

I

(Retsakter hvis offentliggørelse er obligatorisk)

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2001/79/EF

af 17. september 2001

om ændring af Rådets direktiv 87/153/EØF om fastlæggelse af retningslinjer for vurdering af tilsætningsstoffer til foderstoffer

(EØS-relevant tekst)

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 70/524/EØF af 23. november 1970 om tilsætningsstoffer til foderstoffer⁽¹⁾, senest ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/46/EF⁽²⁾, særlig artikel 5, og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Rådets direktiv 87/153/EØF af 16. februar 1987 om fastlæggelse af retningslinjer for vurdering af tilsætningsstoffer til foderstoffer⁽³⁾, senest ændret ved direktiv 95/11/EF⁽⁴⁾, bør ændres på baggrund af den videnskabelige og tekniske udvikling.

(2) Det er blevet tydeligt, at den stigende forekomst af antibiotikaresistente bakterier udgør et stort folkesundhedsproblem. Resistens, der skyldes anvendelse af antibiotika som tilsætningsstoffer til foderstoffer, medvirker til det samlede resistensniveau. Retningslinjerne for andre tilsætningsstoffer end mikroorganismer og enzymer bør derfor suppleres, ved at der indføres krav om, at dokumentationen omfatter en vurdering af risikoen for udvælgelse af og/eller overførsel af antibiotikaresistens og for eventuel øget persistens og afgivelse af enteropatogener for at garantere sikkerheden ved at anvende sådanne tilsætningsstoffer. Det bør i den forbindelse fastsættes, hvilke data der er behov for til risikovurderingen, og hvilke metoder der skal benyttes.

(3) Retningslinjerne bør suppleres ved, at der fastsættes kriterier for vurderingen af den risiko for forbrugeren, som kunne opstå ved indtagelse af fødevarer, der indeholder restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter. På grundlag af undersøgelser af restkoncentrationer bør der, hvor det er relevant, fastsættes maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og tilbageholdelsesperioder.

(4) Miljøvirkningerne af tilsætningsstoffer til foderstoffer er betydelige, idet tilsætningsstofferne normalt anvendes over et langt tidsrum, og de nævnte retningslinjer bør derfor suppleres ved, at der fastsættes kriterier for vurdering af risikoen for, at tilsætningsstoffet har negative miljøvirkninger, enten direkte eller som et resultat af virkningerne af omdannelsesprodukter, uanset om det er direkte eller via dyrenes afføring. For at fastslå virkningerne bør der følges en trinvis fremgangsmåde, der er baseret på et første og et andet undersøgelsestrin.

(5) Retningslinjerne bør suppleres med yderligere oplysninger om, hvordan arbejdstagere og brugere kan eksponeres for tilsætningsstoffet. Der bør fremlægges en vurdering af eksponeringen, for at der kan træffes relevante foranstaltninger.

(6) Tilliden til dokumentationens kvalitet og objektivitet ville blive forbedret, hvis den blev suppleret med en kritisk vurdering fra en anerkendt, uafhængig ekspert på det pågældende område. Det bør fastsættes i retningslinjerne, hvilke aspekter der skal vurderes i en sådan redegørelse.

⁽¹⁾ EFT L 270 af 14.12.1970, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 234 af 1.9.2001, s. 55.

⁽³⁾ EFT L 64 af 7.3.1987, s. 19.

⁽⁴⁾ EFT L 106 af 11.5.1995, s. 23.

(7) Erfaringen har vist, at retningslinjerne bør suppleres med mere specifikke kriterier vedrørende afprøvning af effektivitet.

- (8) I artikel 9b, stk. 1, i direktiv 70/524/EØF er det fastsat, at et tilsætningsstof som omhandlet i artikel 2, litra aaa), i det pågældende direktiv første gang tillades for ti år, hvorefter den, der har fået tilladelsen, kan søge om fornyet tilladelse for en yderligere tiårsperiode. Det er nødvendigt at fastsætte retningslinjer for, hvilke oplysninger der skal indgå i en sådan ansøgning om fornyelse og i den ledsagende dokumentation.
- (9) I artikel 9c, stk. 3, i Rådets direktiv 70/524/EØF er det fastsat, at ti år efter, at et stof første gang er blevet tilladt, kan resultaterne af hele eller en del af vurderingen af dataene og oplysningerne i den dokumentation, på grundlag af hvilken den første tilladelse blev givet, anvendes til fordel for en anden ansøger om tilladelse til at markedsføre det pågældende stof. Det er derfor nødvendigt at fastsætte retningslinjer for, hvilke oplysninger der ikke desto mindre skal indgå i en ansøgning og i den ledsagende dokumentation.
- (10) Den videnskabelige og tekniske viden bør tages i betragtning.
- (11) Af hensyn til klarheden bør retningslinjerne opdeles i retningslinjer for andre tilsætningsstoffer end mikroorganismer og enzymer og retningslinjer for mikroorganismer og enzymer.
- (12) Retningslinjerne er blevet udarbejdet på grundlag af rapporten fra Den Videnskabelige Komité for Foderstoffer om revision af retningslinjerne for vurdering af tilsætningsstoffer til foderstoffer af 22. oktober 1999.
- (13) De i dette direktiv fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Foderstofkomité —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Bilaget til direktiv 87/153/EF ændres således:

Teksten i bilaget til nærværende direktiv indsættes efter overskriften.

Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 1. januar 2002. De underretter straks Kommissionen herom.

Disse love og bestemmelser skal ved vedtagelsen indeholde en henvisning til dette direktiv eller skal ved offentliggørelsen ledsages af en sådan henvisning. De nærmere regler for henvisningen fastsættes af medlemsstaterne.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *De Europæiske Fællesskabers Tidende*.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 17. september 2001.

På Kommissionens vegne

David BYRNE

Medlem af Kommissionen

BILAG

DEL I

ANDRE TILSÆTNINGSSTOFFER END MIKROORGANISMER OG ENZYMER

GENERELLE BETRAGTNINGER

Disse retningslinjer er tænkt som en vejledning ved udarbejdelse af dokumentation om stoffer og præparater, som der indgives ansøgning om med henblik på tilladelse til tilsætningsstoffer til foderstoffer eller til ny anvendelse af et godkendt tilsætningsstof. I disse retningslinjer forstås ved »tilsætningsstof« aktive, kemisk specificerede stoffer eller præparater indeholdende aktive stoffer i den form, hvori de iblandes i forblandinger og foderstoffer. Dokumentationen skal gøre det muligt at vurdere tilsætningsstofferne ud fra den aktuelle viden og at sikre, at de er i overensstemmelse med de grundlæggende principper for godkendelse heraf, jf. artikel 3a i direktiv 70/524/EØF.

Hvis dokumentationen vedrører et tilsætningsstof, der indeholder eller består af en genetisk modificeret organisme som omhandlet i artikel 2, stk. 1 og 2, i Rådets direktiv 2001/18/EF⁽¹⁾, skal dokumentationen foruden de oplysninger, der kræves i henhold til disse retningslinjer, omfatte de supplerende oplysninger, der er angivet i artikel 7a, stk. 1, i direktiv 70/524/EØF.

Dokumentationen bør omfatte detaljeret omtale af alle foreliggende undersøgelser i den rækkefølge og med den nummerering, der anbefales i disse retningslinjer. Den bør omfatte referencer til og kopier af alle offentliggjorte videnskabelige data, som har relevans for vurderingen af tilsætningsstoffet. En elektronisk udgave af dokumentationen bør være til rådighed. Undersøgelserne tager sigte på at påvise sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet:

- a) for målarterne på de foreslåede niveauer for iblanding i foderstoffet
- b) for dem, der må forventes at blive eksponeret for tilsætningsstoffet ved indånding eller anden form for kontakt med slimhinder, øjne eller hud i forbindelse med håndtering af selve tilsætningsstoffet eller som opblandet i forblandinger eller foderstoffer
- c) for forbrugere, som indtager fødevarer fremstillet af dyr, der har fået tilsætningsstoffet, og som kunne indeholde restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter; dette sikres generelt ved at fastsætte maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og tilbageholdelsesperioder
- d) for dyr og mennesker som følge af udvælgelse og spredning af gener med antimikrobiel resistens
- e) for miljøet som følge af selve tilsætningsstoffet eller omdannelsesprodukter, uanset om det er direkte og/eller via dyrenes afføring.

I almindelighed forudsættes det, at der foreligger undersøgelser, så tilsætningsstoffets identitet, anvendelsesbetingelser, fysisk-kemiske egenskaber, analysemetoder og effektivitet samt dets opførsel i stofskiftet og restkoncentrationer og fysiologiske og toksikologiske virkninger på målarterne er kendt. Hvis tilsætningsstoffet er beregnet for en dyrekategori, der tilhører en bestemt art, foretages der undersøgelser af effektivitet og restkoncentrationer på denne dyrekategori. De undersøgelser, der kræves for at vurdere risici for menneskers sundhed eller miljøet, vil hovedsagelig afhænge af tilsætningsstoffets art og de omstændigheder, hvorunder det bruges. Der anvendes i den forbindelse ikke faste regler. Om fornødent vil der blive krævet supplerende oplysninger. Hvis data, som er foreskrevet i retningslinjerne, er udeladt fra dokumentationen, skal grunden hertil oplyses. Mutagenicitets-, carcinogenicitets- og reproduktionstoksicitetsundersøgelser kan kun udelades, hvis man på grundlag af den kemiske sammensætning, de praktiske erfaringer eller andet med rimelighed kan udelukke sådanne virkninger.

Undersøgelserne bør gennemføres og fremlægges i overensstemmelse med relevante kvalitetsstandarder (f.eks. principperne for god laboratoriepraksis, jf. Rådets direktiv 87/18/EØF af 18. december 1986 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer⁽²⁾).

⁽¹⁾ EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 29.

Der bør fremlægges ekspertredegørelser om kvalitet, effektivitet og sikkerhed. De pågældende eksperter, som bør have relevante kvalifikationer og være anerkendte eksperter på det pågældende fagområde, bør ikke have været personligt involveret i gennemførelsen af de undersøgelser, dokumentationen omfatter. Redegørelserne skal give en kritisk vurdering af den dokumentation, ansøgeren fremlægger. Et resumé af fakta er ikke tilstrækkeligt.

De fysisk-kemiske, toksikologiske og økotoksikologiske egenskaber bestemmes efter metoderne i Rådets direktiv 67/548/EØF af 27. juni 1967 om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer⁽¹⁾, senest ændret ved Kommissionens direktiv 2000/33/EF⁽²⁾, eller efter ajourførte metoder, der er anerkendt af internationale videnskabelige organer. Hvis der benyttes andre metoder, skal grunden hertil oplyses.

De enkelte dokumentationsdossierer skal indeholde et dækkende resumé, et forslag og evt. en monografi. Dokumentation vedrørende antibiotika, coccidiostatika og andre lægemidler samt vækstfremmende stoffer skal vedlægges en monografi, jf. modellen i afsnit V, således at tilsætningsstoffets identitet og karakteristika kan verificeres, jf. artikel 9n i direktiv 70/524/EØF. For alle tilsætningsstoffer skal der fremlægges et datablad, jf. modellen i afsnit VI.

