

Denne tekst tjener udelukkende som dokumentationsværktøj og har ingen retsvirkning. EU's institutioner påtager sig intet ansvar for dens indhold. De autentiske udgaver af de relevante retsakter, inklusive deres betragtninger, er offentliggjort i den Europæiske Unions Tidende og kan findes i EUR-Lex. Disse officielle tekster er tilgængelige direkte via linkene i dette dokument

► **B** KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 429/2008

af 25. april 2008

om gennemførelsesbestemmelser til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) Nr. 1831/2003 for så vidt angår udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger samt vurdering og godkendelse af fodertilsætningsstoffer

(EØS-relevant tekst)

(EUT L 133 af 22.5.2008, s. 1)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
► <u>M1</u>	Kommissionens gennemførelsesforordning (EU) 2020/1773 af 26. november 2020	L 398	19	27.11.2020

▼B**KOMMISSIONENS FORORDNING (EF) Nr. 429/2008**

af 25. april 2008

om gennemførelsesbestemmelser til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) Nr. 1831/2003 for så vidt angår udarbejdelse og indgivelse af ansøgninger samt vurdering og godkendelse af fodertilsætningsstoffer

(EØS-relevant tekst)

*Artikel 1***Definitioner**

I denne forordning forstås ved:

- 1) »selskabsdyr og andre dyr, der ikke er bestemt til fødevareproduktion«: dyr tilhørende arter, der normalt fodres, opdrættes eller holdes af mennesker, uden at dette tager sigte på konsum, dog ikke heste
- 2) »mindre udbredte arter«: dyr bestemt til fødevareproduktion bortset fra kvæg (malke- og kødkvæg, herunder kalve), får (til kødproduktion), svin, kyllinger (herunder æglæggende høner), kalkuner og laksefisk (*Salmonidae*).

*Artikel 2***Ansøgning**

1. En ansøgning om godkendelse af et fodertilsætningsstof, jf. artikel 7 i forordning (EF) nr. 1831/2003, indgives i den form, der er fastlagt i bilag I.

Ansøgningen skal ledsages af dokumentation, jf. artikel 3 (herefter benævnt »dossieret«), der indeholder de oplysninger og dokumenter, der er omhandlet i artikel 7, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1831/2003.

▼M1

2. Forud for vedtagelsen af standardiserede dataformater, jf. artikel 39f i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 178/2002 ⁽¹⁾, indgives ansøgningen og dossieret via det elektroniske indsendelsessystem, som Kommissionen stiller til rådighed, i et elektronisk format, der giver mulighed for at downloade, udskrive og søge i dokumenter. Efter vedtagelsen af de standardiserede dataformater, jf. artikel 39f i forordning (EF) nr. 178/2002, indgives ansøgningen og dossieret via det elektroniske indsendelsessystem, som Kommissionen stiller til rådighed, i overensstemmelse med disse standardiserede dataformater.

⁽¹⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 178/2002 af 28. januar 2002 om generelle principper og krav i fødevarelovgivningen, om oprettelse af Den Europæiske Fødevarsikkerhedsautoritet og om procedurer vedrørende fødevarsikkerhed (EFT L 31 af 1.2.2002, s. 1).

▼B*Artikel 3***Dossieret**

1. Dossieret skal på passende og fyldestgørende vis dokumentere, at fodertilsætningsstoffet opfylder betingelserne for godkendelse, jf. artikel 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

2. De generelle krav til udarbejdelsen og indgivelsen af dossieret er fastsat i bilag II.

De særlige krav, som dossieret i påkommende tilfælde skal opfylde, er fastsat i bilag III.

Langtidsundersøgelser skal have en minimumsvarighed som angivet i bilag IV.

3. Uanset stk. 2 kan ansøgeren indgive et dossier, der ikke opfylder de i stk. 2 omhandlede krav, forudsat at han fremlægger en forklarende begrundelse for hvert enkelt element, der ikke opfylder nævnte krav.

*Artikel 4***Overgangsforanstaltninger**

1. For ansøgninger om godkendelse indgivet inden denne forordnings ikrafttræden finder bilaget til direktiv 87/153/EØF fortsat anvendelse.

2. For ansøgninger om godkendelse indgivet inden 11. juni 2009 kan ansøgeren vælge fortsat at anvende afsnit III og IV i del I og II i bilaget til direktiv 87/153/EØF i stedet for punkt 1.3, 1.4, 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 3.3, 3.4, 4.1.3, 4.1.4, 4.2.3, 4.2.4, 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 7.4, 8.3 og 8.4 i bilag III og i stedet for bestemmelserne i kolonnen »Minimumsvarighed af langtids effektivitetsundersøgelser« i tabellerne i bilag IV.

*Artikel 5***Ikrafttræden**

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.



BILAG I

**ANSØGNINGSSKEMA, JF. ARTIKEL 2, STK. 1, OG ADMINISTRATIVE
OPLYSNINGER**

1. ANSØGNINGSSKEMA

EUROPA-KOMMISSIONEN
GENERALDIREKTORATET FOR
SUNDHED OG FORBRUGERBESKYTTELSE
(Adresse)

Dato:

Vedr.: Ansøgning om godkendelse af et fodertilsætningsstof i henhold til
forordning (EF) nr. 1831/2003.

- Godkendelse af et fodertilsætningsstof eller en ny anvendelse af et
fodertilsætningsstof (artikel 4, stk. 1, i forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Godkendelse af et eksisterende produkt (artikel 10, stk. 2 eller 7, i
forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Ændring af en eksisterende godkendelse (artikel 13, stk. 3, i forord-
ning (EF) nr. 1831/2003)
- Forlængelse af en godkendelse af et fodertilsætningsstof (artikel 14 i
forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Hastegodkendelse (artikel 15 i forordning (EF) nr. 1831/2003)

(Sæt kryds i den relevante rubrik)

Ansøgeren/ansøgerne og/eller dennes/disses repræsentant(er) i Fælles-
skabet (artikel 4, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1831/2003), jf. artikel 7,
stk. 3, litra a), i forordning (EF) nr. 1831/2003 (navn, adresse)

.....

