

Väljaandja:	Põllumajandusminister
Akti liik:	määrus
Teksti liik:	algtekst-terviktekst
Redaktsiooni jõustumise kp:	06.02.2005
Redaktsiooni kehtivuse lõpp:	23.11.2007
Avaldamismärge:	RTL 2005, 18, 193

# Söödalisandi loa taotlus ning uue erisöödamaterjali tootmise ja erisöödamaterjali uue kasutamiseviisi taotlus ning taotluse menetlemise kord<sup>1</sup>

Vastu võetud 25.01.2005 nr 8

Määrus kehtestatakse «Söödaseaduse» (RT I 2002, 18, 97; 63, 387; 2003, 48, 340; 88, 591; 2004, 34, 236) § 7 lõike 5 alusel.

## §1. Reguleerimisala

Määrusega kehtestatakse:

- 1) Euroopa Parlamendi ja EL Nõukogu määruse 1831/2003/EÜ loomasöötades kasutatavate söödalisandite kohta (ELT L 268, 18.10.2003, lk 29–43) artiklis 17 nimetatud Ühenduse söödalisandite registrisse kandmata söödalisandi (edaspidi *uussöödalisand*) ringlusse lubamise eesmärgil tootmise loa ning Ühenduse söödalisandite registrisse kantud söödalisandi uue kasutamiseviisi loa taotluse sisu- ja vorminõuded;
- 2) põllumajandusministri 19. oktoobri 2004. a määruse nr 168 «Erisöödamaterjalide loetelu, nõuded erisöödamaterjali kasutamise ja märgistamisel avaldatava teabe kohta<sup>1</sup>» (RTL 2004, 137, 2111) lisa (edaspidi *erisöödamaterjalide loetelu*) osa I punktides 1 ja 2 nimetatud tooterühma kuuluva erisöödamaterjali, mis on saadud mikroobide kasvatamisel ja mida ei ole nimetatud erisöödamaterjalide loetelus (edaspidi *uus erisöödamaterjal*), erisöödamaterjalide loetellu kandmiseks esitatava ning erisöödamaterjalide loetelu osa I punktides 1 ja 2 nimetatud erisöödamaterjali uue kasutamiseviisi taotluse sisu- ja vorminõuded ning taotluse esitamise ja menetlemise kord.

## §2. Taotlus

- (1) «Söödaseaduse» § 7 lõikes 3 nimetatud isik (edaspidi *taotleja*) esitab söödalisandi ringlusse lubamise eesmärgil tootmise loa või Ühenduse söödalisandite registrisse kantud söödalisandi uue kasutamiseviisi loa taotlemiseks Euroopa Komisjonile lisa 1 vormi kohase taotluse.
- (2) Lõikes 1 nimetatud taotlusega ühel ajal esitab taotleja Euroopa Toiduohutusametile lisa 3 vormile vastava toimiku.
- (3) «Söödaseaduse» § 7 lõikes 4 nimetatud isik (edaspidi *taotleja*) esitab erisöödamaterjalide loetelu osa I punktides 1 ja 2 nimetatud tooterühma kuuluva uue erisöödamaterjali, mis on saadud mikroobide kasvatamisel, erisöödamaterjalide loetellu kandmiseks või erisöödamaterjalide loetelu osa I punktides 1 ja 2 nimetatud erisöödamaterjalile uue kasutamiseviisi taotlemiseks Taimetoodangu Inspeksiooni kaudu Euroopa Komisjonile lisa 2 vormi kohase taotluse ja lisa 4 vormi kohase toimiku.
- (4) Taotleja esitab lõikes 3 nimetatud taotluse ja toimikuga koos Taimetoodangu Inspeksioonile nende tõlke inglise, prantsuse või saksa keelde. Taimetoodangu Inspeksiooni nõusolekul ei pea taotleja esitama taotlust ja toimikut eesti keeles.

## §3. Taotluse edastamise menetlus

- (1) Taimetoodangu Inspeksioon otsustab uue erisöödamaterjali erisöödamaterjalide loetellu kandmise taotluse või erisöödamaterjalide loetellu kantud erisöödamaterjali uue kasutamiseviisi taotluse edastamise Euroopa Komisjonile 30 tööpäeva jooksul arvates taotluse ja toimiku esitamisest.
- (2) Lõikes 1 nimetatud otsuse tegemisel kontrollib Taimetoodangu Inspeksioon taotluses ja toimikus erisöödamaterjali kohta toodud andmete vastavust kehtestatud nõuetele.
- (3) Taimetoodangu Inspeksioon ei edasta taotlust ja toimikut Euroopa Komisjonile, kui nendes esitatud andmetest ei nähtu, et:

- 1) erisöödamaterjalil on toiteväärtus lämmastiku- või valguallikana;
- 2) erisöödamaterjal on nõuetekohasel kasutamisel ohutu inimese või looma tervisele või keskkonnale;
- 3) erisöödamaterjali sisaldust söödas on võimalik kontrollida.

(4) Kui Taimetoodangu Inspeksioonile esitatud taotlus või toimik ei vasta nõuetele või kui uue erisöödamaterjali või erisöödamaterjali uue kasutamiseviisi vastavus lõikes 3 nimetatud nõuetele ei ole piisavalt tõendatud, määrab Taimetoodangu Inspeksioon puuduste kõrvaldamiseks tähtaja.

(5) Kui taotleja ei kõrvalda puudust määratud tähtpäevaks, jätab Taimetoodangu Inspeksioon taotluse läbi vaatamata ja tagastab saadud dokumendid.

(6) Kui Taimetoodangu Inspeksioon otsustab uue erisöödamaterjali erisöödamaterjalide loetellu kandmise taotluse või erisöödamaterjalide loetellu kantud erisöödamaterjali uue kasutamiseviisi taotluse edastada Euroopa Komisjonile, saadab ta asjakohase taotluse ja toimiku ka teistele liikmesriikidele.

#### **§4. Ärisaladus**

(1) Taotleja võib nõuda, et toimikus sisalduvat teavet, mille avalikustamine võib taotlejat kahjustada, käsitatakse ärisaladusena.

(2) Ärisaladusena ei käsitata:

- 1) erisöödamaterjali nimetust ja koostist ning teavet erisöödamaterjali tootmiseks kasutatava kasvusubstraadi ja mikroorganismi kohta;
- 2) erisöödamaterjali füüsikalisi-keemilisi ja bioloogilisi omadusi;
- 3) teavet erisöödamaterjali farmakoloogiliste, toksikoloogiliste ja ökotoksikoloogiliste omaduste kohta;
- 4) analüüsimeetodeid, mida kasutatakse erisöödamaterjali sisalduse kontrollimiseks sööda koostises.

#### **§5. Lisaandmete nõudmine Euroopa Komisjoni poolt**

(1) Kui Euroopa Komisjon või teine liikmesriik nõuavad Euroopa Komisjonile edastatud uue erisöödamaterjali erisöödamaterjalide loetellu kandmise taotluse või erisöödamaterjalide loetellu kantud erisöödamaterjali uue kasutamiseviisi taotluse kohta lisaandmeid, edastab Taimetoodangu Inspeksioon nõude taotlejale, ning määrab andmete esitamise tähtaja.

(2) Taotleja esitab lisaandmed Taimetoodangu Inspeksioonile, kes kontrollib nende nõuetekohasust ning edastab nõuetekohased andmed Euroopa Komisjonile või teistele liikmesriikidele.

<sup>1</sup>EÜ Nõukogu direktiiv 83/228/EMÜ teatavate loomasöötades kasutatavate toodete hindamissuuniste kinnitamise kohta (EÜT L 126, 13.05.1983, lk 23–27); EÜ Nõukogu direktiiv 87/153/EMÜ, millega kinnitatakse loomasöötades kasutatavate söödalisandite hindamissuuniste (EÜT L 64, 07.03.1987, lk 19–28), muudetud direktiividega 94/40/EÜ (EÜT L 208, 11.08.1994, lk 15–26), 95/11/EÜ (EÜT L 106, 11.05.1995, lk 23–24) ja 2001/79/EÜ (EÜT L 267, 6.10.2001, lk 1–26)

**Minister Ester TUIKSOO**

**Kantsler Ants NOOT**

Põllumajandusministri 25. jaanuari 2005. a  
määruse nr 8 «Söödalisandi loa taotlus ning uue  
erisöödamaterjali tootmise ja erisöödamaterjali uue  
kasutamiseviisi taotlus ning taotluse menetlemise kord»  
lisa 1

## SÖÖDALISANDI LOA TAOTLUS

### Taotleja andmed

<b>Nimi või ärinimi</b>	<b>Registrikood/Isikukood</b>	
<b>Elu- või asukoha aadress</b>		
<i>tänav, maja</i>	<i>postindeks, linn</i>	<i>riik</i>
<b>Telefon</b>		
<b>Faks</b>		
<b>e-post</b>		
<b>Veebilehe aadress</b>		

### Esindaja andmed

<b>Nimi</b>	<b>Töö- või ametikoha nimetus</b>	
<b>Kontaktaadress</b>		
<i>tänav, maja</i>	<i>postindeks, linn</i>	<i>riik</i>
<b>Telefon</b>		
<b>Faks</b>		
<b>e-post</b>		

### Söödalisandi andmed

<b>Nimetus</b>	
<b>Kategooria</b>	
<b>Funktsionaalrühm</b>	
<b>Sihtliik</b>	
<b>Sihtrühm</b>	
<b>Taotleja/esindaja allkiri</b>	<b>Kuupäev</b>

Kantsler Ants NOOT

Põllumajandusministri 25. jaanuari 2005. a  
määruse nr 8 «Söödalisandi loa taotlus ning uue  
erisöödamaterjali tootmise ja erisöödamaterjali uue  
kasutamiseviisi taotlus ning taotluse menetlemise kord»  
lisa 2

## ERISÖÖDAMATERJALI LOA TAOTLUS

### Taotleja andmed

<b>Nimi või ärinimi</b>	<b>Registrikood/jisikukood</b>	
<b>Elu- või asukoha aadress</b>		
<i>tänav, maja</i>	<i>postindeks, linn</i>	<i>riik</i>
<b>Telefon</b>		
<b>Faks</b>		
<b>e-post</b>		
<b>Veebilehe aadress</b>		

### Esindaja andmed

<b>Nimi</b>	<b>Töö- või ametikoha nimetus</b>	
<b>Kontaktaadress</b>		
<i>tänav, maja</i>	<i>postindeks, linn</i>	<i>riik</i>
<b>Telefon</b>		
<b>Faks</b>		
<b>e-post</b>		

### Erisöödamaterjali andmed

<b>Nimetus</b>	
<b>Rühm, alarühm</b>	
<b>Toitaine iseloomustus, mikroorganism</b>	
<b>Kasvusubstraat</b>	
<b>Koostis</b>	
<b>Loomaliik, vanus</b>	
<b>Mürgistusel avaldatav teave</b>	
<b>Taotleja/esindaja allkiri</b>	<b>Kuupäev</b>

Kantsler Ants NOOT

Põllumajandusministri 25. jaanuari 2005. a  
määruse nr 8 «Söödalisandi loa taotlus ning uue  
erisöödamaterjali tootmise ja erisöödamaterjali uue  
kasutamise taotlus ning taotluse menetlemise kord»  
lisa 3

## SÖÖDALISANDI TOIMIKUTE VORMID

### I. SÖÖDALISANDI TOIMIKU VORM, MIS KOOSTATAKSE SÖÖDALISANDI KOHTA, VÄLJA ARVATUD MIKROORGANISMID JA ENSÜÜMID

#### Üldosa

Söödalisandi toimikute abil peab olema võimalik söödalisandeid hinnata olemasolevate teadmiste alusel ning tagada, et söödalisandid vastavad nende lubamist käsitlevatele nõuetele.

Kui toimik koostatakse sellise söödalisandi kohta, mis koosneb geneetiliselt muundatud organismidest või sisaldab selliseid organisme, tuleb lisaks käesolevas lisas nõutavale teabele kanda toimikusse lisateave, mis on nõutav geneetiliselt muundatud organismide kasutamist reguleerivate õigusaktide alusel.

Toimik peab sisaldama kõikide tehtud uuringute üksikasjalikke aruandeid, mis on esitatud käesolevas lisis toodud järjestuses. Toimik peab sisaldama viiteid kõikidele söödalisandi hindamise seisukohast olulistele avaldatud teaduslikele andmetele ning kõnealuste andmete koopiaid. Toimiku elektrooniline versioon tuleb teha kättesaadavaks. Uuringute eesmärk on näidata söödalisandi kasutamisohtust:

- 1) sihtliikide suhtes kavandatud sisalduse puhul söödas;
- 2) isikute suhtes, kes söödalisandi või seda sisaldavate eelsegude või sööda käitlemisel võivad sellega kokku puutuda sissehingamise teel või muu limaskestast, silmade või naha kaudu;
- 3) tarbijate suhtes, kes söövad toiduaineid, mis on pärit söödalisandist saanud loomadelt ja võivad sisaldada söödalisandi jääke või metaboliite; see ohutus tagatakse tavaliselt jääkide piirnormide ja keeluaegade kehtestamisega;
- 4) loomade ja inimeste suhtes mikroobivastaste ravimite resistentsusgeenide valiku ja leviku tulemusena;
- 5) keskkonna suhtes otse söödalisandi kaudu või sellest tuletatud saadustest otse või loomade poolt väljutatuna.

Üldreeglina tuleb teha uuringud söödalisandi, selle kasutustingimuste, füüsikalise-keemiliste omaduste, määramismeetodite ja efektiivsuse kindlakstegemiseks, samuti tuleb teha uuringud, mis käsitlevad söödalisandi ainevahetust ja jääke ning selle füsioloogilist ja toksikoloogilist mõju sihtliikidele. Kui söödalisand on ette nähtud teatud liiki kuuluva määratud loomarühma jaoks, tehakse efektiivsuse ja jääkide uuringud selle sihtrühmaga. Inimeste tervisele ja keskkonnale tekkiva ohu hindamiseks vajalikud uuringud sõltuvad peamiselt söödalisandi iseloomust ja selle kasutamise tingimustest.

Vajaduse korral tuleb esitada nõutav lisateave. Käesolevas lisis nõutud andmete väljajätmisel toimikust tuleb esitada põhjendused. Eelkõige mutageensuse, kantserogeensuse ja paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse uuringud võib tegemata jätta üksnes juhul, kui söödalisandi keemilisest koostisest või praktilistest kogemustest tulenevalt või muudel kaalutlustel on võimalik kõnealust mõju mõistlikult välistada.

Esitada tuleb ekspertide aruanded söödalisandi kvaliteedi, efektiivsuse ja ohutuse kohta. Kõnealuste aruannete koostajad, kellel peab olema asjakohane kvalifikatsioon ja kes peavad olema asjaomases valdkonnas tunnustatud eksperdid, ei tohi olla isiklikult seotud toimikus kirjeldatud katsete tegemisega. Aruandes tuleb esitada taotleja esitatud dokumentide kriitiline hinnang, faktide kokkuvõtte ei ole piisav.

Iga toimik peab sisaldama nõuetekohast kokkuvõtet ja ettepanekut lisa kohta ning võib sisaldada monograafiat.

Antibiootikume, koktsidiostaatikume ja muid raviaineid ning kasvustimulaatoreid käsitlevate toimetega peab olema kaasas punktis 5 toodud vormile vastav monograafia.

Üksnes lemmikloomasöödaks ettenähtud söödalisandite puhul ei ole alati vaja rakendada nii põhjalikku kroonilise mürgisuse, mutageensuse ja kantserogeensuse uuringute programmi kui nende söödalisandite puhul, mis on ette nähtud kariloomadele, kellelt saadakse inimtoiduks ettenähtud saadusi. Lemmikloomade puhul ei nõuta uuringuid söödalisandite jääkide kohta.

Toidu tootmiseks peetavate sihtloomade ja mürgisuse uurimiseks laboris kasutatavate loomaliikide puhul nõutakse söödalisandi ainevahetuse uuringut eesmärgiga:

- 1) tagada piisavate andmete olemasolu asjaomase söödalisandi ja nende metaboliitide mürgisuse kohta, mis tekivad sihtliikides ja millega tarbija võib kokku puutuda. Selleks on oluline võrrelda söödalisandi ainevahetust sihtliigi ja mürgisuse uurimiseks kasutatavate laboriloomaliikide puhul;
- 2) teha kindlaks ja kvantifitseerida asjakohane markerjääk või asjakohased markerjäägid, mida kasutatakse markerjäägi piirnормi ja lõpptoote keeluaegade kehtestamiseks.

## Sisukord

1. Toimikus sisalduvate andmete kokkuvõte
2. Söödalisandi määratlus, omadused ja kasutustingimused; kontrollimeetodid
  - 2.1. Söödalisandi määratlus
  - 2.2. Toimeaine iseloomustus
  - 2.3. Söödalisandi iseloomustus: füüsikalise-keemilised ja tehnoloogilised omadused
  - 2.4. Söödalisandi kasutustingimused
  - 2.5. Kontrollimeetodid
3. Söödalisandi efektiivsuse uuringud
  - 3.1. Söödale avalduva mõju uuringud
  - 3.2. Loomadele avalduva mõju uuringud
  - 3.3. Loomsete saaduste kvaliteedi uuringud
  - 3.4. Loomsetele jäätmetele avalduva mõju uuringud
4. Söödalisandi kasutamisohtuse uuringud
  - 4.1. Sihtliikide uuringud
  - 4.2. Katseloomade uuringud

- 4.3. Tarbija ohutuse hindamine
- 4.4. Töötaja ohutuse hindamine
- 4.5. Keskkonnaohu hindamine

## 5. Monograafia vorm

- 5.1. Söödalisandi määratlus
- 5.2. Toimeaine spetsifikatsioon
- 5.3. Söödalisandi füüsikalised-keemilised, tehnoloogilised ja bioloogilised omadused
- 5.4. Kontrollimeetodid
- 5.5. Söödalisandi bioloogilised omadused
- 5.6. Kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed andmed selliste võimalike jääkide kohta sihtkudedes, mis leiduvad loomsetes saadustes pärast söödalisandi kasutamist kavandatud viisil
- 5.7. Vajaduse korral tuleks esitada aktsepteeritav päevadoos, kehtestatud jääkide piirnormid ja keelujad
- 5.8. Muud söödalisandi määratlemiseks asjakohased omadused
- 5.9. Kasutustingimused
- 5.10. Kuupäev

## 6. Märgistuslehe vorm

7. Loa uuendamine söödalisandi puhul, mille luba on antud söödalisandi ringlusse laskmise eest vastutavale isikule

8. Uus taotleja, kelle taotlus tugineb esmakordsele loale söödalisandi puhul, mille luba on antud söödalisandi ringlusse laskmise eest vastutavale isikule

### 1. Toimikus sisalduvate andmete kokkuvõte

Kokkuvõttes tuleb järgida lisa esitatud järjekorda ja kõik osad tuleb varustada viidetega toimiku vastavatele lehekülgedele. Kokkuvõtte peaks sisaldama ettepanekut kõikide taotletava loaga seotud tingimuste kohta.

