450
5.6.	Szczegółowe informacje ilościowe i jakościowe ewentualnych pozostałości w tkankach w produktach pochodzenia zwierzęcego w związku ze stosowaniem dodatku	450
5.7.	ADI, wartości MRL i okres karencji powinien być określony stosownie do potrzeb	450
5.8.	Inne szczegółowe informacje wskazane ze względu na identyfikację dodatku	451
5.9.	Warunki stosowania	451
5.10.	Data	451
6.	Sekcja VI: Forma specyfikacji technicznej	451
7.	Sekcja VII: Przedłużenie zatwierdzenia dodatków, których zatwierdzenie wiąże się z jednym podmiotem odpowiedzialnym za wprowadzenie ich do obrotu	452
8.	Sekcja VIII: Nowy wnioskodawca, który opiera się na pierwszym zatwierdzeniu dodatku, którego zatwierdzenie łączy się z jednym podmiotem odpowiedzialnym za wprowadzenie do obrotu	453

1. Sekcja I. Streszczenie informacji zawartych w dokumentacji

W streszczeniu należy przestrzegać porządku wytycznych oraz omówić wszystkie poszczególne części wraz z odsyłaniem do poszczególnych stron dokumentacji. Powinno zawierać propozycję obejmującą wszystkie warunki z zakresu zatwierdzenia o które się ubiegamy.

2. Sekcja II. Identyfikacja, charakterystyka i warunki stosowania dodatku; metody kontroli

2.1. Identyfikacja dodatku

2.1.1. Proponowana nazwa (nazwy) handlowa(-e).

2.1.2. Typ dodatku zgodnie z jego główną funkcją. O ile możliwe, należy przedstawić dokumentację sposobu(-ów) działania. Należy też wyszczególnić wszystkie inne stosowania substancji czynnej.

2.1.3. Skład jakościowy i ilościowy (substancja czynna, inne składniki, zanieczyszczenia, zróżnicowanie z partii na partię). Jeśli substancja czynna stanowi mieszaninę składników czynnych, z których każdy da się jasno zdefiniować, główne składniki należy opisać odrębnie oraz podać proporcje w mieszaninie.

2.1.4. Stan fizyczny, zróżnicowanie wielkości cząstek, kształt cząstek, gęstość, ciężar objętościowy; dla płynów: lepkość, napięcie powierzchniowe.

2.1.5. Proces produkcyjny w tym wszelkie szczególne procesy przetwórcze.

2.2. Charakterystyka substancji czynnej(-ych)

2.2.1. Nazwa własna, nazwa chemiczna określona zgodnie ze standardami IUPAC – Rada Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej, inne międzynarodowe nazwy własne oraz skróty. Numer chemiczny (CAS).

2.2.2. Wzór strukturalny, wzór cząsteczkowy oraz masa cząsteczkowa.

Dla substancji czynnych stanowiących produkt fermentacji: pochodzenie mikrobiologiczne (nazwa i miejsce międzynarodowo uznanej kolekcji kultur, w miarę możliwości Unii Europejskiej, gdzie jest zdeponowany dany szczep, numer szczepu oraz wszystkie cechy morfologiczne, fizjologiczne, genetyczne i molekularne istotne dla jego identyfikacji). Dla szczepów zmodyfikowanych genetycznie należy przedstawić informację o modyfikacji genetycznej.

2.2.3. Czystość

Identyfikacja oraz określenie ilościowe występujących zanieczyszczeń chemicznych i mikrobiologicznych oraz substancji toksycznych, potwierdzenie braku organizmów produkujących.

2.2.4. Odpowiednie właściwości

Właściwości fizyczne chemicznie zdefiniowanych substancji: stała dysocjacji, pK_a , właściwości elektrostatyczne, temperatura topnienia, temperatura wrzenia, ciśnienie pary, gęstość, rozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych, K_{ow} i K_{oc} , masa i spektrum absorpcji, dane NMR, ewentualne izomery i wszelkie inne stosowne własności fizyczne.

2.2.5. Wytwarzanie, proces oczyszczania, stosowane pożywki oraz w odniesieniu do produktów fermentacji zróżnicowanie z partii na partię.

2.3. Charakterystyka dodatku: właściwości fizykochemiczne oraz technologiczne

2.3.1. Stabilność każdej postaci dodatku przy wystawieniu na działanie warunków środowiskowych, takich jak światło, temperatura, pH, wilgotność, tlen oraz materiał opakowania. Przewidywany okres trwałości dodatku w obrocie handlowym.

- 2.3.2. Stabilność każdej postaci dodatku w czasie przygotowywania i przechowywania premiksów i pasz, w szczególności stabilność w odniesieniu do przewidywanych warunków przerobu/przechowywania (wysoka temperatura, wilgotność, ściskanie/ścińnięcie, czas oraz materiał opakowania). Możliwa degradacja lub rozkład produktu. Przewidywany okres trwałości.
- 2.3.3. Inne właściwości fizykochemiczne i technologiczne w celu uzyskania i utrzymania jednorodnej mieszaniny w premiksach i paszach, właściwości przeciwpylne i elektrostatyczne, dyspersja w płynach.
- 2.3.4. Niezgodności lub interakcje, których można się spodziewać w stosunku do pasz, nośników, innych zatwierdzonych dodatków lub do produktów medycznych.
- 2.4. *Warunki stosowania dodatku*
- 2.4.1. Tam, gdzie dodatek ma znaczące oddziaływanie technologiczne i zootechniczne, musi spełniać wymagania ich obu. Domniemane działanie dla każdego dodatku należy wyznaczyć i uzasadnić.
- 2.4.2. Proponowane technologiczne stosowanie do wytwarzania pasz lub w materiałach nieprzetworzonych.
- 2.4.3. Proponowany sposób stosowania w żywieniu zwierząt (np. gatunek lub kategoria zwierząt, a także grupa wiekowa lub produkcyjna, rodzaj paszy oraz przeciwwskazania).
- 2.4.4. Proponowana metoda oraz poziom zawartości w premiksach oraz paszach lub w materiałach nieprzetworzonych, jeśli stosowne, wyrażony jako proporcja dodatku i chemicznie zdefiniowanej substancji w stosunku do masy premiksu, paszy lub materiału nieprzetworzonego wraz z proponowaną dawką w paszy końcowej i proponowany okres podawania, a także, jeśli to konieczne, proponowany okres karencji.
- 2.4.5. Należy przedstawić inne znane zastosowania substancji czynnej lub preparatu (np. w paszach, w leczeniu ludzi lub zwierząt, w rolnictwie i przemyśle).
- 2.4.6. Proponowany arkusz bezpieczeństwa przewidziany w dyrektywie Komisji 91/155/EWG ⁽¹⁾, zawierającej definicję i określającej szczegółowe uzgodnienia w zakresie systemu szczegółowych informacji w sprawie preparatów niebezpiecznych w odniesieniu do wykonania art. 10 dyrektywy 88/379/EWG ⁽²⁾ oraz, jeśli trzeba, proponowane środki zapobiegawcze w odniesieniu do ryzyka zawodowego oraz środki ochrony w czasie wytwarzania, obchodzenia się oraz stosowania i utylizacji.
- 2.5. *Metody kontroli*
- 2.5.1. Opis metod stosowanych przy określaniu kryteriów wymienionych w pkt 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 i 2.3.4.
- 2.5.2. Opis ilościowych i jakościowych metod badań laboratoryjnych dla rutynowej kontroli substancji czynnej w premiksach i paszach. Metodę należy zatwierdzić, angażując przynajmniej cztery laboratoria, lub należy ją potwierdzić na miejscu, kierując się międzynarodowymi zharmonizowanymi wytycznymi w zakresie zatwierdzania na miejscu metod analitycznych ⁽³⁾ w odniesieniu do następujących parametrów: możliwości stosowania, selektywności, kalibracji, dokładności, precyzji, zakresu, granic wykrywalności, zakresu czułości, powtarzalności testu oraz łatwości wykonania. Należy przedstawić dokumentację wykonania oceny tych cech (2.5.4).
- 2.5.3. Opis metod analitycznych, ilościowych i jakościowych przy określaniu pozostałości markera ⁽⁴⁾ substancji czynnych w tkankach, dla których przeznaczony jest dodatek, i w produktach pochodzenia zwierzęcego.

⁽¹⁾ Dz.U. L 76 z 22.3.1991, str. 35.

⁽²⁾ Dz.U. L 187 z 16.7.1988, str. 14.

⁽³⁾ Sprawdzanie metod – przewodnik laboratoryjny, Sekretariat Eurachem, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, Wielka Brytania, 1966 r.

⁽⁴⁾ Marker pozostałości to pozostałość, której stężenie opada do MRL proporcjonalnie do stężenia całkowitej pozostałości w tkance docelowej.

- 2.5.4. Metody wspomniane w pozycji 2.5.2 i 2.5.3 powinny być zaopatrzone w informacje dotyczące pobierania próbek przy danej stosowanej metodzie, procentu odzyskiwania, swoistości, dokładności, precyzji, granic wykrywalności, granic miareczkowania i sprawdzania metod. Należy przedstawić normy referencyjne substancji czynnej i/lub markera pozostałości, jak również informacje o optymalnych warunkach przechowywania w odniesieniu do standardów referencyjnych. Przy opracowywaniu metod należy rozważyć fakt, że granice miareczkowania muszą znajdować się poniżej maksymalnego limitu pozostałości. Ponadto należy też uwzględnić ich przydatność do celów rutynowych analiz.

3. Sekcja III. Badania dotyczące skuteczności dodatku

3.1. *Badania nad skutkami dla pasz*

Badania te dotyczą dodatków technologicznych, takich jak przeciwutleniacze, konserwanty, substancje wiążące, emulgatory, stabilizatory, środki żelujące, modyfikatory pH itp., które mają za zadanie poprawę lub stabilizację cech premiksów i pasz, lecz nie wywierają bezpośrednich skutków biologicznych na produkcję zwierząt. Wszelkie działania danego dodatku muszą zostać poparte naukowymi doświadczeniami.