.....

indgiver hermed ansøgning om godkendelse af følgende produkt som
fodertilsætningsstof:

1.1. Identifikation og karakterisering af tilsætningsstoffet

Tilsætningsstoffets navn (karakteristika ved det/den eller de aktive stoffer/
agenser) jf. punkt 2.2.1.1 og 2.2.1.2 i bilag II):

.....

.....

Handelsnavn (i givet fald for de godkendelser, der knytter sig til indeha-
veren):

.....

.....

▼B

i følgende kategori(er) og funktionelle gruppe(r) af tilsætningsstoffer ⁽¹⁾
(angives):

.....
.....

Måltart(er):

.....
.....
.....

Navn på indehaveren af godkendelsen: (artikel 9, stk. 6, i forordning (EF)
nr. 1831/2003)

.....
.....

Dette tilsætningsstof er allerede godkendt i foderstoflovgivningen ved
direktiv .../.../E(Ø)F eller forordning (EF) nr. .../... under nummer
som (tilsætningsstoffkategori).

.....

Dette tilsætningsstof er allerede godkendt i foderstoflovgivningen ved
direktiv .../.../E(Ø)F eller forordning (EF) nr. .../... under nummer
som

.....

til anvendelse i

.....

Hvis produktet består af, indeholder eller er fremstillet af en genetisk
modificeret organisme (GMO), angives følgende:

entydig identifikator (Kommissionens forordning (EF) nr. 65/2004 ⁽²⁾
(hvis relevant):

.....

enten nærmere oplysninger om enhver godkendelse givet i henhold til
Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1829/2003 ⁽³⁾:

.....

eller nærmere oplysninger om enhver ikke færdigbehandlet ansøgning
om godkendelse i henhold til forordning (EF) nr. 1829/2003:

.....

⁽¹⁾ For den funktionelle gruppe »andre zootekniske tilsætningsstoffer« i kategorien »zootekniske tilsætningsstoffer« skal det specificeres, hvilken funktion der er tiltænkt med tilsætningsstoffet.

⁽²⁾ EUT L 10 af 16.1.2004, s. 5.

⁽³⁾ EUT L 268 af 18.10.2003, s. 1. Senest ændret ved forordning (EF) nr. 298/2008 (EUT L 97 af 9.4.2008, s. 64).

▼ B**1.2. Anvendelsesbetingelser****1.2.1. Anvendelse i fuldfoder**

Dyreart/-kategori:

.....
.....

Maksimumsalder/-vægt:

.....
.....

Minimumsdosis (eventuelt): mg eller aktive enheder⁽⁴⁾ eller kolonidannende enheder (CFU) eller ml/kg fuldfoder med et vandindhold på 12 %

.....
.....

Maksimumsdosis (eventuelt): mg eller aktive enheder eller CFU eller ml/kg fuldfoder med et vandindhold på 12 %

.....
.....

For flydende foder kan minimums- og maksimumsdosis angives pr. liter.

1.2.2. Anvendelse i vand

Minimumsdosis (eventuelt): mg eller aktive enheder eller CFU eller ml/l vand

.....
.....

Maksimumsdosis (eventuelt): mg eller aktive enheder eller CFU eller ml/l vand

.....
.....

1.2.3. Særlige anvendelsesbetingelser (eventuelt)

Dyreart/-kategori:

.....
.....

Maksimumsalder:

.....
.....

⁽⁴⁾ »Enheder« defineres af ansøger.

▼ B

Minimumsdosis (eventuelt): mg eller aktive enheder eller CFU/kg
tilskudsfoder med et vandindhold på 12 %

.....
.....

Maksimumsdosis (eventuelt): mg eller aktive enheder eller CFU/kg
tilskudsfoder med et vandindhold på 12 %

.....
.....

For flydende foder kan minimums- og maksimumsdosis angives pr. liter.

Betingelser/begrænsninger for anvendelsen (eventuelt):

.....
.....
.....

Særlige betingelser/begrænsninger for håndteringen (eventuelt):

.....
.....
.....
.....

Maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer (eventuelt):

Dyreart/-kategori:

.....
.....

Restmarkør:

.....
.....

Målvæv/produkter:

.....
.....
.....

Maksimal restkoncentration i væv/produkter ((µg/kg):

.....
.....
.....

▼ B

Tilbageholdelsesperiode:

.....

1.3. **Referenceprøver**

Prøvenummer fra EF-referencelaboratoriet (eventuelt):

.....

Varepartiets nummer/batchkode:

.....

Fremstillingsdato:

.....

Sidste holdbarhedsdato:

.....

Koncentration:

.....

Vægt:

.....

Fysisk beskrivelse:

.....

Beskrivelse af beholderen:

.....

Opbevaringsforskrifter:

.....

1.4. **Ændringer, som der er anmodet om (eventuelt)**

.....

.....

.....

.....

En kopi af denne ansøgning er sendt direkte til autoriteten sammen med dossieret og til EF-referencelaboratoriet sammen med referenceprøverne.

Underskrift:.....

▼ M1

1.5. **Bilag**

Et fuldstændigt dossier

Et resumé af dossieret, jf. artikel 7, stk. 3, litra h), i forordning (EF) nr. 1831/2003

Et videnskabeligt resumé af dossieret

▼ M1

- Alle oplysninger om underretning om undersøgelserne, jf. artikel 32b i forordning (EF) nr. 178/2002
- En anmodning om fortrolighed, jf. artikel 18 i forordning (EF) nr. 1831/2003
- En kopi af de administrative oplysninger om ansøgeren/ansøgerne
- Tre prøver af fodertilsætningsstoffet til EF-referencelaboratoriet, jf. artikel 7, stk. 3, litra f), i forordning (EF) nr. 1831/2003
- Til EF-referencelaboratoriet: et sikkerhedsdatablad
- Til EF-referencelaboratoriet: et identifikations- og analysecertifikat
- Dokumentation for, at gebyret til EF-referencelaboratoriet er betalt (artikel 4 i Kommissionens forordning (EF) nr. 378/2005 ⁽⁵⁾).

