

II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

RÅDET

RÅDETS DIREKTIV

af 16. februar 1987

om fastlæggelse af retningslinjer for vurdering af tilsætningsstoffer til foderstoffer

(87/153/EØF)

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE
FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det europæiske økonomiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 70/524/EØF af 23. november 1970 om tilsætningsstoffer til foderstoffer⁽¹⁾, senest ændret ved Kommissionens direktiv 86/525/EØF⁽²⁾, særlig artikel 9,

under henvisning til forslag fra Kommissionen, og
ud fra følgende betragtninger:

Det bestemmes i direktiv 70/524/EØF, at gennemgangen af tilsætningsstofferne sker på grundlag af materiale, der officielt fremsendes til medlemsstaterne og til Kommissionen;

dette materiale skal gøre det muligt at kontrollere, at tilsætningsstofferne for så vidt angår den foreslåede anvendelse svarer til direktivets almindelige principper for optagelse af disse stoffer i bilagene dertil;

det har vist sig nødvendigt at foreskrive, at materialet skal udarbejdes på grundlag af fælles retningslinjer, som indeholder en nærmere angivelse af de videnskabelige oplysninger, der gør det muligt at identificere og karakterisere de pågældende produkter, og af de undersøgelser, som er nødvendige for at vurdere navnlig deres effektivitet og om de er uskadelige for mennesker, dyr og miljø;

retningslinjerne udgør først og fremmest en generel vejledning; afhængigt af arten af tilsætningsstoffet eller betingelserne for dets anvendelse kan omfanget af de undersøgelser, der er nødvendige til vurdering af dets egenskaber eller virkninger, variere;

det er nødvendigt at anvende principperne for god laboratoriepraksis ved udvikling af tilsætningsstoffer til foder, således at forsøgsresultaterne ikke kan anfægtes; anvendelsen af laboratoriedyr til forsøgsformål eller andre videnskabelige formål bør i øvrigt begrænses så meget som muligt;

retningslinjerne er udarbejdet på grundlag af den nuværende videnskabelige og tekniske viden, og de vil i givet fald kunne tilpasses udviklingen på dette område —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

Medlemsstaterne foreskriver, at den dokumentation, som skal ledsage enhver ansøgning om optagelse af et tilsætningsstof eller af en ny anvendelse af et tilsætningsstof i bilagene til direktiv 70/524/EØF, skal udarbejdes på grundlag af retningslinjerne i bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

Dette direktiv anvendes med forbehold af bestemmelserne om:

- a) god laboratoriepraksis vedrørende gensidig godkendelse af oplysningerne til vurdering af kemiske produkter, og
- b) beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøgsformål eller andre videnskabelige formål.

Artikel 3

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for senest den 31. december 1987 at efterkomme dette direktiv. De underretter straks Kommissionen herom.

⁽¹⁾ EFT nr. L 270 af 14. 12. 1970, s. 1.

⁽²⁾ EFT nr. L 310 af 5. 11. 1986, s. 19.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 16. februar 1987.

På Rådets vegne

L. TINDEMANS

Formand

BILAG

RETNINGSLINJER FOR VURDERING AF TILSÆTNINGSSTOFFER TIL FODERSTOFFER

GENERELLE BETRAGTNINGER

Disse retningslinjer er tænkt som en vejledning ved udarbejdelse af dokumentation om stoffer og præparater, der vil kunne godkendes som tilsætningsstof til foderstoffer. Denne dokumentation skal gøre det muligt at vurdere tilsætningsstofferne i lyset af den nuværende viden samt sikre deres overensstemmelse med de grundlæggende principper for godkendelse og med artikel 7, stk. 2, i Rådets direktiv 70/524/EØF af 23. november 1970 om tilsætningsstoffer til foderstoffer⁽¹⁾.

Alle de undersøgelser, der er anført i disse retningslinjer, vil kunne kræves, og om nødvendigt kan der anmodes om yderligere oplysninger. I almindelighed skal der fremlægges undersøgelser med henblik på for tilsætningsstoffet at fastslå identitet, anvendelsesbetingelser, fysisk-kemiske egenskaber, kontrolmetoder og effektivitet samt dets omsætning i organismen og dets biologiske og toksikologiske virkninger på målbestemte dyrearter. De nødvendige undersøgelser for bedømmelse af risikoen for menneskers helbred og for miljøet vil hovedsagelig afhænge af tilsætningsstoffets art og omstændighederne ved dets anvendelse. I denne forbindelse gælder der ikke nogen fast regel.