Należy przedstawić dokumentację skuteczności dodatku za pomocą odpowiednich kryteriów odzwierciedlonych w uznanych i powszechnie akceptowanych metodach, w warunkach stosowania zgodnych z przeznaczeniem w porównaniu do odpowiedniej paszy kontrolnej. Badania należy zaprojektować i przeprowadzić w sposób umożliwiający ocenę statystyczną.

Należy przedstawić pełne informacje dotyczące zbadanych substancji czynnych, preparatów, premiksów i pasz, a także numer referencyjny partii, szczegółową obróbkę i warunki wykonywania badań laboratoryjnych. Należy dla każdego doświadczenia opisać pozytywne i negatywne skutki o charakterze biologicznym i technologicznym.

3.2. *Badania skutków oddziaływania na zwierzęta*

Badania dodatków zootechnicznych należy wykonywać na gatunkach/kategoriach zwierząt, dla których przeznaczony jest dodatek w porównaniu do grupy kontrolnej (bez antybiotyków, stymulatorów wzrostu lub innych substancji medycznych) oraz, ewentualnie, w porównaniu do grupy otrzymującej pasze zawierające dodatki zatwierdzone w Unii Europejskiej o znanej skuteczności, stosowane według zalecanego dawkowania (kontrola pozytywna).

Zwierzęta powinny być zdrowe i najlepiej z jednolitej grupy.

Badania muszą umożliwiać ocenę efektywności dodatku zgodnie z praktyką rolniczą w Unii Europejskiej. Podobne schematy badań należy, o ile to możliwe, stosować do wszystkich prób, tak aby wszystkie dane można było ostatecznie przetestować na jednorodność i pogrupować (jeśli tak podają testy) do oceny statystycznej.

Nie zaleca się żadnego jednego układu, co umożliwia elastyczność, która pozwala na zachowanie swobody w pracy naukowej przy projektowaniu i wykonywaniu prac badawczych. Układ eksperymentalny musi być uzasadniony zakładanym stosowaniem dodatku i mieć dostateczną wymowę statystyczną.

3.2.1. Dla kokcydiostatyków i innych środków farmaceutycznych

Znaczenie przywiązuje się przede wszystkim do udokumentowanych skutków działania (np. gatunek kontrolowany, oddziaływanie na różne stadia rozwojowe) w szczególności do działań profilaktycznych (np. zachorowalność, śmiertelność, liczba oocyst, nasilenie zmian patologicznych).

Należy przedstawić informację co do wykorzystania paszy i przyrostu żywej masy.

Wymagane dane na temat skuteczności obejmują trzy etapy doświadczeń prowadzonych na zwierzętach docelowych:

- kontrolowane eksperymenty na rusztach (infekcje pojedyncze i mieszane) w układzie bateryjnym klatek lub kociów;
- kontrolowane badania na podłożu (symulacja warunków stosowania);
- kontrolowane próby terenowe (rzeczywiste warunki stosowania).

Równocześnie tam, gdzie istotne, podczas prób skuteczności należy rejestrować dodatkowe dane umożliwiające ocenę interferencji ze wzrostem oraz wykorzystaniem paszy (tucz ptaków, kury hodowlane i króliki) skutki w stosunku do liczby załężonych jaj oraz wylęgowości (ptaki hodowlane).

3.2.2. Dla innych dodatków zootechnicznych

Należy przedstawić informacje co do wpływu na przyjmowanie paszy, masę ciała, wykorzystanie paszy (najlepiej w odniesieniu do suchej masy), jakość produktu oraz wydajność i wszelkie inne parametry korzystne dla zwierzęcia, środowiska, producenta lub konsumenta. Badania powinny obejmować także wskazanie związku między dawką a reakcją na nią, tam, gdzie jest to stosowne.

3.2.3. Warunki przeprowadzania doświadczeń

Próby należy prowadzić przynajmniej w dwóch różnych miejscach. Sprawozdania na ich temat powinny być składane odrębnie w każdym przypadku z podaniem szczegółów kontroli i postępowania podczas doświadczenia. Protokół z próby należy sporządzać starannie i generalnie powinien on dotyczyć następujących danych opisowych:

3.2.3.1. Stado: umiejscowienie oraz wielkość; warunki zadawania paszy i chowu, metody zadawania paszy; dla gatunków wodnych, liczba i wielkość zbiorników wodnych i jakość wody.

3.2.3.2. Zwierzęta: gatunek (dla gatunków wodnych przeznaczonych do spożycia przez ludzi należy dokonać identyfikacji za pomocą nazwy potocznej, po której w nawiasie podaje się nazwę łacińską lub opis według Linneusza), rasa, wiek, płeć, procedura identyfikacji, stan fizjologiczny oraz ogólny stan zdrowia.

3.2.3.3. Liczba testów i grup kontrolnych, liczba zwierząt w każdej grupie. Liczba zwierząt uczestniczących w badaniach musi zapewniać możliwość analizy statystycznej. Należy podać stosowaną metodę oceny statystycznej. Należy przedstawić przynajmniej trzy niezależne, porównywalne próby na poziomie prawdopodobieństwa $p < 0,05$ dla każdej kategorii zwierząt objętej domniemanym działaniem testowanego dodatku, celem wykazania skutku, na który się powołujemy. W przypadku przeżuwaczy można zaakceptować poziom prawdopodobieństwa $p < 0,10$. Raport powinien obejmować wszystkie zwierzęta lub jednostki doświadczalne uczestniczące w próbach. Przypadki, których nie można ocenić z powodu braku lub utraty danych, należy także zamieścić w raporcie, a także ich rozmieszczenie w grupach klasyfikowanych zwierząt.

3.2.3.4. Diety: opis wytwarzania i skład ilościowy diety (diet) pod względem stosowanych składników, istotnych składników odżywczych (analizowane wartości) oraz energii. Notowania pobrania paszy.

3.2.3.5. Poziom zawartości substancji czynnej (a także, gdy zachodzi taki przypadek, substancji wykorzystywanych w celach porównawczych) w paszach, określony za pomocą analizy kontrolnej przy użyciu właściwej uznanej metody. Numer(-y) referencyjny(-e) partii.

3.2.3.6. Data i dokładny czas trwania badania, data i charakter przeprowadzonych doświadczeń.

3.2.3.7. Badania nad wyznaczeniem dawki: celem tych badań jest wyjaśnienie powodów doboru dawki lub zakresu dawek, które są uważane za optymalne pod względem skuteczności. Wyznaczenie dawki będzie opierać się na kontroli (bez antybiotyków, stymulatorów wzrostu lub innych środków farmaceutycznych) oraz na przynajmniej trzech poziomach wyższych niż zero u zwierząt docelowych.

3.2.3.8. Należy zgłosić w raporcie ramy czasowe oraz występowanie wszelkich niepożądanych konsekwencji stosowania u poszczególnych zwierząt lub grup (z podaniem szczegółów programu prowadzenia obserwacji stosowanej w badaniu).

3.2.3.9. Wszystkie dodatki badane w warunkach gospodarstwa rolnego muszą posiadać dobre udokumentowanie o charakterze naukowym co do ich nieszkodliwości dla użytkownika, konsumenta, zwierzęcia oraz środowiska. Jeśli dodatek nie spełnia wymogów nieszkodliwości dla konsumentów, wszelkie podejmowane badania należy zaprojektować w taki sposób, aby zapobiec przedostaniu się produktów pochodzenia zwierzęcego uzyskanych ze zwierząt poddanych badaniom do łańcucha pokarmowego ludzi.

3.3. Badania nad jakością produktów pochodzenia zwierzęcego

Produkty pochodzenia zwierzęcego należy odpowiednio poddać badaniu w kierunku ich właściwości organoleptycznych, odżywczych, sanitarnych i technologicznych.

3.4. *Badania skutków działania w odniesieniu do odchodów zwierzęcych*

Jeśli dodatek ma na celu modyfikowanie pewnych cech odchodów zwierzęcych (np. azot, fosfor, zapach, objętość), to wymagane są badania wykazujące te własności.

4. **Sekcja IV. Badania dotyczące nieszkodliwości dodatku**

Badania określone w niniejszej sekcji mają na celu umożliwienie oceny:

- nieszkodliwości dodatku w przypadku gatunków, dla których jest on przeznaczony,
- wszelkich zagrożeń związanych z selekcją i/lub przenoszeniem oporności na antybiotyki oraz zwiększonym występowaniem i wydalaniem enteropatogenów,
- ryzyka, na jakie mogą być narażeni konsumenci, spożywając produkty żywnościowe zawierające pozostałości dodatku lub jego metabolity,
- ryzyka związanego z wdychaniem, innym kontaktem poprzez śluzówki, oczy lub skórę, na które narażone są osoby stykające się z dodatkiem jako takim lub dodatkiem jako składnikiem premiksów i pasz,
- ryzyka zanieczyszczenia środowiska lub utrzymywania się w środowisku samego dodatku lub produktów powstałych z dodatku i wydalanych przez zwierzęta.

Należy uwzględnić znane przypadki niezgodności i/lub interakcji między dodatkiem a lekami weterynaryjnymi i/lub składnikami diety istotnymi dla danego gatunku.

Badania te zwykle są wymagane w całej rozciągłości dla każdego dodatku, chyba że w dyrektywie zostały wyszczególnione określone wyłączenia lub modyfikacje.

Zwykle akceptowana jest bardziej ograniczona dokumentacja przy propozycji rozszerzenia istniejącego już zatwierdzenia dla gatunku, który jest zbliżony pod względem fizjologicznym i metabolicznym do tego, dla którego dodatek już wcześniej uzyskał zatwierdzenie. Tego rodzaju okrojone dane powinny wykazywać nieszkodliwość użycia dla nowego gatunku oraz brak znaczących różnic w przebiegu metabolizmu oraz co do pozostałości w jadalnych tkankach. Należy uzasadnić proponowany maksymalny limit pozostałości (MRL) oraz okres karencji dla danego gatunku.

