

KOMMISSIONENS DIREKTIV 94/40/EF

af 22. juli 1994

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

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 Kommissionens direktiv 94/17/EF⁽²⁾, særlig artikel 9, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

Efter direktiv 70/524/EØF skulle der fastlægges retningslinjer for vurdering af tilsætningsstoffer til foderstoffer, hvilket skete ved Rådets direktiv 87/153/EØF⁽³⁾, samt eventuelle ændringer heraf på baggrund af den videnskabelige og tekniske udvikling;

retningslinjerne bør suppleres ved fastsættelse af kriterier for behandling af ansøgninger om godkendelse af enzymer og mikroorganismer, der skal anvendes som tilsætningsstoffer til foderstoffer;

i henhold til Rådets direktiv 93/114/EØF⁽⁴⁾ skal kravene i Rådets direktiv 90/220/EØF af 23. april 1990 om udsætning i miljøet af genetisk modificerende organismer⁽⁵⁾, ændret ved Kommissionens direktiv 94/15/EF⁽⁶⁾, anvendes i Fællesskabets godkendelsesprocedure for tilsætningsstoffer med henblik på en specifik vurdering af risikoen for miljøet, for at de kan gælde for alle tilsætningsstoffer, som indeholder eller er genetisk modificerede organismer; følgelig bør direktiv 87/153/EØF ændres for at bringe det i overensstemmelse med direktiv 90/220/EØF;

da der er foretaget mange ændringer, er det hensigtsmæssigt at samle alle de retningslinjer, der finder anvendelse, i bilaget til dette direktiv;

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/EØF affattes som angivet i bilaget til nærværende direktiv.

Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 1. oktober 1994. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne vedtager disse bestemmelser, henvises der deri til dette direktiv, eller de ledsages ved offentliggørelsen af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Artikel 3

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

Udfærdiget i Bruxelles, den 22. juli 1994.

På Kommissionens vegne

René STEICHEN

Medlem af Kommissionen

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

⁽²⁾ EFT nr. L 105 af 26. 4. 1994, s. 19.

⁽³⁾ EFT nr. L 64 af 7. 3. 1987, s. 19.

⁽⁴⁾ EFT nr. L 334 af 31. 12. 1993, s. 24.

⁽⁵⁾ EFT nr. L 117 af 8. 5. 1990, s. 15.

⁽⁶⁾ EFT nr. L 103 af 22. 4. 1994, s. 20.

BILAG

RETNINGSLINJER FOR VURDERING AF TILSÆTNINGSSTOFFER TIL

FODERSTOFFER GENERELT

Nedenstående retningslinjer skal tjene som vejledning ved etableringen af dokumentation for stoffer og præparater, som der indgives ansøgning om, for at de kan blive godkendt som tilsætningsstoffer til foderstoffer. Dokumentationen skal gøre, det muligt at vurdere tilsætningsstofferne ud fra den aktuelle viden og at forvisse sig om, at de er i overensstemmelse med de grundlæggende principper for godkendelse heraf, jf. artikel 7, stk. 2, i direktiv 70/524/EØF.

Samtlige undersøgelser, der er omhandlet i disse retningslinjer, kan kræves, og om nødvendigt kan yderligere oplysninger udbedes. I almindelighed forudsættes det, at der foreligger undersøgelser, så tilsætningsstoffets identitet, anvendelsesbetingelser, fysisk-kemiske egenskaber, analysemetoder og effektivitet samt dets metabolisme og biologiske og toksikologiske virkninger på målarterne er kendt. Hvis tilsætningsstoffet er beregnet for en dyrekategori, der tilhører en bestemt art, foretages undersøgelserne 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 kan i den forbindelse ikke anvendes faste regler.

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, mutagenicitet og carcinogenicitet som det, der kræves for tilsætningsstoffer, til fodring af husdyr, der er beregnet til menneskeføde. Til bestemmelse af kronisk toksicitet vil undersøgelser på to målarter eller på en målarart og rotter af et års varighed normalt være nok. Mutagenicitets- og carcinogenicitetsundersøgelser kan som regel udelades, hvis der ikke er noget i den kemiske sammensætning, de praktiske erfaringer eller andet, som tyder på, at forandringer er sandsynlige. Undersøgelse for restkoncentrationer kan undlades for selskabsdyrs vedkommende.

Det er væsentligt at have kendskab til tilsætningsstoffets metabolisme i produktionsdyr og til restkoncentrationer og biotilgængeligheden heraf. Kendskabet skal være tilstrækkeligt til at kunne bestemme, hvor omfattende toksikologiske undersøgelser der skal foretages på forsøgsdyr for at vurdere eventuelle risici for forbrugeren. En sådan vurdering kan ikke bygge alene på data, som kun omfatter tilsætningsstoffernes direkte virkninger på forsøgsdyr, for sådanne data giver ikke specifikke oplysninger om restkoncentrationers faktiske virkninger på grund af metabolismen hos de dyrearter, tilsætningsstoffet er beregnet for.

Alle ansøgninger om godkendelse af et tilsætningsstof eller en ny anvendelsesform for et tilsætningsstof skal underbygges af dokumentation vedlagt detaljerede rapporter i den rækkefølge og med den nummerering, som er foreslået i disse retningslinjer. Hvis data, som er foreskrevet i retningslinjerne, er udeladt fra dokumentationen, skal grunden hertil oplyses. Dokumentationen vedlægges de publikationer, der måtte være henvist til. Forsøgsrapporterne skal omfatte forsøgsplanen og forsøgets referencenummer, dato for forsøgets påbegyndelse og afslutning, en detaljeret beskrivelse af forsøgene, resultaterne og analysen heraf samt den forsøgsansvarliges navn, adresse og underskrift. Hvert parti foderstoffer, der anvendes i dyreforsøgene, skal analyseres for de relevante aktive stoffers koncentration efter en passende metode, og der skal forelægges en rapport om analyseresultaterne. Rapporten skal også indeholde oplysning om individuelle mængder, der er fundet i hvert forsøg, forsøgsdatoerne, den kontrolansvarliges navn, adresse og underskrift. Endvidere skal rapporten vedlægges en attest udstedt af det laboratorium/de laboratorier, hvor forsøgene har fundet sted, hvoraf det fremgår, at forsøgene er gennemført i overensstemmelse med 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⁽¹⁾.