Det vil ikke altid være berettiget, at tilsætningsstoffer, der udelukkende er bestemt til foder til selskabsdyr, underkastes lige så omfattende toksicitets-, mutagenitets- og cancerogenitetsprøver som tilsætningsstoffer bestemt til foder til brugsdyr, hvis produkter anvendes som menneskeføde. Til bestemmelse af den kroniske toksicitet er undersøgelser på to målbestemte dyrearter, respektive en målbestemt dyreart og rotter, af et års varighed normalt tilstrækkelige. I almindelighed vil der ikke være behov for at gennemføre mutagenitets- og cancerogenitetsundersøgelser, når hverken den kemiske sammensætning, erfaringer i forbindelse med anvendelsen eller andre faktorer udviser tegn på forandringer. For så vidt angår selskabsdyr er det ikke nødvendigt at analysere reststoffer.

Kendskabet til tilsætningsstoffets omsætning i organismen og til dets reststoffer og biotilgængelighed hos brugsdyr er væsentligt. Navnlig skal det gøre det muligt at bestemme omfanget af de toksikologiske undersøgelser, der skal udføres på laboratoriedyr med henblik på at bedømme eventuelle risici for forbrugeren. Denne bedømmelse kan ikke foretages udelukkende på grundlag af oplysninger, der er begrænset til de direkte virkninger af tilsætningsstoffet på laboratoriedyr. Sådanne oplysninger angiver ikke noget specifikt om de rent faktiske virkninger af reststoffer fra stofskiftet hos de dyrearter, til hvilke tilsætningsstoffet er bestemt.

Alle ansøgninger om godkendelse af et tilsætningsstof eller en ny anvendelse af et tilsætningsstof skal understøttes af en dokumentation, der omfatter detaljerede rapporter fremlagt i den orden og med den nummerering, der er angivet i retningslinjerne. Hvis nogle af de foreskrevne oplysninger mangler i dokumentationen, skal dette begrundes. De som reference citerede publikationer vedlægges. Forsøgsrapporterne skal indeholde forsøgsplanen og forsøgets referencenummer, en detaljeret beskrivelse af undersøgelserne, resultater og analyse heraf samt den for undersøgelsen ansvarlige persons navn, adresse og underskrift. Der bør til rapporterne knyttes en erklæring fra den person, der er pålagt overvågningen af god laboratoriepraksis for så vidt angår overholdelsen af denne praksis.

De fysisk-kemiske, toksikologiske og økotoksikologiske egenskaber bestemmes ved hjælp af de metoder, der er fastsat i Kommissionens direktiv 84/449/EØF af 25. april 1984 om sjette tilpasning til den tekniske udvikling af Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer⁽²⁾, eller ved hjælp af metoder, der er internationalt anerkendt i videnskabelige kredse. Anvendelsen af andre metoder skal begrundes.

Hver enkelt dokumentation skal indeholde et passende resumé. Dokumentation vedrørende antibiotika, coccidiostatika og andre lægemidler samt vækststoffer skal desuden vedlægges en monografi, der er i overensstemmelse med den i kapitel V anførte model, og som gør det muligt at identificere og karakterisere det pågældende tilsætningsstof i henhold til artikel 8, stk. 1, i direktiv 70/524/EØF.

I disse retningslinjer henviser udtrykket »tilsætningsstof« til aktive stoffer eller præparater, der indeholder aktive stoffer, i den tilstand, hvori de vil indgå i forblandinger og foderstoffer.

Ved enhver ændring i fremstillingsprocessen eller sammensætningen af et tilsætningsstof, i dets anvendelsesområde eller anvendelsesbetingelser skal den medlemsstat, der har fremsendt dokumentation til Kommissionen, inden for rimelige frister underrette Kommissionen derom. Dette kan nødvendiggøre, at der forelægges et passende materiale med henblik på en ny vurdering. Disse krav er navnlig påkrævet for produkter baseret på mikroorganismer, hvis arveegenskaber er blevet ændret, eller som opstår i form af naturlige mutanter.

⁽¹⁾ EFT nr. L 270 af 14. 12. 1970, s. 1, og EFT nr. L 319 af 8. 12. 1984, s. 13.