### 2. Söödalisandi määratlus, omadused ja kasutustingimused; kontrollimeetodid

#### 2.1. Söödalisandi määratlus

- 2.1.1. Kavandatav müüginimetus või -nimetused
- 2.1.2. Söödalisandi tüüp selle põhifunktsiooni järgi. Võimaluse korral tuleks lisada tõendid toimeviisi kohta. Toimeaine kõik muud kasutusviisid tuleks täpsustada.
- 2.1.3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis (toimeaine, muud koostisained, lisandid, varieerumine partiide kaupa). Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, tuleb kõiki selgelt määratletavaid peamisi koostisosi kirjeldada eraldi ning märkida nende osa segus.
- 2.1.4. Füüsikaline olek, osakeste jaotus suuruse järgi, osakeste kuju, tihedus, puistetihedus; vedelike puhul: viskoossus, pindpinevus.
- 2.1.5. Tootmisprotsess, sealhulgas spetsiifilised töötlemismeetodid.

#### 2.2. Toimeaine iseloomustus

- 2.2.1. Üldnimetus, keemiline nimetus IUPACi (Rahvusvaheline Puhta Keemia ja Rakenduskeemia Liit) nomenklatuuri järgi, muud rahvusvahelised üldnimetused ja lühendid. *Chemical Abstracts Service*'i (CAS) number.
- 2.2.2. Struktuurivalem, molekulivalem ja molekulmass. Nende toimeainete puhul, mis on käärimissaadused: mikroobne päritolu (rahvusvahelise deponeerimisasutuse tunnustatud ja soovitatavalt Euroopa Ühenduses asuva kultuuride kogu nimi ja asukoht, kus tüve säilitatakse; registreerimisnumber ning kõik identifitseerimiseks vajalikud morfoloogilised, füsioloogilised, geneetilised ja molekulaarsed omadused). Geneetiliselt muundatud tüvede puhul tuleb esitada teave geneetilise modifikatsiooni kohta.
- 2.2.3. Puhtus. Esinevate keemiliste ja mikroobsete lisandite ning mürgiste ainete määratlus ja kvantifikatsioon, kinnitus tootmiseks kasutatavate organismide puudumise kohta.
- 2.2.4. Põhiomadused. Keemiliselt määratletud ainete füüsikalised omadused: dissotsiatsioonikonstant, pKa, elektrostaatilised omadused, sulamispunkt, keemispunkt, tihedus, aururõhk, lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites,  $K_{ow}$  ja  $K_{oc}$ , massi- ja neeldumisspekter, NMRi andmed, võimalikud isomeerid ja muud asjakohased füüsikalised omadused.
- 2.2.5. Tootmis- ja puhastusprotsessid, kasutatud kasvukeskkond ja käärimissaaduste puhul varieerumine partiide kaupa.

#### 2.3. Söödalisandi iseloomustus: füüsikalised-keemilised ja tehnoloogilised omadused

- 2.3.1. Söödalisandi iga vormi stabiilsus kokkupuutel keskkonnatingimustega nagu valgus, temperatuur, pH, niiskus, hapnik ja pakkematerjal. Turustatava söödalisandi eeldatav säilivusaeg.
- 2.3.2. Söödalisandi iga vormi stabiilsus eelsegude ja söötade valmistamisel ja ladustamisel, eelkõige stabiilsus eeldatavate töötlemis- ja ladustamistingimuste suhtes (kuumus, niiskus, surve- ja nihkejõud, aeg ja pakkematerjal). Võimalikud lagunemissaadused. Söödalisandi eeldatav säilivusaeg.
- 2.3.3. Muud füüsikalised-keemilised ja tehnoloogilised omadused, mis on asjakohased homogeensete segude moodustumisel ja püsimisel eelsegudes ja söötades, tolmuteket takistavad ja elektrostaatilised omadused, hajuvus vedelikes.

2.3.4. Eeldatav kokkusobimatus või vastasmõju söötade, tugiainete, muude heakskiidetud söödalisanndite või ravimitega.

#### 2.4. Söödalisandi kasutustingimused

2.4.1. Kui söödalisand omab nii olulist tehnoloogilist kui ka zootehnilist mõju, peab see vastama mõlema väite kohta kehtestatud nõuetele. Iga söödalisandi kohta esitatavad väited tuleb määratleda ja neid põhjendada.

2.4.2. Kavandatav tehnoloogiline kasutusviis söödatootmises või vajaduse korral toorainetes.

2.4.3. Kavandatav kasutusviis loomasöödas (nt loomaliigid või -rühmad, loomade vanusegrupp/tootmisetapp, sööda liik, vastunäidustused).

2.4.4. Eelsegudesse ja söötadesse või vajaduse korral toorainetesse lisamise kavandatav viis ja lisatav kogus, väljendatuna söödalisandi ja keemiliselt määratletud ainete massiprotsendina eelsegudest, söötadest või vajaduse korral toorainetest, ning kavandatav doos lõplikus söödas, manustamise kestus ja vajaduse korral keeluaeg.

2.4.5. Tuleb esitada andmed toimeaine muude teadaolevate kasutuste kohta (nt toidus, meditsiinis või veterinaarias, põllumajanduses ja tööstuses).

2.4.6. Kavandatav materjali ohutuskart ning vajaduse korral kavandatavad meetmed töökeskkonnariskide vältimiseks ja kaitsevahendid tootmise, käitlemise, kasutamise ja kõrvaldamise ajaks.

#### 2.5. Kontrollimeetodid

2.5.1. Punktides 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 ja 2.3.4 loetletud kriteeriumide kindlaksmääramiseks kasutatavate meetodite kirjeldus.

2.5.2. Eelsegudes ja söötades sisalduva toimeaine tavapäraseks kontrolliks kasutatavate kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus. Kõnealune meetod tuleb kinnitada vähemalt nelja labori vahelise võrdluse põhjal või ettevõttesiseselt, järgides analüüsimeetodite ettevõttesisesest kinnitamise ühtseid rahvusvahelisi suuniseid järgimise parameetrite osas: kohaldatavus, selektiivsus, kalibreerimine, täpsus, korrektsus, kohaldamisala, avastamispiir, kvantifitseerimispiir, tundlikkus, stabiilsus ja otstarbekus. Tõendid nende omaduste hindamise kohta tuleb teha kättesaadavaks (2.5.4).

2.5.3. Sihtkudedes ja loomsetes saadustes sisalduva toimeaine markerjäagi kindlaksmääramise kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus. Markerjäak on jääk, mille kontsentratsioon on teadaolevas suhtes kiirusega, millega kogujäägi kontsentratsioon sihtkoos väheneb jääkide piirnормi tasemele.

2.5.4. Punktides 2.5.2 ja 2.5.3 nimetatud meetoditele tuleks lisada teave kasutatava proovivõtumeetodi, saagise protsendi, spetsiifilisuse, korrektsuse, täpsuse, avastamispiiride, kvantifitseerimispiiride ja kasutatud kinnitamismenetluse korra kohta. Toimeaine või markerjäagi võrdlusstandardid peavad olema kättesaadavad, samuti teave kõnealuste võrdlusstandardite optimaalsete säilitustingimuste kohta. Meetodite kavandamisel tuleb arvesse võtta asjaolu, et meetodite kvantifitseerimispiirid peavad olema madalamad kui jääkide piirnормid. Lisaks sellele tuleb arvesse võtta meetodite sobivust tavapärase analüüside tegemiseks.

### 3. Söödalisandi efektiivsuse uuringud

#### 3.1. Söödale avalduva mõju uuringud

Kõnealused uuringud hõlmavad tehnoloogilisi lisandeid, nt antioksidante, säilitusaineid, sideaineid, emulgaatoreid, stabilisaatoreid, želeerivad ained, pH modifitseerijaid jms, mis on ette nähtud eelsegude ja söötade omaduste parandamiseks või stabiliseerimiseks, kuid millel ei ole otseselt bioloogilist mõju loomakasvatustoodangule. Kõiki väiteid söödalisanndite mõju kohta tuleb põhjendada teaduslikult.

Tõendid söödalisandi efektiivsuse kohta tuleb esitada tunnustatud ja heakskiidetud meetodites kajastuvate asjakohaste kriteeriumide alusel, kavandatud kasutustingimustes ja võrdluses asjakohaste kontrollsöötadega. Kõnealused uuringud tuleb kavandada ja läbi viia nii, et oleks võimalik teha statistilist analüüsi.

Tuleks esitada täielik teave uuritavate toimeainete, preparaatide, eelsegude ja söötade kohta, samuti partiide viitenumbrite ning üksikasjalike töötlemis- ja katsetingimuste kohta. Iga katse puhul tuleks kirjeldada nii tehnoloogilist kui bioloogilist positiivset ja negatiivset mõju.

#### 3.2. Loomadele avalduva mõju uuringud

Zootehniliste söödalisanndite uuringud tuleb teha sihtliikide või -rühmadega, mille jaoks asjaomane söödalisand on ette nähtud, võrrelduna negatiivsete kontrollrühmadega (ilma antibiootikumide, kasvustimulaatorite ja muude raviaineteta) ning võimaluse korral võrrelduna rühmadega, kes saavad sööta, mis sisaldab teadaoleva mõjuga EL heakskiidetud söödalisanndeid soovitatavates doosides (positiivsed kontrollrühmad).

Kasutatavad loomad peaksid olema terved ja soovitatavalt ühtlikust rühmast.

Uuringud peavad võimaldama hinnata söödalisandi efektiivsust vastavalt EL põllumajandustavale. Võimaluse korral tuleks samalaadseid uuringuplaane kasutada kõikide katsete puhul, et lõpuks oleks võimalik kontrollida andmete homogeensust ning koondada andmeid (kui testide tulemused seda lubavad) statistilise analüüsi tegemiseks.

Selleks et tagada paindlikkust ja teaduslikku diskretsiooni uuringuplaanides ja uuringute läbiviimisel, ei soovitata ühtki konkreetset plaani. Kasutatavat katseplaani tuleb põhjendada vastavalt söödalisandi kasutamiseiga seotud väidetele ja selle puhul tuleb arvesse võtta piisavat statistilist jõudu.

### 3.2.1. Koktsidiostaatikumid ja muud raviained

Erilist tähelepanu tuleb pöörata tõenditele spetsiifilise mõju kohta (nt tõrjutavad liigid, mõju olelustersüklile või -tsükliitele) ja eelkõige profülaktilistele omadustele (nt haigestumus, suremus, ootsüsti sisaldus ja kahjustuste ulatus).

Tuleks esitada teave söödaväärindusele ja eluskaalu juurdekasvule avalduva mõju kohta.

Nõutavad andmed efektiivsuse kohta hõlmavad sihtliikidega tehtavate loomkatsete kolme etappi:

- a) kontrollitavad puurikatsed (üksik- ja segainfektsioon);
- b) kontrollitavad uuringud aedikutes (simuleeritud kasutustingimused);
- c) kontrollitavad välikatsed (tegelikud kasutustingimused).

Samal ajal ja vajaduse korral efektiivsuse uuringute käigus tuleks registreerida täiendavaid andmeid, et oleks võimalik hinnata kasvule ja söödaväärindusele (nuumlinnud, asendus-haudekanad ja küülikud), munade viljastumisvõimele ja kooruvusele (tõulinnud) avalduvat mõju.

### 3.2.2. Muud zootehnilised söödalisandid

Tuleks esitada teave söödakulule, eluskaalule, söödaväärindusele (eelistatult kuivaine põhjal), saaduste kvaliteedile ja saagisele ning muudele loomade, keskkonna, tootja või tarbija jaoks soodsatele parameetritele avalduva mõju kohta. Vajaduse korral peaks uuringutes sisalduma doosi ja toime suhe.

### 3.2.3. Katsetingimused

Katsed tuleks teha vähemalt kahes eri kohas. Katsetest tuleks teada eraldi ning esitada üksikasjalikud andmed kontrolli ja iga katse teostuse kohta. Hoolikalt koostatud uuringuplaan peaks sisaldama kirjeldavaid üldandmeid järgmiste punktide kohta:

3.2.3.1. Looma- või linnukari: asukoht ja suurus; söötmis- ja pidamistingimused, söötmissüüsi; vees kasvatatavate liikide puhul põllumajandusettevõttes asuvate basseini või tiikide suurus ja arv ning vee kvaliteet.

3.2.3.2. Loomad: liik (nimetoiduks ettenähtud vees kasvatatavate liikide puhul kõnekeelne nimetus, millele lisatakse sulgudes ladinakeelne või Linné nimetus), tõug, vanus, sugu, identifitseerimiskord, füsioloogiline arenguetapp ja üldtervislik seisund.

3.2.3.3. Katse- ja kontrollrühmade arv, loomade arv igas rühmas. Katsetes kasutatavate loomade arv peab võimaldama statistilist analüüsi. Tuleks esitada statistilise analüüsi meetodid. Väidetava mõju demonstreerimiseks tuleb iga asjaomase loomarühma puhul teha vähemalt kolm võrreldavat eraldi katset tasemel  $p_{0,05}$ . Mäletsejaliste puhul võib lubada madalamat tõenäosuse taset ( $p_{0,10}$ ). Aruandes tuleks esitada andmed kõikide katsetes kasutatud loomade või katseühikute kohta. Teatada tuleks juhtudest, mida ei ole võimalik hinnata andmete puudumise või kadumise tõttu, ning liigitada need loomarühmade kaupa.

3.2.3.4. Toit: toidu tootmise ja kvantitatiivse koostise kirjeldus: kasutatud koostisained, asjaomased toitained (analüüsitud väärtused) ja energia. Andmed söödaku kohta.

3.2.3.5. Kontrollanalüüsi käigus tuleks asjakohase tunnustatud meetodiga määrata toimeaine (ja vajaduse korral võrdlusainete) kontsentratsioon söödas. Partiide viitenumbreid.

3.2.3.6. Katsete kuupäev ja täpne kestus. Läbiviidud uuringute kuupäev ja laad.

3.2.3.7. Doosi kindlaksmääramise uuringud: nende uuringute eesmärk on selgitada optimaalselt tõhusaks peetava doosi või doosipiirkonna valikut. Doosi kindlaksmääramisel võetakse aluseks kontrollrühm (ilma antibiootikumide, kasvustimulaatorite ja muude raviaineteta) ja vähemalt kolm annust sihtloomade puhul.

3.2.3.8. Teatada tuleb soovimatute tagajärgede ilmnemise aeg ja levimus üksikloomade või loomarühmade puhul (esitada üksikasjad uuringus kasutatava vaatlusprogrammi kohta).

3.2.3.9. Kõikide söödalisandite puhul, mida uuritakse põllumajandusettevõtte tingimustes, tuleb teaduslikult tõendada ohutust kasutaja, tarbija, loomade ja keskkonna suhtes. Kui söödalisand ei vasta tarbijaohutuse nõuetele, peaks läbiviidav uuring olema kavandatud nii, et on välistatud katseloomadelt saadud loomsete saaduste sattumine inimeste toiduahelasse.

## 3.3. Loomsete saaduste kvaliteedi uuringud

Loomsete saaduste puhul tuleks vastavalt vajadusele uurida nende organoleptilisi omadusi, toiteväärtust, hügieeniomadusi ja tehnoloogilisi omadusi.

## 3.4. Loomsetele jäätmetele avalduva mõju uuringud

Kui söödalisand on ette nähtud loomsete jäätmete teatavate omaduste (nt lämmastiku- või fosforisisalduse, lõhna või koguse) muutmiseks, nõutakse uuringuid kõnealuse mõju demonstreerimiseks.

## 4. Söödalisandi kasutamisohtuse uuringud

Käesolevas jaos kirjeldatud uuringud on ette nähtud selleks, et hinnata:

- 1) söödalisandi kasutamise ohutust sihtliikides;
- 2) riske, mis on seotud antibiootikumide suhtes esineva resistentsuse valiku või ülekandega ning enteropatoogenide suurenenud püsivuse ja levikuga;
- 3) tarbijale tekkivaid ohte, mis võivad tuleneda söödalisandi jääke või metaboliite sisaldava toidu tarbimisest;
- 4) sissehingamisest või muul kokkupuutel limaskestast, silmade või nahaga tekkivaid ohte isikutele, kes tõenäoliselt käitlevad söödalisandit algolekus või eelsegude või söötade koostisosana;
- 5) ohte seoses keskkonnale tekkivate kahjulike mõjudega, mis tulenevad otse söödalisandist või sellest tuletatud saadustest otse või loomade poolt väljutatuna.



Tuleks arvesse võtta teadaolevat kokk sobimatust või vastasmõju söödalisan dide ja veterinaarravimite või asjaomase liigi puhul kasutatavate toidukomponentide vahel. Reeglina nõutakse neid uuringuid tervikuna iga söödalisan di puhul, välja arvatud juhul, kui direktiivis on sätestatud konkreetne erand või muudatus.

Piiratud taotlus võetakse vastu, kui söödalisan di lubatud kasutusviisi soovitakse laiendada sellisele loomaliigile, mille füsioloogia ja ainevahetus on samalaadne liigiga, kelle puhul asjaomase söödalisan di kasutamine on heaks kiidetud. Kõnealustest piiratud andmetest peab nähtuma ohutus uue liigi suhtes ning oluliste erinevuste puudumine ainevahetuse ja söödavates kudedes esinevate jääkide osas. Tuleb põhjendada kavandatavat jääkide piirnормi ja keeluaega asjaomase liigi puhul.

Tarbijale tekkivate ohtude hindamiseks ning jääkide piirnормide ja keeluaaja kindlaksmääramiseks tuleb esitada järgmine teave:

- 1) toimeaine keemiline struktuur;
- 2) ainevahetus kavandatavate sihtliikide puhul;
- 3) jääkide laad kõnealuste sihtliikide puhul;
- 4) jääkide kudedest kadumise uuring;
- 5) andmed toimeaine ja selle metaboliitide bioloogilise toime kohta.

Kasulik võib olla ka teave (nii vabade kui seotud) jääkide biosaadavuse kohta, eelkõige juhul, kui tekib palju metaboliite ja markerjääke ei esine. Lisaks sellele on vaja tunda asjaomasest söödalisan dist tulenevate peamiste eritiste koostist ning füüsikalise-keemilise ja bioloogilise omadusi, et määrata kindlaks nende uuringute maht, mis on vajalikud selleks, et hinnata kõnealuste eritiste kahjulikk u mõju keskkonnale või nende püsivust keskkonnas.