Undertiden er det ikke nødvendigt at underkaste tilsætningsstoffer, der udelukkende er bestemt til foder til selskabsdyr, et så omfattende program for undersøgelse af kronisk toksicitet, mutagenitet, reproduktionstoksicitet og carcinogenitet som det, der kræves for tilsætningsstoffer til fodring af husdyr, der er beregnet til menneskeføde. Undersøgelse for restkoncentrationer kan undlades for selskabsdyrs vedkommende.

Der skal foretages undersøgelse af tilsætningsstoffets opførsel i stofskiftet hos målarter, der anvendes i fødevareproduktionen, og hos laboratoriearter, der anvendes til afprøvning af toksicitet, for at

- a) sikre, at der foreligger relevante data om toksiciteten af modertilsætningsstoffet og eventuelle metabolitter, der produceres hos målarterne, og som forbrugeren kan udsættes for; i det øjemed er det vigtigt med en sammenligning mellem tilsætningsstoffets opførsel i stofskiftet hos målarterne og hos laboratoriearter, der anvendes til afprøvning af toksicitet
- b) identificere og kvantificere de(n) relevante restmarkør(er), der skal anvendes til fastsættelse af MRL for restmarkøren og tilbageholdelsesperioder for det endelige produkt.

⁽¹⁾ EFT 196 af 16.8.1967, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 136 af 8.6.2000, s. 90.

INDHOLDSFORTEGNELSE

1.	Afsnit I: Resumé af dokumentationen	6
2.	Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — kontrolmetoder	6
2.1.	Tilsætningsstoffets identitet	6
2.2.	De(t) aktive stof(fer)s karakteristika	6
2.3.	Tilsætningsstoffets karakteristika: fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber.	6
2.4.	Tilsætningsstoffets anvendelsesbetingelser	7
2.5.	Kontrolmetoder	7
3.	Afsnit III: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet	8
3.1.	Undersøgelse af virkninger for foderstoffer	8
3.2.	Undersøgelse af virkninger for dyr	8
3.3.	Undersøgelse af de animalske produkters kvalitet	9
3.4.	Undersøgelse af virkningerne for animalsk affald	10
4.	Afsnit IV: Undersøgelser af sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet	10
4.1.	Undersøgelser på målarter	11
4.2.	Undersøgelser på forsøgsdyr	13
4.3.	Vurdering af sikkerheden for forbrugerne	15
4.4.	Vurdering af sikkerheden for arbejdstagerne	17
4.5.	Vurdering af miljørisici	18
5.	Afsnit V: Model til monografi	21
5.1.	Tilsætningsstoffets identitet	21
5.2.	Specifikationer vedrørende det aktive stof	21
5.3.	Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske, teknologiske og biologiske egenskaber	22
5.4.	Kontrolmetoder	22
5.5.	Tilsætningsstoffets biologiske egenskaber	22
5.6.	Nærmere oplysninger om den kvantitative og kvalitative sammensætning af de restkoncentrationer i målvæv, der eventuelt kan forekomme i animalske produkter efter den påtænkte anvendelse af tilsætningsstoffet	22
5.7.	Der bør oplyses om ADI, MRL og tilbageholdelsesperiode, alt efter hvad der er relevant.	22
5.8.	Andre karakteristika, der er relevante for identifikationen af tilsætningsstoffet	23
5.9.	Anvendelsesbetingelser	23
5.10.	Dato	23
6.	Afsnit VI: Model til datablad	23
7.	Afsnit VII: Fornyelse af tilladelse til tilsætningsstoffer, hvis tilladelse er knyttet til en person, der er ansvarlig for markedsføringen heraf	24
8.	Afsnit VIII: Ny ansøger, der bygger på den første tilladelse til tilsætningsstoffer, hvis tilladelse er knyttet til en person, der er ansvarlig for markedsføringen heraf	25

1. Afsnit I: Resumé af dokumentationen

Resuméet skal overholde rækkefølgen i retningslinjerne og omfatte samtlige dele med henvisning til de relevante sider i dokumentationen. Det bør indeholde et forslag, der omfatter alle betingelserne for den tilladelse, der ansøges om.

2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — kontrolmetoder

2.1. Tilsætningsstoffets identitet

2.1.1. Påtænkt handelsnavn (evt. handelsnavne).

2.1.2. Tilsætningsstofftype efter dets hovedvirkning. Om muligt vedlægges dokumentation for virkemåde(r). Evt. anden anvendelse af det aktive stof bør anføres.

2.1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktivt stof, andre bestanddele, urenheder, batchdivergenser). Hvis det aktive stof er en blanding af aktive bestanddele, skal de hver for sig være veldefinerede. Hovedbestanddelene skal beskrives særskilt, og det angives, i hvilket forhold bestanddelene indgår i blandingen.

2.1.4. Fysisk tilstand, partikelstørrelse, partikelform, massefylde, bulkmassefylde; for væsker: viskositet, overfladespænding.

2.1.5. Fremstillingsproces (herunder eventuelle særlige forarbejdningsprocesser).

2.2. De(t) aktive stof(fer)s karakteristika

2.2.1. Generisk navn, kemisk navn ifølge IUPAC-nomenklaturen, andre internationale generiske navne og forkortelser. CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number).

2.2.2. Strukturformel, molekylformel og molekylvægt.

For aktive stoffer, der er gæringsprodukter: mikrobiel oprindelse (navn og sted for kultursamlingen, helst en EF-samling, der er anerkendt som international deponeringsmyndighed, og hvor stammen er deponeret, samt deponeringsnummer, genetisk modifikation og alle morfologiske, fysiologiske, genetiske og molekylære karakteristika, der er relevante for identifikationen). For genetisk modificerede stammer: Der skal fremlægges oplysninger om den genetiske modifikation.

2.2.3. Renhed

Identificering og kvantitativ bestemmelse af forekommende kemiske og mikrobielle urenheder og toksiske stoffer, bekræftelse af fravær af produktionsorganismer.

2.2.4. Relevante egenskaber

Kemisk veldefinerede stoffers fysiske egenskaber: dissociationskonstant (pKa), elektrostatiske egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, K_{ow} og K_{oc} , masse- og absorptionsspektre, NMR-data, mulige isomerer samt andre relevante fysiske egenskaber.

2.2.5. Fremstillings- og oprensningsprocesser, benyttede vækstmedier og, for gæringsprodukter, batchdivergens.

2.3. Tilsætningsstoffets karakteristika: fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber

2.3.1. Stabilitet for de enkelte formler af tilsætningsstoffet under påvirkning af miljøforhold som lys, temperatur, pH, fugtighed, oxygen og pakkemateriale. Tilsætningsstoffets holdbarhed som markedsført.

- 2.3.2. Stabilitet for de enkelte formler af tilsætningsstoffet under tilberedning og opbevaring af forblandinger og foderstoffer, navnlig stabilitet over for forventede proces-/opbevaringsforhold (varme, fugtighed, tryk/forskydning, tid og pakkemateriale). Eventuelle nedbrydningsprodukter. Tilsætningsstoffets holdbarhed.
- 2.3.3. Andre relevante fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber med henblik på at danne og bevare homogene blandinger i forblandinger og foderstoffer, støvmødvirkende og elektrostatiske egenskaber, opløselighed i væsker.
- 2.3.4. Forventede uforeneligheder eller interaktioner med foderstoffer, bærestoffer, andre godkendte tilsætningsstoffer eller lægemidler.
- 2.4. *Tilsætningsstoffets anvendelsesbetingelser*
- 2.4.1. Hvis et tilsætningsstof har betydelige teknologiske såvel som zootekniske virkninger, skal det opfylde kravene til begge anprisninger. Anprisningerne for hvert tilsætningsstof skal identificeres og begrundes.
- 2.4.2. Påtænkt teknologisk anvendelse i foderfremstilling eller i råvarer, hvis det er relevant.
- 2.4.3. Påtænkt anvendelsesmåde i foder (f.eks. dyreart eller -kategori og dyrets aldersgrupper/produktionsled, foderstoftype, tildelingsperiode og kontraindikationer).
- 2.4.4. Påtænkt metode og iblandingsgrad i forblandinger og foderstoffer eller evt. råvarer udtrykt som vægtprocent af tilsætningsstoffet og kemisk veldefinerede stoffer for forblandinger, foderstoffer eller evt. råvarer med påtænkt dosis i det endelige foderstof samt påtænkt indgiftsperiode og evt. tilbageholdelsesperiode.
- 2.4.5. Data fra andre kendte anvendelsesformer for det aktive stof (f.eks. i fødevarer, human- og veterinærlægemidler, landbrug og industri) skal fremlægges.
- 2.4.6. Det påtænkte sikkerhedsdatablad i henhold til Kommissionens direktiv 91/155/EØF⁽¹⁾ om fastsættelse i henhold til artikel 10 i Rådets direktiv 88/379/EØF af de nærmere bestemmelser for en særlig informationsordning vedrørende farlige præparater⁽²⁾, og om fornødent påtænkte foranstaltninger til forebyggelse af erhvervsbetingede risici og metoder til beskyttelse ved fremstilling, håndtering, anvendelse og bortskaffelse.
- 2.5. *Kontrolmetoder*
- 2.5.1. Beskrivelse af de metoder, der er benyttet til at bestemme kriterierne i punkt 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 og 2.3.4.
- 2.5.2. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til rutinekontrol af det aktive stof i forblandinger og foderstoffer. Denne metode skal valideres i en ringtest, der omfatter mindst fire laboratorier, eller den skal valideres internt ifølge internationale harmoniserede retningslinjer for intern validering af analysemetoder⁽³⁾ under hensyntagen til følgende parametre: anvendelsesområde, selektivitet, kalibrering, nøjagtighed, præcision, rækkevidde, påvisningsgrænse, bestemmelsesgrænse, følsomhed, robusthed og praktisk gennemførlighed. Det skal dokumenteres, at disse karakteristika er blevet vurderet (2.5.4).
- 2.5.3. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til bestemmelse af restmarkøren/restmarkørerne⁽⁴⁾ af det aktive stof i málvæv og animalske produkter.

⁽¹⁾ EFT L 76 af 22.3.1991, s. 35.

⁽²⁾ EFT L 187 af 16.7.1988, s. 14.

⁽³⁾ Method Validation — A Laboratory Guide, EURACHEM Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, Det Forenede Kongerige, 1996.

⁽⁴⁾ Ved restmarkør forstås en restkoncentration, der forekommer i en koncentration med et kendt forhold til den takt, hvorved den samlede restkoncentration i málvævet nedbrydes til MRL.