⁽²⁾ EFT nr. L 251 af 19. 9. 1984, s. 1.

INDHOLD

- AFSNIT I: Resumé af dokumentationen
- AFSNIT II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser. Kontrolmetoder.
- AFSNIT III: Undersøgelser vedrørende tilsætningsstoffets effektivitet
1. Undersøgelser vedrørende forbedring af foderstofferne kvalitet
 2. Undersøgelser vedrørende tilsætningsstoffernes påvirkning af den animalske produktion
 3. Undersøgelse af de animalske produkters kvalitet
- AFSNIT IV: Undersøgelser vedrørende sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet
1. Undersøgelser på målbestemte dyrearter
 - 1.1. Toksikologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet
 - 1.2. Mikrobiologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet
 - 1.3. Undersøgelse af det aktive stofs omsætning i organismen og af reststoffer stammende fra dette stof
 2. Undersøgelse af udskilte reststoffer
 3. Undersøgelser på forsøgsdyr
- AFSNIT V: Model til en monografi.

AFSNIT I

RÉSUMÉ AF DOKUMENTATIONEN

AFSNIT II

TILSÆTNINGSSTOFFETS IDENTITET, KARAKTERISTIKA OG ANVENDELSESBETINGELSER — KONTROLMETODER

1. Tilsætningsstoffets identitet

- 1.1. De anvendte varemærker med henblik på markedsføring.
- 1.2. Tilsætningsstoffets type i henhold til hovedvirkning (f.eks. antibiotika, cocciostatika, histomonostatika, konserveringsmiddel osv.).
- 1.3. Fysisk tilstand, partikelstørrelse.
- 1.4. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktivt stof, andre bestanddele, urenheder).
- 1.5. Fremstillingsproces. Eventuel særlig forarbejdning.

2. Specifikationer vedrørende det aktive stof

- 2.1. Generisk navn, kemisk navn i henhold til IUPAC-nomenklaturen, andre generiske navne og forkortelser. Chemical Abstracts Service nummer (CAS).
 - 2.2. Sum- og strukturformel samt molekylvægt. For gæringsprodukter, kvalitativ og kvantitativ sammensætning af hovedbestanddelene.
 - 2.3. Renhedsgrad. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenhederne.
 - 2.4. Elektrostatiske egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, spaltningstemperatur, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, masse- og absorptionsspektre samt andre relevante fysiske egenskaber.
 - 2.5. Fremstillings- og rensningsprocesser. Variation i batch-sammensætningen under produktionsforløbet.
- NB. Hvis stoffet er en blanding af aktive forbindelser, skal hver kemisk definerbar hovedforbindelse beskrives separat med angivelse af, med hvilken mængde den indgår i blandingen.

3. Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber

- 3.1. Stabilitet over for luftens påvirkning (lys, temperatur, fugtighed, ilt osv.).
- 3.2. Stabilitet under fremstilling af forblandinger og foderstoffer, navnlig over for varme, tryk og fugtighed. Eventuelle spaltningssprodukter.
- 3.3. Stabilitet under opbevaring af forblandinger og foderstoffer (holdbarhedstid).
- 3.4. Andre relevante fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber, navnlig evnen til at danne homogene blandinger i forblandinger og foderstoffer, støvdannende egenskaber.
- 3.5. Fysisk-kemiske vekselvirkninger (uforenelighed med foderstoffer, andre tilsætningsstoffer eller med lægemidler osv.).

4. Tilsætningsstoffets anvendelsesbetingelser

- 4.1. Påtænkt anvendelse i dyrefoder (dyreart eller dyrekategori, fodermiddel-kategori, indgivelsesperiode, tilbageholdelsestid osv.).
- 4.2. Kontra-indikationer.
- 4.3. Forventede koncentrationer i forblandinger og foderstoffer (indhold af aktivt stof, udtrykt som vægtprocent for forblandinger, som mg/kg for foderstoffer).
- 4.4. Andre kendte anvendelser af det aktive stof eller præparatet (i foderstoffer, i lægemidler til mennesker og dyr, i landbruget osv.). For hver enkelt anvendelse anføres varemærker, indikationer og kontra-indikationer for produktet.
- 4.5. Om nødvendigt foranstaltninger til forebyggelse af risici og beskyttelsesmidler ved fremstilling og håndtering.