De fysisk-kemiske, toksikologiske og økotoxikologiske 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⁽²⁾, senest ændret ved Rådets direktiv 93/105/EF⁽³⁾, eller efter metoder, der er internationalt anerkendt fra videnskabeligt hold. Hvis der benyttes andre metoder, skal grunden hertil oplyses.

⁽¹⁾ EFT nr. L 15 af 17. 1. 1987, s. 29.

⁽²⁾ EFT nr. L 196 af 16. 8. 1967, s. 1.

⁽³⁾ EFT nr. L 294 af 30. 11. 1993, s. 21.

Dokumentationen skal indeholde et passende resumé. Dokumentation vedrørende antibiotika, coccidiostatica og andre lægemidler samt væksthæmmende stoffer, mikroorganismer og/eller enzympræparater skal vedlægges en monografi, jf. modellen i afsnit V, således at tilsætningsstoffets identitet og karakteristika kan verificeres, jf. artikel 8, stk. 1, i direktiv 70/524/EØF.

I disse retningslinjer forstås ved »tilsætningsstof« aktive stoffer eller præparater indeholdende aktive stoffer i den form, hvori de iblandes i forblandinger og foderstoffer. Et aktivt stof kan være et kemisk veldefineret stof en mikroorganisme eller et enzympræparat.

I disse retningslinjer forstås ved »kemisk veldefinerede stoffer« kemiske stoffer, for hvilke der findes et anerkendt kemisk navn i henhold til IUPAC-nomenklaturen.

Eventuelle ændringer af fremstillingsprocessen eller af tilsætningsstoffets sammensætning, anvendelsesområde eller anvendelsesbetingelser skal af den medlemsstat, som oprindeligt indsendte dokumentationen, meddeles Kommissionen i rimelig tid. Dette kan indebære, at der skal indsendes dokumentation, så der kan ske en ny vurdering. Sådanne krav vil især gøre sig gældende for produkter stammende fra mikroorganismer, hvis genkarakteristika er blevet ændret, eller der opstår som naturlige mutanter.

INDHOLDSFORTEGNELSE

- AFSNIT I: Resumé af dokumentationen
- AFSNIT II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser
Kontrolmetoder
- AFSNIT III: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet
1. Undersøgelser af forbedringer af foderstoffers karakteristika
 2. Undersøgelser af tilsætningsstoffernes påvirkning af den animalske produktion
 3. Undersøgelser af de animalske produkters kvalitet
- AFSNIT IV: Undersøgelser af sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet
1. Undersøgelser på målarter
 - 1.1. Toksikologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet
 - 1.2. Mikrobiologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet
 - 1.3. Undersøgelser af metabolisme og restkoncentrationer
 2. Undersøgelser af udskilte restkoncentrationer
 3. Undersøgelser på forsøgsdyr
- AFSNIT V: Model til monografi

AFSNIT I

RESUMÉ AF DOKUMENTATIONEN

AFSNIT II

TILSÆTNINGSSTOFFETS IDENTITET, KARAKTERISTIKA OG ANVENDELSESBETINGELSER — KONTROLMETODER

1. Tilsætningsstoffets identitet

- 1.1. Påtænkt handelsnavn (evt. handelsnavne)
- 1.2. Tilsætningsstoffets type efter dets hovedvirkning
- 1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktivt stof, andre bestanddele, urenheder)
- 1.4. Fysisk tilstand, partikelstørrelse
- 1.5. Fremstillingsproces (herunder eventuelle særlige processer)

NB: 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. Specifikationer — det aktive stof

- 2.1. For kemisk veldefinerede stoffer: fællesnavn, kemisk navn ifølge IUPAC-nomenklaturen, andre internationale fællesnavne og forkortelser. CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number).

For mikroorganismer: navn og taksonomisk beskrivelse i henhold til de internationale nomenklaturkoder. Andre internationalt anerkendte systematikhåndbøger (*Manuals of Classification*) kan også benyttes⁽¹⁾.

For enzympræparater: navn efter de vigtigste enzymaktiviteter som beskrevet af IUB/IUPAC. EINECS- og CAS-nummer.

- 2.2. Sum- og strukturformler og molekylvægt. Hovedbestanddelenes kvalitative og kvantitative sammensætning, hvis det aktive stof er et forgæringsprodukt.

For mikroorganismer: navn og sted for kultursamlingen, helst fra en EF-samling, hvor stammen deponeres, samt deponeringsnummer, genetisk modifikation og alle egenskaber, der er relevante for at kunne identificere mikroorganismen. Tillige oprindelse, relevante morfologiske og fysiologiske karakteristika, udviklingsstadier, relevante faktorer, der kan indgå i mikroorganismens biologiske aktivitet (som tilsætningsstof) og andre genetiske data for identifikation. Antal kolonidannende enheder (CFU) pr. g.

For enzympræparater: biologisk oprindelse (ved mikrobiel oprindelse: navn og sted for kultursamlingen, helst fra en EF-samling, hvor stammen deponeres, samt deponeringsnummer, genetisk modifikation og alle egenskaber, der er relevante for at kunne identificere enzympræparatet, herunder genetiske data), aktiviteter over for relevante, kemisk rene modelsubstrater og andre fysisk-kemiske karakteristika.

2.3. Renhed

Urenhedernes kvalitative og kvantitative sammensætning.

For mikroorganismer: dyrkede stammers genetiske stabilitet og renhed.