- 2.5.4. Metoderne under 2.5.2 og 2.5.3 bør ledsages af oplysninger om den anvendte prøveudtagningsmetode, genfindingsprocent, specificitet, nøjagtighed, præcision, påvisningsgrænser, bestemmelsesgrænser og valideringsprocedure. Der skal foreligge referencestandarder af det aktive stof og/eller af restmarkøren/restmarkørerne samt oplysninger om de optimale opbevaringsforhold for disse referencestandarder. Ved planlægningen af metoderne skal det tages i betragtning, at deres bestemmelsesgrænser skal ligge under MRL. Der skal endvidere tages hensyn til, hvor egnede de er til rutineanalyse.

3. Afsnit III: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet

3.1. *Undersøgelse af virkninger for foderstoffer*

Disse undersøgelser omfatter teknologiske tilsætningsstoffer som antioksidanter, konserverings- og bindemidler, emulgatorer, stabilisatorer, fortykningsmidler og pH-midler m.m., der skal forbedre eller stabilisere forblandingers og foderstoffers karakteristika, men som ikke har nogen direkte biologiske virkninger for husdyrproduktionen. Alle effekter eller virkninger, som tilsætningsstoffet ifølge anprisningen har, skal dokumenteres ved hjælp af videnskabelige oplysninger.

Dokumentation for tilsætningsstoffets effektivitet gives ud fra passende kriterier ifølge anerkendte, acceptable metoder under de påtænkte anvendelsesbetingelser sammenlignet med relevante kontrolfoderstoffer. Sådanne undersøgelser skal udformes og gennemføres, så der kan foretages en statistisk vurdering.

Der bør foreligge alle oplysninger om de undersøgte aktive stoffer, præparater, forblandinger og foderstoffer, batchreferencenumre, detaljeret behandling og forsøgsbetingelser. For hver undersøgelse beskrives positive og negative virkninger, både teknologiske og biologiske.

3.2. *Undersøgelse af virkninger for dyr*

Undersøgelser af zootekniske tilsætningsstoffer skal gennemføres hos de målarter/dyrekategorier, tilsætningsstoffet er bestemt til, sammenlignet med negative kontrolgrupper (uden antibiotika, vækstfremmer eller andre lægemidler) og om muligt med grupper, der får foderstoffer med EF-godkendte tilsætningsstoffer, hvis effektivitet er kendt, som er anvendte i de anbefalede doser (positiv kontrol).

De anvendte dyr bør være sunde og helst tilhøre en homogen gruppe.

Undersøgelserne skal gøre det muligt at vurdere tilsætningsstoffets effektivitet i overensstemmelse med landbrugspraksis i EU. Der bør om muligt anvendes ens protokoller til alle undersøgelser, så dataene eventuelt kan undersøges for ensartethed og samles (hvis undersøgelserne tilsiger det) til statistisk vurdering.

Der er ikke én bestemt protokol, der anbefales, idet der tillades fleksibilitet, så undersøgelserne kan udformes og gennemføres på grundlag af videnskabeligt baserede valg. Der skal foreligge en begrundelse for udformningen af undersøgelsen, som er i overensstemmelse med anprisningen af tilsætningsstoffets anvendelse, og den skal omfatte betragtninger angående statistisk gyldighed.

3.2.1. For coccidiostatika og andre lægemidler gælder følgende:

Der lægges først og fremmest vægt på at verificere de specifikke virkninger (f.eks. kontrollerede arter og berørt(e) livscyklusfase(r)) og navnlig de profylaktiske egenskaber (f.eks. sygelighed, dødelighed, oocysttal og omfanget af læsioner).

Der bør oplyses om indvirkningen på foderudnyttelsen, tilvækst i levende vægt.

De krævede effektivitetsdata omfatter tre faser af undersøgelser af målartern:

- a) kontrollerede burforsøg (enkeltinfektion og flere infektioner)
- b) kontrollerede undersøgelser af fritgående dyr (simulerede anvendelsesvilkår)
- c) kontrollerede feltforsøg (faktiske anvendelsesvilkår).

Samtidig bør der, når det er relevant, inden for effektivitetsundersøgelserne noteres supplerende oplysninger, som kan danne grundlag for en vurdering af interferens med vækst og foderomsætning (slagtekyllinger, erstatningsægglæggere og kaniner) samt virkninger for æggenes fertilitet og egnethed til udrugning (avlfsjerkræ).

3.2.2. For andre zootekniske tilsætningsstoffer gælder følgende:

Der bør oplyses om virkningerne for foderindtag, vægt, foderudnyttelsen (helst på tørstofbasis), produktkvalitet og udbytte og andre parametre vedrørende dyret, miljøet, producenten eller forbrugeren. Undersøgelserne bør omfatte en angivelse af forholdet mellem dosis og virkning, hvor det er relevant.

3.2.3. Forsøgsbetingelser

Forsøgene bør gennemføres mindst to forskellige steder. De bør indberettes hver for sig med nærmere oplysninger om kontrollen og de enkelte eksperimentelle behandlinger. Forsøgsplanen bør udarbejdes omhyggeligt på følgende måde med hensyn til de generelle deskriptive data:

3.2.3.1. Besætninger eller flok: geografisk placering og størrelse, fodrings- og opdrætsforhold, fodringsmetode; for akvatiske arter: størrelse og antal tanke eller damme på bedriften samt vandkvaliteten.

3.2.3.2. Dyr: arter (akvatiske arter til konsum skal identificeres ved deres almindelige navn fulgt af deres latinske eller linnéske betegnelse i parentes), race, alder, køn, identifikationsprocedure, fysiologisk udvikling og generel sundhedstilstand.

3.2.3.3. Antal forsøgs- og kontrolgrupper samt antal dyr i hver gruppe. Forsøgene skal omfatte så mange dyr, at der kan foretages statistiske analyser. Det bør anføres, hvilke metoder til statistisk evaluering der anvendes. Til påvisning af virkningerne skal der foreligge mindste tre (3) uafhængige, sammenlignelige forsøg på et sandsynlighedsniveau, hvor $p < 0,05$ for hver af de dyrekategorier, anprisningen vedrører. Ved drøvtyggere kan et lavere sandsynlighedsniveau accepteres ($p < 0,10$). Redegørelsen skal omfatte alle dyr eller forsøgsheder, der har været anvendt i forsøgene. Tilfælde, der ikke kan vurderes som følge af manglende eller mistede data, bør medtages i redegørelsen tillige med deres distribution i de klassificerede dyregrupper.

3.2.3.4. Kost: beskrivelse af kostens fremstilling og kvantitative sammensætning for så vidt angår anvendte ingredienser, relevante næringsstoffer (analyserede værdier) og energi. Optegnelser af foderindtag.

3.2.3.5. Koncentration af det aktive stof (og eventuelle stoffer, der måtte være benyttet til sammenligning) i foderstofferne bør påvises ved en kontrolanalyse efter den relevante, anerkendte metode. Batchreference-nummer(-numre).

3.2.3.6. Forsøgsdato og nøjagtig angivelse af forsøgets længde. De datoer, hvor undersøgelserne er foretaget, og deres art.

3.2.3.7. Undersøgelser af dosisbestemmelse: Formålet med sådanne undersøgelser er at forklare, hvordan man begrundet, at en given dosis eller et givet dosisinterval antages at være mest effektiv. Dosisbestemmelse baseres på en kontrol (uden antibiotika, væksthæmmer eller andre lægemidler) og ved mindst tre ikke-nul-værdier hos måldyrene.

3.2.3.8. Tidspunkt og forekomst af eventuelle bivirkninger af behandlinger af individer eller grupper skal anføres i redegørelsen (der gives nærmere oplysninger om det observationsprogram, der er anvendt i undersøgelsen).

3.2.3.9. Alle tilsætningsstoffer, der er undersøgt under vilkår som på en bedrift, skal være videnskabeligt veldokumenterede sikre for brugeren, forbrugeren, dyret og miljøet. Hvis et tilsætningsstof ikke opfylder kravene til forbrugersikkerhed, bør alle undersøgelser, der iværksættes, udformes med henblik på at undgå, at animalske produkter fremstillet af forsøgsdyrene indgår i fødevarekæden.

3.3. *Undersøgelse af de animalske produkters kvalitet*

Animalske produkter bør undersøges for organoleptiske, ernæringsmæssige, hygiejniske og teknologiske kvaliteter, alt efter hvad der er relevant.

3.4. *Undersøgelse af virkningerne for animalsk affald*

Hvis tilsætningsstoffet har til formål at ændre egenskaber ved animalsk affald (f.eks. kvælstof, fosfor, lugt, mængde), skal der gennemføres undersøgelser, hvor disse egenskaber påvises.

4. **Afsnit IV: Undersøgelser af sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet**

De undersøgelser, der er beskrevet i dette afsnit, skal gøre det muligt at vurdere:

- sikkerheden ved at anvende tilsætningsstoffet hos målarterne
- eventuelle risici i forbindelse med udvælgelse af og/eller overførsel af antibiotikaresistens og forøget persistens og afgivelse af enteropatogener
- risici for forbrugeren, som kunne opstå ved indtagelse af levnedsmidler, der indeholder restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter
- risici ved indånding eller anden form for kontakt med slimhinder, øjne eller hud for personer, der kan komme til at håndtere selve tilsætningsstoffet eller opblandet i forblandinger eller foderstoffer
- risici for negative miljøvirkninger, som skyldes selve tilsætningsstoffet eller omdannelsesprodukter, uanset om det er direkte og/eller via dyrenes afføring.

Kendt uforenelighed og/eller interaktion mellem tilsætningsstoffet og veterinærlægemidler og/eller kostkomponenter, der er relevante for den pågældende dyreart, skal tages i betragtning.

Sådanne komplette undersøgelser vil normalt blive krævet for hvert tilsætningsstof, medmindre direktivet indeholder en specifik undtagelse eller lempelse.

En mere begrænset ansøgning vil normalt blive accepteret, hvis det drejer sig om en påtænkt udvidelse af en tilladt anvendelse til at omfatte arter, der med hensyn til fysiologi og stofskifte ligger tæt op ad den art, som tilsætningsstoffet i forvejen er godkendt til. I sådanne begrænsede oplysninger skal det dokumenteres, at stoffet er sikkert for de nye arter, og at der ikke findes afgørende forskelle med hensyn til opførsel i stofskiftet og restkoncentrationer i spiseligt væv. Forslaget til MRL og tilbageholdelsesperiode for arten skal begrundes.

For at der kan foretages en vurdering af risici for forbrugeren og dermed af fastsættelsen af MRL og tilbageholdelsesperiode, skal følgende oplysninger fremlægges:

- det aktive stofs kemiske struktur
- stofskifte hos de(n) påtænkte måltart(er)
- restkoncentrationernes karakter hos disse måltarter
- undersøgelse af restkoncentrationers nedbrydning i væv
- data om det aktive stofs og dets metabolitters biologiske virkninger.

Det kan også være nyttigt med viden om restkoncentrationers biotilgængelighed (såvel ubundne som bundne), bl.a. når der produceres mange metabolitter og der ikke er påvist restmarkører (jf. punkt 4.1.3.3).