#### 4.1. Sihtliikide uuringud

##### 4.1.1. Sihtliikide ja -rühma taluvustestid

Eesmärk on määrata kindlaks ohutusvahemik (s.o vahemik söötades sisalduva kavandatava maksimumdoosi ja ebasoodsa toimega miinimumdoosi vahel). Ohutusvahemikku koefitsiendiga vähemalt 10 käsitatakse piisavana ning sel juhul ei nõuta edasisi teste. Kõnealune taluvustest tuleb sihtliikide või -rühma puhul teha soovitatavalt kogu tootmisperioodi jooksul, kuigi ühe kuu pikkune testimisaeg on tavaliselt vastuvõetav. Selleks nõutakse vähemalt kliiniliste tunnuste ja muude parameetrite hindamist, et teha kindlaks mõju sihtlooma tervisele. Testis peab osalema ka negatiivne kontrollrühm (ilma antibiootikumide, kasvustimulaatorite ja muude raviaineteta). Olenevalt toksikoloogilisest profiilist võib nõuda täiendavaid parameetreid. Käesolevas jaos tuleks teatada ka efektiivsuse uuringute ajal täheldatud kahjulikust mõjust.

Kui toode on ette nähtud loomadele, keda võidakse kasutada aretuseks, tuleks uuringute käigus teha kindlaks uuritava söödalisan di manustamisest tulenev üldise paljunemise võime võimalik halvenemine isas- või emasloomadel või kahjulik mõju järglaskonnale.

##### 4.1.2. Söödalisan di mikrobioloogiline ohutus.

###### 4.1.2.1. Kõik uuringud tuleb teha kõrgeima kavandatud doosiga.

4.1.2.2. Kui toimeainel on söödas esineva kontsentratsiooni puhul antimikroobne toime, tuleks standarditud menetlusega määrata kindlaks asjaomaste patogeensete ja mittepatogeensete endogeensete ja eksogeensete bakterite minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon.

###### 4.1.2.3. Katsed, millega määratakse kindlaks söödalisan di võime:

- 1) tekitada resistentsust asjaomaste antibiootikumide suhtes;
- 2) valida välitingimustes sihtliigi puhul resistentsid bakterite tüvesid, selle võime esinemise korral tuleb teha resistentsusgeenide ülekande geneetilise mehhanismide uuringud.

###### 4.1.2.4. Katsed, millega määratakse kindlaks söödalisan di mõju:

- 1) teatavatele seedetrakti oportunistlikele patogeenidele (nt enterobakterid, enterokokid ja klostriidid);
  - 2) asjaomaste zoonoosete mikroorganismide, nt *salmonellaspp*, *campylobacterspp*, levikule või eritumisele.
- 4.1.2.5. Kui toimeaine on antimikroobse toimega, tuleks teha väliuuringud söödalisan di suhtes esineva bakteriaalse resistentsuse jälgimiseks.

##### 4.1.3. Ainevahetuse ja jääkide uuringud

###### 4.1.3.1. Uuringute eesmärk on:

- 1) teha kindlaks toimeaine ainevahetusrajad, mis on toimeaine toksikoloogilise hindamise aluseks;
- 2) identifitseerida jäägid ja määrata kindlaks nende kineetika söödavates kudedes ja saadustes (piim, munad);
- 3) identifitseerida eritised, et hinnata nende mõju keskkonnale.

Teatavatel juhtudel, näiteks kääritamise teel saadud söödalisan dide puhul, võib olla vajalik laiendada kõnealuseid uuringuid muudele ainetele, mis on lisatud või saadud käärimisprotsessi käigus. Selline olukord tekib näiteks juhul, kui aine mürgisus võrreldes söödalisan di aktiivse(te) koostisosa(de) mürgisusega on märkimisväärne.

###### 4.1.3.2. Farmakokineetika

Uuringute kavandamisel ja katseplaani koostamisel tuleb arvesse võtta sihtpopulatsiooni anatoomilist, füsioloogilist (vanus, liik, sugu) ja zootehnilist kategooriat ning keskkondlike eripärasid. Vajaduse korral tuleb arvesse võtta soolestiku või mao mikrofloora, enterohepaatilise tsirkulatsiooni või tsekotroofia mõju. Uurida tuleb kasutamiseks kavandatud doosi ja võimaluse korral ka mitmekordset doosi, kui see on õigustatud. Toimeaine (kaasa arvatud märgistatud toime aine) peab ol ema söödale lisatud, välja arvatud juhul, kui lisamata jätmine on õigustatud.

Nõutakse järgmisi uuringuid:

- 1) ainevahetuse tasakaal ja kineetika vereplasmas/veres pärast ühekordse doosi manustamist, et hinnata imendumist, jaotumist ja eritumist (uriin, fekaalid, lõpused, sapp, väljahingatav õhk, piim, munad);

2) väljaheidetes sisalduvate suure osakaaluga (>10%) metaboliitide identifitseerimine, välja arvatud juhul, kui väikese osakaaluga (10%) metaboliit näib olevat toksikoloogiliselt oluline;

3) märgistatud materjali jaotumine kudedes ja saadustes pärast ühekordse doosi manustamist loomadele, kelle puhul on saavutatud püsiv tasakaaluseisund märgistamata söödalisandiga.

Punktides 4.1.3.1 ja 4.1.3.2 nimetatud uuringud peaksid hõlmama isotoopide märgistamist või alternatiivseid asjakohaseid meetodeid.

#### 4.1.3.3. Jääkide uuring

Nende jääkide (lähteaine, metaboliidid, lagunemisproduktid, seotud jäägid) kindlakstegemine, mis moodustavad üle 10% kõikidest söödavates kudedes ja saadustes (piim, munad) sisalduvatest jääkidest (välja arvatud juhul, kui väikese osakaaluga metaboliit näib olevat toksikoloogiliselt oluline), ainevahetuse tasakaalu juures, st pärast märgistatud aine mitme doosi manustamist; markerjäägi ja jääkide üldkoguse suhe:

- 1) kudedes (sh vajaduse korral piimas ja munades) esinevate jääkide kineetiline analüüs jääkide kadumise ajal pärast püsiva seisundi saavutamist ning kasutades suurimat kavandatud kogust, ainevahetuse profiili koostamine, sihtkoe ja markerjäägi kindlakstegemine;
- 2) markerjäägi sihtkudedest (sh vajaduse korral piimast ja munadest) kadumise uuring söödalisandi manustamise lõpetamisel pärast korduvat manustamist, mis on toimunud vastavalt kavandatud kasutustingimustele ja olnud piisav püsiva seisundi saavutamiseks, et kehtestada keeluaeg kindlaksmääratud jääkide piinormi alusel;
- 3) söödalisandi keeluaeg ei tohi olla lühem kui aeg, mis on vajalik sihtkoes kindlaksmääratud markerjäägi kontsentratsiooni vähenemiseks alla jääkide piinormi (usalduspiir 95%). Miinimumnõuetena tuleks käsitada toimeaine ja selle metaboliitide kadumisetapi põhjal sobivalt valitud ajahetki ja sõltuvalt liigist (suurus, geneetiline varieeruvus) vähemalt nelja looma ühe ajahetke kohta.

Seotud jäägid vastavad koe jäägifraktsioonile, mida ei ole võimalik ekstraheerida füüsikalis-keemiliste või bioloogiliste vahenditega. Seotud jäägid tulenevad ühendi metaboliidi kovalentsest seosest raku makromolekulidega. Sihtkude on söödav kude, mis on valitud kogujäägi jälgimiseks sihtloomas.

Keeluaja kindlaksmääramisel on iga tapmise ajal või igal ajahetkel proovi võtmiseks valitud tervete loomade soovituslikud minimaalsed arvud järgmised:

- 1) lakteerivad lehmad: 8, sh teise või järgmise laktatsiooni loomad (4 suure piimajõudlusega looma laktatsiooni varases etapis ja 4 väikse piimajõudlusega looma laktatsiooni hilises etapis);
- 2) muud suured loomad: 4 iga proovivõtuaja kohta;
- 3) kodulinnud: 6 iga proovivõtuaja kohta;
- 4) munalinnud: 10 iga ajahetke kohta;
- 5) kalad: 10 iga proovivõtuaja kohta.

## 4.2. Katseloomade uuringud

Need uuringud tuleb teha toimeainega, kasutades rahvusvaheliselt tunnustatud standardseid katsemeetodeid, mida on kirjeldatud OECD suunistes või EL Nõukogu direktiivis 67/548/EMÜ ohtlike ainete klassifitseerimise, pakendamise ja märgistamise kohta (EÜT L 196, 16.08.1967, lk. 1–98), ning vastavalt hea laboritava põhimõtetele. Teatavate sihtliikides tekkinud metaboliitide puhul võib olla vaja täiendavaid uuringuid, kui need metaboliidid ei teki olulisel määral katseloomaliikides. Inimestega seotud andmete puhul võib see teave olla vajalik, et otsustada, milliseid täiendavaid uuringuid läbi viia.

### 4.2.1. Äge mürgisus

Ägeda suukaudse mürgisuse uuringud tuleks teha vähemalt kahe imetajate liigiga. Ühe katseloomaliigi võib vajaduse korral asendada sihtliigiga. Täpse LD<sub>50</sub> kindlaksmääramine ei ole vajalik; minimaalse surmava annuse ligikaudne kindlaksmääramine on tavaliselt piisav. Katseloomade arvu ja kannatuste vähendamiseks ei tohiks maksimaalne doos olla suurem kui 2000 mg kehamassi kg kohta ning soovitakse alternatiivseid meetodeid (piirkatse, kindla annuse meetod, ägeda mürgisusastme meetod).

Töötajatele tekkivaid ohte tuleks hinnata mitmete tootega tehtavate uuringute abil (toimeaine ja tugiaine sellisel kujul, nagu see esitatakse müügiks). Tuleks teha nahka ärritava toime uuringud ning kui tulemused on positiivsed, tuleks hinnata limaskestast (nt silma) ärritavat toimet. Tuleks hinnata allergia ja naha sensibiliseerimise võimalikkust. Kui toode tekitab tõenäoliselt sissehingatavat tolmu või udu, tuleks teha sissehingamisel tekkiva ägeda mürgisuse uuringud.

### 4.2.2. Genotoksilisuse uuringud, sh mutageensus

Mutageensus ja genotoksilisuse omadustega toimeainete ja vajaduse korral nende metaboliitide ja lagunemisproduktide kindlakstegemiseks tuleb teha vähemalt kolm erinevat genotoksilisuse katset valitud kombinatsioonis. Saritest peaks tavaliselt hõlmama prokarüootse ja eukarüootse süsteemi katseid, samuti imetajate *in vitro* ja *in vivo* katsete süsteeme. Vajaduse korral tuleks katsed teha nii ilma imetaja metaboolse aktiveerimiseta kui ka koos sellega.

Katsete valikut tuleks põhjendada, võttes arvesse nende usaldusväärsust erinevates geneetilise toime avaldumise faasides tekkiva genotoksilisuse mõju hindamisel geeni, kromosoomi ja genoomi tasandil. Sõltuvalt katsete tulemustest ning võttes arvesse aine kogu mürgisuse profiili ja kavandatavat kasutust, võib teha täiendavaid katseid. Katsed tuleb teha vastavalt tunnustatud, ajakohastatud ja kinnitatud meetoditele. Kui katse tehakse luuüdiga, tuleb negatiivse tulemuse korral esitada tõendid rakkude kokkupuute kohta testainega.

### 4.2.3. Subkroonilise suukaudse mürgisuse (90-päevased) uuringud

Katsete kestus peab olema vähemalt 90 päeva. Toiduloomade jaoks ettenähtud söödalisandite puhul tuleb uuringud teha kahe loomaliigiga, millest üks peaks olema muu liik kui näriline, näiteks sihtliik. Muude loomade kui toiduloomade jaoks ettenähtud söödalisandite puhul piisab sihtliigiga tehtavatest uuringutest; toimeainet

tuleb doosile reageerimise saavutamiseks manustada suu kaudu vähemalt kolmes erinevas koguses lisaks kontrollrühmale.

Maksimaalse doosi puhul peaks tavaliselt avalduma kahjulik mõju. Väikseima doosi puhul ei tohiks mürgisust ilmned.

#### 4.2.4. Suukaudse kroonilise mürgisuse uuringud (sealhulgas kantserogeensuse uuringud)

Kroonilise mürgisuse uuring, mis võib hõlmata ka kantserogeensuse uurimist, tuleb teha vähemalt ühe näriliste liigiga. Kantserogeensuse uuringud võib jätta tegemata, kui toimeaine ja selle metaboliidid:

- 1) annavad piisava hulga genotoksilisuse katsete puhul järjekindlalt negatiivseid tulemusi;
- 2) ei ole struktuuriliselt seotud teadaolevate kantserogeenidega ja
- 3) ei anna kroonilise mürgisuse uuringutes potentsiaalsele (pre)neoplaasiale osutavaid tulemusi.

#### 4.2.5. Paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse (sealhulgas teratogeensuse) uuringud

##### 4.2.5.1. Paljunemisvõimet mõjutava mürgisuse uuring kahe põlvkonnaga

Paljunemisvõime uuringud peavad hõlmama vähemalt kahte järglaspõlvkonda (F1, F2) ja need võib kombineerida teratogeensuse uuringuga. Uuritavat ainet manustatakse isas- ja emasloomadele sobival ajal enne paaritamist. Manustamist tuleks jätkata F2-põlvkonna võõrutamiseni.

Viljakust, tiinust, sünnitust, emalikkude kaitumist, imetamist, kasvu ja arengut F1 järeltulijate puhul viljastumisest kuni suguküpsuseni ja F2 järeltulijate puhul kuni võõrutamiseni tuleb hoolikalt jälgida ja vastavad andmed registreerida.

##### 4.2.5.2. Teratogeensuse uuring

Teratogeensuse uuring hõlmab embrüüt ja embrüütoksilisust. See uuring tuleb teha vähemalt kahe liigiga.

#### 4.2.6. Ainevahetuse ja jaotumise uuringud

Tuleb uurida imendumist, kehavedelikes ja -kudedes jaotumist ning eritumisteid. Ainevahetuse uuring, mis hõlmab ainevahetuse tasakaalu ning uriinis ja fekaalides esinevate peamiste metaboliitide kindlakstegemist,

tuleks teha mõlemast soost loomadega ja samade tüvedega, mida kasutati toksikoloogilistes uuringutes. Märjastatud molekuli ühekoradne annus tuleks manustada püsivas tasakaaluseisundis, mis on saavutatud märjastamata ühendi manustamisel sihtlooma jaoks kavandatud suurimale kogusele vastavas koguses.

#### 4.2.7. Jääkide biosaadavus

Teatavatest loomsetes saadustes sisalduvatest jääkidest (seotud jääkidest) tarbijatele tulenevate ohtude hindamisel võib arvesse võtta täiendavat turvalisuskoeffitsienti, mis põhineb jääkide biosaadavuse kindlaksmääramisel asjakohaste katseloomade ja tunnustatud meetodite abil.

#### 4.2.8. Muud toksikoloogilised ja farmakoloogilised eriuuringud

Kui on alust muretsemiseks, tuleks teha täiendavad uuringud, mis annavad kasulikku lisateavet toimeaine ja selle jääkide ohutuse hindamiseks.

#### 4.2.9. Tähtsate toimeteta doosi (NOEL) kindlaksmääramine

Tähtsate toimeteta doosi (väljendatuna mg-des kehamassi kg kohta päevas) kindlaksmääramisel tuleks arvesse võtta kõiki eespool kirjeldatud leide ja kõiki asjakohaseid avaldatud andmeid (sealhulgas asjakohast teavet toimeaine mõju kohta inimesele) ning vajaduse korral teavet sarnaste keemiliste struktuuride kohta. Valida tuleks madalaim tähtsate toimeteta doos.

Aktsepteeritava päevadoosi arvutamiseks kasutatav tähtsate toimeteta doos tuleks vastavalt olukorrale siiski valida toksikoloogilise või farmakoloogilise mõju põhjal. Mõnede söödalisandite, nt antibakteriaalsete söödalisandite puhul tuleks aktsepteeritav päevadoos kehtestada pigem inimese soolestiku mikrofloorale avalduva mõju põhjal. Soolestiku mikrofloora kirjeldamiseks rahvusvaheliselt tunnustatud ja kinnitatud meetodite puudumise korral võib olla asjakohasem võtta aluseks valitud ja tundlikele inimese soolestiku bakteriaalsetele tüvedele avalduv mõju.

### 4.3. Tarbijaohutuse hindamine

#### 4.3.1. Ettepanek söödalisandi aktsepteeritava päevadoosi (ADI) kohta

Vajaduse korral tuleb teha ettepanek aktsepteeritava päevadoosi kohta. Aktsepteeritava päevadoosi (väljendatuna söödalisandi või söödalisandiga seotud materjali mg-des inimese kohta päevas) saamiseks jagatakse tähtsate toimeteta doos (mg-des kehamassi kg kohta) asjakohase turvalisuskoeffitsiendiga ja korrutatakse tulemus inimese keskmise kehamassiga 60 kg. Kõnealuse tähtsate toimeteta doosi, väljendatuna mg-des kehamassi kg kohta päevas, võib valida toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste leidude põhjal. Mõnel juhul võib olla asjakohasem määrata aktsepteeritav päevadoos kindlaks söödalisandi mikrobioloogiliste omaduste põhjal. Valik sõltub sellest, milline omadus on kõige asjakohasem tarbija tervisele tekkiva ohu seisukohast.

Konkreetsel söödalisandi aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks kasutatava turvalisuskoeffitsiendi valimisel tuleks arvesse võtta järgmist:

- 1) tähtsate toimeteta doosi kindlaksmääramiseks kasutatud bioloogilise toime laad;
- 2) kõnealuse toime asjakohasus inimese jaoks ja toime pöördumus;
- 3) tähtsate toimeteta doosi kindlaksmääramisel kasutatud andmete valik ja usaldusväärsus;
- 4) teave jäägi koostisosade toime kohta.

Tavaliselt kasutatakse aktsepteeritava päevadoosi arvutamisel turvalisuskoeffitsienti vähemalt 100 (s.o koeffitsient 10 liikidevahelise varieerumise võimaldamiseks ja koeffitsient 10 inimeste reaktsioonide varieerumise võimaldamiseks). Madalam turvalisuskoeffitsient võib olla vastuvõetav juhul, kui on olemas andmed toimeaine mõju kohta inimestele.

#### 4.3.2. Ettepanek söödalisandi jääkide piinormide kohta

Jääkide piinormi arvutamisel eeldatakse, et söödavate kudede ning piima- ja munatoodete tarbimine on inimese ainus võimalik kokkupuuteallikas. Vastasel korral tuleb arvesse võtta ka muid allikaid.

