



**ОБНОВЕНО РЪКОВОДСТВО
ЗА ОЦЕНКА НА БЕЗОПАСНОСТ НА ФУРАЖНИ ДОБАВКИ
ЗА ЦЕЛЕВИ ЖИВОТНИ**

РЕЗЮМЕ

Това ръководство е предназначено да подпомогне заявителите при изготвяне и представяне на данни към заявлението за разрешаване на добавки, предназначени за употреба при хранене на животни (приложеното към него досие), предвидено в чл. 7, ал. 6 към Регламент (ЕО) № 1831/2003. Ръководството обхваща оценката за безопасност на фуражни добавки за целеви животни¹.

От 06 април до 31 май 2017 г., Европейският орган по безопасност на храните (ЕОБХ) проведе обществена консултация с цел да получи информация от научната общност и всички заинтересовани страни относно **проект на насоки за оценка на безопасността на фуражните добавки за целеви животни.**

Центърът за оценка на риска по хранителната верига (ЦОРХВ) своевременно съобщи на заинтересованите страни за допитването през март, 2017 г. В резултат на обществената консултация са били подадени общо 135 коментара от единадесет заинтересовани страни. Съотносимите коментари са били разгледани, преценени и включени в новото ръководство.

Законодателно, материята е уредена чрез Регламент (ЕО) № 429/2008², в който детайлно са разработени правилата за прилагане на Регламент (ЕО) № 1831/2003.

Задание от Европейската комисия (ЕК), изготвено във връзка с установената необходимост от преразглеждане на досега действащото ръководство:

Във връзка с искане от ЕК за актуализиране на насоките, ЕОБХ е поискал от FEEDAP³ да:

¹ Панелът FEEDAP изготви актуализирана версия на насоките за оценка на безопасността на фуражни добавки за целеви видове животни. Ръководството е било обсъдено и прието на пленарно заседание на FEEDAP, състояло се на 26 септември 2017 г. Публикувано му е станало факт на 17 октомври, 2017.

² Commission Regulation (EC) No 429/2008 of 25 April 2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives. OJ L 133, 22.5.2008, p. 1.

³ FEEDAP: <https://www.efsa.europa.eu/en/panels/feedap>

1. определи частите от действащите към момента насоки, които трябва да бъдат обновени, на базата на напредъка в науката и натрупания опит при оценка на фуражни добавки;

2. актуализира насоките, които се нуждаят от преразглеждане; да идентифицира дейностите, които може да бъдат определени като приоритетни, като при това се съобрази с наличните ресурси за осъществяването им;

3. вземе предвид, доколко промените засягат чувствителни теми от ръководството, да прецени кои от тях е уместно да бъдат преразгледани, да обмисли организационните мерки, които преразглеждането изисква (да оцени дали те са значителни или не), да обмисли инициативи, като подготвителни информационни сесии или обществени консултации по проекта на ръководство.

4. съотносимите към общественото допитване коментари, получени в двете стъпки, да бъдат разгледани внимателно и да намерят място в окончателната версия на ревизирания документ.

ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

Ръководството е част от серия документи, изготвени на основание чл. 7, ал. 6 от Регламент (ЕО) 1831/2003 във връзка със задължителните изисквания за представяне на досие на предлаганите за разрешаване фуражни добавки (ФД). Документът дава възможност, заявителят да обоснове случаите, в които определени изисквани данни са пропуснати в представянето досие, както и да обоснове причините, поради които е допуснал конкретни отклонения от изискванията за изготвянето му. Тези възможности не бяха предвидени в предходната редакция на документа.

ИЗИСКВАНИ ДАННИ ПРИ ПОДАВАНЕ НА ЗАЯВЛЕНИЕ ЗА РАЗРЕШАВАНЕ НА ФД

Когато проучванията се извършват върху животни, се съблюдават правилата за **хуманно отношение, залегнали в Директива 63/2010/ЕС**. Такива проучвания не следва да бъдат повтаряни, при условие че са били проведени⁴. Насърчава се прилагането на усъвършенствани методи или заместването им с такива, за които е необходим по-малък брой експериментални животни. При избор на метод, той следва да бъде поне толкова надежден, колкото методът, който замества.