▼ B

De relevante dele af skemaet udfyldes, og de ikke-relevante dele overstreges. Det originale ansøgningsskema (med de relevante bilag) sendes direkte til Europa-Kommissionen.

2. ADMINISTRATIVE OPLYSNINGER OM ANSØGEREN/ANSØGERNE

Kontaktoplysninger til brug ved indgivelse af en ansøgning om godkendelse af et fodertilsætningsstof i henhold til forordning (EF) nr. 1831/2003

- 1) Ansøgende virksomhed/person
 - a) Navn på ansøger/virksomhed:
 - b) Adresse (vej, nummer, postnummer, by, land):
 - c) Tlf.:
 - d) Fax:
 - e) E-mail (eventuelt):
- 2) Kontaktperson (for al korrespondance med Kommissionen, autoriteten og EF-referencelaboratoriet)
 - a) Kontaktpersonens navn:
 - b) Stilling:
 - c) Adresse (vej, nummer, postnummer, by, land):
 - d) Tlf.:
 - e) Fax:
 - f) E-mail (eventuelt):

⁽⁵⁾ Kommissionens forordning (EF) nr. 378/2005 af 4. marts 2005 om gennemførelsesbestemmelser til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1831/2003 for så vidt angår EF-referencelaboratoriets forpligtelser og opgaver i forbindelse med ansøgninger om godkendelse af fodertilsætningsstoffer (EUT L 59 af 5.3.2005, s. 8).



BILAG II

GENERELLE KRAV TIL DOSSIERET, JF. ARTIKEL 3

GENERELLE BETRAGTNINGER

I dette bilag fastlægges der krav vedrørende fastlæggelse af listen over og elementerne i de undersøgelser og oplysninger om stoffer, mikroorganismer og præparater, der skal fremlægges med dossierer i henhold til artikel 7 i forordning (EF) nr. 1831/2003 for:

- en godkendelse som nyt fodertilsætningsstof
- en godkendelse af en ny anvendelse af et fodertilsætningsstof
- en ændring af en eksisterende godkendelse af et fodertilsætningsstof, eller
- en forlængelse af godkendelsen af et fodertilsætningsstof.

Dossieret skal gøre det muligt at vurdere tilsætningsstoffer ud fra den aktuelle viden og at efterprøve, at disse tilsætningsstoffer er i overensstemmelse med de grundlæggende principper for godkendelse heraf, jf. artikel 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

De undersøgelser, der skal fremlægges, og kravene til omfanget af dem vil afhænge af tilsætningsstoffets art, kategori og funktionelle gruppe, godkendelsestypen (udstedt til ikke navngiven/navngiven indehaver), selve stoffet, dyrene i målgruppen (måldyrene) og anvendelsesbetingelserne. Ansøgeren skal basere sig på dette bilag og på bilag III ved fastlæggelsen af, hvilke undersøgelser og oplysninger der skal fremlægges sammen med ansøgningen.

Ansøgeren skal klart angive årsagerne til enhver undladelse eller afvigelse i dossieret i forhold til de oplysninger, der er påkrævet i henhold til dette bilag, bilag III og bilag IV.

Dossieret skal omfatte detaljeret omtale af alle gennemførte undersøgelser i overensstemmelse med det nummereringssystem, der anbefales i dette bilag. Dossieret skal indeholde referencer til og kopier af alle de offentliggjorte videnskabelige data, der er nævnt, samt kopier af alle andre relevante udtalelser, der allerede måtte være udarbejdet af anerkendte videnskabelige organer. Hvis sådanne undersøgelser allerede er blevet evalueret af et europæisk videnskabeligt organ i overensstemmelse med gældende EF-forskrifter, er det tilstrækkeligt at angive en reference til resultatet af den pågældende evaluering. Det skal klart fremgå af data fra undersøgelser, der er gennemført og offentliggjort tidligere, eller fra faglige evalueringer (peer reviews), at de vedrører det samme tilsætningsstof som det, der er genstand for ansøgningen om godkendelse.

Undersøgelser, herunder undersøgelser, der er gennemført og offentliggjort tidligere eller kommer fra peer reviews, skal være gennemført og dokumenteret i overensstemmelse med relevante kvalitetsstandarder (f.eks. principperne for god laboratoriepraksis (GLP)), jf. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF af 11. februar 2004 om indbyrdes tilnærmelse af lovgivning om anvendelsen af principper for god laboratoriepraksis og om kontrol med deres anvendelse ved forsøg med kemiske stoffer⁽¹⁾ eller Den Internationale Standardiseringsorganisation (ISO).

Hvad angår *in vivo*- eller *in vitro*-undersøgelser, der gennemføres uden for Fællesskabet, skal ansøgeren dokumentere, at de pågældende faciliteter opfylder principperne for god laboratoriepraksis fra Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) eller ISO-standarderne.

⁽¹⁾ EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44.

▼B

De fysisk-kemiske, toksikologiske og økotoxikologiske egenskaber skal 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⁾, som senest ændret ved Kommissionens direktiv 2004/73/EF ⁽³⁾, eller efter ajourførte metoder, der er anerkendt af internationale videnskabelige organer. Hvis der benyttes andre metoder, skal grunden hertil oplyses.

Der skal tilskyndes til brug af *in vitro*-metoder eller metoder, der er en videreudvikling i forhold til eller erstatter de almindelige undersøgelser, der omfatter brug af laboratoriedyr, eller begrænser antallet af dyr, der anvendes i disse undersøgelser. Metoderne skal være af samme kvalitet og give samme sikkerhed som de metoder, de er anvendt i stedet for.

Analysemetoder for foder eller vand skal beskrives i overensstemmelse med principperne for god laboratoriepraksis, jf. direktiv 2004/10/EF og/eller EN ISO/IEC 17025. Metoderne skal overholde bestemmelserne i artikel 11 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 882/2004 af 29. april 2004 om offentlig kontrol med henblik på verifikation af, at foderstof- og fødevarerlovgivningen samt dyresundheds- og dyrevelfærdsbestemmelserne overholdes ⁽⁴⁾.