Mitmeid kõnealuseid aineid on kasutatud nii söödalisisandina kui ka muul otstarbel. Sellistel juhtudel eeldatakse, et arvutatud jääkide piirnormid on samad. Samuti võib esineda juhtusid, kus iga kasutusviisi jaoks arvutatakse rangete teaduslike kaalutluste põhjal erinevad piirnormid, kui manustamistee, manustatav kogus ning manustamise sagedus ja kestus erinevad piisavalt vastavatest näitajatest söödalisisandina kasutamise korral, nii et on olemas tõendid selle kohta, et kineetika või ainevahetuse tulemuseks võivad olla erinevad jääkide profiilid. Sel juhul eeldatakse, et kohaldatakse rangeimat jääkide piirnormi.

Jääkide piirnormi kehtestamiseks tuleb määratleda söödalisisandist saadud ja koejäägi piirnormi kindlaksmääramisel kasutatava aine keemilised omadused. Seda ainet nimetatakse markerjäägiks. Kõnealune jäägikomponent ei pea tingimata olema toksikoloogiliselt oluline jääk, kuid see tuleb valida kui sobiv näitaja, mis iseloomustab kogu olulist jääki. Markerjäägi ja kogujäägi suhe seoses aktsepteeritava päevadoosiga (st markerjäägi ja radioaktiivsete jääkide suhe, markerjäägi ja kõikide bioloogiliselt aktiivsete jääkide suhe) tuleks määrata kindlaks kõikidel ajahetkedel jääkide kudedest kadumise uuringute käigus. Eelkõige peab kõnealune suhe olema teada jääkide piirnormide kehtestamise aluseks oleval hetkel. Samuti peab kõnealuse markerjäägi jaoks olema sobiv analüüsimeetod, et tagada vastavus jääkide piirnormile.

Jääkide piirnormide (väljendatuna markerjäägi g-des söödava märja koe või saaduse kg kohta) kehtestamisel aktsepteeritava päevadoosi alusel tuleks kohaldada järgmisi inimeste päevaseid toidutarbimise väärtusi:

	Imetajad	Linnud	Kalad
Lihaskude	300 g	300 g	300 g <sup>1</sup>
Maks	100 g	100 g	
Neer	50 g	10 g	
Rasvkude	50 g <sup>2</sup>	90 g <sup>3</sup>	
+ Piim	1500 g	100 g	
+ Munad			

<sup>1</sup>Lihaskude ja nahk loomulikes proportsioonides

<sup>2</sup>Sigade puhul 50 g rasvkudet ja nahka loomulikes proportsioonides

<sup>3</sup>Rasvkude ja nahk loomulikes proportsioonides

Eri kudedes puhul kehtestatud jääkide piirnormid peaksid kajastama jääkide kadumise kineetikat sihtliikide kudedes. Tuleb kasutada analüüsimeetodit, mille kvantifitseerimispiir on madalam kui jääkide piirnorm (vt II ja punkt 2.5.3).

Kui aine võib tekitada jääke kudedes ja saadustes, tuleks jääkide piirnormid ette näha nii, et päevas tarbitavate toksikoloogiliselt (või mikrobioloogiliselt) oluliste jääkide üldkogus oleks väiksem kui aktsepteeritav päevadoos (vt eespool esitatud tabel).

Jääkide piirnorm tuleks kehtestada alles pärast seda, kui on arvesse võetud kõiki muid potentsiaalseid tarbija ja jäägikomponentide kokkupuute allikaid ja need allikad on kaasa arvatud.

Teatavate söödalisisandite puhul võib jääkide sisaldus piimas, munades või lihas olla alla piirnormi, kuid mõjutada siiski toidu kvaliteeti teatavates töötlemisprotsessides, nt piima kasutamisel juustu valmistamiseks. Selliste söödalisisandite puhul võib olla asjakohane kehtestada lisaks jääkide piirnormile ka «jääkide piirnorm toiduainete töötlemise korral».

Mõnedel juhtudel jääkide piirnormi ei nõuta, näiteks:

- 1) kui puudub jääkide biosaadavus ning kahjulik mõju inimese soolestikule ja selle mikrofloorale;
- 2) kui jäägid lagunevad sihtliikides täielikult toitaineteks või kahjututeks aineteks;
- 3) kui aktsepteeritavat päevadoosi ei ole kehtestatud loomkatsetes täheldatud madalast mürgisusest tulenevalt;
- 4) kui ainet kasutatakse üksnes lemmikloomade toidus;
- 5) kui aine on heaks kiidetud ka toidulisandina, ei nõuta tavaliselt jääkide piirnormi, kui markerjääk on peamiselt lähteaine ja moodustab üksnes ebaolulise osa toidulisandi aktsepteeritavast päevadoosist.

Soovitav arvutus jääkide määramiseks: 500 g liha (sealhulgas 300 g lihaskudet, 100 g maksa, 50 g neeru, 50 g rasvkudet) või 500 g linnuliha (sealhulgas 300 g lihaskudet, 100 g maksa, 10 g neeru, 90 g rasvkudet) või 300 g kala + 1500 g piima + 100 g muna.

#### 4.3.3. Ettepanek söödalisisandi keeluaja kohta

Keeluaeg määratakse kindlaks jääkide piirnormi alusel. Keeluaeg on ajavahemik söödalisisandi kavandatud preparaadi manustamise lõpule järgnev ajavahemik, mis kulub selleks, et jäägikogused väheneksid alla piirnormide (usalduspiir 95%).

Keeluaja kehtestamiseks võib teatavat söödavat kudet käsitada muude kudedes asendajana ja sageli nimetatakse seda sihtkoeks.

#### 4.4. Töötaja ohutuse hindamine

Töötajad võivad söödalisisandiga kokku puutuda peamiselt sissehingamise teel või paikse kontakti kaudu söödalisisandi tootmisel, käitlemisel või kasutamisel, nt põllumajandusettevõtte töötajad võivad söödalisisandiga kokku puutuda selle käitlemisel või segamisel. Tuleks esitada lisateavet ainete käitlemise kohta. Lisada tuleks töötajatele tekkiva riski hinnang.

Tootmisettevõttes saadud kogemused on sageli oluliseks teabeallikaks nende riskide hindamisel, mis tekivad töötajate kokkupuutel söödalisisandiga õhu või paikse kontakti kaudu. Erilist tähelepanu nõuavad kuiva pulbri kujul olevad või seda tekitavad söödalisisandid, söödalisisandiga töödeldud söödad või loomade väljaheidete ning võimalikku allergiat tekitavad söödalisisandid.

##### 4.4.1. Toksikoloogilise riski hindamine töötajate ohutuse seisukohast

###### 4.4.1.1. Mõju hingamiselundkonnale

Tuleks esitada tõendid selle kohta, et lenduv tolmukogus ei kujuta endast ohtu töötajate tervisele. Need tõendid peavad vajaduse korral hõlmama katseloomadega tehtud sissehingamiskatseid, avaldatud epidemioloogilisi andmeid või taotleja andmeid enda tootmisettevõttest või ärrituvuse ja hingamiseldukonna sensibiliseerimise katseid.

#### 4.4.1.2. Mõju silmadele ja nahale

Võimaluse korral tuleks esitada teadaolevatest inimestega seotud olukordadest saadud otsesed tõendid ärritava või sensibiliseeriva toime puudumise kohta. Nendele tõenditele tuleks lisada tulemused, mis on saadud naha ja silmade võimaliku ärrituse ja sensibiliseerimise uurimiseks asjaomase söödalisandiga tehtud kinnitatud loomkatsetel.

#### 4.4.1.3. Süsteemne mürgisus

Töötajate ohutuse muude aspektide hindamisel tuleks kasutada ohutusnõuete täitmiseks kogutud andmeid mürgisuse kohta (sealhulgas kordusdoosi mürgisuse, mutageensuse, kantserogeensuse ja paljunemisvõime katsed). Sealjuures tuleb meele pidada, et kõige tõenäolisemad kokkupuuteviisid on söödalisandi sattumine nahale või sissehingamine.

#### 4.4.2. Kokkupuute hindamine

Tuleks esitada teave selle kohta, kuidas söödalisandi kasutamine võib põhjustada mis tahes kokkupuudet: sissehingamist, nahale sattumist või allaneelamist. See teave peaks võimaluse korral hõlmama kvantitatiivset hinnangut, näiteks tüüpilist lenduvat kontsentratsiooni, nahakaudset saatumist või allaneelamist. Kvantitatiivse teabe puudumise korral tuleks esitada piisav teave, mis võimaldab kokkupuudet nõuetekohaselt hinnata.

#### 4.4.3. Kokkupuute piiramise meetmed

Kui kokkupuute piiramiseks kohaldatakse konkreetsetel asjaoludel mõistlikke meetmeid, tuleks toksikoloogia ja kokkupuute hinnangust saadud teabe põhjal teha järeldus kasutaja tervist ohustavate riskide kohta (süsteemne mürgisus, ärritus või sensibiliseerimine). Kui risk on vastuvõetamatu, tuleks võtta kasutusele ettevaatusabinõud kokkupuute piiramiseks või vältimiseks. Eelistatud lahenduseks on toote uuesti segamine või tootmis-, kasutamise- või kõrvaldamisprotsesside muutmine. Kui rakendatakse piiramismeetmeid, tuleks isiklike kaitsevahendite kasutamist käsitleda üksnes äärmusliku abinõuna jääkidest tulenevate ohtude eest kaitsmisel.

### 4.5. Keskkonnaohu hindamine

Söödalisandite keskkonnamõju arvestamine on oluline, kuna söödalisandeid manustatakse tavaliselt pika aja jooksul (isegi kogu elu jooksul), hõlmatud võivad olla suured loomarühmad ning paljud söödalisandid imenduvad halvasti ja seepärast väljutatakse need suures osas muutumata kujul. Siiski võib keskkonnamõju hindamise vajadus olla paljudel juhtudel piiratud. Rangete eeskirjade sätestamine käesolevas lisas ei ole asjakohane. Söödalisandite keskkonnamõju kindlaksmääramise hõlbustamiseks tuleks seda teha astmeliselt (vt otsustepuu), nii et esimeses etapis on võimalik selgelt määrata need söödalisandid, mille puhul edasisi katseid ei ole vaja. Muude söödalisandite puhul on lisateabe saamiseks vaja uuringute teist etappi (etapp IIA) ning selle teabe alusel võivad osutada vajalikuks edasised uuringud (etapp IIB). Kui uuringuid tehakse, tuleks need läbi viia vastavalt nõukogu direktiivile 67/548/EMÜ.

#### 4.5.1. Hindamine I etapis

I etapis on hindamise eesmärk määrata kindlaks, kas söödalisandi või selle metaboliitide märkimisväärne mõju keskkonnale on tõenäoline või mitte, kasutades peamiselt muul otstarbel kogutud andmeid.

II etapi hindamisest võib loobuda, kui on täidetud üks kahest järgmisest kriteeriumist:

1) söödalisandi keemilistest omadustest, bioloogilisest mõjust ja kasutusviisist nähtub, et mõju on tähtsusetu, st kui söödalisand või selle peamised metaboliidid (üle 20% kogujäägist väljaheites) on:

–füsioloogilised/looduslikud ained (nt vitamiinid või mineraalained), mis ei muuda kontsentratsiooni keskkonnas, välja arvatud juhul, kui on ilmselt alust muretsemiseks (nt vase puhul);

–ette nähtud lemmikloomade jaoks (v.a hobused);

2) halvim võimalik arvutussisaldus keskkonnas on liiga madal, et muret tekitada.

Halvim võimalik arvutussisaldus mullas tekib tõenäoliselt peamiste jäägi koostisosade (söödalisand või selle peamised metaboliidid) maksimaalse väljutamise ajal tekkinud sõnniku maapinnale laotamise tulemusel.

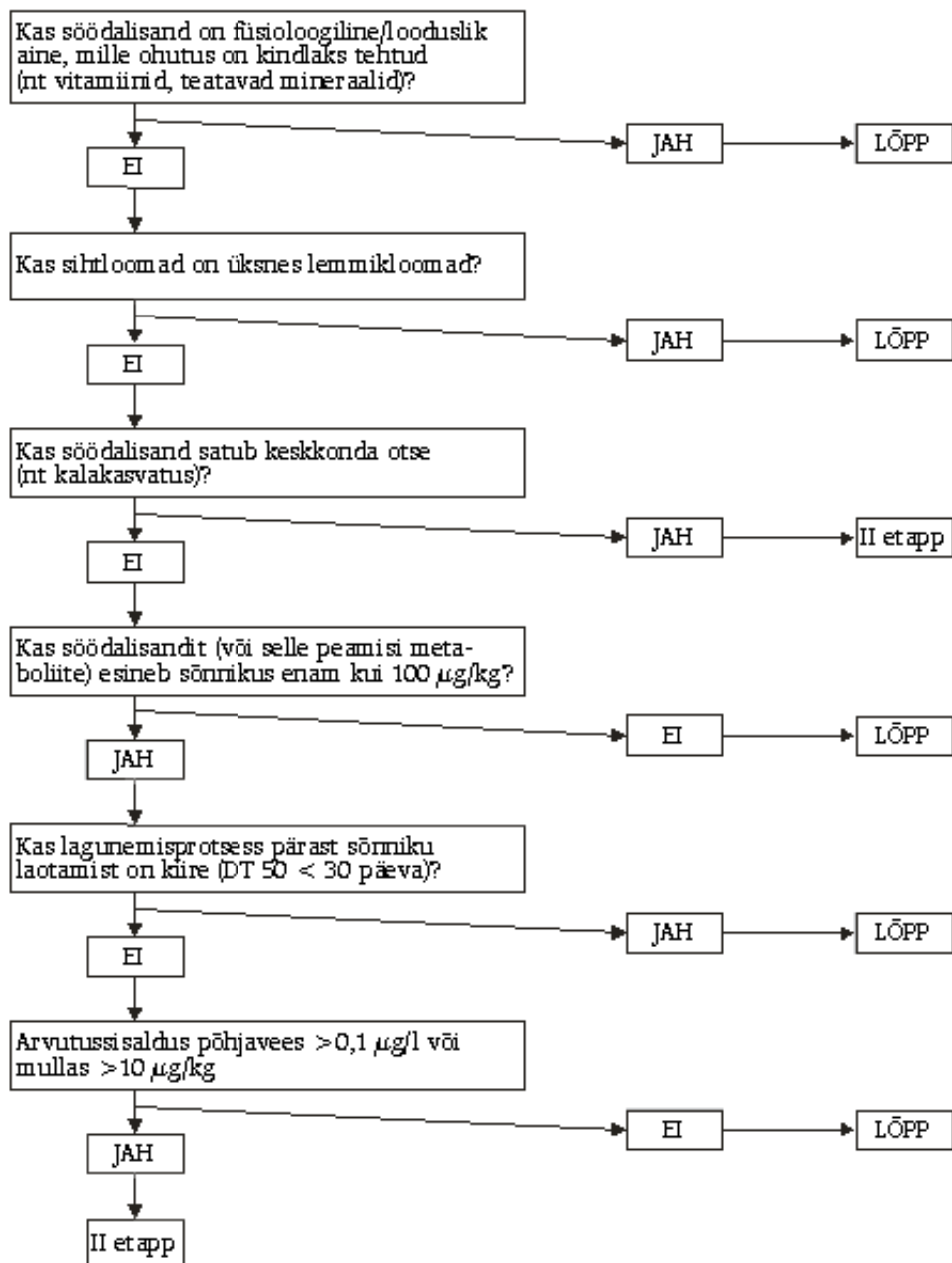
Arvutussisaldust keskkonnas tuleks hinnata iga peamise sõnnikus esineva jäägi koostisosa ja iga asjakohase keskkonnakomponendi puhul. Maismaakomponendi puhul ei nõuta edasist hindamist, kui arvutussisaldus keskkonnas ei ületa peamiste sõnnikus esinevate jäägikomponentide summa puhul 100 µg/kg või kui peamised sõnnikus esinevad jäägikomponendid lagunevad hõlpsasti (lagunemisaeg DT 50 30 päeva) (kui need andmed on kättesaadavad) looduslikeks komponentideks või saavutavad kontsentratsiooni alla 100 µg/kg või kui arvutussisaldus mullas (5 cm sügavusel) on väiksem kui 10 µg/kg.

Halvim võimalik arvutussisaldus vees võib tekkida mahasattunud sööda või söödalisandi ja selle metaboliitide sisaldavate väljaheidete otsesel kandumisel veekogudesse või väljaheidetes või mullas esineva materjali leostumisel põhjavele. Kui veekogude või põhjavee saatumise puhul on arvutussisaldus keskkonnas usaldusväärse hindamise alusel alla 0,1 µg liitri kohta, ei ole veekomponendi puhul vaja IIA etapi hindamist söödalisandi keskkonnamõju kindlakstegemiseks.

Kui taotleja ei suuda tõendada kavandatud söödalisandi kuuluvust kõnealustesse erandit võimaldavatesse kategooriatesse või kui söödalisand viiakse otse keskkonda (nt akvakultuuri puhul), nõutakse tavaliselt II etapi hindamist.

## SÖÖDALISANDITEST TULENEV KESKKONNAOHT

### Otsustepuu I etapp



#### 4.5.2. Hindamine II etapis

Hindamine II etapis jaguneb kaheks osaks: etapp IIA ja etapp IIB.

Hinnata tuleks söödalisandi või selle peamiste metaboliitide bioakumulatsiooni potentsiaali ja selle mõju arvutuslikule ohutusvahemikule. Bioakumulatsiooni ei käsitata potentsiaalselt olulisena juhul, kui nt  $K_{ow}$  (jaotustegur) on 3. Asjakohaseid etapi IIB uuringuid on reeglina vaja juhul, kui kõnealuseid ohutusvahemikke ei ole võimalik kindlaks määrata.

##### 4.5.2.1. Etapp IIA

Etapis IIA on hindamise eesmärgiks teha kindlaks keskkonnoaht:

- 1) täpsustades keskkonnas esineva sisalduse arvutusmeetodit;
- 2) määraates asjaomaste keskkonnakomponentide puhul kindlaks seosed kokkupuute, söödalisandi või selle peamiste metaboliitide ning asjaomaste asendusloomaliikide ja taimeliikide puhul esineva lühiajalise kahjuliku mõju vahel;
- 3) kasutades kõnealuseid tulemusi arvutusliku mittetoimiva sisalduse kindlaksmääramiseks.

Ohu kindlaksmääramiseks soovitatakse järgmist etapilist menetlust.

- 1) Kui seda ei ole juba tehtud I etapis, tuleks iga asjaomase keskkonnakomponenti puhul arvutada täpsem arvutussisaldus keskkonnas. Arvutussisalduse kindlaksmääramisel tuleks arvesse võtta:

–söödalisandi või selle peamiste metaboliitide kontsentratsiooni sönnikus pärast söödalisandi kavandatud doosi manustamist loomadele. Selle arvutuse puhul tuleks arvesse võtta väljaheidete kogust ja doosi suurust;

–söödalisandiga seotud väljutatud materjali potentsiaalset lahjenemist, mis tuleneb sõnniku tavapärasest töötlemisest ja hoiustamisest enne laotamist;  
–söödalisandi ja selle metaboliitide adsorptsiooni või desorptsiooni mullas, jääkide püsivust mullas (DT 50 ja DT 90); akvakultuuri puhul ladestumist;  
–muid tegureid, nagu fotolüüs, hüdrolyüs, aurumine, lagunemine mullas või veesettes, kündmisest tingitud lahjenemine jne.