Det er endvidere nødvendigt at have kendskab til sammensætningen af samt de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber ved de større, udskilte materialer hidrørende fra tilsætningsstoffet, når der skal træffes bestemmelse om omfanget af de undersøgelser, der kræves for at vurdere risikoen for negative miljøvirkninger eller persistens i miljøet (jf. punkt 4.5).

4.1. Undersøgelser på målarter

4.1.1. Toleranceforsøg på målarter/dyrekategorier

Formålet er at bestemme sikkerhedsfaktoren (dvs. margenen mellem den foreslåede maksimumsdosis i foderstoffer og den mængde, der giver uønskede virkninger). En sikkerhedsfaktor på mindst ti anses dog for tilstrækkelig til ikke at kræve yderligere forsøg. Et sådant toleranceforsøg skal helst gennemføres hos målartern/dyrekategorien gennem hele produktionsperioden, skønt en forsøgsperiode på én måned normalt kan accepteres. Det forudsætter, at der mindst er foretaget en vurdering af kliniske tegn og andre parametre for at konstatere virkninger for måldyrets sundhed. Der skal inddrages en negativ kontrolgruppe (uden antibiotika, væksthæmmer eller andre lægemidler). Afhængigt af den toksikologiske profil kan der kræves yderligere parametre. Eventuelle negative virkninger, der påvises under effektivitetsundersøgelserne, bør ligeledes rapporteres under dette afsnit.

Når produktet er bestemt til anvendelse i dyr, som kan anvendes som avlsdyr, bør der gennemføres undersøgelser for at identificere mulig beskadigelse af den generelle forplantningsevne hos hanner og hunner eller skadelige virkninger på afkommet forårsaget af indgift af det undersøgte tilsætningsstof.

4.1.2. Tilsætningsstoffets mikrobiologiske sikkerhed

4.1.2.1. Alle undersøgelser bør gennemføres med den højeste foreslåede dosis.

4.1.2.2. Hvis det aktive stof har antimikrobiel aktivitet ved den koncentration, stoffet anvendes med i foder, skal der foretages bestemmelse af mindste inhiberende koncentration (MIC) i relevante patogener og apatogener, endogene og eksogene bakterier ifølge standardiserede procedurer.

4.1.2.3. Undersøgelser til bestemmelse af tilsætningsstoffets evne til at

- medføre krydsresistens over for relevante antibiotika
- vælge resistente bakteriestammer under feltforsøg hos målarter, og i bekræftende fald undersøgelse af de genetiske mekanismer, der styrer overførsel af resistensgener.

4.1.2.4. Undersøgelser til bestemmelse af tilsætningsstoffets virkninger:

- på en række opportunistiske patogener, som forekommer i fordøjelseskanalen (f.eks. enterobakterier, enterokokker og Clostridia)
- på shedding (afgivning) eller udskillelse af relevante zoonotiske mikroorganismer, f.eks. Salmonella spp., Campylobacter spp.

4.1.2.5. Hvis det aktive stof udviser antimikrobiel virkning, foretages der undersøgelser i praksis for at kontrollere bakteriel resistens over for tilsætningsstoffet.

4.1.3. Undersøgelse af stofskifte og restkoncentrationer

4.1.3.1. Undersøgelserne har til formål at

- kortlægge det aktive stofs metaboliske reaktionsveje som grundlag for den toksikologiske vurdering heraf
- identificere restkoncentrationer og kortlægge deres kinetik i spiseligt væv og produkter (mælk, æg)
- identificere de udskilte stoffer som en forudsætning for at kunne vurdere deres miljøvirkninger.

I visse tilfælde, f.eks. ved tilsætningsstoffer fremkommet ved gæring, kan det være nødvendigt at udvide undersøgelserne til at omfatte andre stoffer, der tilsættes eller fremkommer under gæringen. Denne omstændighed kan eksemplificeres ved en toksicitet, der er signifikant i forhold til tilsætningsstoffets aktive bestanddel(e).

4.1.3.2. Farmakokinetik

Ved planlægning og udformning af undersøgelserne skal der tages hensyn til målpopulationens anatomiske, fysiologiske (alder, type, køn) og miljømæssige kendetegn samt den zootekniske kategori. Hvis det er relevant, inddrages indflydelsen af tarm- og mavefloraen, den enterohepatiske cyklus eller cøkotrofi. Den undersøgte dosering skal være den, der er påtænkt til praktisk anvendelse, og om muligt og relevant flere doser. Det aktive stof (herunder det mærkede stof) skal indgå i foderet, medmindre der er en begrundelse for det modsatte.

Der kræves følgende undersøgelser:

- stofskiftebalance og kinetik i plasma/blod efter indgift af en enkelt dosis med henblik på at vurdere hastighed og omfang af optagelse, distribution og udskillelse (urin, ekskrementer, gæller, galde, udåndingsluft, mælk eller æg)
- identifikation af de vigtigste (>10 %) metabolitter i ekskret; medmindre en mindre vigtig (<10 %) metabolit synes at være toksisk
- distribution af mærkede materialer i væv og produkter efter indgift af en enkelt dosis til dyr, der allerede er i stabil balance, som er opnået med et umærket tilsætningsstof.

De undersøgelser, der er omhandlet i 4.1.3.1 og 4.1.3.2 bør omfatte isotoprøbestof eller alternative relevante metoder.

4.1.3.3. Undersøgelser af restkoncentrationerne

- Identifikation af de restkoncentrationer (moderforbindelse, metabolitter, nedbrydningsprodukter, bundne restkoncentrationer⁽¹⁾), som udgør mere end 10 % af de samlede restkoncentrationer (medmindre en mindre vigtig metabolit synes at være toksisk) i spiseligt væv og produkter (mælk, æg) ved stofskiftebalance, dvs. efter indgift af flere doser af det mærkede stof. Restmarkørens andel af de samlede restkoncentrationer.
- Kinetisk undersøgelse af restkoncentrationer i væv (herunder mælk og æg, hvis det er relevant) under nedbrydningsperioden, når stabil tilstand er opnået, og ved anvendelse af det højeste foreslåede niveau, stofskifteprofil, identifikation af mælvæv⁽²⁾ og af restmarkør.
- Undersøgelse af restmarkørens nedbrydning i mælvævet (herunder mælk og æg, hvis det er relevant) efter tilbageholdelse af tilsætningsstoffet, efter at det er blevet indgivet flere gange i overensstemmelse med de foreslåede brugsbetingelser og i et tilstrækkeligt omfang til, at en stabil tilstand er opnået, med henblik på at fastsætte en tilbageholdelsesperiode på grundlag af den fastsatte MRL.
- Tilbageholdelsesperioden for tilsætningsstoffet må ikke være mindre end den tid, der er nødvendig for, at den restmarkørkoncentration, der bestemmes i mælvævet, falder til under MRL-værdien (konfidensgrænse på 95 %). Tidspunkter med intervaller, som er udvalgt på grundlag af nedbrydningsfasen for det aktive stof og dets metabolitter, og mindst fire dyr pr. tidspunkt afhængigt af dyreart (størrelse, genetisk variation) bør anses for mindstekrav⁽³⁾.

⁽¹⁾ Ved »bundne restkoncentrationer« forstår andelen af restkoncentrationer i væv, som ikke kan udskilles ved fysisk-kemiske eller biologiske midler. De hidrører fra en forbindelsesmetabolits kovalente binding med cellulære makromolekyler.

⁽²⁾ Ved »mælvæv« forstår det spiselige væv, der udvælges til kontrol for samlet restkoncentration i måldyret.

⁽³⁾ Med henblik på fastsættelse af tilbageholdelsesperiode foreslås følgende minimumsantal sunde dyr udtaget til prøve ved hver slagtning eller tidspunkt:

- malkekøer: otte, herunder kreaturer i anden eller efterfølgende laktation (fire højtydende køer i en tidlig laktationsfase og fire lavtydende køer i en sen laktationsfase)
- andre store dyr: fire pr. prøveudtagningstidspunkt
- fjerkræ: seks pr. prøveudtagningstidspunkt
- æglæggere: ti æg pr. tidspunkt
- fisk: ti pr. prøveudtagningstidspunkt.

4.2. *Undersøgelser på forsøgsdyr*

Disse undersøgelser skal udføres med det aktive stof under anvendelse af internationalt anerkendte standardanalysemetoder, jf. OECD's Guidelines for methodological details eller direktiv 67/548/EØF, og i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis (GLP). Det kan være nødvendigt med supplerende undersøgelser af bestemte metabolitter, der er dannet af målartern, hvis sådanne metabolitter ikke i tilstrækkeligt omfang dannes hos laboratorieforsøgsarten. Hvis der foreligger oplysninger om mennesker, kan det ligeledes være nødvendigt at tage disse i betragtning, når det besluttet, hvilke supplerende undersøgelser der skal gennemføres.

4.2.1. Akut toksicitet

Der foretages undersøgelser for akut, oral toksicitet på mindst to pattedyrarter. Den ene laboratorieart kan evt. erstattes af en mållart. Det er ikke nødvendigt at identificere en nøjagtig dødelig dosis 50. Det er normalt tilstrækkeligt med en tilnærmelsesvis bestemmelse af mindste dødelige dosis. For at reducere antal af involverede dyr og deres lidelser anbefales det, at maksimumsdoseringen ikke overstiger 2 000 mg/kg kropsvægt, og at der anvendes alternative metoder (grænseanalyser, fastdosismetode, metode med klassificering af akut toksicitet m.v.).

Risici for arbejdstagere bør vurderes i et antal undersøgelser, hvor produktet anvendes (det aktive stof plus bærestof i den form, det agtes markedsført). Der skal gennemføres undersøgelser af hudirritation, og hvis de giver positive resultater, bør slimhindeirritationen (f.eks. af øjne) vurderes. Potentiale for allergi/hudoverfølsomhed bør ligeledes vurderes. Der bør gennemføres undersøgelser af akut indånding, hvis produktet forventes at danne støv eller tåge, der kan indåndes.

4.2.2. Genotoksiske undersøgelser, herunder mutagenicitet

Til identificering af aktive stoffer, evt. deres metabolitter og nedbrydningsprodukter med mutagene og genotoksiske egenskaber, foretages en udvalgt kombination af mindst tre forskellige mutagenicitetsforsøg. Forsøgsrækken bør normalt omfatte prokaryotiske og eukaryotiske systemundersøgelser, herunder in vitro- og in vivo-systemer til forsøg med pattedyr. Forsøgene bør, hvis det er relevant, gennemføres med og uden metabolisk aktivering af pattedyr.

Der bør gives en begrundelse for valg af forsøgstype med hensyn til, hvor pålideligt de vurderer genotoksiske virkninger på forskellige genetiske mekanismer på gen-, kromosom- og genomniveau. Alt efter undersøgelsesresultatet og under hensyntagen til stoffets almene toksicitetsprofil såvel som til den påtænkte anvendelse af stoffet kan yderligere undersøgelser være tilrådelige. Undersøgelserne skal foretages efter anerkendte og ajourførte, validerede procedurer. Hvis undersøgelser vedrører knoglemarv, skal det i tilfælde af et negativt resultat godtgøres, at cellerne har været eksponeret for det undersøgte stof.