W celu dokonania oceny ryzyka dla konsumenta, a w jego rezultacie wyznaczenia MRL i okresu karencji należy przedstawić następujące informacje:

- skład chemiczny substancji czynnej,
- metabolizm u proponowanego gatunku, dla którego przeznaczony jest dodatek,
- charakter pozostałości u gatunku, dla którego przeznaczony jest dodatek,
- badanie okresu degradacji pozostałości w tkankach,
- dane dotyczące skutków biologicznych substancji czynnej i jej metabolitów.

najomość biodostępności pozostałości (zarówno niezwiązanych jak i związanych) może być także przydatna, mianowicie kiedy produkowanych jest wiele metabolitów i nie ma markera pozostałości (patrz sekcja 4.1.3.3).

Ponadto znajomość składu oraz fizyko-chemicznych i biologicznych właściwości wydalanych pozostałości powstałych z dodatku będzie niezbędna przy określaniu zakresu badań koniecznych do oceny ryzyka zanieczyszczenia środowiska lub utrzymywania się w środowisku (patrz ust. 4.5).

4.1. Badania na gatunku, dla którego dodatek jest przeznaczony

4.1.1. Testy tolerancji na gatunku, dla którego dodatek jest przeznaczony/na kategoriach zwierząt

Celem jest wyznaczenie marginesu bezpieczeństwa (tzn. marginesu między maksymalnym poziomem proponowanej dawki w paszy a poziomem minimalnym prowadzącym do niekorzystnych efektów). Jednakże margines bezpieczeństwa przynajmniej dziesięciokrotny uważa się za wystarczający i nie wymaga się żadnych dalszych testów. Tego rodzaju test na tolerancję trzeba przeprowadzać u gatunków, dla których dodatek jest przeznaczony/kategorii zwierząt, najlepiej przez cały czas okresu produkcji, choć zwykle do przyjęcia jest okres testowania jednego miesiąca. Wymaga to przynajmniej oceny objawów klinicznych i innych parametrów celem potwierdzenia skutków dla zdrowia zwierząt, dla których dodatek jest przeznaczony. Trzeba tu włączyć ujemną grupę kontrolną (bez antybiotyków, stymulatorów wzrostu ani innych środków farmaceutycznych). W zależności od charakterystyki toksykologicznej mogą być także wymagane inne dodatkowe parametry. W tej sekcji należy zgłosić wszelkie skutki negatywne wykryte w czasie prób skuteczności.

W każdym przypadku przeznaczenia produktu do stosowania u zwierząt przeznaczonych do hodowli należy przeprowadzić badania celem wyznaczenia ewentualnego upośledzenia ogólnych funkcji rozrodczych samców lub samic albo też szkodliwych skutków u potomstwa wynikających z podania dodatku będącego przedmiotem oceny.

4.1.2. Bezpieczeństwo mikrobiologiczne dodatku.

4.1.2.1. Wszystkie badania należy przeprowadzać przy najwyższym proponowanym poziomie dawkowania.

4.1.2.2. Jeśli substancja czynna posiada oddziaływanie antybakteryjne na poziomie koncentracji w paszy, należy wyznaczyć minimalne stężenie hamujące (MIC) dla odpowiednich bakterii patogennych i niepatogennych, endogennych i egzogennych, zgodnie ze standardową procedurą.

4.1.2.3. Badania mające na celu określenie zdolności dodatku do:

- wywołania oporności krzyżowej na odpowiednie antybiotyki,
- selekcjonowania opornych szczepów bakterii w warunkach terenowych u gatunku, dla którego przeznaczony jest dodatek, a jeśli tak, badanie co do genetycznych mechanizmów przekazywania genów oporności.

4.1.2.4. Badania mające na celu określenie skutków wywołanych przez dodatek:

- na liczbę patogenów oportunistycznych w przewodzie pokarmowym (np. *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* i *Clostridia*),
- na siewstwo lub wydalanie istotnych mikroorganizmów powodujących zoonozy, np. *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp.

4.1.2.5. W przypadkach gdy substancja czynna wykazuje aktywność antymikrobową, należy przedstawić badania terenowe w celu monitorowania procentowej grupy bakterii opornych na dany dodatek.

4.1.3. Metabolizm i badanie pozostałości.

4.1.3.1. Badania mają na celu:

- wyznaczyć drogi metabolizmu substancji czynnej jako podstawy oceny toksykologicznej dodatku,
- określić rodzaj pozostałości i wyznaczyć ich kinetykę w tkankach jadalnych oraz produktach (mleko, jaja),
- określić rodzaj wydalanych substancji, co stanowi warunek wstępny oceny oddziaływania na środowisko.

Czasami np. w odniesieniu do dodatków uzyskanych w procesie fermentacji może wystąpić konieczność rozszerzenia tych badań na inne substancje dodane lub uzyskane w trakcie procesu fermentacji. Przykładem takich okoliczności jest wystąpienie toksyczności istotnie wyższej niż ta, jaką posiada(-ją) składnik(-i) czynny(-e) dodatku.

4.1.3.2. Farmakokinetyka

Planowanie oraz projektowanie badań doświadczalnych musi uwzględniać kategorię anatomiczną, fizjologiczną (wiek, typ, płeć), zootechniczną, a także szczególne cechy środowiskowe populacji docelowej. Jeśli jest to stosowne, należy rozważyć wpływ mikroflory jelitowej lub mikroflory żwacza, krążenia jelitowo-wątrobowego lub koprofagii u królików (ang. *caecotrophy*). Badany sposób dawkowania musi być taki, jak przewidziany do stosowania, oraz najlepiej, jeżeli jest to uzasadnione, wielokrotność takiej dawki. Substancja czynna (włączając w to substancję oznaczoną) musi zostać włączona do środków żywienia zwierząt, o ile nie istnieje powód uzasadniający niewłączenie.

Wymaga się przeprowadzenia następujących badań:

- bilansu metabolicznego oraz kinetykę w osoczu krwi występujące po podaniu pojedynczej dawki, aby dokonać oceny szybkości i wielkości wchłaniania, dystrybucji oraz wydalania (mocz, kał, skrzel, żółć, wydychane powietrze, mleko lub jaja),
- wyznaczenie głównych (< 10 %) metabolitów w odchodach; za wyjątkiem sytuacji gdy wydaje się, że mniejszy metabolit (< 10 %) ma znaczenie toksykologiczne,
- dystrybucja oznakowanego materiału w tkankach i produktach po podaniu pojedynczej dawki zwierzętom znajdującym się już w stanie równowagi („steady state”) osiągniętej dzięki nieoznakowanemu dodatkowi.

Badania wspomniane w pkt 4.1.3.1 i 4.1.3.2 powinny obejmować marker izotopowy lub inne alternatywne metody.

4.1.3.3. Badanie pozostałości:

- wyznaczenie tych pozostałości (składników macierzystych, metabolitów, produktów rozkładu, związanych pozostałości⁽¹⁾), które stanowią więcej niż 10 % wszystkich pozostałości (za wyjątkiem mniejszych metabolitów, które wydaje się że mają znaczenie toksykologiczne) w jadalnych tkankach i mleku (mleko, jaja) w stanie równowagi metabolicznej, tzn. po podaniu wielu dawek substancji oznaczonej; stosunek pozostałości markera do łącznych pozostałości,
- badanie kinetyczne pozostałości w tkankach (tam, gdzie stosowne, łącznie z mlekiem i jajami) w czasie okresu zaniku następującego po osiągnięciu ustabilizowanego stanu i przy użyciu najwyższego poziomu proponowanego układu profili metabolitów, wyznaczenie tkanek⁽²⁾, dla których przeznaczony jest dodatek, oraz pozostałości markera,
- badanie zaniku pozostałości markera w tkankach, dla których przeznaczony jest dodatek (tam, gdzie stosowne, łącznie z mlekiem i jajami) po wycofaniu dodatku następującym po jego powtórnym podaniu zgodnie z proponowanymi warunkami użycia i wystarczającymi w celu osiągnięcia ustabilizowanego stanu w celu wyznaczenia okresu eliminacji na podstawie ustalonego maksymalnego limitu pozostałości MRL,
- okres eliminacji dla dodatku nie może być krótszy niż czas konieczny, aby stężenie pozostałości markera wyznaczone w tkance docelowej spadło do wartości poniżej MRL (95 % w granicach pewności). Za wymóg minimalny⁽³⁾ należy uważać rozłożone w równych odstępach czasu punkty dobrane odpowiednio w odniesieniu do etapu zaniku substancji czynnej i jego metabolitu u przynajmniej czterech zwierząt na jeden punkt w zależności od gatunku (wielkość, zróżnicowanie genetyczne).

⁽¹⁾ Związane pozostałości odpowiadają ułamkowi pozostałości w tkance, który nie jest ekstraktem. Tabela z stosowaniem środków fizykochemicznych lub biochemicznych. Pochodzą one od wiązania kowalencyjnego metabolitu składnika za pomocą makromolekuł komórkowych.

⁽²⁾ Tkanka docelowa jest tkanką jadalną wyselekcjonowaną w celu monitorowania łącznych pozostałości u zwierzęcia docelowego.

⁽³⁾ Celem wyznaczenia okresu wycofania sugerowane minimum liczbowe zdrowych zwierząt stanowiących próbę w chwili każdego uboju lub punktu w czasie są następujące:

- krowy w okresie laktacji sztuk osiem, łącznie ze zwierzętami w okresie drugiej lub kolejnej laktacji (cztery sztuki o wysokiej mleczności na wczesnym etapie laktacji oraz cztery sztuki o niskiej mleczności na późnym etapie laktacji),
- inne duże zwierzęta, cztery naraz w chwili pobierania prób,
- drób, sześć sztuk naraz w chwili pobierania prób,
- ptaki nioski, dziesięć jaj na dany punkt w czasie,
- ryby, dziesięć sztuk naraz w chwili pobierania prób.

4.2. Badania na zwierzętach laboratoryjnych

Badania te należy przeprowadzić za pomocą substancji czynnej ze stosowaniem uznanych w skali międzynarodowej metody testów standardowych, zgodnej z opisem w wytycznych OECD dotyczących szczegółów metodologicznych lub w dyrektywie 67/548/EWG oraz zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej. Mogą być konieczne dodatkowe badania nad poszczególnymi metabolitami produkowanymi przez gatunek docelowy, jeśli nie zostały one w dostatecznym zakresie wykształcone u gatunku poddanego badaniom laboratoryjnym. Również tam, gdzie istnieją dane dotyczące ludzi, można je uwzględnić przy rozważaniu i podejmowaniu decyzji co do przeprowadzenia dodatkowych badań i ich rodzaju.