▼M1

Hvert enkelt dossier skal indeholde et resumé og et videnskabeligt resumé, der gør det muligt at identificere og karakterisere det pågældende tilsætningsstof.

▼B

Hvert enkelt dossier skal indeholde et forslag til overvågning efter markedsføringen, hvor dette er påkrævet i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003, samt et forslag vedrørende mærkning, jf. artikel 7, stk. 3, litra e), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Sikkerhedsvurdering

Denne baseres på undersøgelser, der tager sigte på at påvise sikkerheden ved anvendelsen af tilsætningsstoffet:

- a) for målarterne ved de højeste foreslåede niveauer for iblanding i foderet eller vandet og ved et multiplum af det pågældende niveau med henblik på at fastlægge en sikkerhedsmargen
- b) for forbrugere, der konsumerer fødevarer fremstillet af dyr, som har fået indgivet tilsætningsstoffet eller restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter. I dette tilfælde garanteres sikkerheden, ved at der fastsættes maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og tilbageholdelsesperioder på grundlag af et acceptabelt dagligt indtag (ADI) eller en øvre grænse for sikkert indtag (UL)
- c) for personer, der må forventes at ville blive eksponeret for tilsætningsstoffet ved indånding eller kontakt med slimhinder, øjne eller hud i forbindelse med håndtering af tilsætningsstoffet eller opblanding af det i forblandinger, fuld-foder eller vand eller i forbindelse med anvendelse af foder eller vand, der indeholder det pågældende tilsætningsstof
- d) for dyr og mennesker med hensyn til selektion og spredning af gener med antimikrobiel resistens og
- e) for miljøet i tilknytning til selve tilsætningsstoffet eller omdannelsesprodukter, direkte og/eller via dyrenes ekskreter.

⁽²⁾ EFT L 196 af 16.8.1967, s. 1. Senest ændret ved Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2006/121/EF (EUT L 396 af 30.12.2006, s. 852. Berigtiget i EUT L 136 af 29.5.2007, s. 281).

⁽³⁾ EUT L 152 af 30.4.2004, s. 1. Berigtiget i EUT L 216 af 16.6.2004, s. 3.

⁽⁴⁾ EUT L 165 af 30.4.2004, s. 1. Berigtiget i EUT L 191 af 28.5.2004, s. 1.

▼B

Hvis et tilsætningsstof har flere bestanddele, kan hver enkelt bestanddel vurderes særskilt med hensyn til sikkerheden for forbrugerne, inden de kumulative virkninger tages i betragtning (såfremt det kan godtgøres, at der ikke opstår interaktioner mellem de forskellige bestanddele). Alternativt vurderes blandingen samlet.

Effektivitetsvurdering

Denne baseres på undersøgelser til påvisning af et tilsætningsstofs effektivitet for så vidt angår målene med dets påtænkte anvendelse, jf. artikel 6, stk. 1, i og bilag I til forordning (EF) nr. 1831/2003.

1. **AFSNIT I: RESUMÉ AF DOSSIERET****▼M1**1.1. **Resumé, jf. artikel 7, stk. 3, litra h), i forordning (EF) nr. 1831/2003****▼B**

Ansøgeren skal fremlægge et resumé med angivelse af det pågældende tilsætningsstofs væsentligste karakteristika. Resuméet må ikke indeholde fortrolige oplysninger og skal have følgende struktur:

1.1.1. *Indhold*

- a) ansøgerens/ansøgernes navn(e)
- b) identifikation af tilsætningsstoffet
- c) produktions- og analysemetode

▼M1

- d) undersøgelser af tilsætningsstoffets sikkerhed og effektivitet sammen med alle oplysninger om underretning om undersøgelserne, jf. artikel 32b i forordning (EF) nr. 178/2002

▼B

- e) foreslåede anvendelsesbetingelser og
- f) forslag til overvågning efter markedsføringen.

1.1.2. *Beskrivelse*

- a) Ansøgerens/ansøgernes navn(e) og adresse(r)

Disse oplysninger skal altid fremlægges, uanset hvilken type godkendelse fodertilsætningsstoffet er omfattet af (udstedt til navngiven/ikke navngiven indehaver). Når et dossier indgives af en gruppe ansøgere, skal navnet på hver enkelt af disse angives.

- b) Identifikation af tilsætningsstoffet

Identifikationen af tilsætningsstoffet skal omfatte et resumé af de oplysninger, der er påkrævet i henhold til bilag II eller III, afhængigt af, hvilken type godkendelse fodertilsætningsstoffet er omfattet af. Blandt andet angives: tilsætningsstoffets navn, foreslået klassificering i kategori og funktionel gruppe, målarter/dyrekategorier og doser.

- c) Produktions- og analysemetode

Fremstillingsprocessen beskrives.

▼B

De almindelige procedurer for de analysemetoder, der skal anvendes til analysen som led i den offentlige kontrol af selve tilsætningsstoffet samt i forblandinger og i foderstoffer, jf. dette bilag og bilag III, skal beskrives. Hvis det er relevant på grundlag af de oplysninger, der fremlægges i overensstemmelse med dette bilag og bilag III, skal også proceduren for de(n) metode(r), der anvendes til analysen som led i den offentlige kontrol af tilsætningsstoffet eller metabolitter heraf i animalske fødevarer beskrives.

d) Undersøgelser af tilsætningsstoffets sikkerhed og effektivitet

Konklusionen vedrørende tilsætningsstoffets sikkerhed og effektivitet på grundlag af de forskellige undersøgelser, der er gennemført, skal fremlægges. Resultaterne af undersøgelserne kan fremlægges i tabelform til støtte for ansøgerens/ansøgernes konklusion. Kun undersøgelser, der er påkrævet i henhold til bilag III, angives i resuméet.