⁴ Without prejudice to Article 20 of Regulation (EC) No 1831/2003.

Добавки, чиято безопасност за целеви животни може да бъде предположена – добавки, за които не се изискват допълнителни проучвания:

1. Фуражни добавки – когато добавка няма да е налична при хранене на целеви животни (липсва експозиция на конкретната активна субстанция или подобни на нея, включително и замърсители). Представят се само аналитични данни, които да доказват този факт;

2. Силажни добавки: когато активната субстанция/и и/или агент/и е естествен компонент на силажа и добавката не повишава съществено концентрацията му, в сравнение със силаж, без вложена добавка;

3. Микроорганизми: чиято оценка за безопасност удовлетворява подхода *QPS*⁵ (ЕОБХ, 2007; *ЕОБХ BIOHAZ Panel*, 2017) или когато тяхната биология е добре изучена, което позволява патогенни/токсогенни щамове да бъдат изключени чрез директно тестване, при условие че нито една от останалите прибавени към добавката компоненти, не поражда опасения по отношение на безопасността;

4. Разрешени нутритивни фуражни добавки: когато са оценени и разрешени при спазване на разпоредбите на Регламент (ЕО) №1831/2003;

5. Неразрешавани досега нутритивни фуражни добавки: когато активната субстанция е достатъчно пречистена или когато добавката се произвежда чрез ферментация при употреба на продуциращ организъм, който: удовлетворява изискването за *QPS* при оценяване за безопасност или се касае за *GMM* (генетично модифициран микроорганизъм), при който реципиентният щам е оценен от *ЕОБХ* като такъв, който удовлетворява *QPS* при оценяване за безопасност и молекулната/генетичната му характеристика не поражда опасение за безопасността. За други фуражни добавки, безопасността за целеви животни може да бъде оценена чрез позоваване на литературни данни от проучвания върху такива животни, на налични или нови данни за токсичност от проучвания с повтарящи се дози (при лабораторни животни) или изследвания за поносимост при целевите животни.

РАЗШИРЕНО ЛИТЕРАТУРНО ПРОУЧВАНЕ

Когато се прилага този подход, събраната обширна информация трябва да се отнася за безопасността на конкретната фуражна добавка, според предложените условия за употреба. Анализът на данните трябва да се отнася за активната/ите субстанция/агентът/ите или поне да позволява заключения за предлаганата за разрешаване добавка; за

⁵ *QPS*: „квалифицирана презумпция за безопасност“

добавки, получени чрез процес на ферментация, се включва и продуциращият щам. Когато добавката е смес от няколко компонента, литературното проучване трябва да покрива всеки от тях. За предпочитане е, концентрацията на активната/ите субстанция/и или агента, по литературни данни, да надхвърля или поне да е равна на предлаганата. Целевите животни да са същите, както в литературата или да са съпоставими с тези от заявлението. Количествата и честотата на прилагане, продължителността и измерените зоотехнически и клинични резултати, да позволяват заключение за отсъствие на нежелани ефекти. Литературата трябва да съдържа всички налични токсикологични резултати, включително и данни за генотоксичност.

Трябва да се събира съответстваща и структурирана информация, да бъдат посочени причините, поради които е подбрана именно тази литература; да се състави подробна библиография – от сухоземни животни или аквакултури, медицинска/ветеринарномедицинска; да бъде съставен списък с препратки към списания, статии (пълен текст), уеб-сайтове, конференции, организации⁶.

Разширеното литературно проучване трябва да покрива поне последните 20 години и препратките да са представени в *in. RIS*-формат. Да са представени и хартиени копия на цитираните литературни източници, за предоставените материали, да са спазени условията, утвърдени от притежателя на авторските права върху публикациите или информацията.

Заявителят е напълно отговорен за спазването на посочените изисквания.