4.2.1. Ostra toksyczność

Badania ostrej toksyczności po podaniu doustnym należy przeprowadzić na przynajmniej dwóch gatunkach ssaków. Jeden gatunek laboratoryjny może zostać zastąpiony, jeśli jest to stosowne, gatunkiem, dla którego przeznaczony jest dodatek. Nie będzie konieczne wyznaczenie dokładnego poziomu dawki śmiertelnej LD 50; zwykle wystarczy wyznaczenie w przybliżeniu minimalnej dawki śmiertelnej. W celu zmniejszenia liczby zaangażowanych zwierząt i ich cierpienia maksymalna dawka nie powinna przekraczać 2000mg/kg masy ciała oraz zalecane są metody alternatywne (test limitu, metoda stałych dawek, metoda klasy ostrości toksyczności).

Należy przeprowadzić ocenę ryzyka podczas serii badań ze stosowaniem produktu (substancja czynna plus nośnik w postaci, w której zostaną udostępnione komercyjnie). Będzie potrzebne przeprowadzenie badań na podrażnienie skóry, a jeśli dadzą one wyniki pozytywne, należy przeprowadzić ocenę podatności na podrażnienia błon śluzowych (np. oczu). Potencjalne działanie alergiczne – należy ocenić potencjalną wrażliwość skóry. Należy wykonać ostre badania inhalacyjne, jeżeli istnieje prawdopodobieństwo, że produkt wywoła dostający się przez drogi oddechowe pył lub mgiełkę.

4.2.2. Badania genotoksyczności obejmujące mutagenność

W celu wyznaczenia substancji czynnych oraz, jeśli jest to stosowne, produktów ich metabolizmu oraz degradacji o właściwościach mutagennych i genotoksycznych należy przeprowadzić selektywną kombinację przynajmniej trzech różnych testów na genotoksyczność. Zestaw gatunków do testowania powinien zwykle obejmować testy systemów prokariotycznych i eukariotycznych, łącznie z systemami testów na ssakach *in vitro* oraz *in vivo*. Jeśli jest to stosowne, testy należy przeprowadzać bez oraz z aktywacją metaboliczną ssaków.

Należy podać powody wyboru testu w odniesieniu do ich wiarygodności przy ocenie skutków genotoksycznych na różnych genetycznych punktach końcowych na poziomie genów, chromosomów i genomów. Można podać dodatkowe testy w zależności od wyników tych testów oraz z uwzględnieniem całego profilu toksyczności danej substancji, a także jej planowanego stosowania. Testy należy przeprowadzić według ustalonych i aktualnie sprawdzonych procedur. Jeśli celem testu jest szpik kostny, w przypadku wyniku negatywnego testu wymagane jest przedstawienie dowodu wystawienia komórek na substancję testową.

4.2.3. Badania subchronicznej toksyczności doustnej (90-dniowe)

Czas trwania testów musi wynosić przynajmniej 90 dni. Przy dodatkach przeznaczonych do karmienia gatunków zwierząt przeznaczonych do spożycia przez ludzi badania należy prowadzić na dwóch gatunkach zwierząt, z czego jeden powinien być gatunkiem innym niż gryzoń, może to być gatunek, dla którego przeznaczony jest dodatek. Przy dodatkach przeznaczonych do stosowania u zwierząt nieprzeznaczonych do spożycia przez ludzi badania na gatunku, dla którego przeznaczony jest dodatek, są wystarczające: substancje czynne należy podawać doustnie na przynajmniej trzech poziomach oprócz grupy kontrolnej w celu uzyskania reakcji na daną dawkę.

Maksymalna dawka zwykle stanowi dowód efektów szkodliwych. Najniższa dawka nie powinna prowadzić do żadnych oznak toksyczności.

4.2.4. Badania chronicznej toksyczności doustnej (łącznie z badaniami rakotwórczości)

Badanie chronicznej toksyczności, które może obejmować badanie rakotwórczości, należy przeprowadzić na przynajmniej jednym gatunku gryzoni.

Badania na rakotwórczości mogą nie być konieczne, jeżeli substancja czynna i jej metabolity:

- stale dają negatywne wyniki przy odpowiednim zakresie testów na rakotwórczość,
- nie są strukturalnie spokrewnione ze znanymi czynnikami rakotwórczymi, oraz
- nie mają żadnych skutków wskazujących na potencjalne nowotworzenie w opracowaniach na temat toksyczności chronicznej.

4.2.5. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję łącznie z teratogennością

4.2.5.1. Dwupokoleniowe badanie toksycznego wpływu na reprodukcję

- Badanie funkcji rozrodczej należy przeprowadzić i rozszerzyć na przynajmniej dwa pokolenia linii żeńskiej (Z1, Z2) i można je połączyć z badaniem teratogennością. Badaną substancję należy podawać osobnikom męskim i żeńskim w odpowiednim czasie przed kryciem. Podawanie należy kontynuować do czasu odstawienia pokarmu matki u drugiego pokolenia żeńskiego.
- Należy bardzo uważnie obserwować i odnotować w raporcie wszystkie dane dotyczące płodności, ciąży, porodu, zachowania macierzyńskiego, karmienia mlekiem, wzrostu oraz rozwoju potomstwa Z1 od zapłodnienia po okres pełnej dojrzałości oraz dane o rozwoju potomstwa Z2 do zaprzestania karmienia mlekiem.

4.2.5.2. Badanie teratogenności

Badanie teratogenności obejmuje badanie toksycznego wpływu na embriion i zarodek. Należy je przeprowadzić na przynajmniej dwóch gatunkach.

4.2.6. Badania metabolizmu i dystrybucji

Należy przeprowadzić badania nad absorpcją, rozprowadzeniem w ciele płynów i tkanek, tras wydzielania. Należy przeprowadzić badanie metabolizmu obejmujące bilans metaboliczny oraz wyznaczenie głównych metabolitów w moczu i kale u zwierząt obu płci. Należy stosować te same szczepy co przy badaniach toksykologicznych. Należy podawać pojedynczą dawkę oznaczoną cząsteczki (patrz pkt 4.1.3) w stanie stałej równowagi osiągniętej ze stosowaniem nieoznaczonego składnika z dawką podobną do najwyższego proponowanego poziomu stosowania u zwierzęcia, dla którego przeznaczony jest dodatek.

4.2.7. Biologiczna dostępność pozostałości

Ocena ryzyka dla konsumentów związanego z pewnymi pozostałościami zawartymi w produktach pochodzenia zwierzęcego, a mianowicie pozostałości związanych, może uwzględniać dodatkowy czynnik bezpieczeństwa na podstawie wyznaczenia ich dostępności biologicznej z użyciem odpowiednich zwierząt laboratoryjnych oraz uznanych metod.

4.2.8. Inne specyficzne badania toksykologiczne i farmakologiczne

Jeśli istnieją jakiegokolwiek powody do obaw, należy przeprowadzić dalsze badania dostarczające dodatkowych informacji przydatnych do oceny bezpieczeństwa substancji czynnej i jej pozostałości.

4.2.9. Wyznaczenie poziomu substancji niewywołującego dostatecznego skutku (NOEL)

Wszystkie powyższe stwierdzenia wraz z istotnymi danymi z publikacji (łącznie z odpowiednimi informacjami na temat skutków działania substancji czynnej na ludzi), a także informacje, gdzie jest to stosowne, na temat ściśle powiązanych z nimi struktur chemicznych powinny być uwzględnione przy wyznaczaniu poziomu substancji niewywołującego dostatecznego skutku (NOEL), wyrażonego w mg na kg wagi ciała dziennie. Należy wykryć najniższy NOEL.

Jednakże NOEL, jaki należy stosować do wyliczenia dopuszczalnego dziennego pobrania (ADI), należy dobrać na podstawie efektów toksykologicznych i farmakologicznych, o ile jest to stosowne. Dla niektórych dodatków, np. o działaniu antybakteryjnym, ADI korzystniej jest ustalić na podstawie skutków oddziaływania na mikroflorę jelit człowieka. Przy braku uznanych w skali międzynarodowej oraz sprawdzonych metod opisywania flory jelit bardziej odpowiednie mogą okazać się skutki oddziaływania na wybrane i wrażliwe szczepy bakterii jelitowych człowieka.

4.3. Ocena nieszkodliwości dla konsumentów

4.3.1. Propozycja dziennego dopuszczalnego pobrania (ADI) dodatku

Tam, gdzie jest to właściwe, należy zaproponować ADI.

ADI (wyrażone w miligramach dodatku lub materiału związanego z dodatkiem na osobę dziennie) uzyskuje się poprzez podzielenie NOEL w miligramach na kilogram masy ciała przez odpowiedni współczynnik bezpieczeństwa oraz pomnożenie go przez średnią masę ciała człowieka wynoszącą 60 kilogramów. Tego rodzaju NOEL wyrażony w mg/kg masy ciała na jeden dzień można ustalić, wykorzystując wyniki toksykologiczne lub farmakologiczne. W niektórych przypadkach bardziej istotne znaczenie może mieć ADI wyznaczone na podstawie właściwości mikrobiologicznych dodatku. Wybór zależy od rodzaju cechy mającej większe znaczenie pod względem zagrożenia zdrowia konsumenta.

Współczynnik bezpieczeństwa stosowany do wyznaczenia ADI należy dobrać z uwzględnieniem:

- charakteru skutków biologicznych stosowanych do wyznaczenia NOEL,
- znaczenia oddziaływania tego skutku na człowieka oraz jego odwracalności,
- zakresu i jakości danych stosowanych do wyznaczenia NOEL,
- stanu wiedzy na temat skutku(-ów) elementów składowych pozostałości.