For enzympræparater:

- renhed; ved kontrol af indhold af forurenende mikroorganismer, tungmetaller, fravær af toksiner, som stammer fra produktionsorganismen (f.eks. mykotoksiner) som vist ved en passende metode
- fravær af antimikrobiel aktivitet ved den koncentration, stoffet anvendes med i foder, som bestemte efter en passende metode
- sammensætningen af ikke-enzymatiske bestanddele (især TOS = Total Organic Solids⁽²⁾).

2.4. Relevante egenskaber

For kemisk veldefinerede stoffer: elektrostatiske egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, nedbrydnings-temperatur, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, masse- og absorptionsspektre samt andre relevante fysiske egenskaber.

⁽¹⁾ F.eks. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Lodder & Kreger van Rij: *The Yeasts, a taxonomic study*, Hawksworth, Sutton & Ainsworth: *Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi*, Raper & Fennell: *The Genus Aspergillus*.

⁽²⁾ TOS (%) = 100 - (% aske + % vand + % fortyndingsmidler og/eller tilsætningsstoffer og råvarer (indholdet af ikke-enzymatiske bestanddele i selve enzympræparatet)).

For mikroorganismer: egenskaber, der er relevante for identifikationen og den påtænkte anvendelse (f.eks. vegetativ form eller sporeform, CFU pr. g).

For enzympræparater: optimal(e) pH-værdi(er), temperatur(er) og andre relevante egenskaber.

2.5. Fremstillings- og oprensningsprocesser samt benyttede vækstmedier.

Variationen i sammensætning af partier under løbende produktion.

3. Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske, teknologiske og biologiske egenskaber

3.1. Stabilitet (for mikroorganismer: tab af biologisk aktivitet, f.eks. levedygtighed) under påvirkning af miljøforhold som lys, temperatur, pH, fugtighed og oxygen. Holdbarhed.

3.2. Stabilitet (for mikroorganismer: tab af biologisk aktivitet, f.eks. levedygtighed) under tilberedning af forblandinger og foderstoffer, navnlig stabilitet over for varme, tryk og fugtighed. Eventuelle nedbrydningsprodukter.

3.3. Stabilitet (for mikroorganismer: tab af biologisk aktivitet, f.eks. levedygtighed) under opbevaring af forblandinger og foderstoffer under bestemte betingelser. Holdbarhed.

For enzympræparater: Oplysninger om forekomsten af uventede reaktionsprodukter dannet ved enzympræparatets enzymatiske eller kemiske reaktioner med foderbestanddele eller ved enzympræparatets nedbrydning under foderstoffets opbevaring.

3.4. Andre relevante fysisk-kemiske, teknologiske eller biologiske egenskaber såsom evne til at kunne blandes homogent med forblandinger og foderstoffer, støvdannende egenskaber og for mikroorganismer og/eller enzympræparater: vurdering af resistens mod nedbrydning eller tab af biologisk aktivitet i fordøjelseskanalen eller ved simulering in vitro.

3.5. Fysisk-kemisk eller biologisk uforenelighed eller vekselvirkning (f.eks. med foderstoffer, andre godkendte tilsætningsstoffer eller lægemidler).

4. Tilsætningsstoffets anvendelsesbetingelser

4.1. Påtænkt anvendelse i foder (f.eks. dyreart og -kategori, foderstofftype, tildelingsperiode og tilbageholdelsestid).

4.2. Kontraindikationer

4.3. Påtænkt dosering i forblandinger og foderstoffer udtrykt som:

- vægtprocent af det aktive stof for foderblandinger og mg/kg for foderstoffer, når det drejer sig om kemisk veldefinerede stoffer,
- relevante enheder for biologisk aktivitet, f.eks. CFU pr. g produkt for mikroorganismers vedkommende eller relevante aktivitetseenheder for enzympræparaters vedkommende.

4.4. Andre kendte anvendelsesformer for det aktive stof eller præparatet (f.eks. i levnedsmidler, human- og veterinærlægemidler, landbrug og industri). Der oplyses for hver anvendelsesform handelsnavne, indikationsområde og kontraindikationer.

4.5. Eventuelt foranstaltninger til forebyggelse af risici og forholdsregler til beskyttelse under fremstilling og håndtering.

5. Kontrolmetoder

5.1. Beskrivelse af de metoder, der er benyttet til at bestemme kriterierne i punkt 1.3, 2.3, 2.4, 2.5, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 og 4.3.

5.2. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til rutinekontrol af tilsætningsstoffet i forblandinger og foderstoffer.

5.3. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til bestemmelse af restkoncentrationer af tilsætningsstoffer i animalske produkter.

NB: Beskrivelsen af metoder og resultaterne ledsages af oplysninger om genfindingsprocent, specificitet, sensitivitet, påvisningsgrænser, eventuel interferens, reproducerbarhed samt benyttet prøveudtagningsmetode. Der skal foreligge referencestandarder af præparatet og af det aktive stof.

For mikroorganismer oplyses påvisningsmetoder, optælling, identifikation og relevante markører.

AFSNIT III

UNDERSØGELSER AF TILSÆTNINGSSTOFFETS EFFEKTIVITET

1. **Undersøgelser af forbedringer af foderstoffers karakteristika**

Disse undersøgelser omfatter teknologiske tilsætningsstoffer som antioksidanter, konserverings- og bindemidler, emulgatorer, stabilisatorer og fortykningsmidler m.m., der skal forbedre eller stabilisere forblandingers og foderstoffers karakteristika. Nogle mikroorganismer og/eller enzympræparater kan også betragtes som teknologiske tilsætningsstoffer, hvis de forbedrer relevante foderkarakteristika.

Dokumentation for tilsætningsstoffets effektivitet gives ud fra passende kriterier under de påtænkte anvendelsesbetingelser sammenlignet med kontrolfoderstoffer og eventuelt foderstoffer, der indeholder teknologiske tilsætningsstoffer, hvis effektivitet er kendt.