Когато безопасността за един вид/категория животни е извлечена от литературни източници и е екстраполирана към други видове/категории животни, важат принципите, посочени в **Раздел 5.7** от ръководството.

ДАННИ ЗА ТОКСИЧНОСТ

(от проучвания с повтарящи се дози при лабораторни животни)

За всички добавки, с изключение на жизнеспособни микроорганизми, данните за безопасност при целеви животни се вземат от токсикологични проучвания при лабораторни животни след прилагане на добавката през устата. Тези данни биха позволили определяне на най-ниска доза, при която не се наблюдават нежелани ефекти

⁶ Препоръки при търсене на литература: [‘Technical manual for performing electronic literature searches in food and feed safety’](#); Приложение D към [‘Tools for critically appraising different study designs, systematic review and literature searches’](#) – за оценяване на качеството на търсене.

(*NOAEL*) или „бенчмарк доза“ (*BMDL*). В идеалния случай, трябва да се следват последните методики на Организация за икономическо сътрудничество и развитие (*OECD*) или методики, които са били в действие към датата на извършване на проучването. Дневна безопасна доза при целеви животни (*mg/kg* телесна маса – *NOAEL* или *BMDL*, се извлича чрез **фактор на несигурност 100**, с цел да се намали вътре- и междувидовата вариабилност)⁷. Максималните безопасни концентрации в пълноценен фураж се получава по формула:

Максимална безопасна концентрация = $(NOAEL/100)/FI$ x 1000 x 0.88 ,

където с *FI* е обозначен приемът на фураж.

Стойностите, получени чрез тази формула са по подразбиране и са посочени в Таблица 1 от ръководството. Данните се отнасят за прием на фураж при различни видове и категории животни, на база сухо вещество във фураж.

Забележка: подробностите по начина и условията при които се извършва определянето на стойностите по подразбиране, са посочени в т. 4 от ръководството.

За животни, които не са посочени в таблицата, заявителят посочва прогнозни стойности. За течни добавки, безопасна концентрация може да бъде определена съгласно Раздел 2.5.1 от ръководството. Когато липсват специфични токсикологични данни за конкретната субстанция, се ползва стойността, известна като „критичен токсикологичен праг“ (*thresholds of toxicological concern - TTC*)⁵, който се прилага при овкусители (те от своя страна може да бъдат причислени към структурните класове по *Cramer*)⁸.

ПОНОСИМОСТ ПРИ ЦЕЛЕВИ ЖИВОТНИ⁹

Когато безопасността за животните, за които е предназначена добавката, не може да бъде определена, както е посочено по-горе, се изисква провеждане на опити върху тези целеви животни/категории. Видът на проучванията в този случай са посочени в Раздел 5.7 от ръководството. Целта на тези проучвания е постигане на ограничено оценяване на токсичност при краткотрайна експозиция и определяне на безопасни граници при употреба. За препоръчване е, комбиниране на тестове за поносимост с опити за ефикасност, винаги когато това е възможно. Изпълнението на това условие позволява

⁷ Факторът за несигурност може да бъде коригиран, така че да се вземат предвид особени метаболитни особености, природата и качеството на токсикологичните проучвания, и т.н.

⁸ Определянето на класа по *Cramer* се извършва с помощта на инструменти *OECD* ⁶ или друг търговски софтуер. "Максимално допустимите концентрации на фуражи" се получават от праговете според подхода *TTC* и се основават на стойностите по подразбиране за прием на фураж, показани в Таблица 1. Веществата в клас *Cramer* I ще доведат до максимално допустима концентрация в пълноценен фураж (*mg / kg* фураж) между 0.3 и 1.5, за *Cramer* клас II между 0.1 и 0.5 и за *Cramer* клас III между 0.02 и 0.08.

⁹ Подробностите по елементите на теста и статистическата обработка, представяне, може да бъдат намерени от т. 5.1 до т. 5.8, вкл.

включването на всички експериментални групи в последващ статистически анализ. Проучванията се документират при спазване на изискванията, посочени в Директива 2004/10/ЕС¹⁰.