e) Foreslåede anvendelsesbetingelser

Ansøgeren/ansøgerne skal fremlægge et forslag til anvendelsesbetingelser. Ansøgeren skal især beskrive anvendelsesniveauet i vand eller foder samt (detaljeret) betingelserne for anvendelse i tilskudsfoder. Hvis der anvendes andre metoder til indgift eller iblanding i foder eller vand, skal dette ligeledes oplyses. Eventuelle særlige betingelser for anvendelse (f.eks. kendte uforlideligheder), særlige mærkningskrav og dyrearter, som tilsætningsstoffet er beregnet til, skal angives.

f) Forslag til overvågning efter markedsføringen

Denne del vedrører kun tilsætningsstoffer, der i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003 ikke tilhører en af kategorierne i samme forordnings artikel 6, stk. 1, litra a) og b), samt tilsætningsstoffer, der er omfattet af EF-forskrifterne om markedsføring af produkter, der består af, indeholder eller er fremstillet af GMO'er.

1.2. **Videnskabeligt resumé af dossieret**

Der skal fremlægges et videnskabeligt resumé med nærmere oplysninger om hver del af de dokumenter, der fremlægges til støtte for ansøgningen i overensstemmelse med dette bilag og bilag III. Resuméet skal indeholde ansøgerens/ansøgernes konklusioner.

Resuméet skal overholde rækkefølgen i dette bilag og omfatte samtlige dele med henvisning til de relevante sider i dokumentationen.

1.3. **Liste over dokumenter og andre oplysninger**

Ansøgeren skal angive antal af og titler på dokumentationsbind, der forelægges til støtte for ansøgningen. Der skal vedlægges et detaljeret indeks med henvisninger til bind og sider.

1.4. **Liste over de dele af dossieret, som der er anmodet om fortrolig behandling af, hvis dette har været nødvendigt**

Listen skal indeholde henvisninger til de relevante bind og sider i dossieret.

▼ B**2. AFSNIT II: TILSÆTNINGSSTOFFETS IDENTITET, KARAKTERISTIKA OG ANVENDELSESBETINGELSER — ANALYSEMETODER**

Tilsætningsstoffet skal identificeres og karakteriseres fuldt ud.

2.1. Tilsætningsstoffets identitet**2.1.1. Tilsætningsstoffets navn**

Eventuelt fremlægges et forslag til handelsnavn for tilsætningsstoffer, der knytter sig til indehaveren af en godkendelse.

2.1.2. Forslag til klassificering

Der fremsættes et forslag til klassificering af et tilsætningsstof i en eller flere kategorier og funktionelle grupper i overensstemmelse med dets hovedfunktion i henhold til artikel 6 i og bilag I til forordning (EF) nr. 1831/2003.

Alle data fra andre kendte anvendelser af de identiske aktive stoffer eller agenser (f.eks. anvendelse i fødevarer, human- og veterinær lægemidler, landbrug og industri) skal fremlægges. Der skal oplyses om enhver anden godkendelse som foder- eller fødevaretilsætningsstof eller veterinær lægemiddel eller andre former for godkendelser af aktivstoffet.

2.1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensætning (aktiv(t) stof/agens, andre bestanddele, urenheder, batchdivergens)

Det/den eller de aktive stoffer/agenser og alle andre bestanddele af tilsætningsstoffet oplyses med angivelse af andel af det færdige produkts samlede vægt. Den kvalitative og kvantitative batchdivergens angives for det/den eller de aktive stoffer/agenser.

For mikroorganismer angives antallet af levedygtige celler eller sporer udtrykt som CFU pr. gram.

For enzymer skal hver enkelt (hoved)aktivitet, der er angivet, beskrives, ligesom antallet af aktive enheder pr. aktivitet i det færdige produkt skal angives. Relevante sekundære virkninger oplyses ligeledes. De aktive enheder angives nærmere, helst udtrykt som μmol produkt frigjort fra substratet pr. minut, idet også pH-værdi og temperatur skal angives.

Hvis tilsætningsstoffets aktive bestanddel er en blanding af aktive stoffer eller agenser, som hver for sig er klart definerbare (kvalitativt og kvantitativt), beskrives det/den eller de aktive stoffer/agenser særskilt, og det angives, i hvilket forhold de indgår i blandingen.

Andre blandinger, hvis bestanddele ikke kan beskrives med en enkelt kemisk betegnelse, og/eller hvis bestanddele ikke alle kan identificeres, karakteriseres efter den eller de bestanddele, der bidrager til aktiviteten, og/eller blandingens typiske hovedbestanddele.

Uden at det berører en eventuel anmodning fra autoriteten om supplerende oplysninger i henhold til artikel 8, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1831/2003, kan ansøgeren undlade at beskrive andre bestanddele, der ikke giver anledning til bekymring for sikkerheden, bortset fra aktive stoffer eller agenser til tilsætningsstoffer, der ikke tilhører kategorierne zootekniske tilsætningsstoffer, cocciostatika og histomonostatika og ikke er omfattet af forordning (EF) nr. 1829/2003. Under alle omstændigheder skal alle undersøgelser, der omtales i dossieret, specifikt vedrøre det tilsætningsstof, der søges om godkendelse af, ligesom de kan indeholde oplysninger om eventuelle andre mulige præparater på basis heraf. Det kan tillades, at der anvendes interne identifikatorer indlejret i dokumenter fra tredjemand, idet en erklæring er påkrævet, hvori sådanne identifikatorer angives, og hvori det bekræftes, at den eller de pågældende identifikatorer henviser til den eller de formuleringer, som ansøgningen vedrører.

▼B2.1.4. *Renhed*

Ansøgeren skal identificere og kvantitativt bestemme kemiske og mikrobielle urenheder samt stoffer med toksiske eller andre uønskede egenskaber, der ikke forsætligt er tilsat, og som ikke bidrager til tilsætningsstoffets aktivitet. Når der er tale om gæringsprodukter skal ansøgeren ydermere bekræfte, at der ikke forekommer produktionsorganismer i tilsætningsstoffet. Den protokol, der anvendes til rutinemæssig kontrol af produktionsbatcher til påvisning af forurenende stoffer og urenheder, skal beskrives.