For hvert forsøg beskrives den nøjagtige art af de undersøgte, aktive stoffer, præparater, forblandinger og foderstoffer, og der oplyses om batchreferencenumre, koncentration af de aktive stoffer i forblandinger og foderstoffer, forsøgsbetingelser (f.eks. temperatur og fugtighed), forsøgsdatoer og forsøgs-længde samt uønskede eller negative virkninger, som har vist sig under afprøvningen.

2. **Undersøgelser af tilsætningsstoffernes påvirkning af den animalske produktion**

Undersøgelserne omfatter zootekniske tilsætningsstoffer, der har virkning på den animalske produktion. Nedenstående undersøgelser, heraf også af forholdet mellem dosis og virkning, foretages på hver måltart sammenlignet med kontrolgrupper og eventuelt med grupper, der tildeles foderstoffer med tilsætningsstoffer, hvis effektivitet er kendt.

Hvis det aktive stof er en blanding af aktive bestanddele, skal tilstedeværelsen af hver af de enkelte bestanddele kunne begrundes.

2.1. For coccidiostatica og andre lægemidler lægges der først og fremmest vægt på at verificere de specifikke virkninger og navnlig de profylaktiske egenskaber (f.eks. sygelighed, oocysttal og omfanget af læsioner). Der kan tilføjes oplysninger om virkningen på foderudnyttelse, tilvækst og de animalske produkters salgsmængde og kvalitet.

2.2. For andre zootekniske tilsætningsstoffer (herunder i givet fald mikroorganismer og/eller enzympræparater) oplyses om virkninger på: næringsværdi, tilvækst, animalske produkters sammensætning, ydelse, udbytte, dyrevelfærd og andre parametre, som har gunstig indflydelse på den animalske produktion.

2.3. *Forsøgsbetingelser*

Forsøget skal beskrives og resultaterne forelægges enkeltvis. Den statistiske vurdering og de benyttede metoder føres til protokols. Nedenstående data skal oplyses:

2.3.1. Dyreart, race, alder og køn samt identifikationsprocedure.

2.3.2. Antal forsøgs- og kontrolgrupper samt antal dyr i hver gruppe. Der skal i statistisk øjemed være tilstrækkeligt mange dyr af hvert køn.

2.3.3. Koncentration af det aktive stof (og eventuelle stoffer, der måtte være benyttet til sammenligning) i foderstofferne, påvist ved en kontrolanalyse efter den relevante, anerkendte metode. Batchreferencenumre. Foderrationens ernæringsmæssige sammensætning i kvalitativ og kvantitativ henseende.

2.3.4. Stedet, hvor de enkelte forsøg finder sted. Dyresundhed og fysiologisk tilstand samt fodrings- og opdrætningsforhold, der er normale i EF. Foderkontrol og forholdsregler, der er truffet for at undgå forurening af kontrolgrupper under forsøget (navnlig for mikroorganismers vedkommende at undgå, at de krydsforurener foderstoffer).

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

2.3.6. Uønskede virkninger og andre iagttagelser under forsøget samt det tidspunkt, hvor de er forekommet.

3. **Undersøgelser af de animalske produkters kvalitet**

Undersøgelser af de organoleptiske, ernæringsmæssige, hygiejniske og teknologiske egenskaber ved produkter af dyr, der har fået tildelt foderstoffer med det pågældende tilsætningsstof.

AFSNIT IV

UNDERSØGELSER AF SIKKERHEDEN VED ANVENDELSE AF TILSÆTNINGSSTOFFET

De i dette afsnit anførte undersøgelser skal gøre det muligt at vurdere:

- sikkerheden ved at anvende tilsætningsstoffet hos målarterne
- 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 forbrugeren, som kunne opstå ved indtagelse af levnedsmidler, der indeholder restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter
- risici for forurening eller persistens i miljøet, som skyldes selve tilsætningsstoffet eller omdannelsesprodukter heraf udskilt af dyr
- risici for andre dyr end målarterne.

Undersøgelserne kan kræves gennemført i deres helhed eller delvis alt efter tilsætningsstoffets art og de påtænkte anvendelsesbetingelser.

Som hovedprincip skal mikroorganismer og/eller enzympræparater i sig selv være eller stamme fra mikroorganismer, der ikke er patogene og ikke toksigene for målarter og mennesker under de forventede anvendelsesbetingelser.

Når der er tale om mikroorganismer og/eller enzympræparater, skal der foretages relevante forsøg med hensyn til sikkerhed, medmindre der foreligger anden tilfredsstillende dokumentation for sikkerhed ved anvendelse heraf. For mikroorganismers vedkommende skal der mindst foretages toleranceforsøg på målarter.

For enzymer, der kommer af spiselige dele af dyr eller planter, kræves der principielt ikke toksikologiske undersøgelser. Hvis sådanne spiselige dele eller ikke anses som et normalt led i foderrationen, kan der kræves en vis toksikologisk afprøvning.

Hvis det aktive stof er kemisk veldefineret, er kendskab til dets metabolisme hos de forskellige målarter samt til sammensætningen og biotilgængeligheden af restkoncentrationer i vævet af afgørende betydning, når der skal træffes bestemmelse om omfanget af undersøgelser på forsøgsdyr for at vurdere risiciene for forbrugeren. Det er endvidere absolut nødvendigt at have kendskab til sammensætningen af samt de fysiske-kemiske og biologiske egenskaber ved de udskilte restkoncentrationer hidrørende fra tilsætningsstoffet, når der skal træffes bestemmelse om omfanget af de undersøgelser, der kræves for at vurdere risikoen for forurening eller persistens i miljøet.

1. Undersøgelser på målarter

1.1. Toksikologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet

Toleranceforsøg

Undersøgelse af de biologiske, toksikologiske, makroskopiske og histologiske virkninger. Bestemmelse af sikkerhedsfaktoren (margenen mellem den foreslåede maksimumsdosis og den mængde, der giver uønskede virkninger). Det kan være nok at angive et minimum eller en tilnærmet værdi af denne margin, hvis det kan påvises, at den mængde, der giver uønskede virkninger, langt overstiger den foreslåede dosis.