4.2.3. Undersøgelser af subkronisk (90 døgn), oral toksicitet

Undersøgelsen skal strække sig over mindst 90 døgn. Undersøgelser vedrørende tilsætningsstoffer bestemt til anvendelse i dyr, der anvendes i fødevareproduktionen, bør foretages på mindst to dyrearter, hvoraf den ene bør være en ikke-gnaver, som kan være mållarten. For tilsætningsstoffer bestemt til anvendelse i dyr, der ikke er bestemt til konsum, er det tilstrækkeligt at gennemføre undersøgelser på mållarten: Det aktive stof indgives oralt på mindst tre niveauer plus en kontrolgruppe med henblik på at opnå en dosisrespons.

Maksimumsdosis bør normalt afsløre tegn på skadelige virkninger. Ved laveste dosisniveau bør der ikke fremkaldes tegn på toksicitet.

4.2.4. Undersøgelser af kronisk, oral toksicitet (inkl. undersøgelser af carcinogenicitet)

Der skal gennemføres en undersøgelse af kronisk toksicitet, evt. med undersøgelse af carcinogenicitet, på mindst én gnaveart.

Undersøgelse af carcinogenicitet kan evt. udelades, hvis det aktive stof og dets metabolitter:

- uden undtagelse giver negative resultater inden for en række relevante genotoksicitetsforsøg
- ikke ligger strukturelt tæt på kendte kræftfremkaldende stoffer, og
- ikke har nogen virkninger, der tyder på potentiel (præ-)neoplasi i analyser af kronisk toksicitet.

4.2.5. Undersøgelser af toksisk virkning på forplantningsevnen, herunder teratogene virkninger

4.2.5.1. Undersøgelse af toksisk virkning på forplantningsevnen over to generationer

- Der skal gennemføres undersøgelser af forplantningsevnen, som skal strække sig over mindst to filialgenerationer (F1, F2) og kan kombineres med undersøgelse af teratogene virkninger. Det undersøgte stof skal gives til han- og hundyr på passende tidspunkt inden parringen. Indgiften fortsættes indtil afvænnning af F2-generationen.
- Alt relevant vedrørende frugtbarhed, drægtighed, fødsel, moderens adfærd, diegivning, vækst og udvikling af F1-afkom fra undfangelse til kønsmodenhed og udvikling af F2-afkom til afvænnning skal iagttages omhyggeligt og registreres.

4.2.5.2. Undersøgelse af teratogene virkninger

Undersøgelsen af teratogene virkninger omfatter embryotoksicitet. Den skal gennemføres på mindst to dyrearter.

4.2.6. Undersøgelse af stofskifte, distribution og udskillelse

Der skal gennemføres undersøgelser af absorption, distribution i kropsvæsker og væv og udskillelseskana-ler. Der bør gennemføres en stofskifteundersøgelse, der omfatter stofskiftebalancen og identifikation af de vigtigste metabolitter i urin og fæces, hos dyr af begge køn og af samme stammer som dem, der anvendes i de toksikologiske undersøgelser. Der bør indgives en enkelt dosis af det mærkede molekyle (jf. 4.1.3) ved stabil balance, som er opnået med en umærket forbindelse ved en dosis, der svarer til det højeste niveau for påtænkt anvendelse i måldyret.

4.2.7. Restkoncentrationernes biotilgængelighed

Ved vurderingen af risikoen for forbrugerne i forbindelse med visse restkoncentrationer i et animalsk produkt, navnlig bundne restkoncentrationer, kan der tages hensyn til en supplerende sikkerhedsfaktor, der er baseret på bestemmelse af deres biotilgængelighed ved hjælp af relevante forsøgsdyr og anerkendte metoder.

4.2.8. Andre specifikke toksikologiske og farmakologiske undersøgelser

Hvis der er grund til foruroligelse, bør der gennemføres yderligere undersøgelser med henblik på at tilvejebringe supplerende oplysninger, der kan anvendes ved vurderingen af sikkerheden ved det aktive stof og restkoncentrationer heraf.

4.2.9. Bestemmelse af No Observed Effect Level (NOEL)

Alle resultater af ovennævnte undersøgelser bør sammen med alle relevante offentliggjorte data (herunder relevante oplysninger om det aktive stofs virkninger hos mennesker) og eventuelle oplysninger om nært beslægtede kemiske strukturer tages i betragtning, når der fastlægges et NOEL udtrykt som mg/kg kropsvægt pr. dag. Det laveste NOEL bør vælges.

Det NOEL, der anvendes til beregning af ADI, bør dog vælges på grundlag af relevante toksikologiske eller farmakologiske virkninger. For visse tilsætningsstoffers vedkommende, f.eks. antibakterielle stoffer, kan det være bedre at fastsætte ADI på grundlag af virkningerne på menneskets tarmflora. Når der ikke findes internationalt anerkendte og validerede metoder til beskrivelse af tarmflora, kan det være mere relevant at bygge på virkningerne på udvalgte og følsomme bakteriestammer i menneskets tarmflora.

4.3. *Vurdering af sikkerheden for forbrugerne*

4.3.1. Forslag om acceptabel daglig indtagelse (ADI) for tilsætningsstoffet

Der bør foreslås en ADI, når det er relevant.

ADI (udtrykt som mg tilsætningsstof eller tilsætningsstoffrelateret materiale pr. person pr. dag) fremkommer ved at dividere NOEL (No Observed Effect Level) med en passende sikkerhedsfaktor og gange det med en middellegemsvægt på 60 kg. Dette NOEL udtrykt som mg pr. kg legemsvægt pr. dag kan vælges på grundlag af toksikologiske eller farmakologiske resultater. Det kan i visse tilfælde være mere relevant med en ADI, der er baseret på tilsætningsstoffernes mikrobiologiske egenskaber. Valget afhænger af, hvilken egenskab der er mest relevant i forhold til sundhedsfare for forbrugeren.

Den sikkerhedsfaktor, der anvendes til at fastlægge ADI for et givet tilsætningsstof, bør vælges ud fra følgende betragtninger:

- karakteren af de biologiske virkninger, der anvendes til fastlæggelse af NOEL
- disse virkningers relevans for mennesket og virkningernes reversibilitet
- omfang og kvalitet af de data, der anvendes til fastlæggelse af NOEL
- eventuel viden om virkningerne af bestanddele i restkoncentrationer.

Der anvendes normalt en sikkerhedsfaktor på mindst 100 ved beregning af ADI (dvs. en faktor 10, for at der kan være plads til eventuel variation mellem arter, plus en faktor 10, for at der kan være plads til eventuelle forskelle i reaktion hos enkeltindivider). Hvis der foreligger data om det aktive stofs virkninger på mennesker, kan en lavere sikkerhedsfaktor evt. accepteres.

4.3.2. Forslag om maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) for tilsætningsstoffet

Ved beregning af MRL antages det, at indtagelsen af produkter fremstillet af spiseligt væv, mælk og æg er eneste kilde til menneskers potentielle eksponering. Hvis det ikke er tilfældet, skal andre kilder inddrages.

En række af disse stoffer er blevet anvendt som tilsætningsstoffer til foder og anvendt til andre formål. I sådanne tilfælde forventes de beregnede MRL at være ens. Der kan også være tilfælde, hvor der ud fra strengt videnskabelige betragtninger beregnes forskellige MRL for hver anvendelse, hvis administrationsvej, mængde, doseringshyppighed og doseringsvarighed er tilstrækkeligt forskellig fra den, der er relevant for anvendelsen som tilsætningsstof til foderstof, til at det er tegn på, at kinetik og/eller stofskifte kan medføre forskellige restkoncentrationsprofiler. Under sådanne omstændigheder forventes det, at den strengeste MRL anvendes.

For at fastsætte en MRL defineres den kemiske karakter for det stofrelaterede materiale, som påtænkes anvendt til at angive restkoncentrationsniveauerne i væv. Dette materiale betegnes »restmarkør«. Denne restkoncentrationsbestanddel behøver ikke nødvendigvis være den toksikologisk relevante restkoncentration, men den skal vælges som en egnet indikator, som kan repræsentere den samlede restkoncentration. Restmarkørens andel i forhold til de samlede restkoncentrationer med henblik på ADI (dvs. restmarkørens andel i forhold til de samlede radioaktive restkoncentrationer og restmarkørens andel i forhold til de samlede biologisk aktive restkoncentrationer) bør bestemmes på alle tidspunkter under nedbrydningsundersøgelserne. Navnlig bør andelen kendes for det tidspunkt, der bruges som grundlag for MRL. Der skal også foreligge en passende metode til analyse af denne restmarkør for at sikre overensstemmelse med MRL.

Når MRL (udtrykt som g/kg restmarkør pr. kg spiseligt vådt væv eller produkt) fastsættes på grundlag af en ADI, anvendes følgende værdier for menneskers daglige fødevareforbrug:

	Pattedyr	Fjerkræ	Fisk
Muskelvæv	300 g	300 g	300 g (*)
Lever	100 g	100 g	
Nyre	50 g	10 g	
Fedtvæv	50 g (**)	90 g (***)	
+ Mælk	1 500 g		
+ Æg		100 g	

(*) Muskelvæv og hudvæv i naturligt forhold.

(**) For svin: 50 g fedtvæv og hudvæv i naturligt forhold.

(***) Fedtvæv og hudvæv i naturligt forhold.

De enkelte MRL i de forskellige væv bør afspejle restkoncentrationernes nedbrydningskinetik i de pågældende væv hos målarterne. Der skal anvendes en analysemetode med en bestemmelsesgrænse, der ligger under MRL (jf. afsnit II, punkt 2.5.3).

Hvis et stof kan resultere i en restkoncentration i væv og produkt, bør der foreslås en sådan MRL, at den samlede mængde toksikologisk (eller mikrobiologisk) betydende restkoncentration, som indtages⁽¹⁾ dagligt, ligger lavere end ADI (jf. ovenfor).

MRL bør først fastsættes, når andre potentielle kilder til forbrugerens eksponering for restkoncentrationens bestanddele er taget i betragtning og inddraget.

For visse tilsætningsstoffers vedkommende kan der vise sig restkoncentrationer, der ganske vist ligger under MRL i mælk, æg eller kød, men som ikke desto mindre påvirker fødevarekvaliteten i forbindelse med særlige tilvirkningsprocedurer, f.eks. anvendelse af mælk til ostefremstilling. For sådanne tilsætningsstoffers vedkommende kan det være relevant at indføre en »maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer i forbindelse med tilvirkning af fødevarer« som supplement til MRL.