5. Kontrolmetoder

- 5.1. Beskrivelse af de metoder, der er anvendt til bestemmelsen af de under punkt 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 og 4.3 anførte kriterier.
- 5.2. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til rutinemæssig kontrol af tilsætningsstoffet i forblandinger og foderstoffer.

- 5.3. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til påvisning af reststoffer af tilsætningsstoffer i animalske produkter.
- NB. Beskrivelsen af disse metoder skal ledsages af oplysninger om genfindingsprocent, specificitet, sensitivitet, eventuel interferens, detektionsgrænser, reproducerbarhed og om den anvendte prøveudtagningsmetode. Referencestandard for præparatet og det aktive stof skal foreligge.

AFSNIT III

UNDERSØGELSER VEDRØRENDE TILSÆTNINGSSTOFFETS EFFEKTIVITET

1. Undersøgelser vedrørende forbedring af foderstofferne kvalitet

Disse undersøgelser drejer sig om teknologiske tilsætningsstoffer såsom antioxidant, konserverings-, emulgerings- og fortykkelsesmidler osv., som skal forbedre kvaliteten af forblandinger og foderstoffer eller forlænge deres holdbarhed.

Tilsætningsstoffets sandsynlige virkning skal godtgøres ud fra passende kriterier, idet foderstoffer, der er tilsat tilsætningsstoffer under de fastlagte anvendelsesbetingelser, sammenlignes med negative kontrolfoderstoffer og eventuelt med foderstoffer indeholdende teknologiske tilsætningsstoffer med kendt virkning.

For hvert forsøg præciseres den nøjagtige art af de aktive stoffer, præparaterne, forblandingerne og foderstofferne tillige med batchnummer, koncentration af det aktive stof i forblandinger og foderstoffer, forsøgsbetingelser (temperatur, fugtighed osv.), datoer og varighed for testperioden samt negative virkninger og andre iagttagelser under forsøgene.

2. Undersøgelser vedrørende tilsætningsstofferne påvirkning af den animalske produktion

Disse undersøgelser drejer sig om zootekniske tilsætningsstoffer såsom antibiotika, væksthæmmende stoffer, coccidiostatika og andre lægemidler osv., som indvirker på den animalske produktion. Følgende undersøgelser skal gennemføres for hver målbestemt dyreart ved sammenligning med negative kontrolgruppe og eventuelt med dyregruppe, som får foderstoffer indeholdende tilsætningsstoffer med kendt virkning.

- 2.1. Med hensyn til antibiotika og væksthæmmende stoffer, undersøgelse af virkningerne på næringsværdi, på dyrets vækst og på størrelsen af den animalske produktion. Bestemmelse af forholdet mellem dosis og virkning.
- 2.2. Med hensyn til coccidiostatika og andre lægemidler skal der i første række lægges vægt på at påvise den specifikke virkning, navnlig profylaktiske egenskaber (f.eks. sygelighed, antallet af oocyster, vurdering af beskadigelser osv.). Der bør vedlægges oplysninger om indvirkningen på foderudnyttelsen, dyrenes vækst samt mængden og salgskvaliteten af de animalske produkter.
- 2.3. Forsøgsomstændigheder

Der gives en detaljeret beskrivelse af hvert enkelt forsøg. Forsøgsprotokollen skal gøre det muligt at foretage en statistisk analyse af resultaterne. Følgende data angives nøjagtigt:

- 2.3.1. Dyreart, race, alder og køn samt identifikationsprocedure.
- 2.3.2. Antal forsøgs- og kontrolgrupper og antal dyr i hver gruppe. Antallet af udvalgte forsøgsdyr af begge køn skal være tilstrækkeligt med henblik på statistiske formål.
- 2.3.3. Koncentration af det aktive stof i foderstoffene påvist ved en kontrolanalyse. Batchnummer. Ernæringsteknisk kvalitativ og kvantitativ sammensætning af den daglige ration.
- 2.3.4. Det sted, hvor forsøgene foretages, dyrenes fysiologiske og sundhedsmæssige tilstand samt fodrings- og opvækstomstændigheder i henhold til gældende praksis i Fællesskabet.
- 2.3.5. Dato og nøjagtig periode for forsøgene; dato for analysernes udførelse.
- 2.3.6. Negative virkninger og andre iagttagelser under forsøgene og tidspunktet for deres forekomst.