1.2. Mikrobiologiske undersøgelser af tilsætningsstoffet

1.2.1. Hvis det aktive stof er kemisk veldefineret og har antimikrobiel aktivitet ved den koncentration, stoffet anvendes med i foder, skal der foretages undersøgelser af tilsætningsstoffets antibakterielle virkningsspektrum ved bestemmelse af mindste inhiberende koncentration (MIC) i forskellige patogene og apatogene, gramnegative og grampositive bakteriearter.

1.2.2. Undersøgelser af krydsresistens over for terapeutiske antibiotika ved bestemmelse af mindste inhiberende koncentration (MIC) i in vitro-fremstillede mutanter, som udviser kromosomal resistens over for tilsætningsstoffet. Hvad angår mikroorganismer, som er resistente over for terapeutiske antibiotika, påvises det genetiske grundlag for denne resistens.

1.2.3. Undersøgelser for at konstatere, om tilsætningsstoffet kan selekttere resistensfaktorer. Sådanne undersøgelser foretages under praktiske betingelser på de dyrearter, som tilsætningsstoffet først og fremmest er beregnet til. Det bør derefter bestemmes, om de R-faktorer, der måtte være fundet, er multiresistente og kan overføres.

1.2.4. Undersøgelser til bestemmelse af tilsætningsstoffets virkning

- på mikrofloraen i fordøjelseskanalen
- på kolonisering i fordøjelseskanalen, hvis der er tale om en mikroorganisme eller en blanding af flere stammer af mikroorganismer
- på shedding (afgivning) eller udskillelse af patogene mikroorganismer, hvis det aktive stof er kemisk veldefineret og har antimikrobiel aktivitet.

1.2.5. Hvis det aktive stof udviser antimikrobiel virkning, foretages der undersøgelser i praksis for at kontrollere, hvor stor en procentdel bakterier der er resistent over for tilsætningsstoffet. Sådanne undersøgelser foretages med længere mellemrum før, under og efter (en måned) tilsætningsstoffets anvendelse.

1.2.6. Hvis det aktive stof er en mikroorganisme, foretages der bestemmelse af, om den er resistent over for antibiotika.

1.2.7. Hvis det aktive stof (f.eks. enzympræparater) er produceret af en mikroorganisme, foretages der bestemmelse af mængden af den levende producentorganisme.

1.2.8. Hvis tilsætningsstoffet indeholder eller er en genetisk modificeret mikroorganisme som omhandlet i artikel 2, stk. 1 og 2, i direktiv 90/220/EØF, gives nedenstående oplysninger:

- en kopi af myndighedernes skriftlige godkendelse af udsætningen af de genetisk modificerede organismer til forsknings- og udviklingsformål, jf. artikel 6, stk. 4, i direktiv 90/220/EØF, og et resumé af anmeldelsen som omhandlet i artikel 9 i nævnte direktiv og indarbejdet efter forlægget i Rådets beslutning i direktiv 91/596/EØF⁽¹⁾
- den komplette tekniske dokumentation med de oplysninger, der kræves i bilag II til direktiv 90/220/EØF, eventuelt udbygget under hensyntagen til tilsætningsstoffets forskellige anvendelsessteder, herunder oplysninger om data og resultater fra forskning og forsøgsudsætninger i forbindelse med økosystemer, som vil kunne blive påvirket af tilsætningsstoffets anvendelse, og en vurdering af eventuelle risici for menneskers og dyrs sundhed samt miljøet med hensyn til de genetiske modificerede organismer i produktet, herunder oplysninger fra forsknings- og udviklingsstadiet om udsætningens indflydelse på menneskers sundhed og miljøet
- betingelserne for markedsføring af tilsætningsstoffet, herunder særlige betingelser for anvendelse og håndtering og et forslag til mærkning og emballering, der mindst skal omfatte kravene i bilag III til direktiv 90/220/EØF.

Hvis den ansvarlige for dokumentationen på basis af en udsætning, der er anmeldt i henhold til del B i direktiv 90/220/EØF, eller på et solidt, motiveret videnskabeligt grundlag finder, at markedsføringen eller anvendelsen af tilsætningsstoffet ikke indebærer nogen risiko for menneskers og dyrs sundhed og miljøet, kan han foreslå, at et eller flere af kravene i bilag III B ikke skal overholdes.

Der skal vedlægges oplysninger om data og resultater fra udsætninger af den samme genetisk modificerede organisme eller den samme kombination af genetisk modificerede organismer, der tidligere har været eller nu er anmeldt, og/eller som foretages af den ansvarlige for dokumentationen enten i eller uden for Fællesskabet.

Der kan også henvises til andre data eller resultater i forbindelse med anmeldelser, der tidligere er indsendt af andre, når sidstnævnte har givet deres skriftlige samtykke dertil.

1.3. *Undersøgelse af metabolisme og restkoncentrationer⁽²⁾ (3) (hvis det aktive stof er kemisk veldefineret)*

1.3.1. Undersøgelse af metabolisme

- omsætningslignevægt: hastighed og omfang af det aktive stofs optagelse og eliminering
- identifikation af metaboliske reaktionsveje og de vigtigste metabolitter
- metabolitternes fordeling og udskillelse (galde, urin, fæces)
- hvis relevant tillige indflydelsen af tarm- og mavefloraen, den enterohepatiske cyklus eller caecotrofi på metabolismen.

1.3.2. Analyser af restkoncentrationer: den kvalitative og kvantitative sammensætning af restkoncentrationer (aktive stoffer, metabolitter) i de forskellige fødevarer fra dyret ved omsætningslignevægt og under praktiske anvendelsesforhold for tilsætningsstoffet.

⁽¹⁾ EFT nr. L 322 af 23. 11. 1991, s. 1.