Przyjęło się stosować współczynnik bezpieczeństwa wynoszący przynajmniej 100 przy wyliczaniu ADI (tzn. czynnik wynoszący 10, aby uwzględnić ewentualne zróżnicowanie międzygatunkowe, oraz następny współczynnik wynoszący 10, aby uwzględnić ewentualne zróżnicowanie reakcji poszczególnych osób). Jeśli dostępne są dane dotyczące substancji czynnej w odniesieniu do ludzi można zaakceptować niższy współczynnik bezpieczeństwa.

4.3.2. Proponowane maksymalne limity pozostałości (MRL) dodatku

Przy obliczaniu maksymalnego limitu pozostałości MRL zakłada się, że spożycie tkanek jadalnych, a także produktów, tj. mleka i jaj, stanowi jedyne źródło ewentualnego narażenia ludzi na ich działanie. Jeśli tak nie jest, należy uwzględnić też inne źródła.

Wiele tego rodzaju substancji stosuje się jako dodatki do pasz oraz przeznacza do innego rodzaju użycia. W takich przypadkach oczekuje się, że wyliczony MRL będzie taki sam. Mogą też mieć miejsce przypadki, gdzie przy rygorystycznym podejściu naukowym wylicza się różne MRL dla każdego stosowania, jeśli sposób podawania, wielkość, częstotliwość dozowania oraz jego czas trwania różnią się dostatecznie od tych, jakie są odpowiednie przy użyciu w charakterze dodatku do pasz, lub są też dowody wskazujące na to, że kinetyka i/lub metabolizm mogą prowadzić w rezultacie do różnych zakresów pozostałości. W takich okolicznościach przewiduje się, że stosowany będzie najsurowszy MRL.

W celu wyznaczenia MRL należy zdefiniować charakter chemiczny związanego z lekiem materiału, który ma być stosowany w celu określenia poziomu pozostałości tkankowej. Określa się go mianem pozostałości markera. Element składowy pozostałości niekoniecznie musi mieć znaczenie pod względem toksycznym, lecz należy go dobrać jako odpowiedni wskaźnik reprezentatywny dla całkowitej mającej znaczenie pozostałości. Podczas badań nad zanikaniem dla wszystkich punktów w czasie należy wyznaczyć stosunek pozostałości markera do łącznych pozostałości w kontekście ADI (tzn. stosunek pozostałości markera do łącznych pozostałości radioaktywnych, stosunek pozostałości markera do wszystkich pozostałości biologicznie czynnych). W szczególności marker powinien być znany w danym momencie w celu opracowania MRL.

Należy zapewnić odpowiednią metodę analityczną dla markera pozostałości celem zapewnienia zgodności z MRL.

	Ssaki	Ptaki	Ryby
Mięśnie	300 g	300 g	300 g (*)
Wątroba	100 g	100 g	
Nerki	50 g	10 g	
Tłuszcz	50 g (**)	90 g (***)	
+ mleko	1 500 g		
+ jaja		100 g	

(*) Mięśnie i skóry wg proporcji naturalnej.

(**) Dla trzody chlewnej 50 g tłuszczu i skóry w naturalnej proporcji.

(***) Tłuszcz i skóra w naturalnych proporcjach.

Pszczególne MRL w rozmaitych tkankach powinny odzwierciedlać kinetykę zanikania pozostałości wewnątrz tych tkanek u gatunków zwierząt, dla których będzie przeznaczony dany dodatek. Wymagana jest metoda analityczna z limitem liczbowym wyznaczonym poniżej MRL (patrz sekcja II pkt 2.5.3).

Jeśli substancja może dawać pozostałości w tkance i produkcie, MRL należy zaproponować w taki sposób, aby łączna wielkość przyjmowanej ⁽¹⁾ dziennie pozostałości o znaczeniu toksykologicznym (lub mikrobiologicznym) pozostawała na poziomie poniżej ADI (patrz tabela wyżej).

MRL należy ustalić dopiero po rozważeniu i ujęciu wszelkich innych ewentualnych źródeł narażenia konsumenta na składniki danych pozostałości.

Dla pozostałości niektórych dodatków mogą one wzrastać poniżej wartości MRL w mleku, jajach lub mięsie, co niemniej jednak może wpływać na jakość żywności, a zwłaszcza jej właściwości przy obróbce, np. stosowanie mleka do produkcji serów. Dla tego rodzaju dodatków może stosować się dodatkowo oprócz wyznaczania wartości MRL rozważenie „maksymalnej pozostałości w produkcie spożywczym zgodnej z przetwarzaniem”.

Istnieją pewne okoliczności, w których MRL nie będą wymagane, tj.:

- brak dostępności biologicznej danych pozostałości i brak szkodliwego oddziaływania na jelita człowieka, łącznie z ich mikroflorą,
- całkowita degradacja i rozkład na składniki odżywcze lub substancje nieszkodliwe u gatunku docelowego,
- MRL „nie wyznaczono” z powodu niskiej toksyczności u zwierząt doświadczalnych,
- tam, gdzie stosowanie ogranicza się wyłącznie do karmy dla zwierząt domowych,
- jeśli substancja również została zatwierdzona jako dodatek do żywności ⁽²⁾, zwykle nie wymaga się MRL, jeśli pozostałość markera to przede wszystkim substancja macierzysta, a jej elementy stanowią tylko nieznaczny ułamek ADI w dodatku do żywności.

4.3.3. Proponowany okres eliminacji dla danego dodatku

Okres eliminacji należy ustalić na podstawie danych MRL. Okres eliminacji obejmuje czas po ustaniu podawania proponowanej formuły dodatku, który jest niezbędny, aby umożliwić spadek poziomów pozostałości poniżej danych MRL (95 % limitu pewności).

⁽¹⁾ Proponowane wyliczenie [500 g mięsa (co obejmuje 300 g mięśni, 100 g wątroby, 50g nerek, 50 g tłuszczu lub 500 g mięsa drobiowego, co obejmuje 300 g mięśni, 100 g wątroby, 10g nerek, 90 g tłuszczu) lub 300 g ryby] + 1500 g mleka + 100 g jaj.

⁽²⁾ Zgodnie z dyrektywą Rady 89/107/EWG z dnia 21 grudnia 1988 r. w sprawie zbliżenia przepisów Państw Członkowskich dotyczących dodatków do żywności do użycia jako środków spożywczych przeznaczonych do spożycia przez ludzi (Dz.U. L 40 z 11.2.1989, str. 27).

W celu wyznaczenia okresu eliminacji poszczególne tkanki jadalne można wyznaczyć jako te, które zastępują inne, zwane często tkankami, dla których przeznaczony jest dodatek.

4.4. Ocena nieszkodliwości dla pracowników

Pracownicy mogą być narażeni głównie poprzez wdychanie lub działanie miejscowe podczas wytwarzania, obchodzenia się lub stosowania dodatku, tzn. pracownicy w gospodarstwach rolnych są potencjalnie narażeni podczas obchodzenia się z dodatkiem lub podczas jego mieszania. Należy dodatkowo przedstawić informację co do sposobu postępowania z danymi substancjami. Należy włączyć ocenę ryzyka dla pracowników.

Doświadczenie zakładów wytwórczych to często źródło informacji przy ocenie rodzajów zagrożeń dla pracowników na skutek narażenia na działanie samego dodatku zarówno drogą powietrzną, jak i poprzez działanie miejscowe i jego drogi. Szczególnie należy zwrócić uwagę na dodatki/pasze zawierające dodatek, a także/lub odchody zwierząt, które znajdują się lub mogą prowadzić do suchej sproszkowanej postaci, a także dodatki do pasz, które potencjalnie mogą prowadzić do alergii.

4.4.1. Toksykologiczna ocena ryzyka dla pracowników

4.4.1.1. Skutki działania na układ oddechowy

Należy przedstawić dokumentację co do tego, że poziomy zawartości pyłu w powietrzu nie stanowią zagrożenia dla zdrowia pracowników. Tam, gdzie konieczne, dokumentacja powinna obejmować testy inhalacyjne na zwierzętach laboratoryjnych, opublikowane dane epidemiologiczne i/lub dane własne składającego wniosek zebrane w jego zakładzie i/lub testy dotyczące wrażliwości i podrażnienia układu oddechowego.

4.4.1.2. Skutki oddziaływania na oczy i skórę

Tam, gdzie są dostępne dane, należy przedstawić bezpośrednie dowody braku podrażniania i/lub zwiększania wrażliwości na podstawie dotychczasowych znanych sytuacji u ludzi. Informacje należy uzupełnić o stwierdzenia na podstawie przeprowadzonych testów na zwierzętach na podrażnienie oczu i skóry, a także na potencjalne zwiększanie wrażliwości przy stosowaniu danego dodatku.

4.4.1.3. Toksyczność systemowa

Dane dotyczące toksyczności, które uzyskano, aby sprostać wymogom bezpieczeństwa (obejmujące toksyczność powtórnej dawki, mutagenność, rakotwórczość oraz badanie rozrodczości), należy stosować, aby przeprowadzić ocenę innych aspektów bezpieczeństwa pracowników. Wykonując ją, należy pamiętać, że zanieczyszczenie skóry i/lub wdychanie dodatku to najbardziej prawdopodobne drogi narażenia.

4.4.2. Ocena narażenia

Należy przedstawić informację co do tego, w jaki sposób stosowanie dodatku może prawdopodobnie doprowadzić do narażenia wszystkimi drogami – poprzez oddychanie, skórę lub połykanie. Informacja tego typu powinna zawierać ocenę ilościową, a tam, gdzie takie dane są dostępne, typowe stężenie w powietrzu, zanieczyszczenie skóry lub połykanie. Jeśli brak informacji ilościowej, należy przedstawić informacje wystarczające do przeprowadzenia adekwatnej oceny narażenia.