Under visse omstændigheder er der ikke krav om en egentlig MRL:

- Restkoncentrationerne er ikke biotilgængelige, og der er ingen skadelige virkninger på menneskets tarmsystem, herunder mikrofloraen.
- Der sker en total nedbrydning til næringsstoffer eller uskadelige stoffer hos målartern.
- Der er ikke fastsat nogen ADI som følge af lav toksicitet ved dyreforsøg.
- Hvis stoffet udelukkende må anvendes i foder til selskabsdyr.
- Hvis et stof samtidig er godkendt som tilsætningsstof til levnedsmidler⁽²⁾, er der normalt ikke krav om MRL, hvis restmarkøren primært er moderstoffet og det kun udgør en ubetydelig andel af ADI for det pågældende tilsætningsstof til levnedsmidler.

4.3.3. Forslag om tilbageholdelsesperiode for tilsætningsstoffet

Tilbageholdelsesperioden fastsættes på grundlag af MRL. Tilbageholdelsesperioden omfatter den periode, efter at den foreslåede formel af tilsætningsstoffet ikke længere indgives, som er nødvendig for, at restkoncentrationsniveauet kan falde til under MRL (konfidensgrænse på 95 %).

⁽¹⁾ Foreslået beregning: (500 g kød (bestående af 300 g muskelvæv, 100 g lever, 50 g nyre, 50 g fedtvæv) eller 500 g fjerkræ (bestående af 300 g muskelvæv, 100 g lever, 10 g nyre, 90 g fedtvæv) eller 300 g fisk) + 1 500 g mælk + 100 g æg.

⁽²⁾ I overensstemmelse med Rådets direktiv 89/107/EØF af 21. december 1988 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om tilsætningsstoffer, som må anvendes i levnedsmidler (EFT L 40 af 11.2.1989, s. 27).

Med henblik på at fastsætte en tilbageholdelsesperiode kan der udpeges et givet spiseligt væv som surrogat for andre, og det benævnes ofte »målvæv«.

4.4. Vurdering af sikkerheden for arbejdstagerne

Arbejdstagere kan hovedsagelig eksponeres ved indånding eller lokal eksponering i forbindelse med fremstilling, håndtering eller anvendelse af tilsætningsstoffet, f.eks. er arbejdstagere i landbruget potentielt eksponerede, når de håndterer eller iblander tilsætningsstoffet. Der bør tilvejebringes supplerende oplysninger om, hvordan stofferne håndteres. Disse oplysninger bør omfatte en vurdering af risikoen for arbejdstagerne.

Erfaringer fra fremstillingsvirksomheden er ofte en vigtig informationskilde til vurdering af arbejdstagernes risici for eksponering for selve tilsætningsstoffet både ad luftvejen og ved berøring. Særlig problematisk er tilsætningsstoffer, foder behandlet med tilsætningsstoffet og/eller dyreekskret, som er i — eller som kan resultere i — tør pulverform, samt potentielt allergifremkaldende tilsætningsstoffer til foderstoffer.

4.4.1. Toksikologisk risikovurdering af sikkerheden for arbejdstagerne

4.4.1.1. Virkninger på åndedrætssystemet

Der bør tilvejebringes dokumentation for, at niveauerne for luftbåret støv ikke vil udgøre en fare for arbejdstagernes sundhed. Denne dokumentation bør om fornødent omfatte indåndingsundersøgelser af forsøgsdyr, offentliggjorte epidemiologiske data og/eller ansøgerens egne oplysninger fra virksomheden og/eller undersøgelser af irritation og overfølsomhed i åndedrætssystemet.

4.4.1.2. Virkninger på øjne og hud

Der bør fra kendte forhold for mennesker om muligt tilvejebringes direkte dokumentation for fravær af irritation og/eller overfølsomhed. Denne dokumentation bør suppleres med resultater fra validerede dyreforsøg vedrørende irritation af hud og øjne og vedrørende mulig overfølsomhed som følge af anvendelse af det pågældende tilsætningsstof.

4.4.1.3. Systemisk toksicitet

De toksicitetsoplysninger, der tilvejebringes for at overholde sikkerhedskravene (inkl. undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift, mutagenicitet, carcinogenicitet og forplantningsevnen), bør anvendes til at vurdere andre aspekter af arbejdstagernes sikkerhed. I den forbindelse bør man huske, at kontaminering af hud og/eller indånding af tilsætningsstoffer er de mest sandsynlige eksponeringsveje.

4.4.2. Vurdering af eksponering

Der bør tilvejebringes oplysninger om, hvordan tilsætningsstoffet sandsynligvis kan medføre eksponering, uanset hvordan (via indånding, huden, oralt osv.) Disse oplysninger bør omfatte en kvantitativ vurdering, hvor en sådan foreligger, af f.eks. typisk luftbåret koncentration, dermal kontaminering eller indtagelse. Hvis der ikke foreligger kvantitative oplysninger, bør der fremlægges tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en rimelig vurdering af eksponeringen.

4.4.3. Foranstaltninger mod eksponering

På grundlag af oplysningerne for vurderingen af toksicitet og eksponering bør der drages konklusioner om sundhedsrisici for brugerne (systemisk, toksicitet, irritation eller overfølsomhed), når rimelige foranstaltninger mod eksponering bringes i anvendelse. Hvis risikoen er uacceptabel, bør der træffes forsigtighedsforanstaltninger med henblik på at styre eller fjerne eksponering. Foretrukne løsninger er ny produktformel eller ændringer af procedurer for fremstilling, anvendelse og/eller bortskaffelse af tilsætningsstoffet. Personlige værnemidler bør kun betragtes som sidste udvej for at beskytte arbejdstageren mod eventuelle risici, der fortsat er til stede, når kontrolforanstaltningerne er iværksat.

4.5. Vurdering af miljørisici

Det er vigtigt at vurdere miljøvirkningerne af tilsætningsstoffer til foderstoffer, idet tilsætningsstoffer til foderstoffer typisk indgives igennem en lang periode (evt. hele livet), store dyregrupper kan være omfattet, og mange tilsætningsstoffer optages dårligt, og udskilles derfor i vidt omfang intakte. I en række tilfælde kan der dog være begrænset behov for miljøvurdering. Der bør fastsættes stramme regler i disse generelle retningslinjer. For at bestemme miljøvirkningerne af et tilsætningsstof til foderstoffer bør der følges en trinvis fremgangsmåde (jf. afgørelsestræ), hvor de tilsætningsstoffer, som ikke behøver yderligere undersøgelse, kan identificeres klart i trin I. For andre tilsætningsstoffer er det nødvendigt med et undersøgelsestrin mere (trin II A) for at tilvejebringe yderligere oplysninger. På grundlag heraf kan det anses for nødvendigt med yderligere undersøgelser (trin II B). Undersøgelserne bør, når det er relevant, gennemføres i henhold til direktiv 67/548/EØF.

4.5.1. Trin I-vurdering

Formålet med trin I-vurderingen er hovedsagelig på grundlag af oplysninger, der i forvejen er fremskaffet til andre formål, at afgøre, om det er sandsynligt, at et tilsætningsstof eller dets metabolitter har betydelige miljøvirkninger.

Kravet om trin II-vurdering kan fraviges, hvis mindst et af følgende to kriterier er opfyldt:

- a) Den kemiske karakter og de biologiske virkninger af tilsætningsstoffet og anvendelsen heraf indikerer, at virkningerne bliver ubetydeligt små, dvs. hvis tilsætningsstoffet og/eller dets vigtigste metabolit(ter) (over 20 % af de samlede restkoncentrationer i ekskretet) er:
 - fysiologiske/naturlige stoffer (f.eks. vitamin eller mineral), som ikke vil ændre koncentrationen i miljøet, medmindre der er oplagt grund til bekymring (f.eks. kobber)
 - tilsætningsstoffer bestemt til selskabsdyr (undtagen heste).
- b) Den værst tænkelige PEC (forventet miljøkoncentration) er for lav til at vække bekymring.

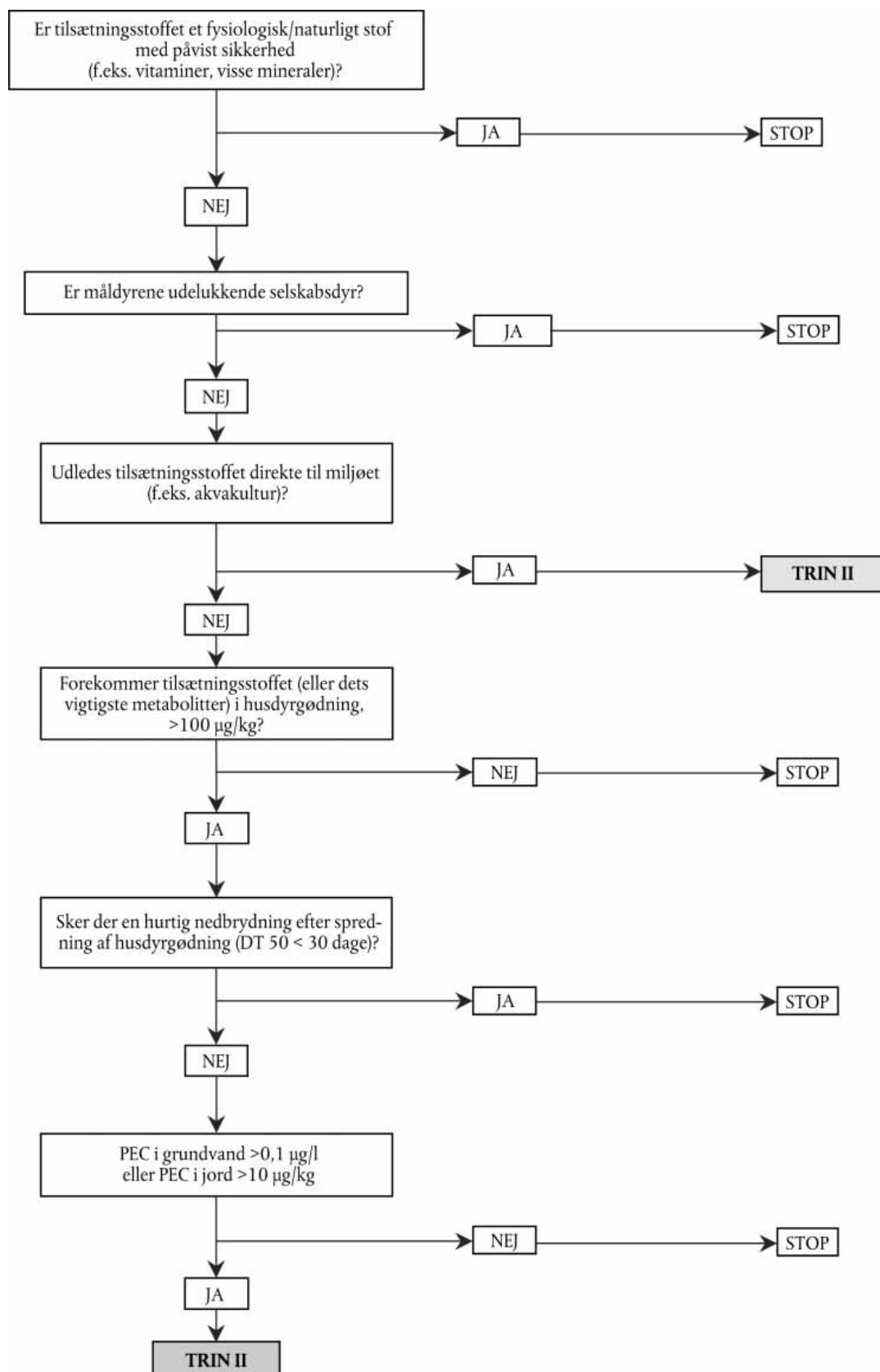
Den værst tænkelige PEC for jord forventes at opstå som et resultat af husdyrgødning, der er fra den periode, hvor udskillelsen af de vigtigste restkoncentrationsbestanddele (tilsætningsstoffet og/eller dets vigtigste metabolitter) er størst, og som er blevet spredt ud på jorden. PEC bør vurderes for alle vigtige restkoncentrationsbestanddele i husdyrgødning og for alle problemtyper. For jord behøver der ikke blive foretaget yderligere vurdering, hvis PEC udgør 100 µg/kg eller derunder af de vigtigste restkoncentrationsbestanddele i husdyrgødning, eller hvis de vigtigste restkoncentrationsbestanddele i husdyrgødning er letnedbrydelige (nedbrydningstid DT 50 < 30 dage) (såfremt sådanne oplysninger foreligger) til naturlige bestanddele eller til koncentrationer på under 100 µg/kg, eller hvis PEC i jorden (5 cm's dybde) udgør mindre end 10 µg/kg.