3. Undersøgelse af de animalske produkters kvalitet

Undersøgelse af organoleptiske, ernæringsmæssige, hygiejniske og teknologiske egenskaber ved spiselige produkter fra dyr, der har fået foder indeholdende det pågældende tilsætningsstof.

AFSNIT IV

UNDERSØGELSER VEDRØRENDE SIKKERHEDEN VED ANVENDELSE AF TILSÆTNINGSSTOFFET

De i dette afsnit anførte undersøgelser har til formål at muliggøre en vurdering af:

- sikkerheden i forbindelse med anvendelse af tilsætningsstoffet til målbestemte dyrearter,
- de risici for forbrugeren, som indtagelsen af fødevarer indeholdende rester af tilsætningsstoffet vil kunne medføre,
- risici ved indånding eller hudkontakt for personer, som skal håndtere tilsætningsstoffet ublandet eller som bestanddel af forblandinger eller foderstoffer,
- risici for miljøforurening fra tilsætningsstoffets omdannelsesprodukter i dyrenes afføring.

Disse undersøgelser kræves gennemført i deres helhed eller delvis afhængigt af tilsætningsstoffets art og den foreslåede anvendelse. Kendskab til det aktive stofs omsætning i organismen for så vidt angår forskellige målbestemte dyrearter og til sammensætningen og biotilgængeligheden af reststoffer i væv vil være af afgørende betydning for fastlæggelse af omfanget af undersøgelser, der skal iværksættes med forsøgsdyr, med henblik på vurdering af risici for forbrugeren. Endvidere vil viden om sammensætningen af og de fysisk-kemiske og biologiske egenskaber ved de udskilte reststoffer stammende fra tilsætningsstoffet være nødvendig for at fastlægge omfanget af de undersøgelser, der skal foretages til vurdering af risiciene for miljøforurening.

1. Undersøgelser på målbestemte dyrearter

1.1. Toksikologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet

Toleranceforsøg. Undersøgelse af de biologiske, toksikologiske, makroskopiske og histologiske virkninger. Bestemmelse af sikkerhedsfaktoren (margenen mellem den foreslåede maksimale dosis og den dosis, der giver negative virkninger). Denne faktor kan angives som et minimum eller som en tilnærmelsesvis størrelse, hvis det bevises, at den dosis, der medfører negative virkninger, langt overstiger den maksimale dosis, der foreslås anvendt.

1.2. Mikrobiologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet

1.2.1. Undersøgelse af stoffets mikrobiologiske virkningsspektrum ved bestemmelse af den minimale inhibitor-koncentration i patogene og apatogene gramnegative og grampositive bakteriearter.

1.2.2. Undersøgelse af krydsresistens over for terapeutiske antibiotika ved bestemmelse af den minimale inhibitor-koncentration i mutanter, der er fremstillet in vitro, og som udviser kromosomal resistens over for det aktive stof.

1.2.3. Undersøgelser til påvisning af, om tilsætningsstoffet kan selekttere resistensfaktorer. Disse undersøgelser skal gennemføres under praksisbetonede betingelser på den dyreart, til hvilken tilsætningsstoffet føst og fremmest skal anvendes. Derefter skal det undersøges, om de eventuelt fundne R-faktorer er multiresistente og kan overføres.

1.2.4. Undersøgelser med henblik på at vurdere tilsætningsstoffets virkning på den normale tarmflora samt på koloniseringen af fordøjelseskanaalen og udskillelsen af patogene mikroorganismer.

1.2.5. Praksisbetonede undersøgelser til bestemmelse af den procentdel af bakterier, der er resistente over for tilsætningsstoffet. Disse undersøgelser skal gennemføres med længere intervaller før og under anvendelsen af tilsætningsstoffet (overvågning).

1.3. Undersøgelse af det aktive stofs omsætning i organismen og af reststoffer stammende fra dette stof⁽¹⁾ ⁽²⁾

1.3.1. Undersøgelse af stofskiftebalance: hastighed og omfang af udskillelsen af det aktive stof i urin og afføring og eventuelt ved udånding; mængden af reststoffer i organismen.

1.3.2. Undersøgelse af stofskifte: absorption, fordeling, biotransformation og elimination. Eventuelt oplysninger om udskillelse via galde, tilstedeværelse af en enterohepatisk cyklus, indvirkning fra coecotrofi.