⁽²⁾ De i punkt 1.3.1, 1.3.3 og 1.3.4 omhandlede undersøgelser foretages med mærkede molekyler eller andre relevante metoder, men der skal altid redegøres for grunden til, at den benyttede metode er valgt. Mærkningen skal være velegnet for det tilsigtede mål.

⁽³⁾ Hvis det aktive stof er et forgeringsprodukt, udvides disse undersøgelser til at omfatte beslægtede stoffer fra fremstillingen.

- 1.3.3. Kinetisk undersøgelse af restkoncentrationer (efter gentagen tildeling af tilsætningsstoffet i henhold til påtænkt anvendelse): det aktive stofs og de vigtigste metabolitters persistens i de forskellige organer og væv efter ophør med opfordring af det foderstof, hvori tilsætningsstoffet indgår.
- 1.3.4. Undersøgelse af biotilgængeligheden af restkoncentrationer i fødevarer fra dyret (jf. punkt 3.7).
- 1.3.5. Kontrolmetoder: kvalitative og kvantitative bestemmelsesmetoder benyttet i de undersøgelser, der omhandles i punkt 1.3.1 til 1.3.4, tillige med oplysninger om genfindingsprocent, specificitet og påvisningsgrænser. Metoderne til bestemmelse af restkoncentrationer skal være tilstrækkeligt følsomme til, at der kan påvises restkoncentrationer i mængder, som er toksikologisk ubetydelige.

2. Undersøgelser af udskilte restkoncentrationer (hvis det aktive stof er kemisk veldefineret)

- 2.1. Arten og koncentrationen af rester af tilsætningsstoffet (aktivt stof, metabolitter), der udskilles.
- 2.2. Persistens (halveringstid) og kinetik for eliminering af sådanne restkoncentrationer i gylle, fast husdyrgødning og strøelse.
- 2.3. Virkninger på methandannelse.
- 2.4. Nedbrydning, persistens (halveringstid) og kinetik for eliminering i jord (forskellige jordbundstyper sammenholdes).
- 2.5. Virkninger på dyrelivet i jorden og mikrobielle omdannelsesprocesser (f.eks. nedbrydning af plante- og dyrerester).
- 2.6. Virkninger på landplanter (f.eks. spireevne, plantevækst og optagelse i planter). Undersøgelserne foretages under kontrollerede forhold i marken ved benyttelse af forskellige plantearter.
- 2.7. Opløselighed og stabilitet i vand for produkter, der stammer fra tilsætningsstoffet (aktivt stof, metabolitter).
- 2.8. *Virkninger på organismer, der lever i vand*
 - 2.8.1. Virkninger på floraen (f.eks. Chlorella)
 - 2.8.2. Toksicitet hos hvirvelløse dyr (f.eks. Daphnia magna)
 - 2.8.3. Toksicitet hos fisk (hos mindst to vildtlevende arter inden for EF).

3. Undersøgelser på forsøgsdyr

Sådanne undersøgelser foretages med det aktive stof og dets vigtigste metabolitter eller produkter, hvis sådanne også findes i spiselige, animalske produkter og er biotilgængelige. Så vidt muligt må det forsøges at vælge forsøgsdyr, hvis fordøjelse og omsætning af tilsætningsstoffet kan forventes at ligne menneskets eller måltartens.

De gennemførte undersøgelser beskrives i alle detaljer. Oplysningerne omfatter de dyrearter og racer, der er benyttet, størrelse og antal forsøgs- og kontrolgrupper, tildelte doser, foderrationens sammensætning og resultaterne af foderstofanalyser, opdrætsbetingelser, undersøgelsesernes præcise varighed, datoer for de forskellige undersøgelser samt dødelighed. Der skal ligeledes oplyses alle enkeltheder om de makroskopiske, patologiske og histopatologiske fund hos samtlige undersøgte dyr med angivelse af tidspunktet for, at patologiske læsioner har vist sig. Alle resultater, herunder statistisk vurdering, fremlægges i enkeltheder.

- 3.1. Akut toksicitet (ikke relevant for mikroorganismers vedkommende)
 - 3.1.1. Der foretages undersøgelser for akut, oral toksicitet på to dyrearter (den ene art skal helst være rotten). Den maksimale dosis bør ikke overstige 2 000 mg/kg levemsvægt. Iagttagelser af de biologiske virkninger over en periode på mindst to uger efter indtagelsen registreres detaljeret. Disse undersøgelser er ikke relevante for enzympreparater.
 - 3.1.2. Undersøgelse af akut toksicitet ved indånding og hudirritation, eventuelt slimhindeirritation, samt stoffets allergifremkaldende virkning ved relevante undersøgelser til vurdering af eventuelle risici i forbindelse med håndtering af tilsætningsstoffet.

3.2. Mutagenicitet

3.2.1. Hvis det aktive stof er kemisk veldefineret

Til identificering af aktive stoffer, deres metabolitter eller produkter, som besidder mutagene egenskaber, foretages en udvalgt kombination af mutagenicitetsforsøg baseret på forskellige genetiske mekanismer. Undersøgelserne foretages i tilstedeværelse eller fravær af et mikrosomt pattedyrspræparat til metabolisk aktivering.

Følgende forsøgspakke anbefales :

- a) en undersøgelse for genmutationer i et prokaryotisk system
- b) en undersøgelse for genmutationer i et eukaryotisk system in vitro eller en kønsbunden recessiv letalundersøgelse i *Drosophila melanogaster*
- c) en undersøgelse for kromosomforandringer in vitro og in vivo.

Denne forsøgspakke indebærer dog ikke, at andre undersøgelser er irrelevante eller ikke kan accepteres som alternativer — navnlig undersøgelser in vivo.