Nende arvutuste tulemusel iga asjaomase keskkonnamõju komponendi puhul saadud arvutussisalduse suurimat väärtust tuleks võtta arvesse riski hindamisel etapis IIA.

Hindamist etapis IIB võib olla vaja juhul, kui püsivas seisundis eeldatakse pikaajalist püsivust mullas (DT 90 > 1 aasta) kontsentratsiooniga üle 10 g/kg.

2) Järgmisena tuleb kindlaks määrata kogused, millel on tõsine lühiajaline kahjulik mõju toiduahela eri astmetele asjaomaste keskkonnamõju komponentide (muld, vesi) puhul. Katsete tegemisel tuleks järgida OECD suuniseid või samalaadseid usaldusväärseid suuniseid. Maismaakeskkonna puhul sobivad järgmised katsed: mürgisus vihmausside puhul (50% surmav kontsentratsioon, LC<sub>50</sub>väärtus), fütotoksilisus maismaataimedel (50% toimet avaldav kontsentratsioon, EC<sub>50</sub>väärtus), mõju mulla mikroorganismidele (nt EC<sub>50</sub>metanogeneesile ja lämmastiku sidumisele avalduva mõju puhul). Veekeskkonna puhul: kalad: 96-tunnine LC<sub>50</sub>uuring; *Daphnia magna*: 48-tunnine EC<sub>50</sub>uuring; vetikad: LC<sub>50</sub>uuring ja mürgisuse uuring setteorganismide puhul.

3) Iga asjaomase keskkonnamõju komponendi puhul tuleks arvutada arvutusliku mittetoimiva sisalduse väärtus. Kõnealuse väärtuse saamiseks jagatakse tavaliselt eespool kirjeldatud ökotoksilisuse katsetes registreeritud madalaim kahjuliku mõju väärtus (st kõige tundlikuma liigi tulemus) turvalisuskoeffitsiendiga vähemalt 100, sõltuvalt kasutatud näitajast ja katseliikide arvust.

4) Saadud arvutussisalduse ja arvutusliku mittetoimiva sisalduse väärtusi tuleks võrrelda. Arvutussisalduse ja arvutusliku mittetoimiva sisalduse väärtuste aktsepteeritav suhtarv sõltub arvutusliku mittetoimiva sisalduse kindlaksmääramiseks kasutatud katsetulemusest. Harilikult on see suhtarv 1 ja 0,1 vahel. Kui suhtarv osutub eespool märgitudest oluliselt väiksemaks, ei ole tõenäoliselt vaja edasisi ökotoksikoloogilisi teste, välja arvatud eeldatava bioakumulatsiooni puhul. Vastupidiselt nõutakse suurema suhtarvu puhul etapi IIB katseid.

4.5.2.2. Etapp IIB (üksikasjalikumad toksikoloogilised uuringud)

Kui pärast hindamist etapis IIA säilib kahtlus söödalisandi keskkonnamõju osas, tuleb teha üksikasjalikumad uuringud bioloogilistele liikidele avalduva mõju kohta selles komponendis või nendes komponentides, kus etapi IIA uuringud osutavad võimalikele probleemidele. Sellisel juhul on vaja edasisi katseid, et teha kindlaks krooniline ja konkreetsem mõju asjaomastele looma-, taime- ja mikroobiliikidele. Võib juhtuda, et etapis IIA on arvutussisalduse väärtus hinnatud liiga suureks. Selle tõendamiseks võib olla vaja mõõta söödalisandi või selle peamiste metaboliitide sisaldust ja püsivust keskkonnas välikasutuse tingimustes.

Sobivaid ökotoksikoloogilise lisakatseid on kirjeldatud mitmes väljaandes, nt OECD suunistes. Võib osutada vajalikuks uurida kolme keskkonnaliikide kategooriat: loomi, taimi ja mikroorganisme. Kõnealused katsed tuleb valida hoolikalt, et tagada nende vastavus söödalisandi või selle metaboliitide võimaliku keskkonda viimise ja sattumise tingimustele. Maismaakomponendile avalduva mõju hindamine võib hõlmata:

1) subletaalse mõju uuringut vihmausside puhul, mulla mikrofloorale avalduva mõju edasisi uuringuid, mitmete majanduslikult tähtsate taimeliikide fütotoksilisuse uuringuid, rohumaadel elavate selgrootute, sealhulgas putukate ja metslindude uuringuid;

2) mürgisust imetajate suhtes ei ole vaja eraldi hinnata, kuna seda tehakse tõenäoliselt seoses imetajate suhtes avalduva mürgisuse katsetega aktsepteeritava päevadoosi kindlaksmääramiseks.

Veekomponendile avalduva mõju hindamine võib hõlmata:

1) kroonilise mürgisuse uurimist etapis IIA hindamise käigus kindlakstehtud kõige tundlikumate veorganismide puhul, nt noorte kalade uurimine mürgisuse suhtes, paljunemiskatse vesikirpudel, 72tunnine katse vetikatega ning bioakumulatsiooni uuring;

2) tõhusate leevendavate meetmete kindlaksmääramist keskkonnamõju piiramise eesmärgil, kui ei suudeta kindlaks teha piisavat ohutusvahemikku arvutussisalduse väärtuse ja arvutusliku mittetoimiva sisalduse väärtuse vahel.

## 5. Monograafia vorm

### 5.1. Söödalisandi määratlus

5.1.1. Kavandatav müüginimetus või -nimetused

5.1.2. Söödalisandi tüüp selle põhifunktsiooni järgi. Toimeaine kõik muud kasutusviisid tuleb täpsustada.

5.1.3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis (toimeaine, muud koostisained, lisandid, varieerumine partiide kaupa). Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, tuleb kõiki selgelt määratletavaid peamisi koostisosi kirjeldada eraldi ning märkida nende osa segus.

5.1.4. Füüsikaline olek, osakeste jaotus suuruse järgi, osakeste kuju, tihedus, puistetihedus; vedelike puhul: viskoossus, pindpinevus.

5.1.5. Tootmisprotsess, sealhulgas spetsiifilised töötlemismeetodid.

### 5.2. Toimeaine spetsifikatsioon

5.2.1. Üldnimetus, keemiline nimetus IUPACi nomenklatuuri järgi, muud rahvusvahelised üldnimetused ja lühendid. *Chemical Abstracts Service*'i number (CAS).

5.2.2. Struktuurivalem, molekulivalem ja molekulmass. Kui toimeaine on käärimissaadus, märkida peamiste koostisainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, mikroobne päritolu (kultuuride kogu nimi ja asukoht, kus tüve säilitatakse).

### 5.2.3. Puhtus

Toimeaine ning sellega kaasnevate lisandite ja mürgiste ainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, kinnitus tootmiseks kasutatavate organismide puudumise kohta.

### 5.2.4. Põhiomadused

Keemiliselt määratletud ainete füüsikalised omadused: dissotsiatsioonikonstant, pKa, elektrostaatilised omadused, sulamispunkt, keemispunkt, tihedus, aururõhk, lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites,  $K_{ow}$  ja  $K_{oc}$ , massi- ja neeldumisspekter, NMRi andmed, võimalikud isomeerid ja muud asjakohased füüsikalised omadused.

### 5.3. Söödalisandi füüsikalis-keemilised, tehnoloogilised ja bioloogilised omadused

5.3.1. Söödalisandi püsivus kokkupuutel selliste keskkonnatingimustega nagu valgus, temperatuur, pH, niiskus ja hapnik. Eeldatav säilivusaeg.

5.3.2. Püsivus eelsegude ja söötade valmistamise ajal, eelkõige eeldatavate töötlemistingimuste suhtes (kuumus, niiskus, surve- ja nihkejõud ning aeg). Võimalikud lagunemissaadused.

5.3.3. Püsivus eelsegude ja töödeldud söötade ladustamise ajal ja kindlaksmääratud tingimustes. Eeldatav säilivusaeg.

5.3.4. Muud asjakohased füüsikalis-keemilised, tehnoloogilised või bioloogilised omadused, nt hajuvus soodsates tingimustes, mis on asjakohased homogeensete segude moodustumisel ja püsimisel eelsegudes ja söötades, tolmuteket takistavad ja elektrostaatilised omadused, hajuvus vedelikes.

### 5.4. Kontrollimeetodid

5.4.1. Punktides 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 ja 2.3.4 loetletud kriteeriumide kindlaksmääramiseks kasutatavate meetodite kirjeldus.

5.4.2. Sihtkudedes ja loomsetes saadustes sisalduva toimeaine markerjäagi kindlaksmääramise kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus.

5.4.3. Kui kõnealused meetodid on avaldatud, piisab sellest, kui viidatakse kirjandusele ning esitatakse vastavad kordustrükid.

5.4.4. Teave võrdlusstandardite optimaalsete ladustamistingimuste kohta.

### 5.5. Söödalisandi bioloogilised omadused

5.5.1. Koktsidiostaatikumide ja muude ravimite profülaktilise toime üksikasjad (nt haigestumus, suremus, ootsüsti sisaldus ja kahjustuste ulatus).

5.5.2. Zootehniliste söödalisandite, v.a punktis 5.5.1 loetletud lisandite puhul teave söödakulule, eluskaalule, söödavääridusele, saaduste kvaliteedile ja saagisele ning muudele loomade, keskkonna, tootja või tarbija jaoks soodsatele parameetritele avalduva mõju kohta.

5.5.3. Tehnoloogiliste söödalisandite puhul asjakohane tehnoloogiline mõju.

5.5.4. Kahjulik mõju, vastunäidustused või hoiatused (sihtlooma, tarbija, keskkonna suhtes), sh bioloogiline vastasmõju, koos üksikasjalike põhjendustega. Täpsustada tuleks kõik söödalisandi muude kasutusviiside puhul kindlaksmääratud aktsepteeritavad päevadoosid või jääkide piirnormid.

5.6. Kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed andmed selliste võimalike jääkide kohta sihtkudedes, mis leiduvad loomsetes saadustes pärast söödalisandi kasutamist kavandatud viisil.

5.7. Vajaduse korral tuleks esitada aktsepteeritav päevadoos, kehtestatud jääkide piirnormid ja keelujad.

5.8. Muud söödalisandi määratlemiseks asjakohased omadused

5.9. Kasutustingimused

5.10. Kuupäev

## 6. Märgistuslehe vorm

1. Söödalisandi määratlus

1.1. Söödalisandi tüüp

1.2. Füüsikaline olek

1.3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

1.4. Söödalisandi ja jääkide analüüsimeetod

1.5. Ühenduse registreerimisnumber (EÜ number)

1.6. Pakend

### 2. Toimeaine spetsifikatsioon

2.1. Üldnimetus, keemiline nimetus, CASi number

–Üldnimetus

–Keemiline nimetus (IUPAC)

–CASi number

2.2. Empiiriline valem

3. Söödalisandi füüsikalis-keemilised, tehnoloogilised ja bioloogilised omadused

3.1. Söödalisandi püsivus

3.2. Püsivus eelsegude ja sööda valmistamise ajal

3.3. Püsivus eelsegude ja sööda ladustamise ajal

3.4. Muud omadused



#### 4. Kasutustingimused

- 4.1. Loomaliik või -rühm, maksimaalne vanus (kui see on täpsustatud)
- 4.2. Minimaalne ja maksimaalne sisaldus söödas
- 4.3. Vastunäidustused, vastasmõju
- 4.4. Hoiatused

#### 5. Ringlusse suunamise eest vastutav isik

- 5.1. Nimi
- 5.2. Aadress
- 5.3. Registreerimisnumber

#### 6. Valmistaja

- 6.1. Nimi
- 6.2. Aadress
- 6.3. Ettevõttele või vahendajale määratud loa- või registreerimisnumber

#### 7. Kuupäev

### **7. Loa uuendamine söödalisandi puhul, mille luba on antud söödalisandi ringlusse laskmise eest vastutavale isikule**

#### 1. Üldsätted

Loa uuendamiseks valmistab taotleja ette toimiku ja monograafia ning esitab loetelu kõikidest muudatustest, mis on tehtud pärast loa andmist ringlusse laskmiseks või pärast viimast loa uuendamist.

Tuleb kinnitada, et monograafiat ja ohutuskaarti on kohandatud, nii et need sisaldavad kogu uut teavet, mis on söödalisandi puhul asjakohane.

Samuti tuleb esitada teave, mis käsitleb lube maailmas tervikuna ja müügimahtu.

#### 2. Toimeaine ja söödalisandi määratlus

Tuleks esitada tõendid selle kohta, et söödalisandit ega selle koostist, puhtust või toimet ei ole lubatud söödalisandiga võrreldes muudetud. Kõikidest tootmisprotsessi muudatustest tuleks teatada.

#### 3. Efektiivsus

Tuleks esitada tõendid selle kohta, et söödalisand säilitab väidetava efektiivsuse Euroopa Liidus loa uuendamise taotlemise ajal valitsevates loomakasvatustingimustes. Need tõendid peaksid sisaldama söödalisandi kasutamise ja käitumise jälgimise käigus saadud üldiste kogemuste aruannet.

#### 4. Mikrobioloogia

Erilist tähelepanu tuleks pöörata resistentsuse võimalikule tekkimisele mikroobivastaste ravimite suhtes pikaajalise kasutamise jooksul tegelikes kasutustingimustes. Seepärast tuleb katsed läbi viia välitingimustes põllumajandusettevõtetes, kus söödalisandit on kasutatud korrapäraselt võimalikult pika aja jooksul. Katseorganismidena tuleks kasutada tavapäraseid soolebaktereid ning bakterite valik peaks sisaldama asjakohaseid endogeenseid ja eksogeenseid grampositiivseid ja gramnegatiivseid organisme.

Kui katsete tulemused osutavad resistentsuse muutustele võrreldes esialgsete näitudega, tuleb uurida resistentsete bakterite ristresistentsust inimeste ja loomade nakkushaiguste raviks kasutatavate asjakohaste antibiootikumide suhtes. Kõige olulisemad on antibiootikumid, mis kuuluvad söödalisandiga samasse rühma, kuid katsed peaksid hõlmama ka muid antibiootikumide rühmi.

Esitada tuleks asjakohaste seireprogrammide tulemused.

#### 5. Ohutus

Tuleks esitada tõendid selle kohta, et olemasolevaid teadmisi silmas pidades on söödalisand heakskiidetud tingimustes jätkuvalt sihtliikidele, tarbijatele, kasutajatele ja keskkonnale ohutu. Söödalisandi ringlusse laskmiseks loa andmise või loa viimase uuendamise järgse aja kohta tuleks esitada ohutusaruanne, milles esitatakse järgmised punktid:

- 1) aruanded sihtloomadele, kasutajatele ja keskkonnale avalduva kahjuliku mõju kohta, sh õnnetusjuhtumid (varem tundmatu toime, tõsiste tagajärgedega toime, teadaoleva toime sagedasem esinemine). Kahjuliku mõju aruanne peaks sisaldama toime laadi, mõjutatud isikute/organismide arvu, tagajärgi, kasutustingimusi, põhjuslikkuse hinnangut;
- 2) aruanded varem tundmatu vastasmõju ja ristsaastumise kohta;

- 3) vajaduse korral jäägiseire andmed;
- 4) muu teave söödalisandi ohutuse kohta.

Kui ühegi kõnealuse punkti kohta ei esitata lisateavet, tuleb seda selgelt põhjendada.

## **8. Uus taotleja, kelle taotlus tugineb esmakordsele loale söödalisandi puhul, mille luba on antud söödalisandi ringlusse laskmise eest vastutavale isikule**

Kuna on võimalik tugineda esmakordsel loa taotlemisel esitatud andmete hindamisele, peab seoses taotlusega koostatav toimik vastama üksnes järgmistele tingimustele. Sel eesmärgil võib söödalisandit käsitada identsena, kui selle aktiivsete ja mitteaktiivsete koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning puhtus on põhimõtteliselt samad, kui preparaat on sama ja kui kasutustingimused on identsed.

Selliste toodete puhul ei ole harilikult vaja korrata farmakoloogilisi, toksikoloogilisi ega efektiivsuse uuringuid ning võib esitada lühendatud taotluse. Kõnealune taotlus peab sisaldama ekspertide aruandeid.

Punktis 2 toodud andmed tuleb esitada täies mahus, samuti peab esitama monograafia.

Tuleb esitada andmed selle kohta, et söödalisandi füüsikalise-keemiliste omaduste spetsifikatsioon on põhimõtteliselt sama nagu juba lubatud toote puhul.

Tuleb kinnitada, et täiendavad teaduslikult põhjendatud teadmised söödalisandi kohta kättesaadavas kirjanduses ei ole muutnud esialgset efektiivsuse hinnangut pärast esialgse söödalisandi ringlusse laskmiseks loa saamist.

Erilist tähelepanu tuleks pöörata resistentsuse võimalikule tekkimisele mikroobivastaste ravimite suhtes söödalisandi pikaajalise kasutamise jooksul tegelikes kasutustingimustes. Seepärast tuleb katsed läbi viia välitingimustes põllumajandusettevõtetes, kus toimeainet on kasutatud korrapäraselt võimalikult pika aja jooksul. Katseorganismidena tuleks kasutada tavapäraseid soolebaktereid ning bakterite valik peaks sisaldama asjakohaseid endogeenseid ja eksogeenseid grampositiivseid ja gramnegatiivseid organisme.

Kui katsete tulemused osutavad resistentsuse muutustele võrreldes esialgsete näitudega, tuleb uurida resistentsete bakterite ristresistentsust inimeste ja loomade nakkushaiguste raviks kasutatavate asjakohaste antibiootikumide suhtes. Kõige olulisemad on antibiootikumid, mis kuuluvad söödalisandiga samasse rühma, kuid katsed peaksid hõlmama ka muid antibiootikumide rühmi.

Tuleks esitada tõendid selle kohta, et kättesaadavas kirjanduses esitatud olemasolevaid teaduslikke teadmisi silmas pidades on söödalisand heakskiidetud tingimustes jätkuvalt sihtliikidele, tarbijatele, kasutajatele ja keskkonnale ohutu.

Tuleb kindlaks teha keeluaja vastavus jääkide piirnormidele.

## **II. MIKROORGANISMIDE JA ENSÜÜMIDE KOHTA KOOSTATAVA TOIMIKU VORM**

### **Üldosa**

Söödalisandi nõuetekohasuse tõendamiseks selle turule toomise eesmärgil tuleb teha uuringud söödalisandi, selle kasutustingimuste, füüsikalise-keemiliste omaduste, määramismeetodite, tõhususe, söödalisandi toime kohta looma ainevahetuses ning bioloogiliste ja toksikoloogiliste mõjude kohta sihtliikidele. Nõuda võib kõiki käesolevas lisas kirjeldatud uuringuid ning vajaduse korral ka lisateavet.