1.3.3. Analytisk undersøgelse af reststoffer: reststoffernes kvalitative og kvantitative sammensætning (aktivt stof, stofskifteprodukter) i dyrets forskellige organer og væv og i spiselige produkter stammende fra dyret, når stofskiftelige vægt er opnået og under praktiske anvendelsesomstændigheder for tilsætningsstoffet.

⁽¹⁾ De under punkt 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 og 1.3.5 nævnte undersøgelser skal så vidt muligt udføres med mærkede molekyler. Mærkningen bør være egnet til det pågældende formål.

⁽²⁾ Er det aktive stof et gæringsprodukt, skal disse undersøgelser udstrækkes til biprodukter fra det aktive stof, fremkommet under fremstillingsprocessen.

- 1.3.4. Farmakokinetisk undersøgelse af reststofferne (efter gentagen indgivelse af tilsætningsstoffet i overensstemmelse med den foreslåede anvendelse); det aktive stofs persistens og de vigtigste stofskifteprodukter i de forskellige organer og væv efter tilbageholdelse af foder tilsat det pågældende stof.
- 1.3.5. Undersøgelse af biotilgængelighed af reststoffer i væv og produkter fra de pågældende målbestemte dyrearter (jf. punkt 3.8).
- 1.3.6. Kontrolmetoder: beskrivelse af de kvalitative og kvantitative bestemmelsesmetoder, der er anvendt i de under punkt 1.3.1 til 1.3.5 nævnte undersøgelser med oplysning om genfindingsprocent, specificitet og påvisningsgrænser. Analysemetoderne for reststofferne skal være tilstrækkelig følsomme til at muliggøre påvisning af rester på niveauer, der er uden betydning i toksikologisk henseende.

2. Undersøgelse af udskilte reststoffer

- 2.1. Art og koncentration af reststoffer fra tilsætningsstoffet (aktivt stof, stofskifteprodukter) i afføringen.
- 2.2. Persistens (halveringstid) og kinetik for elimineringen af disse produkter i aje, gødning og strøelse.
- 2.3. Indvirkning på dannelsen af metan.
- 2.4. Nedbrydning, persistens (halveringstid) og kinetik for eliminering i jord (forskellige jordarter).
- 2.5. Virkninger på jordfauna og mikrobielle omdannelsesprocesser (nedbrydning af plante- og dyrerester, nitrogenomdannelse osv.).
- 2.6. Virkninger på planter (spiring, plantevækst, optagelse i planter osv.). Disse undersøgelser skal gennemføres på forskellige plantearter både i beskyttet miljø og under praksisbetonede betingelser.
- 2.7. Opløselighed og stabilitet i vand af omdannelsesprodukter fra tilsætningsstoffet (aktivt stof, stofskifteprodukter).
- 2.8. Indvirkning på levende organismer i vand:
 - 2.8.1. Indvirkning på floraen (f. eks. Chlorella).
 - 2.8.2. Toksicitet hos hvirvelløse dyr (f. eks. Daphnia magna).
 - 2.8.3. Toksicitet hos fisk (mindst to arter udvalgt blandt vilde arter inden for Fællesskabets område).

3. Undersøgelser på forsøgsdyr

Disse undersøgelser skal gennemføres med det aktive stof og dets vigtigste stofskifteprodukter, hvis de sidstnævnte også er til stede i spiselige animalske produkter og er biotilgængelige. Så vidt muligt skal det tilstræbes at vælge forsøgsdyr med et stofskifte, der med hensyn til tilsætningsstoffet kan forventes at ligne menneskets.

Der skal gives en fuldstændig beskrivelse af de gennemførte forsøg med præcisering af de anvendte dyrearter og -stammer, størrelse og antal af forsøgs- og kontrolgrupper, de anvendte dosisniveauer, diætsammensætning og resultater af foderanalyser, opdrætningsomstændigheder, de nøjagtige forsøgsperioder, datoerne for de forskellige gennemførte undersøgelser samt dødelighed. Alle enkeltheder oplyses om de patologiske makroskopiske og histopatologiske fænomener, der er observeret hos forsøgsdyrene med angivelse af tidspunktet for fremkomsten af alle patologiske læsioner. Resultaterne, herunder statistisk vurdering, skal fremlægges i enkeltheder.