Den værst tænkelige PEC for vand kan opstå som følge af direkte overførsel af spildt foder eller ekskret, der indeholder tilsætningsstoffet og metabolitter heraf, i vandmiljøet eller som følge af udsivning af materiale i ekskret eller jord til grundvandet. Hvis PEC for forurening af vandmiljøet eller grundvand på pålidelig vis skønnes at udgøre under 0,1 µg pr. liter, er det ikke nødvendigt med en trin II-vurdering af tilsætningsstoffets virkninger på vandmiljøet.

Hvis ansøgeren ikke kan godtgøre, at det påtænkte tilsætningsstof tilhører nogen af disse undtagelseskategorier, eller hvis tilsætningsstoffet frigøres direkte til miljøet (f.eks. akvakultur), kræves der normalt en trin II-vurdering.

MILJØRISICI SOM FØLGE AF TILSÆTNINGSSTOFFER TIL FODERSTOFFER

Afgørelsestræ, trin I



4.5.2. Trin II-vurdering

Trin II-vurderingen består af to dele: trin II A og trin II B.

Der bør foretages en vurdering af tilsætningsstoffets og/eller dets vigtigste metabolitters potentiale til bioakkumulering og påvirkning af den forventede sikkerhedsmargen. Bioakkumuleringen anses ikke for at have potentiel betydning, hvis f.eks. K_{ow} (fordelingskoefficient) er <3 . Der vil normalt være behov for relevante trin II B-undersøgelser, hvis der ikke kan fastlægges sådanne sikkerhedsmargener.

4.5.2.1. Trin II A

Formålet med trin II A-vurderingen er at identificere miljørisici ved hjælp af:

- en mere detaljeret beregning af PEC
- bestemmelse af forholdet mellem eksponering, niveauet af tilsætningsstoffet og/eller dets vigtigste metabolitter, og negative virkninger på kort sigt hos relevante surrogatdyr- og -plantearter for så vidt angår de(n) pågældende miljøtype(r)
- udnyttelse af disse resultater til at bestemme PNEC-værdi(er) (Predicted No Effect Concentration).

Det anbefales at følge nedenstående trinvis procedure til at bestemme risikoen:

- a) Hvis det ikke allerede er sket i trin I, bør der beregnes en mere detaljeret PEC for hver af de pågældende miljøtyper. Ved konstatering af PEC bør følgende tages i betragtning:
- koncentrationen af tilsætningsstoffet og/eller dets vigtigste metabolitter i husdyrgødning efter indgivelse af tilsætningsstoffet i dyr i overensstemmelse med det foreslåede dosisniveau; denne beregning bør omfatte ekskretmængde og dosissat
 - det udskilte tilsætningsstofrelaterede materiales potentielle fortynding som følge af normal behandling og opbevaring af husdyrgødning, inden gødningen spredes på jorden
 - tilsætningsstoffets og/eller dets metabolitters adsorption/desorption på jorden og restkoncentrationers persistens i jord (DT_{50} og DT_{90}) (sediment i forbindelse med akvakultur)
 - andre faktorer, f.eks. fotolyse, hydrolyse, fordampning, nedbrydning i jord eller vand-sedimentsystemer, fortynding via pløjning osv.

Med henblik på trin II A-risikovurdering bør man anvende den højeste af de PEC-værdier, der opnås ved disse beregninger for hver af de pågældende miljøtyper.

Hvis der ved stabil tilstand forventes høj persistens i jord ($DT_{90} > 1$ år) med koncentrationer på over 10 g/kg jord, kan det være nødvendigt med en trin II B-vurdering.

- b) Dernæst skal der ske en bestemmelse af de niveauer, som medfører alvorlige negative virkninger på kort sigt for diverse trofiske niveauer i de pågældende miljøtyper (jord, vand). Undersøgelserne skal følge OECD-retningslinjer⁽¹⁾ eller lignende indarbejdede retningslinjer. Egnede undersøgelser af jordmiljø omfatter: toksicitet over for regnorme (50 % dødelig koncentration, LC_{50} -værdi), plantetoksicitet (50 % effektiv koncentration, EC_{50} -værdi) for terrestriske planter, virkninger på mikroorganismer i jorden (f.eks. EC_{50} for virkninger på methandannelse og kvælstoffiksering). Undersøgelse af vandmiljø: for fisk en 96 timers LC_{50} -undersøgelse; for *Daphnia magna* en 48-timers EC_{50} -undersøgelse, for alger en LC_{50} -undersøgelse og en toksicitetsundersøgelse for sedimentorganismer.
- c) Der bør foretages beregning af PNEC for hver enkelt problemtype. PNEC afledes normalt ved at tage den laveste observerede værdi (dvs. resultatet hos de mest følsomme arter) for en negativ virkning i ovenstående økotoksicitetsundersøgelser og dividere med en sikkerhedsfaktor på mindst 100 afhængigt af indikatoren og antallet af arter, der er anvendt til undersøgelserne.
- d) De beregnede PEC- og PNEC-værdier bør sammenlignes. Karakteren af det undersøgelsesresultat, der anvendes til bestemmelse af PNEC, er afgørende for fastlæggelsen af det acceptable forhold mellem PEC og PNEC-værdien. Normalt udgør forholdet mellem 1 og 0,1. Hvis resultatet er markant lavere forhold, er der sandsynligvis ikke behov for yderligere økotoksikologiske undersøgelser, medmindre der forventes bioakkumulering. Omvendt kræver højere forhold trin II B-undersøgelse.

⁽¹⁾ OECD Guidelines for Testing of Chemicals.

4.5.2.2. Trin II B (mere detaljerede toksikologiske undersøgelser)

For tilsætningsstoffer, hvor der efter trin II A-vurderingen fortsat er tvivl om deres miljøvirkninger, skal der gennemføres mere detaljerede undersøgelser af virkningerne for biologiske arter i de(n) miljøtype(r), hvor der ifølge trin II A-undersøgelser kan være grund til bekymring. I så fald er det nødvendigt at gennemføre yderligere undersøgelser for at bestemme de kroniske og mere specifikke virkninger hos de relevante dyre-, plante- og mikrobearter. Det kan f.eks. være, at PEC-værdien er blevet overvurderet i trin II A-vurderingen. For at påvise dette kan det være nødvendigt at foretage målinger af miljøkoncentrationerne og af persistensen af tilsætningsstoffet og/eller dets vigtigste metabolitter under faktiske forhold.

Egnede supplerende økotoksicitetsundersøgelser er beskrevet i en række publikationer, f.eks. i OECD-retningslinjer. Det kan være nødvendigt at undersøge tre artskategorier i miljøet, nemlig dyr, planter og mikroorganismer. Det er nødvendigt, at sådanne undersøgelser udvælges omhyggeligt for at sikre, at de er relevante i forhold til den konkrete situation, hvor tilsætningsstoffet og/eller dets metabolitter kan frigøres og spredes i miljøet.

Vurderingen af virkninger for jord kan omfatte:

- en undersøgelse af de subletale virkninger på regnorme, supplerende undersøgelser af virkningerne på jords mikroflora, undersøgelser af plantetoksicitet på en række økonomisk vigtige plantearter, undersøgelser af hvirvelløse dyr på græsarealer, herunder insekter og vilde fugle
- NB: Der er ikke nødvendigvis behov for en separat vurdering af toksiciteten for pattedyr, da dette aspekt sandsynligvis behandles i forbindelse med den undersøgelse af toksiciteten for pattedyr, der gennemføres for at bestemme ADI.

Vurderingen af virkninger for vand kan omfatte:

- undersøgelse af kronisk toksicitet for de mest følsomme akvatiske arter, der blev identificeret ved trin II A-vurderingen, f.eks. undersøgelse af fiskeyngel, undersøgelse af dafniers forplantningsevne, 72 timers algeundersøgelse og en undersøgelse af bioakkumulering
- hvis der ikke kan fastlægges en rimelig sikkerhedsmargen mellem PEC- og PNEC-værdierne, skal der peges på effektive foranstaltninger, der kan begrænse miljøvirkningerne.

5. Afsnit V: Model til monografi

5.1. Tilsætningsstoffets identitet

5.1.1. Påtænkt handelsnavn (evt. handelsnavne)

5.1.2. Tilsætningsstoffotype efter dets hovedvirkning. Evt. anden anvendelse af det aktive stof bør anføres.

5.1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktivt stof, andre bestanddele, urenheder, batchforskelle). Hvis det aktive stof er en blanding af aktive bestanddele, skal de hver for sig være veldefinerede. Hovedbestanddelene skal beskrives særskilt, og det angives, i hvilket forhold bestanddelene indgår i blandingen.

5.1.4. Fysisk tilstand, partikelstørrelse, partikelform, massefylde, bulkmassefylde; for væsker: viskositet, overfladespænding.

5.1.5. Fremstillingsproces (herunder eventuelle særlige forarbejdningsprocesser).

5.2. Specifikationer vedrørende det aktive stof

5.2.1. Generisk navn, kemisk navn i henhold til IUPAC-nomenklaturen, andre generiske navne og forkortelser. CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number).

5.2.2. Strukturformel, molekylformel og molekylvægt. Hovedbestanddelenes kvalitative og kvantitative sammensætning, mikrobiel oprindelse (navn og sted for kultursamlingen, hvor stammen er deponeret), hvis det aktive stof er et gæringsprodukt.

5.2.3. Renhed

Det aktive stofs kvalitative og kvantitative sammensætning og forekommende urenheder og toksiske stoffer, bekræftelse af fravær af produktionsorganismer.