Kui söödalisand on ette nähtud konkreetsele liiki kuuluva loomarühma jaoks, viiakse need uuringud läbi selle sihtliigiga. Inimeste tervisele ja keskkonnale tekkiva ohu hindamiseks vajalikud uuringud sõltuvad peamiselt söödalisandi iseloomust ja selle kasutamise tingimustest. Selles suhtes ei kohaldata ranget reeglit.

Üksnes lemmikloomatoiduks ettenähtud söödalisandite puhul ei ole alati vaja läbida nii täielikku kroonilise mürgisuse, mutageensuse ja kantserogeensuse uuringute programmi kui selliste söödalisandite puhul, mis on ette nähtud eluskarjale, millest saadakse inimtoiduks ettenähtud tooteid. Kroonilise mürgisuse määramiseks piisab reeglina uuringutest kahe sihtliigiga või ühe sihtliigi ja rottidega ühe aasta jooksul.

Mutageneesi ja kantserogeneesi uuringutest võib üldiselt loobuda, kui keemiline koostis, praktilised kogemused või muud kaalutlused ei osuta muutuste võimalusele.

Lemmikloomade puhul võib loobuda jääkide analüüsist.

Käesolevas lisas ettenähtud andmete väljajätmisel toimikust tuleb esitada põhjendused. Trükised, millele toimikus on viidatud, tuleb sellele lisada.

Katsearuanded peavad sisaldama katse kava ja viitenumbrit, katsete algus- ja lõppkuupäeva, testide üksikasjalikku kirjeldust, tulemusi ja nende analüüsi ning uuringu eest vastutava isiku nime, aadressi ja allkirja. Iga loomkatsetes kasutatud söödapartii puhul tuleb sobiva meetodiga analüüsida asjaomaste toimeainete kontsentratsiooni ja esitada analüüsitulemuste aruanne. Aruandes tuleb samuti märkida iga katse käigus kindlakstehtud üksikannused, vastavad kuupäevad ning kontrolli eest vastutava isiku nimi, aadress ja allkiri.

Aruandele tuleb samuti lisada katsed teinud labori/laborite koostatud sertifikaat selle kohta, et testid on tehtud kooskõlas hea laboritava põhimõtetega. Käesolevas lisas tähistatakse väljendiga «keemiliselt määratud ained» keemilisi aineid, mille keemiline nimetus on kokku lepitud IUPACi nomenklatuuri järgi.

## Sisukord

1. Toimikus sisalduvate andmete kokkuvõte
2. Söödalisandi määratlus, omadused ja kasutustingimused ja kontrollimeetmed
3. Söödalisandi tõhususe uuringud
  - 3.1. Söödalisandite omaduste parandamise uuringud
  - 3.2. Uuringud, mis käsitlevad söödalisandite mõju loomsetele saadustele
  - 3.3. Loomsete saaduste kvaliteedi uuringud
4. Söödalisandi kasutamise ohutuse uuringud
  - 4.1. Sihtliikide uuringud
    - 4.1.1. Söödalisandi toksikoloogilised uuringud
    - 4.1.2. Söödalisandi mikrobioloogilised uuringud
    - 4.1.3. Ainevahetuse ja jääkide uuringud
  - 4.2. Eritistes esinevate jääkide uuringud
  - 4.3. Katseloomade uuringud
5. Monograafia vorm

### 1. Toimikus sisalduvate andmete kokkuvõte

### 2. Söödalisandi määratlus, omadused, kasutustingimused ja kontrollimeetodid

- 2.1. Söödalisandi määratlus
  - 2.1.1. Kavandatav müüginimetus või -nimetused.
  - 2.1.2. Söödalisandi tüüp selle põhifunktsiooni järgi.
  - 2.1.3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis (toimeaine, muud koostisained, lisandid).
  - 2.1.4. Agregaatolek, osakeste suurus.
  - 2.1.5. Tootmisprotsess, sh spetsiifilised töötlemismeetodid  
(Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, tuleb kõiki selgelt määratletavaid peamisi koostisosi kirjeldada eraldi ning märkida nende osa segus).
- 2.2. Toimeaine spetsifikatsioon
  - 2.2.1. Keemiliselt määratud ainete puhul: üldnimetus, keemiline nimetus IUPACi nomenklatuuri järgi, muud rahvusvahelised üldnimetused ja lühendid. *Chemical Abstracts Service*'i number (CAS). Mikroorganismide puhul: nimi ja taksonoomiline määratlus vastavalt rahvusvahelisele nomenklatuuri eeskirjale. Kasutada võib ka rahvusvaheliselt tunnustatud klassifitseerimise käsiraamatuid. Ensüümpreparaatide puhul: nimetus vastavalt Rahvusvahelise Biokeemia Liidu poolt kirjeldatud peamisele ensümaatilisele aktiivsusele. EINECSI ja CASi number.
  - 2.2.2. Empiiriline ja struktuurivalem, molekulmass. Kui toimeaine on käärimissaadus, märkida peamiste koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis. Mikroorganismide puhul: rahvusvahelise deponeerimisasutusena tunnustatud kultuuride kogu nimi ja koht (võimaluse korral Euroopa Ühenduses), kus tüve säilitatakse, registreerimisnumber, geneetiline modifikatsioon ja identifitseerimiseks vajalikud tunnused. Peale selle päritolu, vastavad morfoloogilised ja füsioloogilised omadused, arengustaadiumid, bioloogilist tegevust (lisainena) mõjutada võivad tegurid ja muud identifitseerimiseks vajalikud geneetilised andmed. Kolooniaid moodustavate osakeste (CFU) arv grammi kohta. Ensüümpreparaatide puhul: bioloogiline päritolu (mikroobse päritolu puhul): rahvusvahelise deponeerimisasutusena tunnustatud kultuuride kogu nimi ja koht (võimaluse korral Euroopa Ühenduses), kus tüve säilitatakse, registreerimisnumber, geneetiline modifikatsioon ja identifitseerimiseks vajalikud tunnused, kaasa arvatud geenandmed), vastava keemiliselt puhta substraadi saamise viis ja muud füüsikalised ja keemilised omadused. Kõikidel juhtudel tuleb esitada tõendi koopia mikroorganismide deponeerimise kohta rahvusvahelises deponeerimisasutuses, tõendis täpsustatakse mikroorganismi nimi ja taksonoomiline määratlus kooskõlas rahvusvahelise nomenklatuuri eeskirjaga.
  - 2.2.3. Puhtusaste  
Prügilisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis. Mikroorganismide puhul: kasvatatud tüvede geneetiline stabiilsus ja puhtus. Ensüümpreparaatide puhul:
    - 1) puhtus: kontrollitakse saastavate mikroorganismide ja raskemetallide sisaldust ning sobiva meetodi abil demonstreeritakse algorganismist saadud toksiinide (nt mükotoksiinid) puudumist;
    - 2) antimikroobse toime puudumine söödas kasutatava kontsentratsiooni puhul: määratakse sobiva meetodi abil;
    - 3) mitte-ensümaatiliste osade koostis (eelkõige tahkete orgaaniliste ainete üldkogus TOS).

#### 2.2.4. Põhiomadused

Keemiliselt määratud ainete puhul: elektrostaatilised omadused, sulamistemperatuur, keemistemperatuur, lagunemistemperatuur, tihedus, aururõhk, lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites, massi- ja neeldumisspekter ning muud asjakohased füüsikalised omadused.

Mikroorganismide puhul: identifitseerimise ja kavandatava kasutamise seotud omadused (nt vegetatiivne vorm või eosvorm, CFU arv grammi kohta).

Ensüümpreparaatide puhul: optimaalsed pH-tasemed, temperatuurid ja muud asjakohased omadused.

#### 2.2.5. Tootmis- ja puhastamisprotsess ning kasutatud keskkonnad

Partiide koostise muutumine tootmise käigus.

#### 2.3. Söödalisandi füüsikalised-keemilised, tehnoloogilised ja bioloogilised omadused

2.3.1. Püsivus (mikroorganismide puhul: bioloogilise aktiivsuse kadumine, nt elujõulisus) kokkupuutel selliste keskkonnatingimustega nagu valgus, temperatuur, pH, niiskus ja hapnik. Säilivusaeg.

2.3.2. Püsivus (mikroorganismide puhul: bioloogilise aktiivsuse kadumine, nt elujõulisus) eelsegude ja söötade valmistamise ajal, eelkõige kokkupuutel kuumuse, rõhu ja niiskusega. Võimalikud lagunemissaadused.

2.3.3. Püsivus (mikroorganismide puhul: bioloogilise aktiivsuse kadumine, nt elujõulisus) eelsegude ja söötade ladustamise ajal, kindlaksmääratud tingimustes. Säilivusaeg.

Ensüümpreparaatide puhul: üksikasjad selliste ootamatute reaktsioonisaaduste esinemise kohta, mis on tekkinud ensüümpreparaatide ensümaatilisel või keemilisel reageerimisel söödakomponentidega või ensüümpreparaadi lagunemisel sööda ladustamise ajal.

2.3.4. Muud asjakohased füüsikalised-keemilised, tehnoloogilised või bioloogilised omadused nagu eeldus homogeensete segude saamiseks eelsegudes ja söötades, tolmutekitavad omadused ning mikroorganismide või ensüümpreparaatide puhul hinnang vastupidavuse kohta lagunemisel ja bioloogilise aktiivsuse kadumise kohta seedetraktis või *in vitro* simulatsioonimudeliga.

2.3.5. Füüsikalised-keemilised või bioloogilised vastasmõju või kokkusobimatus (nt söötade, teiste heakskiidetud söödalisandite või ravimitega).

#### 2.4. Söödalisandi kasutustingimused

2.4.1. Kavandatav kasutus loomasöötades (nt asjaomane loomaliik ja -rühm, sööda liik, manustamisperiood, keeluaeg).

##### 2.4.2. Vastunäidustused

2.4.3. Kavandatav doseerimine eelsegudes ja söötades, väljendatuna:

1) toimeaine massiprotsentides eelsegude puhul ja mg/kg sööda puhul, kui tegemist on keemiliselt määratud ainetega,

2) sobivates bioloogilise aktiivsuse ühikutes (nt kolooniaid moodustavate osakeste arv toote grammi kohta) mikroorganismide puhul või asjakohastes aktiivsusühikutes ensüümpreparaatide puhul.

2.4.4. Muud toimeaine või preparaadi teadaolevad kasutused (toidus, meditsiinis või veterinaarias, põllumajanduses ja tööstuses). Iga kasutuse puhul märkida müüginimetust, näidustusi ja vastunäidustusi.

2.4.5. Vajaduse korral märkida meetmed ohu vältimiseks ning kaitsevahendid tootmise ja käitlemise ajaks.

#### 2.5. Kontrollimeetodid

2.5.1. Punktides 2.1.3, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3, 2.3.4 ja 2.4.3 loetletud kriteeriumide määramiseks kasutatavate meetodite kirjeldus.

2.5.2. Selliste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus, mida kasutatakse söödalisandi tavapäraseks kontrollimiseks eelsegudes ja söötades.

2.5.3. Selliste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus, mida kasutatakse söödalisandi jääkide määramiseks loomsetes toodetes.

Kõnealuste meetodite kirjeldustele ja saadud tulemustele tuleb lisada teave, mis käsitleb usaldusnivood, spetsiifilisust, tundlikkust, avastamispiire, teiste ainete võimalikku mõju, reprodutseeritavust ja kasutatud proovivõtumeetodit. Valmistise ja toimeaine standardid peavad olema kättesaadavad.

Mikroorganismide puhul märgitakse avastamis-, loendus- ja identifitseerimismeetodid ja vastavad märgistusained.

### 3. Söödalisandi tõhususe uuringud

#### 3.1. Söötade omaduste parandamise uuringud

Kõnealused uuringud käsitlevad tehnoloogilisi lisandeid, nt antioksidandid, säilitusained, sideained, emulgaatorid, stabilisaatorid, želeerivad ained jms, mis on ette nähtud eelsegude ja söötade omaduste parandamiseks või stabiliseerimiseks. Mõnesid mikroorganisme või ensüümpreparaate võib söötade vastavate omaduste parandamise korral käsitada tehnoloogiliste lisaainetena.

Söödalisandi tõhusust tuleks demonstreerida kavandatud kasutustingimustes asjakohaste kriteeriumide abil, võrreldes asjaomast söödalisandit negatiivsete kontrollisöötadega ja võimaluse korral söötadega, mis sisaldavad teadaoleva mõjuga tehnoloogilisi lisandeid.

Iga katse puhul täpsustatakse uuritavate toimeainete, preparaate, eelsegude ja söötade täpne iseloom, partiide viitenumber, toimeainete sisaldus eelsegudes ja söötades, katsetingimused (nt temperatuur ja niiskus), samuti katsete kuupäev ja kestus ning katse ajal ilmnenu kahjulik ja negatiivne mõju.

#### 3.2. Uuringud söödalisandite mõju kohta loomakasvatustoodangule

Käesolevad uuringud käsitlevad zootehnilisi söödalisandeid, mis mõjutavad loomakasvatustoodangut. Järgmised uuringud, kaasa arvatud doosi ja toime suhte uuring, tuleks teha iga sihtliigiga, võrrelduna negatiivsete kontrollrühmadega ning võimaluse korral rühmadega, kes saavad teadaoleva mõjuga söödalisandeid sisaldavat sööta. Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, peab iga koostisosa esinemine olema õigustatud.

3.2.1. Koktsidiostaatikumide ja muude ravimite puhul tuleks eriti tähelepanu pöörata spetsiifiliste mõjude tõendamisele, eelkõige profülaktilistele omadustele (nt haigestumus, ootsüsti sisaldus ja kahjustuste ulatus). Lisada võib teave söödalisandi mõjude kohta söödaväärindusele, loomade kasvule ning loomsete saaduste kaubanduslikule kogusele ja kvaliteedile.

3.2.2. Teiste zootehniliste söödalisandite puhul (sealhulgas vajaduse korral mikroorganismide või ensüümpreparaatide puhul) tuleks esitada teave söödalisandi mõju kohta söödaväärindusele, loomade kasvule, loomsete saaduste omadustele ja kogusele, loomade heaolule ja teistele parameetritele, mis mõjuvad positiivselt loomakasvatustoodangule.

3.2.3. Katsetingimused

Tehtavaid katseid tuleb kirjeldada ja tulemused esitada üksikshaaval ning üksikasjalikult. Tuleb esitada statistilise analüüsi aruanne ja märkida kasutatud meetodid. Esitada tuleb järgmised andmed:

3.2.3.1. Loomade liik, tõug, vanus ja sugu ning kindlaksteegemise kord.

3.2.3.2. Katse- ja kontrollrühmade arv, loomade arv igas rühmas. Kummastki soost loomade arv peab olema statistika jaoks piisav.

3.2.3.3. Kontrollanalüüsi abil sobiva tunnustatud meetodiga määratud toimeaine (ja vajaduse korral võrdlusainete) kontsentratsioon söödas. Partiide viitenumber. Ratsiooni kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis toiteväärtuse aspektist.

3.2.3.4. Iga katse tegemise koht. Loomade tervislik ja füsioloogiline seisund ning söötmis- ja pidamistingimused kooskõlas tavapäraselt ühenduses kasutatavate tingimustega. Sööda kontrollimine ning meetmed, mis on võetud kontrollrühmade saastumise vältimiseks katse ajal (eelkõige mikroorganismide põhjustatud sööda ristsaastumise vältimiseks).

3.2.3.5. Katsete kuupäev ja täpne kestus. Tehtud uuringute kuupäevad ja laad.

3.2.3.6. Katsete ajal ilmnenud kahjulikud ja muud negatiivsed mõjud ning nende ilmnemise aeg.

3.3. Loomsete saaduste kvaliteedi uuringud

Sellistelt loomadelt saadud toodete organoleptilised omadused, toiteväärtus, hügieeni- ja tehnoloogilised omadused, keda söödetakse uuritavat söödalisandit sisaldava söödaga.

#### 4. Söödalisandi kasutamisohtuse uuringud

Käesolevas jaos kirjeldatud uuringud on ette nähtud selleks, et hinnata:

- 1) söödalisandi kasutamise ohutust sihtliikides;
- 2) sissehingamisest või muul kokkupuutel limaskestast, silma või nahaga tekkivaid ohte isikutele, kes tõenäoliselt käitlevad söödalisandit algolekus või eelsegude või söötade koostisosana;
- 3) tarbijale tekkivaid ohte, mis võivad tuleneda asjaomase söödalisandi jääke või metaboliite sisaldava toidu tarbimisest;
- 4) keskkonna reostamise või keskkonnas püsimise ohte, mis tulenevad otseselt asjaomastest söödalisandist või sellest tuletatud ja loomade poolt väljutatud saadustest;
- 5) võimalikke ohte muudele loomaliikidele kui sihtliikidele.

Kõnealuseid uuringuid nõutakse täielikult või osaliselt, sõltuvalt söödalisandi iseloomust ja selle kavandatavatest kasutustingimustest.

Üldjuhul peavad mikroorganismid või ensüümpreparaadid olema mikroorganismid, mis ei ole kavandatavatel kasutustingimustel sihtliikide ja inimeste jaoks patogeensed ega toksigeensed, või pärinema sellistest mikroorganismidest.

Mikroorganismide või ensüümpreparaatide puhul tuleb teha asjakohased ohutustestid, välja arvatud juhul, kui esitatakse küllaldased dokumendid kasutamisohtuse kohta. Mikroorganismide puhul tuleb teha vähemalt sihtliigi taluvustestid.

Üldjuhul ei nõuta loomade või taimede söödavatest osadest saadud ensüümide toksikoloogilist testi; kui selliseid saadusi ei käsitata üldjuhul tavalise toiduvaliku osana, võib nõuda toksikoloogilisi teste.

Keemiliselt määratud toimeainete korral on oluline tunda toimeaine ainevahetust mitmes sihtliigis ning samuti koejääkide koostist ja biosaadavust, et määrata kindlaks katseloomadega tehtavate uuringute maht tarbijale tekkiva ohu hindamiseks. Lisaks sellele on hädavajalik tunda asjaomastest söödalisandist tekkinud väljutatud jääkide koostist ning füüsikalise-keemilisi ja bioloogilisi omadusi, et määrata kindlaks selliste uuringute maht, mis on vajalikud, et hinnata keskkonnareostuse ohtu ja söödalisandi püsivust keskkonnas.

4.1. Sihtliikide uuringud

4.1.1. Söödalisandi toksikoloogilised uuringud

Taluvustestid

Bioloogiliste, toksikoloogiliste, makroskoopiliste ja histoloogiliste mõjude uuring. Kindlusvaru (suurima kavandatud doosi ja kahjulikke mõjusid tekitava sisalduse vahe) kindlaksmääramine. Piisab kõnealuse varu vähima või ligikaudse väärtuse esitamisest, kui näidatakse, et kahjulikke mõjusid tekitav sisaldus on tunduvalt suurem suurimast kavandatud doosist.