Целта на проучванията за поносимост е да се постигне оценка на краткосрочна токсичност и граница на токсичност⁷ за целеви животни.

Резултатите се представят в документ според подходящи за целта стандарти при спазване на изискванията за хуманно отношение към животните и на *GLP* – добра лабораторна практика¹¹. Опитите трябва да са проведени от квалифицирано лице. Когато проучванията са проведени в трета държава, те трябва да отговарят на същите стандарти за качество.

Подробности по проучванията за поносимост са посочени в т. 5.1 – 5.3 от ръководството. Статистическата обработка на данните се извършва съгласно т. 5.4 – 5.4.3 от ръководството.

РЕЗУЛТАТИ

Задължително се прилагат резултати за промени в производителността на целеви животни, както и свързаните с това параметри. Отчита се прием на фураж, първоначална и крайна телесна маса, прираст, отношение фураж/прираст, прием на вода – за тези добавки, когато те се прилагат с водата за пиене на животните. Клиничните наблюдения (извършени от ветеринарен лекар или под негово наблюдение), включително общ здравен статус, поведение, заболяемост и смъртност (включително брак).

Допълнително се отчита:

- **за кокошки носачки:** брой снесени яйца за определено време, маса на яйцата, качество на черупката, съотношение фуража/брой снесени яйца, маса на яйцата / на една кокошка на ден;
- **за кокошки за разплод:** в допълнение към тези, които се изискват за кокошки-носачки, плодовитост, люпимост и жизнеспособност на пилетата;
- **за млекодайни животни:** производство на мляко (също процент масленост, нормализирано мляко), състав на млякото (общо сухо вещество, протеини, мазнини, лактоза и карбамид), брой на соматичните клетки в млякото;

¹⁰ Директива 2004/10/ЕО на Европейския Парламент и на Съвета от 11 февруари 2004 година относно хармонизиране на законите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с прилагането на принципите на добра лабораторна практика и верифицирането на тяхното прилагане при изпитвания на химически вещества (кодифицирана версия) текст от значение за ЕИП.

¹¹ Директива 2004/10/ЕО

- **за свине майки:** брой родени прасенца, прасета родени живи, маса на прасетата при раждане и при отбиване, брой отбити прасенца, отбити по време на еструса;
- **за риба:** специфичен темп на растеж (за предпочитане коефициент на топлинния растеж (*Jobling, 2003*)).

ХЕМАТОЛОГИЧНИ ДАННИ И КЛИНИЧНА БИОХИМИЯ

За отчитане на резултатите, тези данни се събират в края на проучването. Проби се вземат и в началото на проучването с оглед да се определи отправната точка – за отчитане на разликата. Пробите се вземат от всички експериментални групи, най-добре от всички животни, при телета за угояване, млечни крави, свине, коне, кучета и котки. Когато това не е приложимо от практическа гледна точка, се формират групи животни за пробовземане на произволен принцип, както това е извършено в началото на опита. Тази извадка трябва да представлява най-малко 10% от животните от един бокс, но не по-малко от две животни от бокс.

Подробности по изискваните хематологични данни може да бъдат намерени в т. 5.5.2 от ръководството.

В края на проучването се извършва аутопсия, като се събират данни, посочени изчерпателно в т. 5.5.3 от ръководството.

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ПРОУЧВАНЕ ЗА ПОНОСИМОСТ

Таблица 2 от ръководството показва задължителна минимална продължителност на проучване за поносимост, според вида, възрастта и категорията на животните, включени в опита. Фиксирани са и изисквания за това, какви показатели, отчетени в началото на провеждане на опитите (като за възраст, телесна маса или физиологично състояние), трябва да бъдат посочени.

Критериите, които се следват при избор на възраст и категория животни при съответни експерименти, са посочени изчерпателно в т. 5.6 от ръководството.