4.4.3. Środki kontrolowania stopnia narażenia

Przy stosowaniu informacji z zakresu oceny toksykologicznej i narażenia należy wyciągnąć wniosek co do rodzaju zagrożeń dla zdrowia użytkowników (systemowych, toksyczność, podrażnienie lub wrażliwość) przy stosowaniu środków kontroli stopnia narażenia, które można w rozsądnych granicach stosować w danych okolicznościach. Jeśli poziom ryzyka jest nie do przyjęcia, wówczas należy podjąć środki ostrożności celem opanowania lub wyeliminowania takiego narażenia. Preferowane rozwiązania to zmiana formuły produktu lub też modyfikacja procedur w procesie produkcji, jak też sposobu stosowania i/lub usuwania danego dodatku. Stosowanie ochron osobistych należy uważać za ostatni środek, do jakiego można uciec się, aby ochronić przed ryzykiem pozostałości w sytuacji, gdy już stosowano środki kontroli.

4.5. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

Rozpatrzenie wpływu na środowisko naturalne danego dodatku jest ważne, ponieważ podawanie dodatku do pasz zwykle odbywa się przez długi czas (nawet całe życie) dużych grup zwierząt, przy czym wiele dodatków wchłania się słabo i dlatego też wydalanych jest w dużej części razem z odchodami. Niemniej jednak w wielu przypadkach można ograniczyć potrzebę przeprowadzenia oceny wpływu na środowisko naturalne. W niniejszych wytycznych ze względu na ich ogólny charakter nie należy ustalać ścisłych zasad. Celem przeprowadzenia oceny wpływu na środowisko danego dodatku należy kierować się podejściem „krok po kroku” (patrz drzewo decyzyjne), gdzie podczas pierwszego etapu można od razu jasno określić, które dodatki nie wymagają dalszego badania. Dla pozostałych dodatków potrzebne jest przeprowadzenie drugiego etapu badań (faza IIA) celem uzyskania dodatkowych informacji, na podstawie których można rozważyć potrzebę dalszych badań (faza IIB). Jeśli jest to stosowne, badania należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą Rady 67/548/EWG.

4.5.1. Faza I oceny

Celem fazy I oceny jest ustalenie ewentualnego istnienia lub braku znacznych skutków wpływu dodatku lub jego metabolitów na środowisko naturalne, co w dużej mierze opiera się na danych ustalanych dla innych celów.

Zwolnienia z fazy II oceny można dokonać na podstawie jednego z dwóch kryteriów:

- a) charakter chemiczny i skutki biologiczne dodatku oraz jego stosowanie wskazują, że wpływ będzie nieistotny: tzn. Tam, gdzie dodatek i jego główny(-e) (ponad 20 % łącznych pozostałości w odchodach) metabolit(-y) są:
 - substancjami fizjologicznymi/naturalnymi (np. witamina lub minerał), które nie będą zmieniały swego stężenia w środowisku, chyba że istnieją powody do obaw (np. miedź),
 - dodatki przeznaczone są dla zwierząt domowych towarzyszących ludziom (wyłączając konie);
- b) najgorszy przypadek przewidywanego stężenia w środowisku (PEC) jest zbyt niski, aby wzbudzać obawy.

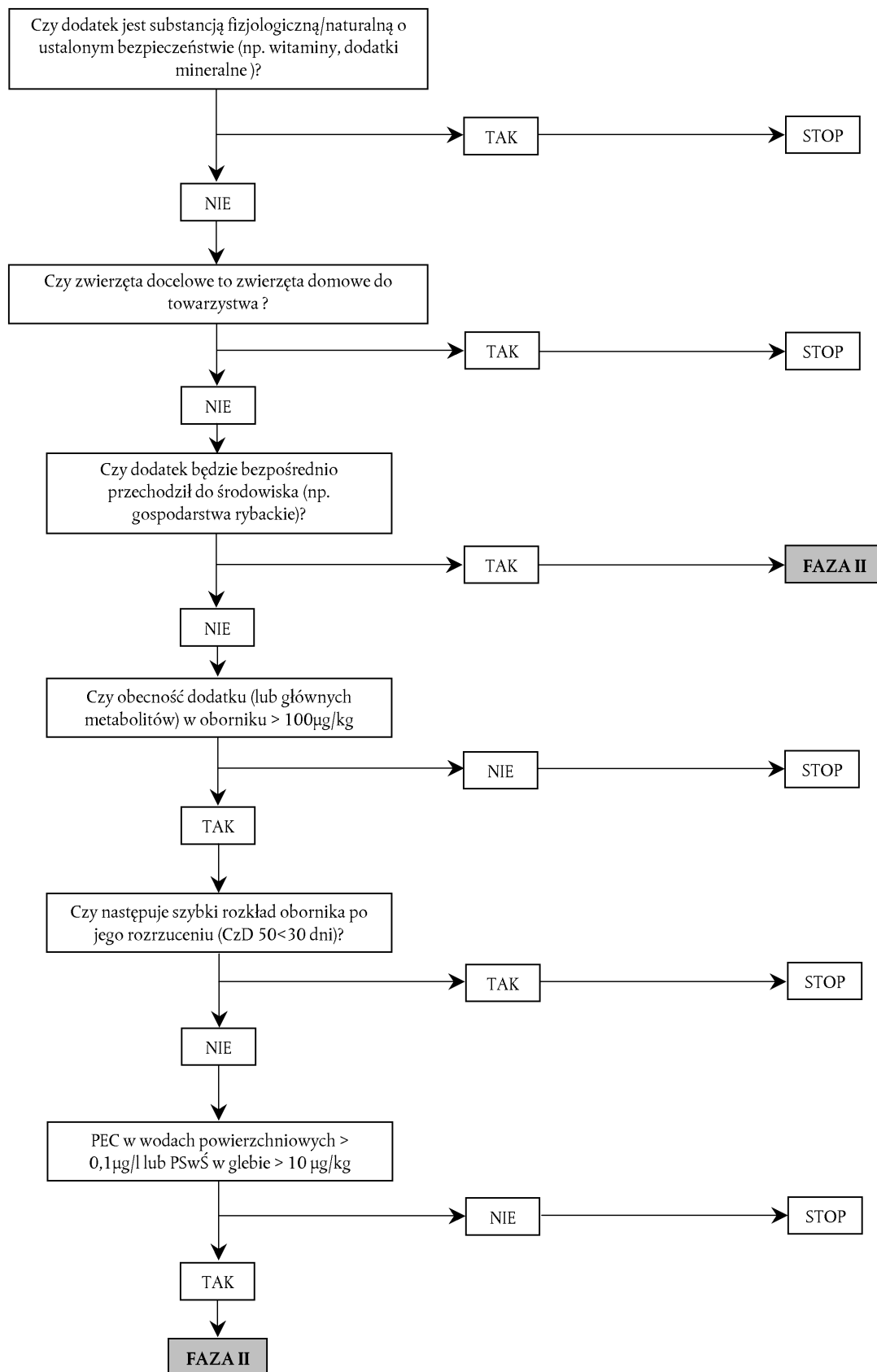
Najgorszy przypadek (PEC) dla gleby prawdopodobnie może wystąpić jako rezultat rozrzucenia obornika wytworzonego w czasie maksymalnego wydalania głównych pozostałości składników (dodatku i/lub jego głównych metabolitów). (PEC) należy ocenić dla każdej pozostałości składników w oborniku i dla każdego przedziału budzącego obawę. Jeśli (PEC) w przedziale ziemnym nie przekracza 100 µg/kg dla łącznej sumy głównych pozostałości składników w oborniku lub jeśli główne elementy składowe pozostałości w oborniku ulegają szybkiej degradacji (czas degradacji CzD 50 < 30 T dni) (w przypadku gdy dane na ten temat są dostępne) na składniki naturalne lub wówczas ich stężenie jest poniżej 100 µg/kg, lub jeśli PEC w glebie (5 cm głębokości) wynosi poniżej µg/kg, wówczas nie jest wymagana żadna dalsza ocena.

Najgorszy przypadek (PEC) dla wody może wystąpić na skutek albo bezpośredniego przedostania się rozlanej paszy lub odchodów zawierających dodatek i jego metabolity do zbiorników wodnych lub też na skutek przecieku materiału w odchodach lub glebie do wód gruntowych. Jeśli (PEC) przy skażeniu zbiorników wodnych lub wód gruntowych wyznaczony jest w sposób wiarygodny na poziomie poniżej 0,1 µg/l, nie jest konieczne przechodzenie do fazy II oceny oddziaływania na środowisko dodatku w przedziale wodnym.

Jeśli wnioskodawca nie może wskazać, że proponowany dodatek klasyfikuje się do jednej z kategorii zwolnień lub jeśli dodatek jest uwalniany bezpośrednio do środowiska (np. akwakultura) zwykle wymagane jest przeprowadzenie fazy II oceny.

ZAGROŻENIA DLA ŚRODOWISKA WYNIKAJĄCE ZE STOSOWANIA DODATKU PASZOWEGO

Drzewo decyzyjne faza I



4.5.2. Faza II oceny

Faza II oceny składa się z dwóch części fazy IIA i fazy IIB.

Należy dokonać oceny potencjału akumulacji biologicznej dodatku i/lub jego głównych metabolitów, a także jego wpływ na przewidywany margines bezpieczeństwa. Akumulacji biologicznej nie uważa się za potencjalnie mającą znaczenie, jeśli np. K_{ow} współczynnik podziału jest < 3 . Generalnie będą potrzebne odpowiednie badania fazy IIB, jeśli nie można ustalić takich marginesów bezpieczeństwa.

4.5.2.1. Faza IIA

Celem oceny fazy IIA oceny jest dokonanie identyfikacji zagrożeń dla środowiska poprzez:

- doprecyzowanie wyliczonych PEC (jednego lub więcej),
- określenie stosunku między narażeniem, poziomami dodatku i/lub głównych metabolitów, a krótko-trwałymi niekorzystnymi skutkami u mających znaczenie gatunków zwierząt zastępczych oraz gatunków roślin dla danego przedziału(-ów) środowiska,
- wykorzystanie tych wyników i ustaleń celem określenia wartości PEC nie powodującego żadnych skutków.