Alle oplysninger, der fremlægges, skal underbygge den foreslåede specifikation af tilsætningsstoffet.

I det følgende er angivet de særlige krav, der alt efter fremstillingsprocessen gælder i henhold til fællesskabslovgivningen.

2.1.4.1. Tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til indehaveren af godkendelsen

For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til indehaveren af godkendelsen, skal der fremlægges alle relevante oplysninger vedrørende den proces, producenten har anvendt på grundlag af gældende standarder, der anvendes til andre, beslægtede formål. Der kan anvendes specifikationer fra Det Fælles FAO-WHO-ekspertudvalg for Tilsætningsstoffer i Levnedsmidler (JECFA) eller specifikationer fastsat i EF-godkendelser af fødevarertilætningsstoffer.

2.1.4.2. Tilsætningsstoffer, hvis godkendelse ikke knytter sig til indehaveren af godkendelsen

For fodertilætningsstoffer, hvis godkendelse ikke knytter sig til indehaveren af godkendelsen, kan der anvendes gældende standarder, der anvendes til andre, beslægtede formål eller indeholder specifikationer for fødevarertilætningsstoffer godkendt i Fællesskabet eller udstedt af JECFA. Hvis sådanne standarder ikke foreligger, eller hvis det er relevant for fremstillingsprocessen, skal som et minimum følgende elementer samt koncentrationen heraf beskrives/oplyses:

- for mikroorganismer: mikrobiologisk kontaminering, mykotoksiner og tungmetaller
- for gæringsprodukter (der ikke indeholder mikroorganismer som aktive agenser): De skal opfylde de samme krav som mikroorganismeprodukter (jf. ovenfor). Det skal ligeledes oplyses, i hvilke mængder brugt vækstmedium forekommer i det færdige produkt
- for vegetabiliske stoffer: mikrobiologisk og botanisk kontaminering (f.eks. ricinus, ukrudtsfrø og især melldrøje), mykotoksiner, pesticidkontaminering, maksimalgrænseværdier for opløsningsmidler og, hvor det er relevant, stoffer, der er toksikologisk problematiske og vides at forekomme i den oprindelige plante
- for animalske stoffer: mikrobiologisk kontaminering, tungmetaller og, hvor det er relevant, maksimalgrænseværdier for opløsningsmidler
- for mineralske stoffer: tungmetaller, dioxiner og PCB'er

▼B

— for produkter fremstillet ved kemisk syntese og kemiske processer: Alle kemikalier, der er anvendt i synteseprocesserne, og alle mellemprodukter, der er tilbage i det færdige produkt, skal identificeres, og koncentrationen af dem oplyses.

Udvælgelsen af mykotoksiner til analyse foretages i overensstemmelse med de forskellige matrixer, hvor det er relevant.

2.1.5. *Produktets fysiske tilstand i dets forskellige former*

For præparater i fast form skal der gives oplysninger om partikelstørrelse, partikelform, massefylde, bulkmassefylde, tilbøjelighed til at støve og anvendelse af processer, der påvirker de fysiske egenskaber. For flydende præparater skal der gives oplysninger om viskositet og overfladespænding. Hvis tilsætningsstoffet er beregnet til anvendelse i vand, skal opløselighed eller dispersionsevne dokumenteres.

2.2. **Karakteristika ved det/den eller de aktive stoffer/agenser**

2.2.1. *Beskrivelse*

Det/den aktive stof/agens skal beskrives kvalitativt. Dette skal omfatte oplysninger om stoffets eller agensens renhed og oprindelse samt alle andre relevante karakteristika.

2.2.1.1. Kemiske stoffer

Kemisk veldefinerede stoffer skal beskrives med generisk navn, kemisk navn i henhold til IUPAC-nomenklaturen (nomenklaturen fra Den Internationale Union for Ren og Anvendt Kemi), andre generiske internationale navne og forkortelser og/eller CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number). Beskrivelsen skal omfatte struktur- og molekylformel samt molekylvægt.

For kemisk veldefinerede forbindelser, der anvendes som aromaer, skal også FLAVIS-nummeret i tilknytning til den relevante kemiske gruppe angives. For planteekstrakter skal de fytokemiske markører oplyses.

Blandinger, hvis bestanddele ikke kan beskrives med en enkelt kemisk betegnelse, og/eller hvis bestanddele ikke alle kan identificeres, skal karakteriseres efter den eller de bestanddele, der bidrager til aktiviteten, og/eller blandingens typiske hovedbestanddele. Markørforbindelsen skal identificeres, så stabiliteten kan undersøges, og af hensyn til sporbarheden.

For enzymer og enzympræparater oplyses nummer og systematisk navn som anvendt af International Union of Biochemistry (IUB) i den seneste udgave af »Enzyme Nomenclature« for hver enkelt aktivitet, der er angivet. For aktiviteter, der endnu ikke er med i denne nomenklatur, anvendes et systematisk navn, der er i overensstemmelse med IUB's nomenklatursystem. Trivialnavne kan accepteres, forudsat at de er utvetydige, anvendes konsekvent i hele dossieret og umiddelbart kan sættes i forbindelse med det systematiske navn og IUB-nummeret, første gang de optræder. Den biologiske baggrund for hver enkelt enzymaktivitet skal oplyses.

Den mikrobiologiske oprindelse for kemiske stoffer produceret ved gæring skal ligeledes beskrives (jf. punkt 2.2.1.2 Mikroorganismer).

2.2.1.2. Mikroorganismer

Oprindelsen skal angives for alle mikroorganismer, hvad enten de anvendes som produkt eller som produktionsstamme.