Under alle omstændigheder oplyses grundent til valget af undersøgelsesform. Undersøgelserne skal foretages efter anerkendte, validerede procedurer. Alt efter undersøgelsesresultatet og under hensyntagen til stoffets almene toksicitetsprofil såvel som til den påtænkte anvendelse af stoffet kan yderligere undersøgelser være tilrådelige.

3.2.2. For enzympræparater fremstillet af mikroorganismer kræves normalt nedenstående undersøgelser :

- a) en undersøgelse for genmutationer i bakterier
- b) en undersøgelse for kromosomforandringer (helst in vitro).

Den toksikologiske undersøgelse foretages, når dette er muligt, på en batch af det endeligt oprensede forgæringsprodukt før tilsætning af bærestoffer, fortyndingsmidler osv. Som hovedregel udføres den efter fastlagte retningslinjer⁽¹⁾ fra anerkendte, internationale institutioner, selv om det på grund af de virkninger, som bestemte præparater som følge af deres proteinindhold og/eller enzymaktiviteter har på celleniveau, kan være nødvendigt at foretage nogle ændringer af standardforsøgsprotokollerne, navnlig når det gælder in vitro-undersøgelser. Sådanne undtagelser vil være acceptable, hvis der foreligger tilfredsstillende argumentation herfor.

Undersøgelsessystemet er tilrettelagt således, at uspecificerede toksiske reaktioner kan afdækkes og gentoksiske virkninger kan afsløres. Oplysningerne fra de generelle specifikationer og disse undersøgelsespakker i forening gør det muligt at vurdere stoffet for tilstedeværelse af såvel specifikke, velkendte toksiner som ukendte, toksiske forbindelser.

Det skal i den toksikologiske rapport være veldokumenteret, at undersøgelserne er foretaget på det materiale, som udgør grundlaget for handelsvaren som beskrevet i den tekniske dokumentation.

3.3. *Farmakokinetiske aspekter*

Hvis det aktive stof er kemisk veldefineret, foretages der undersøgelser af metabolitternes ligevægtsforhold og identitet ved benyttelse af passende mærkede molekyler eller andre velegnede metoder. Undersøgelserne skal omfatte tildeling af såvel enkelt-doser som flere doser af det aktive stof i tidsrum af passende længde. Metabolismeundersøgelserne skal tillige omfatte undersøgelse af det aktive stofs farmakokinetik og vigtigste metabolitter. Ved udvælgelsen af de arter, der er mest relevante til senere toksikologiundersøgelser, må der tages hensyn til artsbestemte forskelle i omsætningen af det aktive stof.

3.4. *Subkronisk toksicitet*

Disse undersøgelser foretages i almindelighed på to dyrearter, hvoraf den ene bør være rotten, og den anden i nogle tilfælde kan være en mårlart. Teststoffet kan indgives oralt, og forholdet mellem dosis og virkning skal konstateres. Undersøgelsen skal for gnaveres vedkommende strække sig over mindst 90 døgn.

Det kan i nogle tilfælde være ønskeligt med undersøgelser, der strækker sig over seks måneder til to år hos ikke-gnavere for at konstatere variationen i forskellige dyrearters følsomhed over for teststoffet.

Sådanne undersøgelser er ikke relevante for mikroorganismers vedkommende, og for enzympræparater fremstillet af mikroorganismer kan en 90-døgns oral toksicitetsundersøgelse hos en gnavart være tilstrækkelig.

3.5. *Kronisk toksicitet/carcinogenicitet*

Undersøgelser af kronisk toksicitet foretages på en enkelt dyreart (helst rotten), mens undersøgelser af carcinogenicitet helst foretages på to gnaverarter. Stoffet indgives oralt i flere forskellige doser. En kombineret undersøgelse for kronisk toksicitet/carcinogenicitet med påvirkning in utero kan også accepteres. Forsøgene skal strække sig over mindst 24 måneder hos rotten og 18 måneder hos musen. Hvis forsøgene fortsættes ud over minimumsperioden, afsluttes de, når overlevelsen er faldet til 20 % i alle andre grupper end dem, der har fået tildelt den største dosis.

(¹) F.eks. :

— Forelæggelse af en ansøgning om vurdering af et tilsætningsstof til levnedsmidler inden dets godkendelse. 1989 (ISBN 92-826-0135-B)
— Rapport fra Den Videnskabelige Komité for Levnedsmidler om retningslinjer for vurdering af sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffer til levnedsmidler. 1980. 10. serie (EUR 6892).

Fuldstændige klinisk-kemiske og hæmatologiske undersøgelser samt urinprøver foretages med passende mellemrum under hele forsøget. Fuldstændige makroskopiske og histologiske undersøgelser foretages på alle dyr, der dør under forsøget, og på alle overlevende dyr ved undersøgelsens afslutning.

Disse undersøgelser er ikke relevante for mikroorganismer og enzympræparater.

3.6. *Reproduktionstoksicitet* (hvis de aktive stof er kemisk veldefineret)

Reproduktionsundersøgelser foretages helst på rotten. De skal strække sig over mindst to filialgenerationer og kan kombineres med embryotoksicitet, herunder teratogenicitet. Samtlige relevante parametre for frugtbarhed, drægtighed, fødsel og den peri- og postnatale situation skal iagttages omhyggeligt og registreres. Specifikke teratogenicitetsundersøgelser foretages på mindst to relevante arter.

3.7. *Metabolitters toksikologi* (hvis det aktive stof er kemisk veldefineret)

Der kræves oplysninger til beregning af restkoncentrationen som grundlag for vurdering af risikoen for mennesker.

Grundlaget for beregning af den tilbageholdelsestid, der foreslås, skal være tilgængeligt. De i punkt 1.3.4 omhandlede undersøgelser skal foretages på forsøgsdyr.

3.8. *Andre relevante undersøgelser*

Eventuelle yderligere specialundersøgelser, der giver yderligere oplysninger, som vil være nyttige ved vurdering af teststoffet, kan forelægges (f.eks. biotilgængelighed, neurotoksicitet eller immuntoksicitet).