Celem wyznaczenia niebezpieczeństwa zaleca się stosowanie następującej procedury sekwencyjnej:

- a) jeśli prac nie zakończono w fazie I, należy wyliczyć bardziej dopracowany PEC dla każdego danego przedziału środowiskowego. Przy potwierdzaniu PEC należy uwzględnić:
 - stężenie dodatku i/lub jego głównych metabolitów w oborniku po podaniu dodatku zwierzętom przy proponowanym poziomie dawkowania. Wyliczenie to powinno uwzględnić wielkość odchodów i poszczególne dawki,
 - możliwe rozcieńczenie wydalanego dodatku związane z materiałem z powodu zwykłego procesu przetwarzania obornika i jego przechowywania przed rozrzuceniem,
 - adsorpcja/desorpcja dodatku i jego metabolitów w glebie, trwałość pozostałości w glebie (CzD_{50} i DT_{90}); w przypadku akwakultury – sedymentacja,
 - inne czynniki, takie jak fotoliza, hydroliza, parowanie, degradacja w glebie lub systemie sedymentacji wodnych, rozcieńczanie poprzez zaoranie itp.

Najwyższa wartość dla PEC uzyskana poprzez wyliczenia dla każdego danego przedziału środowiska powinna zostać przyjęta dla celów oceny zagrożenia na poziomie IIA.

Jeśli przewidywana jest wysoka trwałość w glebie ($CzD_{90} > 1$ roku) przy stężeniach powyżej 10 g/kg gleby w stanie zrównoważonym, wówczas może okazać się potrzebna ocena na poziomie IIB;

- b) następnie należy wyznaczyć poziomy prowadzący do poważnych krótkookresowych szkodliwych skutków dla różnych poziomów troficznych w danych przedziałach środowiska (gleba, woda). Testy te należy przeprowadzać kierując się wytycznymi OECD lub innymi dobrze ustalonymi wskazówkami. Właściwe testy dla środowiska glebowego obejmują: toksyczność w stosunku do dżdżownic (50 % stężenia śmiertelnego, wartość $S\acute{S}_{50}$), fitotoksyczność (50 % efektywnego stężenia, wartość Ss_{50}), gruntowych roślin, skutki oddziaływania na mikroorganizmy w glebie (np. $S\acute{S}_{50}$ dla skutków oddziaływania na powstawanie metanu i wiązanie azotu). Dla środowiska wodnego: ryby: 96 godzinne badanie $S\acute{S}_{50}$; *Daphnia magna*: 48 godzinne badanie $S\acute{S}_{50}$; algi: badanie $S\acute{S}_{50}$ i badanie toksyczności w stosunku do organizmów osadowych;
- c) należy przeprowadzić wyliczenie wartości PNEC dla każdego danego przedziału środowiska. Uzyskuje się je zwykle poprzez pobranie najniższej zaobserwowanej wartości (tzn. wyniku u najbardziej wrażliwych gatunków) dla skutków negatywnych w powyższych testach toksyczności dla środowiska i podzielenie ich przez czynnik bezpieczeństwa wynoszący przynajmniej 100 w zależności od stosowanego wskaźnika i liczby przetestowanych gatunków;
- d) Wyliczone wartości PEC i PNEC należy porównać. Możliwy do zaakceptowania wskaźnik PEC w odniesieniu do PNEC będzie zależał od charakteru wyników badania przeprowadzonego, aby wyznaczyć brak PSwŚ. Zwykle będzie on wynosić między 1,0 a 0,1. Jeśli wyznaczone wskaźniki są znacznie niższe od podanych, mało prawdopodobne jest, aby potrzebne były dalsze badania toksykologiczne dla środowiska, chyba że spodziewana jest akumulacja biologiczna. Podobnie jeśli stosunki będą wyższe, oznacza to, że potrzebne będą dalsze badania fazy IIB.

4.5.2.2. Faza IIB (bardziej szczegółowe badania toksykologiczne)

W przypadku dodatków, gdzie po przeprowadzeniu fazy oceny IIA pozostają wątpliwości dotyczące oddziaływania na środowisko naturalne, wymagane są bardziej szczegółowe badania skutków oddziaływania na gatunki biologiczne w przedziale(-ach) środowiska, który(-e) badania fazy IIA zostały ocenione jako te, które budzą obawy. W tej sytuacji potrzebne są dalsze badania w celu wyznaczenia chronicznych i bardziej szczegółowych skutków oddziaływania na dane gatunki zwierząt, roślin i mikroorganizmów. Może okazać się, że zostały zawyżone wartości PEC podczas fazy oceny IIA. Aby to wykazać, może być konieczne przeprowadzenie pomiarów stężeń w środowisku, a także trwałości dodatku i/lub jego głównych metabolitów w sytuacji stosowania w terenie.

Odpowiednie dodatkowe badania na toksyczność w stosunku do środowiska zostały opisane w szeregu publikacji, np. w wytycznych OECD. Może okazać się konieczne rozważenie trzech kategorii gatunków występujących w danym środowisku zwierząt, roślin i mikroorganizmów. Niezbędny jest staranny dobór tego rodzaju testów, aby zapewnić, że są one stosowane do danej sytuacji, kiedy to dodatki i/lub jego metabolity mogą być uwalniane i rozpraszane w środowisku.

Ocena oddziaływania na przedział glebowy może obejmować:

- badanie niższych od śmiertelnego skutków działania na dżdżownice, dalsze badania oddziaływania na mikroflorę gleby, fitotoksyczność na szereg gatunków roślin uprawnych mających gospodarcze znaczenie, badania na bezkręgowcach użytków zielonych łącznie z owadami i dziko żyjącymi ptakami,
- uwaga: może okazać się, że nie będzie potrzebna odrębna ocena toksyczności dla ssaków, jako że ten aspekt prawdopodobnie zostanie ujęty w badaniach toksyczności dla ssaków przeprowadzonych w celu wyznaczenia ADI.

Ocena oddziaływania na przedział wodny może obejmować

- badanie toksyczności chronicznej w stosunku do najbardziej wrażliwych organizmów wodnych wyznaczonych podczas oceny fazy IIA, np. test ryb we wczesnym etapie życia, test rozmnażania daphni, 72-godzinne badanie alg i badanie akumulacji biologicznej,
- tam, gdzie nie można ustalić wystarczającego marginesu bezpieczeństwa między wartościami PEC a brakiem PEC, należy przedstawić środki działania wyznaczone w celu skutecznego złagodzenia i ograniczenia oddziaływania na środowisko.

5. Sekcja V: Forma monografii

5.1. Tożsamość dodatku

5.1.1. Proponowana(-e) nazwa(-y) własna(-e)

5.1.2. Rodzaj dodatku wg jego głównej funkcji. Należy wyszczególnić wszelkie inne rodzaje stosowania substancji czynnej.

5.1.3. Skład ilościowy i jakościowy (substancja czynna, inne składniki, domieszki, zróżnicowanie partii). Jeśli substancja czynna jest mieszaniną czynnych składników, z których każdy można jasno zdefiniować, należy opisać oddzielnie główne składniki i podać proporcje dla mieszaniny.

5.1.4. Stan fizyczny, rozmieszczenie wielkości cząsteczek, kształt cząsteczek, gęstość, ciężar objętościowy; dla płynów: lepkość, napięcie powierzchniowe.

5.1.5. Proces wytwarzania łącznie z wszelkimi szczególnymi procesami podczas przetwarzania.

5.2. Specyfikacje dotyczące substancji czynnej

5.2.1. Nazwa rodzajowa, nazwa chemiczna wg nomenklatury IUPAC, inne międzynarodowe nazwy rodzajowe oraz skróty. Numer według kwalifikacji chemicznej CAS.

5.2.2. Wzór strukturalny, wzór cząsteczkowy i masa cząsteczkowa. Skład ilościowy i jakościowy głównych składników. Pochodzenie bakteryjne (nazwa i miejsce kolekcji kultur, w którym zdeponowano szczep), jeśli substancja czynna jest produktem fermentacji.

5.2.3. Czystość

Skład ilościowy i jakościowy substancji czynnej oraz występowanie towarzyszących zanieczyszczeń i substancji toksycznych, potwierdzenie braku organizmów produkujących.

5.2.4. Odpowiednie właściwości

Właściwości fizyczne wyodrębnionych fizycznie substancji, stała dysocjacji, pKa, właściwości elektrostatyczne; temperatura topnienia; temperatura wrzenia; temperatura, w której dana substancja się rozpada; gęstość; ciśnienie pary; rozpuszczalność w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych; masa i spektrum absorpcji K_{ow} i K_{oc} , dane NMR, ewentualnie izomery i wszelkie inne odpowiednie właściwości fizyczne.

5.3. Własności fizyko-chemiczne, technologiczne i biologiczne dodatku

5.3.1. Stabilność dodatku przy narażeniu na działanie warunków środowiskowych, takich jak światło, temperatura, poziom pH, wilgotność i tlen. Propozycja długości okresu przydatności do spożycia.

5.3.2. Stabilność w czasie przygotowywania premiksów i pasz, w szczególności stabilność na spodziewane warunki przetwarzania (wysoka temperatura, wilgotność, ciśnienie/ściananie oraz czas). Ewentualnie degradacja lub rozkład produktów.

5.3.3. Stabilność w czasie przechowywania premiksów i pasz przetworzonych w określonych warunkach. Propozycja długości okresu przydatności do spożycia.

5.3.4. Inne właściwości fizyko-chemiczne, technologiczne i biologiczne Takie jak rozprzestrzenianie się w sprzyjających warunkach celem uzyskania i utrzymania jednorodnych mieszanin w premiksach i paszach, a także własności przeciwpylne i elektrostatyczne, rozchodzenie się w płynach.

5.4. Metody kontroli

5.4.1. Opis metod stosowanych przy określaniu kryteriów wymienionych w punktach: 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 i 2.3.4.

5.4.2. Opis metod analitycznych, ilościowych i jakościowych przy określaniu pozostałości markera substancji czynnych w tkankach docelowych i produktach pochodzenia zwierzęcego.

5.4.3. Jeśli wyżej wymienione metody zostały wcześniej opublikowane, wystarczające może się okazać podanie bibliografii oraz należy podać odpowiednie przedruki.