3.1. Akut toksicitet

- 3.1.1. Undersøgelser af akut oral toksicitet skal udføres på to dyrearter, hvoraf den ene helst skal være rotter. Den maksimale dosis må ikke overstige 2 000 mg/kg legemsvægt. Der anføres detaljerede observationer af de biologiske virkninger i en periode på mindst to uger efter indtagelsen.
- 3.1.2. Der gennemføres undersøgelser af akut toksicitet ved indånding, hudirritation og om nødvendigt slimhindeirritation samt stoffets allergifremkaldende virkning ved passende forsøg til vurdering af eventuelle risici ved håndtering af tilsætningsstoffet.

3.2. Mutagenitet

For at identificere aktive stoffer eller stofskifteprodukter heraf, som har mutagenitetsegenskaber, skal der gennemføres en udvalgt kombination af mutagenitetsforsøg baseret på forskellige genetiske mekanismer. Disse forsøg gennemføres med og uden tilstedeværelse af et mikrosomt pattedyrspræparat til aktivering af stofskiftet.

Følgende tre forsøg anbefales:

- a) et forsøg for genmutationer i et prokaryotisk system
- b) et forsøg for genmutationer i et in vitro eukaryotisk system eller et kønsbestemt recessiv letal forsøg i *Drosophila melanogaster*
- c) et forsøg for kromosombeskadigelse in vitro og in vivo.

Den ovenfor foreslåede forsøgsrække er dog ikke udtryk for, at andre forsøg er uegnede, eller at resultater fra andre forsøg, især in vivo-forsøg, ikke vil være acceptable som alternativer.

I alle tilfælde skal begrundelsen for valget af forsøg anføres. De pågældende forsøg skal udføres i overensstemmelse med anerkendte og afprøvede fremgangsmåder. Afhængigt af de opnåede resultater og under hensyntagen til stoffets generelle toksicitetsprofil såvel som til den påtænkte anvendelse vil yderligere undersøgelser kunne være tiltrædelige.

3.3. *Stofskiftemæssige og farmakokinetiske aspekter*

Balanceundersøgelser og identifikation af stofskifteprodukter bør gennemføres med anvendelse af molekyler, mærket på egnet måde, og bør omfatte både enkelt- og flerdosisindgivelse af det aktive stof over passende tidsrum. Stofskifteundersøgelserne skal omfatte farmakokinetiske undersøgelser af det aktive stof og de vigtigste stofskifteprodukter. Ved udvælgelsen af den mest hensigtsmæssige art til senere toksikologiske undersøgelser bør der tages hensyn til artsbestemte forskelle i omsætningen af det aktive stof i organismen.

3.4. *Langtidstoksicitet*

I almindelighed skal disse undersøgelser udføres på to dyrearter, hvoraf den ene helst skal være rotter. Den anden dyreart kan i visse tilfælde være en målbestemt dyreart. Stoffet skal indgives oralt, og forholdet mellem dosis og virkning skal konstateres. Forsøgsperioden for gnavere skal være på mindst 90 dage.

I visse tilfælde kan undersøgelser, som strækker sig over seks måneder til to år på hunde eller andre ikke-gnavere, være ønskelige for at fastslå følsomhedsvariationen hos forskellige dyrearter over for det pågældende stof.

3.5. *Kronisk toksicitet/carcinogenitet*

Undersøgelser af kronisk toksicitet skal udføres på én gnaverart (helst rotter) og carcinogenitetsundersøgelser helst på to gnaverarter. Stoffet skal indgives oralt i flere forskellige dosisniveauer. En kombineret kronisk toksicitets-carcinogenitetsundersøgelse med påvirkning in utero er ligeledes acceptabel. Forsøgene skal strække sig over mindst to år på rotter og 80 uger på mus. Fortsættes undersøgelsen ud over den fastsatte minimumsperiode, sluttet den, når antallet af overlevende dyr i hver gruppe bortset fra den, der har fået den højeste dosis, er faldet til 20 %. Fuldstændige klinisk-kemiske og hæmatologiske undersøgelser samt urinundersøgelser skal gennemføres med passende mellemrum under hele forsøgsperioden. Fuldstændige makroskopiske og histologiske undersøgelser skal gennemføres på alle dyr, som dør under forsøget, og på alle overlevende dyr ved undersøgelsens slutning.