▼B

For mikroorganismer anvendt som et produkt eller som produktionsstamme skal alle stedfundne ændringer oplyses. Navn og taksonomisk klassifikation skal oplyses for hver enkelt mikroorganisme i overensstemmelse med de senest offentliggjorte oplysninger i de internationale nomenklaturkoder. Mikrobielle stammer skal deponeres i en internationalt anerkendt kultursamling (helst i EU) og holdes ved lige af kultursamlingen i tilsætningsstoffets godkendte levetid. Der skal fremlægges et deponeringsbevis fra samlingen, hvoraf deponeringsnummeret, som stammen opbevares under, fremgår. Tillige skal alle morfologiske, fysiologiske og molekylære karakteristika, der er nødvendige for tildelingen af stammens entydige identifikator og som middel til at bekræfte dens genetiske stabilitet, beskrives. For GMO'er skal de genetiske modifikationer beskrives. Den entydige identifikator, jf. Kommissionens forordning (EF) nr. 65/2004 af 14. januar 2004 om indførelse af et system til fastlæggelse og tildeling af entydige identifikatorer til genetisk modificerede organismer, skal oplyses for hver enkelt GMO.

2.2.2. *Relevante egenskaber*

2.2.2.1. Kemiske stoffer

De fysiske og kemiske egenskaber skal beskrives. Dissociationskonstant, pK_a, elektrostatisk egenskaber, smeltepunkt, kogepunkt, massefylde, damptryk, opløselighed i vand og i organiske opløsningsmidler, K_{ow} og K_d/K_{oc}, massespektrometri og absorptionsspektre, NMR-data, mulige isomerer samt andre relevante fysiske egenskaber skal oplyses, i det omfang det er relevant.

Stoffer, der er produceret ved gæring, skal være fri for antimikrobiel aktivitet, der er relevant for brugen af antibiotika i mennesker eller dyr.

2.2.2.2. Mikroorganismer

— Toksiner og virulensfaktorer

Det skal dokumenteres, at toksiner og virulensfaktorer ikke er til stede eller ikke er problematiske. Stammer af bakterier tilhørende en taksonomisk gruppe, der omfatter bakterier, som vides at kunne producere toksiner, eller hvortil der knytter sig andre virulensfaktorer, skal testes behørigt for på molekylniveau og om nødvendigt på celleniveau at påvise, at den pågældende bakteriestamme ikke giver nogen anledning til bekymring.

Stammer af mikroorganismer, for hvilke der ikke foreligger dokumentation for langvarig tilsyneladende sikker anvendelse, og hvis biologi stadig langtfra er kortlagt, skal underkastes en fuldstændig pakke af toksikologiske undersøgelser.

— Antibiotikaproduktion og antibiotikaresistens

Mikroorganismer, der anvendes som tilsætningsstoffer eller som produktionsstamme, skal være fri for antibiotisk aktivitet eller må ikke kunne producere antibiotiske stoffer, der har betydning som antibiotika til mennesker og dyr.

Stammer af mikroorganismer, der er bestemt til anvendelse som tilsætningsstoffer, må ikke medvirke til at øge mængden af de allerede forekommende antibiotikaresistente gener i dyrs tarmflora og i miljøet. Alle bakteriestammer skal derfor testes for resistens over for antibiotika, der bruges i human- og veterinærlægemidler. Hvis der påvises resistens, skal det genetiske grundlag for denne resistens samt sandsynligheden for overførsel af resistens til andre organismer, der lever i tarmen, fastlægges.

▼B

Stammer af mikroorganismer, der er blevet resistente over for et eller flere antimikrobielle stoffer, må ikke anvendes som fodertilsætningsstoffer, medmindre det kan dokumenteres, at resistensen er et resultat af kromosommutation(er) og ikke kan overføres.

2.3. **Fremstillingsproces, herunder eventuelle særlige forarbejdningsprocesser**

Fremstillingsprocessen skal beskrives med henblik på at identificere de kritiske punkter i processen, der kan influere på det/den eller de aktive stoffers/agensers eller tilsætningsstoffets renhed. Der skal fremlægges et sikkerhedsdatablad for kemikalier anvendt i fremstillingsprocessen.

2.3.1. *Aktivstof(fer)/agens(er)*

Fremstillingsprocessen (f.eks. kemisk syntese, gæring, dyrkning, ekstraktion fra organisk materiale eller destillation), der er anvendt til præpareringen af det/den eller de aktive stoffer/agenser i tilsætningsstoffet, skal beskrives, eventuelt ved hjælp af et flowdiagram. De anvendte gærings/vækstmediers sammensætning skal angives. Oprensningsmetoderne skal beskrives detaljeret.

Genetisk modificerede mikroorganismer (GMM'er), der anvendes som kilde til tilsætningsstoffer og dyrkes under indesluttede forhold, falder ind under Rådets direktiv 90/219/EØF ⁽⁵⁾. Gæringsprocesser skal beskrives (vækstmedium, gæringsbetingelser og forarbejdning af gæringsprodukterne i senere omsætningsled).

2.3.2. Tilsætningsstoffet

Der skal fremlægges en detaljeret beskrivelse af fremstillingsprocessen for tilsætningsstoffet. De vigtigste stadier i fremstillingen af tilsætningsstoffet, herunder de(t) trin, hvori det/den eller de aktive stoffer/agenser og andre bestanddele tilsættes, og efterfølgende forarbejdningstrin af betydning for tilsætningspræparatets beskaffenhed skal beskrives, eventuelt ved hjælp af et flowdiagram.

2.4. **Tilsætningsstoffets fysisk-kemiske og teknologiske egenskaber**

2.4.1. *Stabilitet*

Stabilitet måles almindeligvis ved den analytiske opfølgning for det/den eller de aktive stoffer/agenser eller ud fra disses aktivitet/levedygtighed. For så vidt angår enzymer kan stabiliteten defineres ud fra tab af katalytisk aktivitet, for mikroorganismer ud fra tab af levedygtighed, og for aromastoffer ud fra tab af aroma. Andre kemiske blandingers/ekstrakters stabilitet kan vurderes ved at overvåge koncentrationen af et eller flere relevante markørstoffer.