5.4.4. Informacje o optymalnych warunkach przechowywania w odniesieniu do standardów.

5.5. Biologiczne właściwości dodatku

5.5.1. Szczegółowe informacje dotyczące działania profilaktycznego w przypadku kokcydiostatyków i innych środków farmaceutycznych (np. zachorowalność, śmiertelność, liczba komórek jajowych, ilość zmian patologicznych).

5.5.2. Dla dodatków zootechnicznych innych niż te wymienione w pkt 5.5.1 dane szczegółowe co do skutków spożycia danej paszy, masy ciała, efektywności przetwarzania paszy w organizmie, jakości produktu oraz przyrostu oraz wszelkich innych parametrów korzystnych dla zwierzęcia, środowiska naturalnego, producenta lub konsumenta.

5.5.3. Dla dodatków technologicznych – istotne skutki technologiczne.

5.5.4. Jakikolwiek niekorzystne skutki, przeciwwskazania, zagrożenia (zwierzęta docelowe, konsumenci, środowisko), biorąc pod uwagę biologiczne interakcje, łącznie z danymi dotyczącymi ich uzasadnienia. Powinny zostać określone wszelkie ADI lub MRL ustalone dla innego stosowania substancji czynnej.

5.6. Szczegółowe informacje ilościowe i jakościowe dotyczące ewentualnych pozostałości w produktach zwierzęcych w związku ze stosowaniem danego dodatku zgodnie z przeznaczeniem

5.7. ADI, ustalone MRL i okres karencji powinny być określone stosownie do potrzeb

5.8. *Inne szczegółowe informacje wskazane ze względu na identyfikację dodatku*

5.9. *Warunki stosowania*

5.10. *Data*

6. Sekcja VI: Forma specyfikacji technicznej

1. Tożsamość dodatku

1.1. Rodzaj dodatku

1.2. Stan fizyczny

1.3. Skład jakościowy i ilościowy

1.4. Metody analiz dodatku i pozostałości

1.5. Wspólnotowy Numer rejestracji (EC numer)

1.6. Opakowanie

2. Charakterystyka substancji czynnej

2.1. Nazwa rodzajowa, nazwa chemiczna, numer CAS

— nazwa rodzajowa

— nazwa związku chemicznego (IUPAC)

— numer CAS

2.2. Wzór chemiczny empiryczny

3. Właściwości fizyko-chemiczne, technologiczne i biologiczne dodatku

3.1. Stabilność dodatku

3.2. Stabilność w trakcie przygotowywania premiksów i pasz

3.3. Stabilność w trakcie przechowywania premiksów i pasz

3.4. Inne właściwości

4. Warunki użycia

4.1. Gatunki lub kategorie zwierząt, maksymalny wiek, o ile został określony szczegółowo

4.2. Minimalna i maksymalna zawartość w paszach

4.3. Przeciwwskazania, interakcje

4.4. Ostrzeżenia

5. Osoby odpowiedzialne za wprowadzenie do obrotu

5.1. Nazwa/imię i nazwisko

5.2. Adres

5.3. Numer rejestracji

6. Producent

6.1. Nazwa

6.2. Adres

6.3. Numer identyfikacyjny lub numer rejestracji przyznanej zakładowi lub pośrednikowi

7. Data

7. **Sekcja VII: Odnowienie zatwierdzenia dodatków, których zatwierdzenie wiąże się z podmiotem odpowiedzialnym za wprowadzenie ich do obrotu**

1. *Dane ogólne*

Uaktualnioną dokumentację i monografię należy przygotować wg najnowszych wytycznych oraz wykazu przygotowanego dla wszystkich odmian każdego typu od momentu zatwierdzenia na wprowadzenie do obrotu lub ostatniego odnowienia.

Konieczne jest potwierdzenie, że monografia i dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa zostały dostosowane tak, aby ująć wszystkie nowe informacje istotne dla danego dodatku lub wymagane obecnie w wyniku zmienionych wytycznych.

Należy także przedstawić informacje dotyczące statusu zatwierdzenia na całym świecie oraz wielkości sprzedaży.

2. *Identyfikacja substancji czynnej i dodatku*

Należy przedstawić dowody potwierdzające, że nie wprowadzono żadnych zmian ani modyfikacji w dodatku w zakresie jego składu czy czystości w odniesieniu do dodatku objętego zatwierdzeniem. Należy zgłosić wszelkie zmiany podczas procesu wytwarzania.

3. *Skuteczność*

Należy przedstawić dowody potwierdzające, że dodatek ma w dalszym ciągu zgłaszaną skuteczność w warunkach produkcji zwierzęcej panujących w Unii Europejskiej w czasie wnioskowania o odnowienie zatwierdzenia. Powinna ona obejmować podsumowanie ogólnych doświadczeń dotyczących stosowania dodatku oraz efektów monitorowania jego wydajności.

4. *Mikrobiologia*

Należy zwrócić specjalnie uwagę na ewentualny rozwój odporności na niszczące drobnoustroje w czasie długookresowego stosowania w praktyce. W związku z tym należy przeprowadzić testy w warunkach polowych w gospodarstwach, w których dodatek stosowany był rutynowo przez możliwie jak najdłuższy czas. Jako organizmów testowych należy używać szeregu powszechnie występujących bakterii jelitowych, a dobór ich powinien zawierać istotne organizmy endogeniczne i egzogeniczne, gram-dodatnie i gram-ujemne.

Jeśli testy wykazują zmianę kształtowania się odporności w porównaniu do pierwotnych danych liczbowych, należy przeprowadzić badanie opornych bakterii w teście oporności krzyżowej na istotne antybiotyki stosowane do leczenia infekcji u ludzi i zwierząt. Najważniejsze są antybiotyki należące do tej samej grupy co dany dodatek, ale próba powinna objąć także inne grupy antybiotyków.

Należy zgłosić wyniki odpowiednich programów monitorowania.

5. *Bezpieczeństwo*

Należy przedstawić dowody potwierdzające, że w świetle obecnego stanu wiedzy dodatek, przy zachowaniu odpowiednich warunków, nadal jest bezpieczny dla gatunku docelowego, konsumentów, podmiotów gospodarczych i środowiska naturalnego. Należy przedstawić uaktualnione dane na temat bezpieczeństwa za okres od dnia udzielenia zezwolenia do wprowadzenia do obrotu lub ostatniego odnowienia z podaniem następujących informacji:

- raporty w sprawie negatywnych skutków łącznie z wypadkami (poprzednio nieznanne skutki działania, poważne skutki wszelkiego rodzaju, zwiększona częstotliwość występowania znanych skutków) u zwierząt gatunku docelowego, podmiotów gospodarczych i w środowisku. Sprawozdanie na temat niekorzystnego oddziaływania powinno obejmować jego charakterystykę, liczbę osób/organizmów, wyniki, warunki użycia, ocenę przyczynowości,
- sprawozdanie na temat nieznanych dotychczas interakcji i mieszanych zanieczyszczeń,
- tam, gdzie jest to stosowne, dane dotyczące monitorowania pozostałości,
- wszelkie inne informacje dotyczące bezpieczeństwa dodatku.

Jeśli w odniesieniu do któregośkolwiek z tych czynników nie podano żadnych dalszych informacji, należy jasno podać przyczyny tej sytuacji.

8. **Sekcja VIII: Nowy wnioskodawca, który opiera się na pierwszym zatwierdzeniu dodatku, które łączy się z osobą odpowiedzialną za wprowadzenie do obrotu**

W związku z tym, że można opierać się na ocenie danych dostarczonych przy pierwszym zatwierdzeniu, dokumentacja przygotowana w związku z wnioskiem na mocy art. 9c ust. 3 musi spełniać jedynie następujące wymagania.

Dodatek można uważać za identyczny dla tego celu, jeśli skład ilościowy i jakościowy oraz czystość składników czynnych i biernych są zasadniczo podobne, przygotowanie jest takie samo, a warunki użycia są identyczne.

Dla takich produktów zwykle nie będzie konieczne powtarzanie badań farmakologicznych, toksykologicznych czy skuteczności, a można złożyć tylko skrócony wniosek. Musi on obejmować raporty ekspertów.

- Należy złożyć kompletną dokumentację sekcji II i monografię.
- Należy przedstawić dane wskazujące, że zakres specyfikacji parametrów fizycznych i chemicznych dodatku jest zasadniczo podobny do tego, jaki posiada zatwierdzony produkt.
- Należy potwierdzić, że stan wiedzy naukowej w dalszym ciągu w dostępnej literaturze na temat dodatku nie doprowadził do zmiany początkowej oceny skuteczności od chwili zezwolenia na wprowadzenie do obrotu pierwotnego dodatku.
- Należy zwrócić specjalnie uwagę na ewentualny rozwój odporności na niszczące drobnoustroje w czasie długotrwałego stosowania w praktyce. W związku z tym należy przeprowadzić testy w warunkach polowych w gospodarstwach, w których dodatek był stosowany rutynowo przez możliwie jak najdłuższy czas. Jako organizmów testowych należy używać szeregu powszechnie występujących bakterii jelitowych oraz dobór ich powinien zawierać istotne organizmy endogeniczne i egzogeniczne, gram-dodatnie i gram-ujemne.
- Jeśli testy wykazują zmianę kształtowania się odporności w porównaniu do pierwotnych danych liczbowych, należy przeprowadzić badanie opornych bakterii w teście oporności krzyżowej na istotne antybiotyki stosowane do leczenia infekcji u ludzi i zwierząt. Najważniejsze są antybiotyki należące do tej samej grupy co dany dodatek, ale w próbie należy też umieścić inne grupy antybiotyków.
- Należy przedstawić dokumentację potwierdzającą, że w świetle obecnego stanu wiedzy dodatek, przy zachowaniu odpowiednich warunków, nadal jest bezpieczny dla gatunku docelowego, konsumentów, podmiotów gospodarczych i środowiska.
- Należy ustalić zgodność okresu wycofania z maksymalnego limitu pozostałości (MRL).

CZĘŚĆ II

MIKROORGANIZMY I ENZYMY ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Patrz dyrektywa Komisji 94/49/WE (Dz.U. L 208 z 11.8.1994, str. 15), zmieniona dyrektywą 95/11/WE.