5.2.4. Relevante egenskaber

Kemisk veldefinerede stoffers fysiske egenskaber: dissociationskonstant (pKa), elektrostatiske egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, K_{ow} og K_{oc} , masse- og absorptionsspektre, NMR-data, mulige isomerer samt andre relevante fysiske egenskaber.

5.3. *Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske, teknologiske og biologiske egenskaber*

5.3.1. Tilsætningsstoffets stabilitet under påvirkning af miljøforhold som lys, temperatur, pH, fugtighed og oxygen. Forslag til holdbarhed.

5.3.2. Stabilitet under fremstilling af forblandinger og foderstoffer, navnlig stabilitet under forventede procesforhold (varme, fugtighed, tryk/forskydning og tid). Eventuelle nedbrydningsprodukter.

5.3.3. Stabilitet under opbevaring af forblandinger og foderstoffer under definerede forhold. Forslag til holdbarhed.

5.3.4. Andre relevante fysisk-kemiske, teknologiske eller biologiske egenskaber, f.eks. opløselighed under gunstige vilkår, med henblik på at danne og bevare homogene blandinger i forblandinger og foderstoffer, støvmodvirkende og elektrostatiske egenskaber, opløselighed i væsker.

5.4. *Kontrolmetoder*

5.4.1. Beskrivelse af de metoder, der er benyttet til at bestemme kriterierne i punkt 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 og 2.3.4.

5.4.2. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til bestemmelse af restmarkøren af det aktive stof i málvæv og animalske produkter.

5.4.3. Hvis sådanne metoder er offentliggjort, kan det være tilstrækkeligt at henvise til den pågældende litteratur og levere genoptryk heraf.

5.4.4. Oplysninger om de optimale opbevaringsforhold for referencestandarderne.

5.5. *Tilsætningsstoffets biologiske egenskaber*

5.5.1. Nærmere beskrivelse af coccidiostatikas og andre lægemidlers profylaktiske virkninger (f.eks. sygelighed, dødelighed, oocysttal og omfanget af læsioner).

5.5.2. For andre zootekniske tilsætningsstoffer end dem, der er omhandlet i 5.5.1, oplysninger om virkningerne for foderindtag, vægt, foderudnyttelsen, produktkvalitet og udbytte og andre parametre vedrørende dyret, miljøet, producenten eller forbrugeren.

5.5.3. For teknologiske tilsætningsstoffer oplysninger om relevante teknologiske virkninger.

5.5.4. Eventuelle bivirkninger, kontraindikationer eller advarsler (målart, forbruger, miljø), herunder biologiske interaktioner med redegørelse herfor. ADI eller MRL, der er fastlagt for anden anvendelse af det aktive stof, bør anføres.

5.6. Nærmere oplysninger om den kvantitative og kvalitative sammensætning af de restkoncentrationer i málvæv, der eventuelt kan forekomme i animalske produkter efter den påtænkte anvendelse af tilsætningsstoffet

5.7. Der bør oplyses om ADI, MRL og tilbageholdelsesperiode, alt efter hvad der er relevant

5.8. *Andre karakteristika, der er relevante for identifikationen af tilsætningsstoffet*

5.9. *Anvendelsesbetingelser*

5.10. *Dato*

6. **Afsnit VI: Model til datablad**

1. *Tilsætningsstoffets identitet*

1.1. Tilsætningsstoffets type

1.2. Fysisk tilstand

1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

1.4. Metode til analyse af tilsætningsstoffet og restkoncentrationerne

1.5. EF-registreringsnummer

1.6. Emballage

2. *Specifikationer vedrørende det aktive stof*

2.1. Generisk navn, kemisk navn, CAS-nummer.

— generisk navn

— kemisk navn (IUPAC)

— CAS-nummer

2.2. Empirisk formel

3. *Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske, teknologiske og biologiske egenskaber*

3.1. Tilsætningsstoffets stabilitet

3.2. Stabilitet under fremstilling af forblandinger og foderstoffer

3.3. Stabilitet under opbevaring af forblandinger og foderstoffer

3.4. Andre egenskaber

4. *Anvendelsesbetingelser*

4.1. Dyreart eller -kategori, maksimumsalder (hvis anført)

4.2. Minimums- og maksimumsindhold i foderstoffer

4.3. Kontraindikationer, interaktioner

4.4. Advarsler

5. *Ansvarlig for markedsføringen*

5.1. Navn

5.2. Adresse

5.3. Registreringsnummer

6. *Producent*

6.1. Navn

6.2. Adresse

6.3. Godkendelsesnummer eller registreringsnummer, der er tildelt virksomheden eller mellemhandleren

7. *Dato*

7. **Afsnit VII: Fornyelse af tilladelse til tilsætningsstoffer, hvis tilladelse er knyttet til en person, der er ansvarlig for markedsføringen heraf**

1. *Generelt*

Der bør udarbejdes ajourført dokumentation og en ajourført monografi i overensstemmelse med de nyeste retningslinjer samt en liste over alle slags variationer siden markedsføringstilladelsen eller sidste fornyelse.

Det skal bekræftes, at monografien og sikkerhedsdossieret er blevet tilpasset, så de indeholder alle nye oplysninger, der er relevante for tilsætningsstoffet, eller som nu kræves som følge af ændringerne i disse retningslinjer.

Der bør ligeledes oplyses om tilladelser på verdensplan og omfanget af salget.

2. *Det aktive stofs og tilsætningsstoffets identitet*

Der bør fremlægges dokumentation for, at tilsætningsstoffet ikke er blevet ændret eller har fået anden sammensætning, renhed eller aktivitet i forhold til det tilladte tilsætningsstof. Eventuelle ændringer i fremstillingsprocessen bør meddeles.

3. *Effektivitet*

Der bør fremlægges dokumentation for, at tilsætningsstoffet fortsat har den anpriste effektivitet ved de dyreproduktionsforhold, der er normale i EU på det tidspunkt, hvor der ansøges om fornyet tilladelse. Der bør i den forbindelse tages hensyn til de almene erfaringer fra anvendelsen af tilsætningsstoffet og overvågningen af resultaterne.

4. *Mikrobiologi*

Der bør lægges særlig vægt på eventuel udvikling af resistens over for antimikrobielle stoffer ved langtidsanvendelse i praksis. Undersøgelserne skal derfor gennemføres ved feltforsøg på bedrifter, hvor tilsætningsstoffet er blevet rutinemæssigt anvendt i så lang tid som muligt. Et udvalg af almindelige tarmbakterier bør anvendes som forsøgsorganismer, og udvælgelsen bør omfatte relevante endogene og eksogene gramnegative og grampositive organismer.

Hvis undersøgelserne viser en ændring i resistensmønsteret i forhold til de oprindelige tal, skal den resistente bakterie undersøges for krydsresistens med hensyn til relevante antibiotika, der anvendes til behandling af smitsomme sygdomme hos dyr og mennesker. De vigtigste er antibiotika, der tilhører samme gruppe som tilsætningsstoffet, men også andre grupper af antibiotika bør inddrages i undersøgelsen.

Resultaterne af relevante overvågningsprogrammer bør meddeles.

5. Sikkerhed

Der bør fremlægges dokumentation for, at tilsætningsstoffet ud fra den aktuelle viden fortsat er sikkert under de godkendte betingelser for målarter, forbrugere, erhvervsliv og miljø. Der bør fremlægges ajourførte sikkerhedsoplysninger for tidsrummet siden markedsføringstilladelsen eller sidste fornyelse, hvor følgende oplyses:

- rapporter om negative virkninger, herunder ulykker (hidtil ukendte virkninger, alvorlige virkninger uanset type, øget forekomst af kendte virkninger) fordelt på målarter, erhvervsliv og miljø. Rapporten om negative virkninger bør omfatte virkningernes art, antal berørte individer/organismer, resultat, anvendelsesbetingelser, årsagsvurdering osv
- rapporter om hidtil ukendte interaktioner og krydskontaminationer
- data fra overvågning af restkoncentrationer, hvis det er relevant
- evt. andre oplysninger om tilsætningsstoffets sikkerhed.

Hvis der ikke fremlægges supplerende oplysninger om nogen af disse elementer, skal det klart forklares hvorfor.

8. **Afsnit VIII: Ny ansøger, der bygger på den første tilladelse til tilsætningsstoffer, hvis tilladelse er knyttet til en person, der er ansvarlig for markedsføringen heraf**

Da vurderingen af de oplysninger, der blev fremlagt i forbindelse med den oprindelige tilladelse, kan benyttes, skal dokumentation i forbindelse med en ansøgning i henhold til artikel 9c, stk. 3, i direktiv 70/524/EØF blot overholde følgende krav:

Et tilsætningsstof kan i denne forbindelse anses for identisk, hvis de aktive og inaktive bestanddeles kvalitative og kvantitative sammensætning og renhed i alt væsentligt er den samme, hvis tilvirkningen er den samme, og hvis anvendelsesbetingelserne er identiske.

For sådanne produkter vil det normalt ikke være nødvendigt at gentage farmakologiske og toksikologiske undersøgelser og effektivitetsundersøgelser, og der kan indgives en kortfattet ansøgning. Den skal omfatte ekspertredegørelser.

- Hele afsnit II og en monografi skal indsendes.
- Der skal fremlægges data, der viser, at specifikationerne for tilsætningsstoffets fysiske og kemiske karakteristika i alt væsentligt svarer til det allerede tilladte produkts.
- Det skal bekræftes, at supplerende videnskabelig viden i den tilgængelige litteratur om tilsætningsstoffet ikke har ændret den oprindelige effektivitetsvurdering siden markedsføringstilladelsen til det oprindelige tilsætningsstof.
- Der bør lægges særlig vægt på eventuel udvikling af resistens over for antimikrobielle stoffer ved langtidsanvendelse i praksis af det aktive stof. Undersøgelserne skal derfor gennemføres ved feltforsøg på bedrifter, hvor det aktive stof er blevet rutinemæssigt anvendt i så lang tid som muligt. Et udvalg af almindelige tarmbakterier bør anvendes som forsøgsorganismer, og udvælgelsen bør omfatte relevante endogene og eksogene gramnegative og grampositive organismer.
- Hvis undersøgelserne viser en ændring i resistensmønstret i forhold til de oprindelige tal, skal den resistente bakterie undersøges for krydsresistens med hensyn til relevante antibiotika, der anvendes til behandling af smitsomme sygdomme hos dyr og mennesker. De vigtigste er antibiotika, der tilhører samme gruppe som tilsætningsstoffet, men også andre grupper af antibiotika bør inddrages i undersøgelsen.
- Der bør fremlægges dokumentation for, at tilsætningsstoffet ud fra den aktuelle videnskabelige viden i den tilgængelige litteratur fortsat er sikkert under de godkendte betingelser for målarter, forbrugere, erhvervsliv og miljø.
- Det skal fastslås, at tilbageholdelsesperioden er i overensstemmelse med MRL.

DEL II

MIKROORGANISMER OG ENZYMER ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Se Kommissionens direktiv 94/40/EF (EFT L 208 af 11.8.1994, s. 15), ændret ved direktiv 95/11/EF.