#### 4.1.2. Söödalisandi mikrobioloogilised uuringud

4.1.2.1. Kui toimeaine on keemiliselt määratud ja söödas esineva kontsentratsiooni juures antimikroobse toimega, tuleb teha söödalisandi antibakteriaalse mõjuala uuringud, milleks määratakse väikseim bakterite kasvu pärssiv kontsentratsioon mitmete patogeensete ja mittepatogeensete gramnegatiivsete ja grampositiivsete bakterite puhul.

4.1.2.2. Ristresistentsuse uuringud ravimantibiootikumide suhtes, milleks määratakse väikseim bakterite kasvu pärssiv kontsentratsioon selliste mutantide puhul, kes on toodetud *in vitro* ning kes on asjaomase söödalisandi suhtes kromosoomresistentsed. Ravimantibiootikumide suhtes resistentsete mikroorganismide puhul tuleks ära näidata kõnealuse resistentsuse geneetiline baas.

4.1.2.3. Testid, millega selgitatakse, kas söödalisand on võimeline põhjustama resistentsusfaktorite selektsiooni. Need testid tehakse tavatingimustes loomaliikidega, kellele söödalisand on eelkõige mõeldud. Seejärel tuleks määrata, kas leitud resistentsusfaktorid kannavad multiresistentsust ning on edasikantavad.

4.1.2.4. Testid, millega määratakse kindlaks söödalisandi mõju:

- 1) seedetrakti mikrofloorale;
- 2) seedetrakti kolonisatsioonile, kui tegemist on mikroorganismi või mitme mikroorganismi tüve seguga;
- 3) patogeensete mikroobide levikule või väljutamisele, kui toimeaine on keemiliselt määratud ja antimikroobse toimega.

4.1.2.5. Kui toimeaine on antimikroobse toimega, tuleks teha väliuuringud söödalisandi suhtes resistentsete bakterite protsendi kontrollimiseks. Need uuringud tuleb läbi viia pikemate ajavahemike järel enne ja (üks kuu) pärast söödalisandi kasutamist ning selle kasutamise ajal.

4.1.2.6. Kui toimeaine on mikroorganism, tuleks kontrollida, kas see on antibiootikumide suhtes resistentne.

4.1.2.7. Kui toimeainet (nt ensüümpreparaate) toodab mikroorganism, tuleks määrata vastava elujõulise organismi sisaldus.

4.1.2.8. Kui söödalisand sisaldab EL Nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ geneetiliselt muundatud organismide keskkonda viimise kohta (EÜT L 106, 17.04.2001, lk 1–39) artikli 2 lõiget 1 ja 2 määratud geneetiliselt muundatud organismi või koosneb sellistest organismidest, tuleb esitada järgmine teave:

- 1) koopia pädeva asutuse kirjalikust nõusolekust või kirjalikest nõusolekute geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta uurimis- ja arenduseesmärkidest vastavalt direktiivi 90/220/EMÜ artikli 6 lõikele 4 ning direktiivi 90/220/EMÜ artiklis 9 osutatud taotluse kokkuvõtte vastavalt EL Nõukogu otsuses 91/596/EMÜ geneetiliselt muundatud organismide keskkonda viimise kohta (EÜT L 322, 23.11.1991, lk 1–16) esitatud näidisele;
- 2) täielik tehniline toimik direktiivi 90/220/EMÜ II lisas nõutava teabega, mida on vajaduse korral täiendatud, et võtta arvesse söödalisandi kasutuskohtade erinevust, sealhulgas teave andmete ja tulemuste kohta, mis on saadud uurimis- ja arendustöö eesmärgil keskkonda viimisest ning mis käsitleb ökosüsteeme, mida söödalisandi kasutamine võib mõjutada, samuti tootes sisalduvate GMOde või GMO kombinatsioonidega seotud ning inimeste ja loomade tervist ning keskkonda ähvardavate ohtude hinnang, sealhulgas uurimis- ja arendustöö etapil saadud teave keskkonda viimise mõju kohta inimeste tervisele ja keskkonnale;
- 3) söödalisandi turuleviimise tingimused, sealhulgas kasutamise ja käitlemise eritingimused ning märgistamise ja pakendamise soovitused, mis vastavad vähemalt direktiivi 90/220/EMÜ III lisas ettenähtud nõuetele. Kui toimiku eest vastutav isik leiab, tuginedes direktiivi 90/220/EMÜ B-osa kohaselt taotletud keskkonda viimise tulemustele või kaalukatele teaduslikult põhjendatud argumentidele, et söödalisandi turuleviimine või kasutamine ei kujuta endast ohtu inimeste ja loomade tervisele ega keskkonnale, võib ta taotleda enda vabastamist III lisa B-osa ühe või mitme nõude järgimisest.

Lisada tuleb teave andmete või tulemuste kohta, mis toimiku eest vastutav isik on saanud samade GMOde või GMO kombinatsioonide keskkonda viimisel kas ühenduses või väljaspool ühendust või mille keskkonda viimist ta taotleb või on varem taotlenud.

Samuti võib viidata andmetele või tulemustele, mida varem on oma taotlustes esitanud teised isikud, juhul kui nad on andnud selleks kirjaliku nõusoleku.

4.1.3. Toimeaine ainevahetuse ja jääkide uuringud, kui toimeaine on keemiliselt määratud. Punktides 4.1.3.1, 4.1.3.3 ja 4.1.3.4 nimetatud uuringud tuleks läbi viia märgistatud molekulidega või teiste sobivate meetoditega, igal üksikjuhul tuleb kasutatud meetodi valikut põhjendada. Märgistus peaks olema vastavuses kavandatava eesmärgiga. Kui toimeaine on käärmissaadus, peaksid kõnealused uuringud hõlmama ka tootmisprotsessis saadud kõrvalsaadusi.

4.1.3.1. Ainevahetuse uuringud:

- 1) ainevahetuse tasakaal: toimeaine imendumise ja väljutamise kiirus ja määr;
- 2) ainevahetusradade ja peamiste metaboliitide kindlakstegemine;
- 3) metaboliitide jaotumine ja eritumine (sapi-, kuse-, roojaeritus);
- 4) vajaduse korral soolestiku või mao mikrofloora, enterohepaatilise tsirkulatsiooni või tsekotroofia mõju ainevahetusele.

4.1.3.2. Jääkide analüüsivad uuringud: jääkide (toimeaine, metaboliidid) kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis erinevates loomse päritoluga toiduainetes ainevahetuse tasakaalu korral ja söödalisandi tegelikes kasutustingimustes.

4.1.3.3. Jääkide kineetiline analüüs (pärast söödalisandi korduvat manustamist vastavalt kavandatud kasutusele): toimeaine ja peamiste metaboliitide püsivus organites ja kudedes pärast söödalisandiga sööda andmise lõpetamist.

4.1.3.4. Loomse päritoluga toiduainetes sisalduvate jääkide biosaadavuse uuring.

4.1.3.5. Järelevalvemeetodid: punktides 4.1.3.1–4.1.3.4 märgitud uuringutes kasutatavad kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed määramismeetodid ning teave usaldusnivoo, spetsiifilisuse ja avastamispiiride kohta. Jääkide

määramismeetodid peavad olema piisavalt tundlikud, et jääke oleks võimalik avastada väga madalatel toksikoloogilistel tasemetel.

#### 4.2. Väljaheidetes esinevate jääkide uuring (kui toimeaine on keemiliselt määratud)

4.2.1. Söödalisandist tekkinud jääkide (toimeaine, metaboliidid) iseloom ja kontsentratsioon väljaheidetes.

4.2.2. Kõnealuste lägas, sõnnikus ja allapanus leiduvate jääkide püsivus (poolestusaeg) ja kadumise kiirus.

4.2.3. Mõju metanogeneesile.

4.2.4. Lagunemine, püsivus (poolestusaeg) ja kadumise kiirus pinnases (võrrelda eri mullatüüpe).

4.2.5. Mõju mullafaunale ja mikroobide transformatsiooniprotsessile (nt taimsete ja loomsete jääkide lagunemine).

4.2.6. Mõju maismaataimedele (nt seemnete idanemine, taimekasv, taimede toitumine). Need uuringud tuleks läbi viia kontrollitavates tingimustes ja välitingimustes, kasutades eri taimeliike.

4.2.7. Söödalisandist tekkinud saaduste (toimeaine, metaboliidid) lahustuvus ja püsivus vees.

4.2.8. Mõju veeorganismidele

4.2.8.1. Mõju taimestikule (nt *Chlorella*).

4.2.8.2. Mürgine toime selgrootutele (nt *Daphnia magna*).

4.2.8.3. Mürgine toime kaladele (vähemalt kaks ühenduse territooriumil looduses esinevat liiki).

#### 4.3. Katseloomade uuringud

Need uuringud tuleb teha toimeaine ja selle peamiste metaboliitide või muude saadustega, kui neid leidub samuti söödavates loomsetes saadustes ning kui need on bioloogiliselt saadaval. Võimaluse korral tuleks üritada valida katseloomad, kelle puhul on söödalisandi seedimine ja ainevahetus eeldatavalt sarnane inimese vastavatele funktsioonidele.

Tehtud testide kohta tuleb esitada täielik üksikasjalik kirjeldus. Kirjelduses tuleks märkida kasutatavad loomaliigid ja -tõud, katse- ja kontrollrühmade suurus ja arv, manustatud dooside tase, toidusedeli koostis ja söödaanalüüside tulemused, pidamistingimused, testide täpne kestus, uuringute tegemise kuupäevad ning suremus. Esitada tuleb makroskoopiliste patoloogiliste ja histopatoloogiliste leidude üksikasjad kõikide testitud loomade puhul ning patoloogiliste kahjustuste ilmnemise aeg. Kõik tulemused, sh statistiline hinnang, tuleb esitada üksikasjalikult.

4.3.1. Äge mürgisus (mikroorganismide puhul ei uurita)

4.3.1.1. Ägeda suukaudse mürgisuse uuringud tuleb läbi viia kahe loomaliigiga (soovitavalt peaks üks liik olema rott). Maksimaalne doos ei tohiks olla üle 2.000 mg eluskaalu kg kohta. Üksikasjalikult tuleks registreerida kõik märkused bioloogiliste mõjude kohta, mis ilmnevad vähemalt sissevõtmisele järgneva kahe nädala jooksul. Neid uuringuid ei tehta ensüümpreparaatide puhul.

4.3.1.2. Söödalisandi käitlemisega seotud võimalike ohtude hindamiseks tuleks sobivate testide abil teha uuringud sissehingamisel tekkiva ägeda mürgistuse, naha- ja vajaduse korral limaskestärrituste ja allergeense potentsiaali suhtes.

4.3.2. Mutageensus

4.3.2.1. Keemiliselt määratud toimeaine puhul

Mutageensete omadustega toimeainete või nende metaboliitide või muude saaduste kindlakstegemiseks tuleb teha valitud hulk mutageensuse teste, mis põhinevad geneetilise toime avaldumise eri faasidel. Metaboolseks aktiveerimiseks tuleb testid teha imetajate mikrosoomi preparaadi juuresolekul ja ilma selleta.

Soovitatakse järgmisi teste:

1) geenmutatsioonide test prokarüootses süsteemis;

2) geenmutatsioonide test *in vitro* eukarüootses süsteemis või sooga aheldatud retsessiivsete letaalsete mutatsioonide katse *Drosophila melanogaster*'is;

3) kromosoomaberratsiooni test *in vitro* ja *in vivo*.

Eespool pakutud saritest ei tähenda, et muud testid oleksid sobimatud või et muid teste, eelkõige *in vivo* testide ei võiks alternatiivina kasutada.

Kõikidel juhtudel tuleb esitada testide valiku põhjendused. Testid tuleb teha kehtestatud ja tunnustatud meetodite kohaselt. Sõltuvalt testide tulemustest ning võttes arvesse aine kogu toksilisust ja kavandatavat kasutusala, võib teha täiendavaid uuringuid.

4.3.2.2. Mikroorganismidest saadud ensüümpreparaatide puhul nõutakse tavaliselt järgmiseid teste:

1) geenmutatsioonide test bakterites;

2) kromosoomaberratsiooni test (eelistatult *in vitro*).

Toksikoloogilised testid tehakse võimaluse korral lõplikult puhastatud käärimissaadusest võetud partiiga enne tugiainete, lahjendusvedelike või teiste ainete lisamist. Testid tuleks üldjuhul teha vastavalt tunnustatud rahvusvaheliste asutuste kehtestatud suunistele, kuid rakutasandil võib teatavate ensüümpreparaatide valgulise iseloomu või ensümaatilise aktiivsuse tõttu olla vaja muuta standardseid katseprotokolle, eelkõige *in vitro* testide puhul. Sellised erandid on lubatud, kui esitatakse piisavad põhjendused.

Katsesüsteemi eesmärk on määratlemata toksiliste reaktsioonide ja genotoksilise mõju avastamine.

Üldomadustest ja käesolevast saritestist saadava teabe põhjal on võimalik hinnata nii kindlate, hästi tuntud toksiinide kui ka tundmatute toksiliste ühendite esinemist tootes.

Toksikoloogiline aruanne peab sisaldama küllaldaselt dokumente selle kohta, et testid on tehtud materjaliga, mis on tehnilises toimikus kirjeldatud kaubandusliku toote aluseks.

4.3.3. Farmakokineetika

Kui toimeaine on keemiliselt määratud, tuleb tasakaalu uuringutes ja metaboliitide kindlakstegemisel kasutada sobivaid märgistatud molekule või teisi sobivaid tehnikaid ning kõnealused uuringud peaksid hõlmama toimeaine dooside nii ühe- kui mitmekordset manustamist sobivate ajavahemike järel. Ainevahetuse uuringud peavad hõlmama ka toimeaine ja peamiste metaboliitide farmakokineetika uurimist. Täiendavateks toksikoloogilisteks uuringuteks sobivaimate liikide valikul tuleks tähelepanu pöörata toimeaine erinevale ainevahetusele eri liikides.

#### 4.3.4. Subkrooniline mürgisus

Need uuringud tuleb üldreeglina läbi viia kahe loomaliigiga (soovitavalt peaks üks liik olema rott). Mõnedel juhtudel võib teine loomaliik olla sihtliik. Testitavat ainet võib manustada suu kaudu ning tuleb kindlaks määrata doosi ja sellele reageerimise suhe. Uuringu pikkus näriliste puhul peab olema vähemalt 90 päeva.

Teatavatel juhtudel on soovitatav teha kuu kuni kahe aasta pikkused uuringud mittenärilistega, et teha kindlaks eri loomaliikide tundlikkuse varieerumine testitava aine suhtes.

Neid uuringuid ei tehta mikroorganismide puhul. Mikroorganismidest saadud ensüümpreparaatide puhul võib närilistega tehtud 90-päevane oraalne toksilisuse test olla piisav.

#### 4.3.5. Krooniline mürgisus/kantserogeensus

Kroonilise mürgisuse uuringud tuleb läbi viia ühe loomaliigiga (soovitavalt rottidega), kantserogeensusu uuringud soovitatavalt kahe liigi närilistega. Aine tuleb manustada suu kaudu mitme doositasemega. Lubatud on ka kombineeritud mürgisuse/kantserogeensusu üsasisene uuring. Katsed peaksid kestma vähemalt 24 kuud rottide puhul ja 18 kuud hiirte puhul. Miinimumaja ületamise korral tuleb katse lõpetada, kui muudes gruppides peale kõrgeima doositasemega grupi on ellujäämisprotsent langenud 20 protsendini.

Kogu katse vältel tuleb asjakohaste ajavahemike järel teha täielikud kliinilise keemia, vere ja uriini uuringud.

Kõikide katse ajal surnud loomadega ja katse lõppemisel elusolevate loomadega tuleb teha täielikud makroskoopilised ja histoloogilised uuringud.

Neid uuringuid ei tehta mikroorganismide ega ensüümpreparaatide puhul.

#### 4.3.6. Paljunemisvõimet kahjustav toksilisus (kui toimeaine on keemiliselt määratud)

Paljunemisvõimet käsitlevad uuringud tuleb soovitatavalt teha rottidega. Uuringud peavad hõlmama vähemalt kahte järjestikust põlvkonda ning uuringuid võib kombineerida embrüotoksilisuse, sh teratogeensusu uuringutega. Tähelepanelikult tuleks jälgida kõiki asjakohaseid viljakuse, tiinuse, sünnieelse ja -järgse aja parameetreid ning need registreerida. Vähemalt kahe sobiva loomaliigiga tuleb teha spetsiifilised teratogeensusu uuringud.

#### 4.3.7. Metaboliitide toksikoloogia (kui toimeaine on keemiliselt määratud)

Inimestele tekkiva ohu hindamise aluseks peab olema teave jääkide kontsentratsiooni arutamise kohta.

Kavandatava keeluaia arutamise aluseks olevad andmed peavad olema kättesaadavad. Punktis 4.1.3.4 mainitud uuringud tuleb teha katseloomadega.

#### 4.3.8. Muud asjakohased uuringud

Esitada võib täiendavaid eriuuringuid, mis annavad kasulikku lisateavet testitava aine hindamiseks (nt biosaadavus, neurotoksilisus, immuuntoksilisus).

## 5. Monograafia vorm

### 5.1. Söödalisandi määratlus

#### 5.1.1. Kavandatav müüginimetused või -nimetused

#### 5.1.2. Söödalisandi liik selle põhifunktsiooni järgi

#### 5.1.3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis (toimeaine, muud koostisained, lisandid)

#### 5.1.4. Agregaatolek, osakeste suurus

#### 5.1.5. Võimalik spetsiifiline töötus

Kui toimeaine on aktiivsete koostisosade segu, peavad kõik koostisosad olema selgelt määratletavad ning peamisi koostisosi tuleb kirjeldada eraldi ja märkida nende osa segus.

### 5.2. Toimeaine spetsifikatsioon

#### 5.2.1. Keemiliselt määratud ainete puhul: üldnimetus, keemiline nimetus IUPACi nomenklatuuri järgi, muud rahvusvahelised üldnimetused ja lühendid. *Chemical Abstracts Service*'i number (CAS).

Mikroorganismide puhul: nimi ja taksonoomiline määratlus vastavalt rahvusvahelisele nomenklatuuri eeskirjale.

Kasutada võib ka teisi rahvusvaheliselt tunnustatud klassifitseerimise käsiraamatuid.

Ensüümpreparaatide puhul: nimetus vastavalt Rahvusvahelise Biokeemia Liidu kirjeldatud peamisele ensümaatilisele aktiivsusele, EINECSi ja CASi number.