3.6. *Reproduktionstoksicitet*

Produktionsundersøgelser bør helst udføres på rotter. De skal strække sig over mindst to filialgenerationer og kan kombineres med undersøgelse af embryotoksicitet, herunder teratogenitet. Alle parametre vedrørende frugtbarhed, svangerskab og fødsel samt den peri- og postnatale situation observeres omhyggeligt og rapporteres. Specifikke teratogenitetsundersøgelser gennemføres på mindst to egnede dyrearter.

3.7. *Biotilgængelighed*

En undersøgelse af den videre skæbne af reststoffer stammende fra det mærkede aktive stof i væv og produkter fra den målbestemte dyreart vil kræve biotilgængelighedsundersøgelser omfattende i det mindste en balanceundersøgelse af reststofferne efter indgift på forsøgsdyr.

3.8. *Stofskifteprodukternes toksikologi*

Materiale vedrørende beregning af restkoncentrationen skal fremlægges som grundlag for en vurdering af risikoen for mennesker.

De data, på grundlag af hvilke den foreslåede tilbageholdelsestid er beregnet, skal angives.

3.9. *Andre relevante undersøgelser*

Enhver anden undersøgelse, som vil kunne give yderligere oplysninger til nytte ved vurderingen af det pågældende stof, kan fremlægges, f.eks. undersøgelser af relæytoksicitet.

AFSNIT V

MODEL TIL EN MONOGRAFI

1. Tilsætningsstoffets identitet

- 1.1. Tilsætningsstoffets type i henhold til hovedvirkning (antibiotika, coccidiostatika, histomonostatika, væksthæmmende stof osv.).
- 1.2. Fysisk tilstand, partikelstørrelse.
- 1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktivt stof, andre bestanddele, urenheder).
- 1.4. Eventuel særlig forarbejdning.

2. Specifikationer vedrørende det aktive stof

- 2.1. Generisk navn, kemisk navn i henhold til IUPAC-nomenklaturen, andre generiske navne og forkortelser, Chemical Abstract Service nummer (CAS).
- 2.2. Sum- og strukturformel samt molekylvægt. For gæringsprodukter, kvalitativ og kvantitativ sammensætning af hovedbestanddelene.
- 2.3. Renhedsgrad. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning af urenhederne.
- 2.4. Relevante fysiske egenskaber såsom elektrostatiske egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, splatningstemperatur, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, absorptionspektrum osv.

NB. Hvis stoffet er en blanding af aktive forbindelser, skal hver kemisk definibar hovedforbindelse beskrives separat med angivelse af, med hvilken mængde den indgår i blandingen.

3. Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber

- 3.1. Stabilitet over for luftens påvirkning (lys, temperatur, fugtighed, ilt, osv.).
- 3.2. Stabilitet under frimestilling af forblandinger og foderstoffer, navnlig over for varme, tryk og fugtighed. Eventuelle spaltningsprodukter.
- 3.3. Stabilitet under opbevaring af forblandinger og foderstoffer (holdbarhedstid).
- 3.4. Andre relevante fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber, navnlig evnen til at danne homogene blandinger i forblandinger og foderstoffer, støvdannende egenskaber.
- 3.5. Fysisk-kemiske vekselvirkninger (uforenelighed med foderstoffer, andre tilsætningsstoffer eller med lægemidler osv.).

4. Kontrolmetoder

- 4.1. Beskrivelse af de metoder, der er anvendt til bestemmelsen af de under punkt 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 og 3.4 i dette afsnit anførte kriterier.
- 4.2. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til påvisning af reststoffer af tilsætningsstoffer i animalske produkter.
- 4.3. Hvis de pågældende metoder har været offentliggjort, er angivelse af litteraturhenvisninger tilstrækkelig.

5. Tilsætningsstoffets biologiske egenskaber

- 5.1. For coccidiostatika og andre lægemidler, angivelse af de profylaktiske virkninger (sygelighed, oocyste-tællinger, osv.).
- 5.2. For antibiotika og væksthæmmende stoffer, angivelse af indvirkninger på udnyttelsen af ernæringen, dyrenes vækst og kvaliteten af de animalske produkter.
- 5.3. Eventuelle kontraindikationer eller advarsler, herunder biologisk uforenelighed, med begrundelse herfor.

6. Kvalitative og kvantitative angivelser vedrørende eventuelle reststoffer fundet i animalske produkter efter den påtænkte anvendelse af tilsætningsstoffet**7. Andre relevante karakteristika til identifikation af tilsætningsstoffet**