AFSNIT V

MODEL TIL MONOGRAFI

1. **Tilsætningsstoffets identitet**

1.1. *På tænkt handelsnavn (evt. handelsnavne)*

1.2. *Tilsætningsstoffets type efter dets hovedvirkning*

1.3. *Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktivt stof, andre bestanddele, urenheder)*

1.4. *Fysisk tilstand, partikelstørrelse*

1.5. *Eventuel særlig fremstillingsproces*

NB: 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. **Specifikationer — det aktive stof**

2.1. For kemisk veldefinerede stoffer: fællesnavn, kemisk navn ifølge IUPAC-nomenklaturen, andre internationale fællesnavne og forkortelser. CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number).

For mikroorganismer: navn og taksonomisk beskrivelse i henhold til de internationale nomenklaturkodekser. Andre internationalt anerkendte systematikhåndbøger (Manuals of Classification) kan også benyttes (¹).

For enzympræparater: navn efter de vigtigste enzymaktiviteter som beskrevet af IUB/IUPAC. EINECS- og CAS-nummer.

2.2. Sum- og strukturformler og molekylvægt. Hovedbestanddelenes kvalitative og kvantitative sammensætning, hvis det aktive stof er et forgæringsprodukt.

For mikroorganismer: navn og sted for kultursamlingen, helst fra en EF-samling, hvor stammen deponeres, samt deponeringsnummer, genetisk modifikation og alle egenskaber, der er relevante for at kunne identificere mikroorganismen.

For enzympræparater: biologisk oprindelse, (ved mikrobiel oprindelse: navn og sted for kultursamlingen, helst fra en EF-samling, hvor stammen deponeres, samt deponeringsnummer, genetisk modifikation og alle egenskaber, der er relevante for at kunne identificere enzympræparatet), aktiviteter over for relevante, kemisk rene modelsubstrater og andre fysisk-kemiske karakteristika.

2.3. *Renhed*

Urenhedernes kvalitative og kvantitative sammensætning.

For mikroorganismer: dyrkede stammers genetiske stabilitet og renhed.

For enzympræparater:

— renhed (ved kontrol af indhold af forurenende mikroorganismer, tungmetaller, fravær af toksiner (f.eks. mykotoksiner), som stammer fra produktionsorganismen som vist ved en passende metode)

(¹) F.eks. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Loder & Kreger van Rij: •The Yeasts, a taxonomic study, Haworth, Sutton & Ainsworth: •Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi, Raper & Fennell: •The Genus Aspergillus.

- fravær af antimikrobiel aktivitet ved den koncentration, stoffet anvendes med i foder, som bestemt efter en passende metode
- sammensætningen af ikke-enzymatiske bestanddele (især TOS = Total Organic Solids).

2.4. Relevante egenskaber

For kemisk veldefinerede stoffer: elektrostatiske egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, nedbrydnings-temperatur, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og organiske opløsningsmidler, masse- og absorptionsspektre samt andre relevante fysiske egenskaber.

For mikroorganismer: egenskaber, der er relevante for identifikationen og den påtænkte anvendelse (f.eks. vegetativ form eller sporeform, CFU pr. g).

For enzympræparater: optimal(e) pH-værdi(er), temperatur(er) og andre relevante egenskaber.

3. Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske, teknologiske og biologiske egenskaber

- 3.1. Stabilitet (for mikroorganismer: tab af biologisk aktivitet, f.eks. levedygtighed) under påvirkning af miljøforhold som lys, temperatur, pH, fugtighed og oxygen. Holdbarhed.
- 3.2. Stabilitet (for mikroorganismer: tab af biologisk aktivitet, f.eks. levedygtighed) under tilberedning af forblandinger og foderstoffer, navnlig stabilitet over for varme, tryk og fugtighed. Eventuelle nedbrydningsprodukter.
- 3.3. Stabilitet (for mikroorganismer: tab af biologisk aktivitet, f.eks. levedygtighed) under opbevaring af forblandinger og foderstoffer (under bestemte betingelser). Holdbarhed.
- 3.4. Andre relevante fysisk-kemiske, teknologiske eller biologiske egenskaber såsom evne til at kunne blandes homogent med forblandinger og foderstoffer, støvdannende egenskaber og for mikroorganismer og/eller enzympræparater: vurdering af resistens mod nedbrydning eller tab af biologisk aktivitet i fordøjelseskanalen eller ved simulering in vitro.
- 3.5. Fysisk-kemisk eller biologisk uforenelighed eller vekselvirkning (f.eks. med foderstoffer, andre godkendte tilsætningsstoffer eller lægemidler).

4. Kontrolmetoder

- 4.1. Beskrivelse af de metoder, der er benyttet til at bestemme kriterierne i punkt 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 og 3.4.
- 4.2. Beskrivelse af kvalitative og kvantitative analysemetoder til bestemmelse af restkoncentrationer af tilsætningsstoffer i animalske produkter.
- 4.3. Hvis sådanne metoder er offentliggjort, kan det være tilstrækkeligt at henvise til den pågældende litteratur og levere genoptryk heraf.

5. Tilsætningsstoffets biologiske egenskaber

- 5.1. Nærmere beskrivelse af coccidiostatics og andre lægemidlers profylaktiske virkninger (f.eks. sygelighed, oocysttal og omfanget af læsioner).
- 5.2. For andre zootekniske tilsætningsstoffer end de i punkt 5.1 omhandlede, herunder i givet fald mikroorganismer og/eller enzympræparater: nærmere oplysninger om virkninger på næringsværdi, tilvækst, animalske produkters sammensætning, ydelse, udbytte, dyrevelfærd og andre parametre, som har gunstig indflydelse på den animalske produktion.
- 5.3. Eventuelle kontraindikationer eller advarsler, herunder biologisk uforenelighed med redegørelse herfor.

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

7. Andre karakteristika, der er relevante for identifikationen af tilsætningsstoffet.