#### 5.2.2. Empiiriline ja struktuurivalem, molekulmass. Kui toimeaine on käärimissaadus, märkida peamiste koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.

Mikroorganismide puhul: rahvusvahelise deponeerimisasutusena tunnustatud kultuuride kogu nimi ja koht (võimaluse korral Euroopa Ühenduses), kus tüve säilitatakse, registreerimisnumber, geneetiline modifikatsioon ja identifitseerimiseks vajalikud tunnused.

Ensüümpreparaatide puhul: bioloogiline päritolu (mikroobse päritolu puhul: rahvusvahelise deponeerimisasutusena tunnustatud kultuuride kogu nimi ja koht (võimaluse korral Euroopa Ühenduses), kus tüve säilitatakse, registreerimisnumber, geneetiline modifikatsioon ja identifitseerimiseks vajalikud tunnused, kaasa arvatud geneetilised andmed), vastava keemiliselt puhta substraadi saamise viis ja muud füüsikalised ja keemilised omadused.

#### 5.2.3. Puhtusaste

Prügilisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Mikroorganismide puhul: kasvatatud tüvede püsivus ja puhtus.

Ensüümpreparaatide puhul:

1) puhtus; selleks kontrollitakse saastavate mikroorganismide ja raskmetallide sisaldust ning demonstreeritakse sobiva meetodi abil algorganismist saadud toksiinide (nt mükotoksiinide) puudumist;



2) antimikroobse toime puudumine sööda kontsentratsiooni tasemel, määratuna sobiva meetodi abil;  
3) mitte-ensümaatiliste osade koostis (eelkõige tahkete orgaaniliste ainete üldkogus TOS).

#### 5.2.4. Põhiomadused

Keemiliselt määratud ainete puhul: elektrostaatilised omadused, sulamistemperatuur, keemistemperatuur, lagunemistemperatuur, tihedus, aururõhk, lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites, massi- ja neeldumisspekter ning muud asjakohased füüsikalised omadused.

Mikroorganismide puhul: identifitseerimiseks ja kavandatavaks kasutamiseks vajalikud tunnused (nt vegetatiivne vorm või eosvorm, CFU arv grammi kohta).

Ensüümpreparaatide puhul: optimaalsed pH-tasemed, temperatuurid ja muud asjakohased omadused.

#### 5.3. Söödalisandi füüsikalised-keemilised, tehnoloogilised ja bioloogilised omadused

5.3.1. Püsivus (mikroorganismide puhul: bioloogilise aktiivsuse kadumine, nt elujõulisus) kokkupuutel selliste keskkonnatingimustega nagu valgus, temperatuur, pH, niiskus ja hapnik. Säilivusaeg.

5.3.2. Püsivus (mikroorganismide puhul: bioloogilise aktiivsuse kadumine, nt elujõulisus) eelsegude ja söötade valmistamise ajal, eelkõige kokkupuutel kuumuse, rõhu ja niiskusega. Võimalikud lagunemissaadused.

5.3.3. Püsivus (mikroorganismide puhul: bioloogilise aktiivsuse kadumine, nt elujõulisus) eelsegude ja sööda ladustamise ajal, kindlaksmääratud tingimustes. Säilivusaeg.

5.3.4. Muud asjakohased füüsikalised-keemilised, tehnoloogilised või bioloogilised omadused nagu eeldus homogeensete segude saamiseks eelsegudes ja söötades, tolmutekitavad omadused ning mikroorganismide või ensüümpreparaatide puhul hinnang vastupidavuse kohta lagunemisel ja bioloogilise aktiivsuse kadumise kohta seedetraktis või *in vitro* simulatsioonimudeliga.

5.3.5. Füüsikalised-keemilised või bioloogilised vastasmõju või kokkusobimatus (nt söötade, teiste heakskiidetud söödalisandite või ravimitega).

#### 5.4. Kontrollimeetodid

5.4.1. Käesoleva jao punktides 5.1.3, 5.2.3, 5.2.4, 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 ja 5.3.4 loetletud kriteeriumide määramiseks kasutatavate meetodite kirjeldus.

5.4.2. Selliste kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete analüüsimeetodite kirjeldus, mida kasutatakse söödalisandi jääkide määramiseks loomsetes toodetes.

5.4.3. Kui kõnealused meetodid on avaldatud, piisab sellest, kui viidatakse kirjandusele ning esitatakse vastavad kordustrükiid.

#### 5.5. Söödalisandi bioloogilised omadused

5.5.1. Koktsidiostaatikumide ja muude ravimite profülaktilise toime üksikasjad (nt haigestumus, ootsüsti sisaldus ja kahjustuste ulatus).

5.5.2. Punktiga 5.1 hõlmamata zootehniliste söödalisandite puhul, sealhulgas vajaduse korral mikroorganismide või ensüümpreparaatide puhul: teave söödalisandi mõju kohta söödaväärindusele, loomade kasvule, loomsete saaduste omadustele ja kogusele, loomade heaolule ja teistele parameetritele, mis mõjuvad positiivselt loomakasvatustoodangule.

5.5.3. Vastunäidustused või hoiatused, sealhulgas bioloogiline sobimatus, ning nende põhjendatuse üksikasjad.

5.6. Kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed üksikasjad võimalike jääkide kohta, mis leiduvad loomsetes saadustes pärast söödalisandi kasutamist kavandatud viisil.

5.7. Muud söödalisandi määratlemiseks sobivad omadused.

**Kantsler Ants NOOT**

Põllumajandusministri 25. jaanuari 2005. a  
määruse nr 8 «Söödalisandi loa taotlus ning uue  
erisöödamaterjali tootmise ja erisöödamaterjali uue  
kasutamise viisi taotlus ning taotluse menetlemise kord»  
lisa 4

### **ERISÖÖDAMATERJALI TOIMIKU VORM**

#### **Üldosa**

Erisöödamaterjali toimikute abil peab olema võimalik hinnata toodet olemasolevate teadmiste alusel ning toimikus esitatud andmed peavad tõendama, et toode vastab selle kasutamise lubamiseks esitatud nõuetele.

Toimikus peab esitama kogu teabe, mis on vajalik mikroorganismi ja söötme koostise kindlakstegemiseks; samuti andmed toote tootmisprotsessi, omaduste, esitlemise, kasutamistingimuste, määramismeetodite ja toiteomaduste kohta. Esitama peab ka teabe, mis võimaldab hinnata, kuidas taluvad toodet sihtliigid ning samuti teabe toote kasutamisest inimesele või keskkonnale tuleneva otsese või kaudse ohu kohta.

Toimik peab sisaldama üksikasjalikke aruandeid, mis esitatakse käesolevas lisas toodud järjestuses ning millega peab kaasas olema kokkuvõte. Nõutud uuringute puudumist peab põhjendama. Kui toimikus on viidatud trükistes sisalduvatele andmetele, tuleb sellised trükised toimikule lisada.

## **Sisukord**

**I.** Mikroorganism, sööde ja tootmisprotsess, toote omadused, esitlemine ja kasutamistingimused, määramismeetodid

**II.** Toote toiteomaduste uurimine

**III.** Toote loomasöödas kasutamise bioloogiliste tagajärgede uuringud

**IV.** Muud asjakohased uuringud

### **I. MIKROORGANISM, SÖÖDE JA TOOTMISPROTSESS, TOOTE OMADUSED, ESITLEMINE JA KASUTAMISTINGIMUSED, MÄÄRAMISMEETODID**

#### **1. Mikroorganism**

1.1. Klassifikatsioon, päritolu, morfoloogia, bioloogilised omadused, geneetiline manipulatsioon.

1.2. Ohutus, ellujäämisvõimalused väljaspool kääratajat ja võimalikud mõjud keskkonnale.

1.3. Kasvatatud tüvede püsivus ja puhtus. Kõnealuste kriteeriumide kontrollimiseks kasutatavad meetodid.

#### **2. Sööde ja tootmisprotsess**

2.1. Substraadi koostis, lisaained jms.

2.2. Tootmis-, kuivatamis- ja puhastamisprotsess. Mikroobide surmamine. Kultuuri koostise püsivuse kontrollimise meetodid ja keemilise, füüsikalise ja bioloogilise saastumise avastamine tootmise ajal.

2.3. Kasutamiseks ettevalmistamise tehniline protsess.

#### **3. Toote omadused**

3.1. Füüsikalised ning füüsikalise-keemilised omadused: makro- ja mikromorfoloogia, osakese suurus, tihedus, erikaal, hügrooskoopsus, lahustuvus, elektrostaatilised omadused jms.

3.2. Keemiline koostis ja keemilised omadused.

3.2.1. Niiskuse-, toorvalgu-, toorrasva-, toortselluloosi-, toortuha- ja süsivesikutesisaldus. Kõnealuste koostisosade sisalduse lubatud kõikumine.

3.2.2. Üldammooniumi, amiidide, nitraatide ja nitritite, nukleiinhapete ning valkude sisaldus. Üld- ja vabade aminohapete ning puriin- ja pürimidiinialuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.

3.2.3. Üldlipiidide kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis: rasvhapped, seebistumatud ained, lipiidides lahustuvad pigmendid, fosfolipiidid.

3.2.4. Süsivesikute fraktsiooni koostis.

3.2.5. Anorgaaniliste koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.

3.2.6. Vitamiinide kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis.

3.2.7. Muude koostisosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis: söödalisandid, substraadi ja lahustite jäägid, muud võimalikud substraadi ainevahetuse, söötme või tootmisprotsessi kahjulikud jäägid.

3.3. Toote mikrobioloogiline saastumine.

3.4. Toote toime ja stabiilsus algolekus ja ladustamise ajal segatuna tavaliselt kasutatavate söötadega.

#### **4. Esitus ja kasutamistingimused**

4.1. Toote turustamiseks kavandatavad nimed.

4.2. Kavandatavad toote turustamisviisid.

4.3. Toote kavandatav kasutus loomasöödas. Kavandatavad kontsentratsioonid täissöötades ja kavandatavad kogused asjaomase loomaliigi igapäevastes söödakogustes.

#### **5. Määramismeetodid**

Kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed meetodid toote määramiseks täis- ja täiendsöötades. Selliste meetodite kirjeldusele tuleb lisada teave, mis käsitleb spetsiifilisust, tundlikkust, avastamispiire, vea ülemmäärasid ja teiste ainete võimalikku mõju. Kätesaadavad peaksid olema erinevate kavandatud kontsentratsioonidega tootenäidised.

## II. TOOTE TOITEOMADUSTE UURIMINE

### 1. Valgu väärtuse hindamine

- 1.1. Keemilised, biokeemilised ja mikrobioloogilised uuringud.
- 1.2. Uuringud katseloomadega, võrrelduna võrdlusvalkudega.

### 2. Sihtliikide uuringud

Järgnevad uuringud tuleb teha iga sihtliigiga ning tulemusi võrrelda kontrollgrupiga, kes samades toitumistingimustes saavad tavapäraselt kasutatavat sööta, mis sisaldab samaväärses koguses valgulist lämmastikku (mäletsejaliste puhul üldlämmastikku).

- 2.1. Päevastes söödakogustes sisalduv toote valgu väärtus ja energia lisaväärtus kavandatavate kasutustingimuste puhul eri füsioloogilistes etappides (nt kasvuperiood, tiinus, munemine).
- 2.2. Toote mõju kasvule, söödaväärindusele, haigestumusele ja suremusele kavandatavate kasutustingimuste puhul.
- 2.3. Toote optimaalne kogus toiduratsioonis toitumuslikust seisukohast.
- 2.4. Toote mõju loomse päritoluga toiduainete tehnoloogilistele, organoleptilistele ja muudele omadustele kavandatavate kasutustingimuste puhul.

### 3. Katsetingimused katseloomade uurimisel

Esitada tuleb tehtud katsete üksikasjalik kirjeldus ja järgmised andmed:

- 3.1. Loomade liik, tõug, vanus ja sugu ning kindlakstegemise kord.
- 3.2. Katse- ja kontrollrühmade arv; loomade arv igas rühmas (arv peaks olema piisavalt suur sobivate statistiliste parameetritega tehtava statistilise analüüsi jaoks).
- 3.3. Toote sisaldus, toiduratsiooni kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning ratsiooni analüüs.
- 3.4. Iga katse tegemise koht, füsioloogiline seisund ja veterinaarnõuded, samuti pidamistingimused (kajastatakse tegelikult kasutatavaid tingimusi).
- 3.5. Katsete täpne kestus ja tehtud analüüside kuupäevad.
- 3.6. Katsete ajal ilmnunud kahjulikud mõjud ja nende ilmnemise aeg.

## III. TOOTE LOOMASÖÖDAS KASUTAMISE BIOLOOGILISTE TAGAJÄRGEDE UURINGUD

### 1. Sihtliikide uuringud

Järgnevad uuringud peab tegema iga sihtliigiga ning tulemusi võrdlema kontrollgrupiga, kes samades toitumistingimustes saavad tavapäraselt kasutatavat sööta, mis sisaldab samaväärses koguses valgulist lämmastikku (mäletsejaliste puhul üldlämmastikku):

- 1.1. Toote maksimaalne sisaldus päevases toiduratsioonis, mille puhul ei ilmne kahjulikke mõjusid.
- 1.2. Vajaduse korral toote võimalik mõju viljakusele ja paljunemisele.
- 1.3. Toote manustamise mõju seedetrakti mikrofloorale ja patogeeniasustusele kavandatavate kasutustingimuste puhul.
- 1.4. Loomse päritoluga toiduainetes leiduvate toote võimalike jääkide (substraat, sööde, lahustid, saasteained) uurimine kavandatavate kasutustingimuste puhul.
- 1.5. Väljaheidetes leiduvate toote võimalike jääkide (substraat, sööde, lahustid, saasteained) uurimine kavandatavate kasutustingimuste puhul.

### 2. Katseloomade uuringud

- 2.1. Ainevahetus

Toote kulgemine loomas: absorptsioon, akumulatsioon, biotransformatsioon ja väljutamine.

## 2.2. Mutageensus

Võimaliku saasteainetest (eelkõige mükotoksiinidest ja bakteritest) või tootejääkidest (substraadist, söötmetest, lahustitest) tuleneva mutageensusu uurimine, sealhulgas *in vitro* lausteimimine metaboolsete aktiveerimissüsteemide abil.

## 2.3. Toksikoloogilised uuringud

Uuringud tuleb teha võrdluses kontrollgrupiga, kes samades toitumistingimustes saavad tavapäraselt kasutatavat sööta, mis sisaldab samaväärses koguses valgulist lämmastikku. Uurima peab toksilisi mõjusid, et selgitada nende põhjust ja põhimoiteid ning teha kindlaks, et mõjud ei tulene toitumusliku tasakaalu puudumisest või toote üledoseerimisest toidus.

2.3.1. Subkrooniline mürgisus (vähemalt 90 päeva): uuringud tuleb läbi viia kahe loomaliigiga, kellest üks on näriline. Toode tuleb päevase söödakogusega anda vähemalt kahes sisalduses. Sisaldused tuleb valida nii, et võimaluse korral saaks määrata toksilist taset, mille puhul mõju puudub, ning taset, mille puhul ilmneb teatav kahjulik mõju. Loomarühmades peab olema piisav arv kummastki soost isendeid. Alati peab olema ka kontrollrühm. Uuringud tuleb läbi viia väikese hulga katserühma loomadega (rühm on põhirühmast eraldi ja sõltumatu) sobivate ajavahemike järel kogu katse vältel ning elusolevate loomadega katse lõpul. Sobivate ajavahemike järel tuleb registreerida kõik asjakohased bioloogilised andmed, eelkõige kasvu kiirus, sööda omastamine, hematoloogia, uriinianalüüsid, biokeemilised parameetrid, suremus, organite kaal ning põhiorganite ja -kudede kogu patoloogia ning histopatoloogia. Tulemused tuleb esitada üksikasjalikult ning võimaluse korral tuleb lisada statistiline hinnang.

2.3.2. Krooniline mürgisus: uuringud tuleb läbi viia kahe loomaliigiga, kellest üks on näriline. Toode tuleb päevase söödakogusega anda vähemalt kahes sisalduses. Katsed peavad kestma vähemalt kaks aastat rottide puhul ja 80 nädalat hiirte puhul. Loomarühmades peab olema piisav arv kummastki soost isendeid. Alati peab olema ka kontrollrühm.

2.3.3. Kantserogeensus: hindamisel tuleb eelkõige tähele panna kasvajate tekkimise aega, nende histoloogilist tüüpi ja esinemissagedust. Mis tahes mõju kasvajate või haiguste esinemissagedusele või kulule tuleb hinnata võrdluses kontrollrühmaga vastavalt punktile 2.3. Tulemused tuleb esitada üksikasjalikult ning võimaluse korral tuleb lisada statistiline hinnang.

## 2.4. Muud uuringud

Sigimist käsitlevad uuringud peavad hõlmama vähemalt kahte järjestikust põlvkonda ning uuringuid võib kombineerida embrüotoksilisuse, sealhulgas teratogeensusu uuringutega. Tähelepanu tuleb pöörata viljakusele, sigivusele ja pesakondade sünnijärgse arengu jälgimisele. Võib kasutada mõnda teist meetodit, mis on teaduslikult põhjendatud ning millega saadakse mõõdetavad tulemused (nt edasikanduva mürgisuse uuringud).

## 2.5. Katsetingimused katseloomade uurimisel

Esitada tuleb tehtud katsete üksikasjalik kirjeldus ja järgmised andmed:

2.5.1. Loomade liik, tõug, liin ja sugu.

2.5.2. Katse- ja kontrollrühmade arv, loomade arv igas rühmas (arv peaks olema piisavalt suur sobivate statistiliste parameetritega tehtava statistilise analüüsi jaoks).

2.5.3. Toote sisaldus, toiduratsiooni kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning ratsiooni analüüs.

2.5.4. Üldised pidamistingimused katseperioodil.

2.5.5. Katsete täpne kestus ja tehtud uuringute kuupäevad.

2.5.6. Erinevate katserühmade suremus ja surmade aeg.

2.5.7. Katsete ajal ilmnenu kliinilised haigusnähud ja patoloogilised muutused ning nende ilmnemise aeg.

## 3. Keskkonnuuringud

Sihtliigi väljaheidetes leiduvate võimalike tootejääkide (substraat, sööde, lahustid, saasteained) laadist sõltuvalt võib nõuda andmeid kõnealuste jääkide kulgemise kohta sõnnikus, pinnases ja vees, samuti nende mõju kohta pinnase bioloogiale, taime kasvule ja veeorganismidele.

## IV. MUUD ASJAKOHASED UURINGUD

Sõltuvalt toote laadist ja kasutustingimustest võib nõuda andmeid allergilise toime kohta ning nahka ja silma, hingamisteede või seedetrakti limaskesti ärritava toime kohta, et hinnata ning vältida võimalikke ohte toote käitlemisel.

**Kantsler Ants NOOT**