ИЗИСКВАНИЯТА ПРИ ПРОУЧВАНЕ ЗА ПОНОСИМОСТ

В т. 5.7 от ръководството са посочени критериите, на които трябва да отговаря проучването за поносимост, когато в заявлението е посочен само един или повече от един целеви вид или различни категории животни. Възможно е някои заявления да касаят всички видове животни. Когато се налага междувидово екстраполиране на данни, следва да се има предвид, че животните за които се отнася екстраполирането, трябва да са подобни във физиологично отношение – Таблица 3 от ръководството. Степента, до която

видовете животни може да се приемат за физиологично подобни, се свързва с гастроинтестиналната система.

Вземат се предвид и подобия в метаболизма. Като цяло, екстраполацията се ограничава до животни, които се отглеждат с едно и също предназначение: за репродукция, за месо, мляко, яйца и пр.

Данни за поносимост при определени видове/категории посочени в първата колона на таблица 3 може да се ползват като данни за безопасност при други физиологично свързани видове/категории, при условие че при вида или категорията животни, използвани за екстраполиране е установена достатъчна граница на безопасност (съотношение между допустимото и максималното ниво за употреба)⁹. В случай че границата на безопасност не е достатъчна, следва да бъдат проведени допълнителни изследвания за поносимост при съответните видове животни, за които се отнася заявлението.

Специфичните изисквания за определени видове и категории животни са посочени изчерпателно в т. 5.7 от ръководството.

ТОКСИКОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Наличните токсикологични проучвания се вземат предвид при оценяване на безопасността при целеви животни.

В зависимост от това, дали химичната структура на добавката предполага прояви на негативни ефекти върху животните, както и поради възникнали съмнения във връзка с резултати от токсикологичните изследвания, може да се наложат изследвания за генотоксичност (например, когато добавката е предназначена за употреба при животни с по-голяма продължителност на живота (като домашни любимци), както и в случай че се касае за репродуктивни животни (като крави, свине майки, кокошки за разплод). Допуска се и позоваване на налични литературни данни, когато те са от надежден източник.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *IN VIVO*

Всякакви известни взаимодействия между предлаганата за разрешаване фуражна добавка и фуражни суровини, други разрешени добавки или лекарствени продукти, следва да бъдат посочени.

За фуражни добавки, които оказват влияние основно чрез свързване (*binders*), като например, глини, има вероятност да свържат жизнено необходими хранителни субстанции, микронутриенти или други добавки. Практически се е стигнало до извод, че не е необходимо да се проверяват всички възможни добавки, които се влагат във фуражи за повлияване от страна на „свързващи“ вещества. Следователно, се прави избор: за

препоръчване е да да бъде измерена смилаемостта на суровия протеин, количеството на цинка, на витамин А или витамин Е, тиамин или пиридоксин, и на един йонофорен кокцидиостатик¹². Такива изследвания трябва да се извършват с най-високата препоръчителна концентрация на добавката и може да бъдат направени в рамките на проучвания за поносимост/ефикасност. За други фуражни добавки, които може да имат отрицателно въздействие върху усвояването на хранителни вещества, също следва да се приложи подобен подход.

МИКРОБИАЛНИ ПРОУЧВАНИЯ

Представяне на данни от проучвания се изискват само когато:

- тестовете за поносимост показват, че може да се очаква нежелан ефект за храносмилателната система; или
- че може да се очаква нежелан ефект върху чревната микрофлора; или
- когато добавката проявява специфична антимикробна активност при предложената концентрация във фуража; или
- когато добавката е йонофорен кокцидиостатик.

Подробно, детайлите за начина на провеждане на проучвания при добавки, които представляват микроорганизми, може да бъдат намерени в Ръководство за охарактеризиране на микроорганизми, употребявани като фуражни добавки или като продуциращи организми на *ЕОБХ*.

Източник: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.EOBX.2017.5021/full>

Изготвил: д-р Марина Загорова

Главен експерт

Дирекция „Оценка на риска по хранителната верига“ - ЦОРХВ

Дата: 17.11.2017 г.

¹² За кокцидиостатици, проверката се извършва във фуражи за домашни птици/зайци.