Tilsætningsstoffets stabilitet

Stabiliteten af de enkelte formuleringer af tilsætningsstoffet under påvirkning af forskellige miljøforhold (lys, temperatur, pH, fugtighed, oxygen og pakkemateriale) skal undersøges. Tilsætningsstoffets forventede holdbarhed som markedsført skal baseres på mindst to scenarier, som dækker de sandsynlige anvendelsesvilkår over hele spektret (f.eks. fra 25 °C/60 % relativ luftfugtighed (HR) til 40 °C/75 % relativ luftfugtighed).

⁽⁵⁾ EFT L 117 af 8.5.1990, s. 1. Senest ændret ved Kommissionens beslutning 2005/174/EF (EUT L 59 af 5.3.2005, s. 20).

▼B

Stabiliteten af tilsætningsstoffet anvendt i forblandinger og foderstoffer.

For tilsætningsstoffer, der anvendes i forblandinger og i foderstoffer, bortset fra aromastoffer, skal stabiliteten for hver enkelt formulering af tilsætningsstoffet undersøges under fremstillings- og opbevaringsforhold, der er almindelige for forblandinger og foderstoffer. Undersøgelser af stabiliteten i forblandinger skal vare mindst seks måneder. Stabiliteten testes om muligt med forblandinger indeholdende sporstoffer; i modsat fald skal tilsætningsstoffet mærkes »Må ikke blandes med sporstoffer«.

Undersøgelser af stabiliteten i foderstoffer skal normalt strække sig over mindst tre måneder. Generelt skal stabiliteten kontrolleres i vådfoder og foderpiller (herunder betydningen af pelletering eller andre former for behandling) til de vigtigste dyrearter, som ansøgningen omfatter.

For tilsætningsstoffer, der er beregnet til anvendelse i vand, skal stabiliteten for hver enkelt formulering af tilsætningsstoffet undersøges i vand under forhold, der simulerer anvendelsesvilkårene i praksis.

I tilfælde af tab af stabilitet skal eventuelle nedbrydnings- eller omdannelsesprodukter karakteriseres i det omfang, det er relevant.

Der skal fremlægges data fra analyser, som omfatter mindst én observation i starten og én observation i slutningen af opbevaringsperioden.

Undersøgelserne skal om nødvendigt omfatte en detaljeret fastlæggelse af den kvantitative og kvalitative sammensætning af de forblandinger eller de foderstoffer, der undersøges.

2.4.2. *Homogenitet*

Fodertilsætningsstoffets (bortset fra aromastoffers) evne til at fordele sig homogent i forblandinger, foderstoffer eller vand skal dokumenteres.

2.4.3. *Andre karakteristika*

Andre karakteristika såsom tilbøjelighed til at støve, elektrostatiske egenskaber eller dispersionsevne i væske skal beskrives.

2.4.4. *Fysisk-kemiske uforligeligheder eller interaktioner*

Forventede fysisk-kemiske uforligeligheder eller interaktioner med foder, bærestoffer, andre godkendte tilsætningsstoffer eller lægemidler skal beskrives.

2.5. **Tilsætningsstoffets anvendelsesbetingelser**

2.5.1. *Påtænkt anvendelsesmåde i foder*

Dyrearten/-kategorien samt dyrenes aldersgruppe eller produktionsstadium skal angives i overensstemmelse med kategorierne i bilag IV til denne forordning. Eventuelle kontraindikationer skal nævnes. Den påtænkte anvendelse i foder eller vand skal defineres.

Der skal angives nærmere oplysninger om påtænkt indgiftsmetode og iblandingsgrad for forblandinger, foderstoffer og drikkevand. Hvor det er relevant, oplyses ligeledes den påtænkte dosis i fuldfoderet og den påtænkte indgiftsperiode samt den foreslåede tilbageholdelsestid. Såfremt der foreslås en særlig anvendelse af et tilsætningsstof i tilskudsfoder, skal dette begrundes behørigt.

▼B2.5.2. *Oplysninger vedrørende brugernes/arbejdstagernes sikkerhed*

2.5.2.1. Kemiske stoffer

Der skal fremlægges et sikkerhedsdatablad i overensstemmelse med Kommissionens direktiv 91/155/EØF af 5. marts 1991 om fastsættelse i henhold til artikel 10 i Rådets direktiv 88/379/EØF af de nærmere bestemmelser for en særlig informationsordning vedrørende farlige præparater⁽⁶⁾. Om nødvendigt skal der foreslås foranstaltninger til forebyggelse af erhvervsbetingede risici og metoder til beskyttelse under fremstilling, håndtering, anvendelse og bortskaffelse.

2.5.2.2. Mikroorganismer

Der skal fremlægges en klassificering som fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/54/EF af 18. september 2000 om beskyttelse af arbejdstagerne mod farerne ved at være udsat for biologiske agenser under arbejdet (syvende særdirektiv i henhold til artikel 16, stk. 1, i direktiv 89/391/EØF)⁽⁷⁾. Hvad angår mikroorganismer, der ikke er klassificeret i gruppe 1 i nævnte direktiv, skal kunderne have oplysninger, der sætter dem i stand til at træffe de relevante beskyttelsesforanstaltninger for deres arbejdstagere efter betydningen i samme direktivs artikel 3, stk. 2.

2.5.2.3. Krav til mærkning

Uden at det berører bestemmelserne vedrørende mærkning og emballering i artikel 16 i forordning (EF) nr. 1831/2003, skal eventuelle særlige mærkningskrav og, hvor det er relevant, særlige anvendelses- og håndteringsbestemmelser (herunder kendte uforlideligheder og kontraindikationer) samt anvisninger for korrekt anvendelse angives.

2.6. **Analysemetoder og referenceprøver**

Analysemetoderne skal fremlægges i det standardlayout, der anbefales af ISO (f.eks. ISO 78-2).

I henhold til forordning (EF) nr. 1831/2003 og forordning (EF) nr. 378/2005 skal analysemetoder under dette punkt evalueres af EF-referencelaboratoriet. EF-referencelaboratoriet forelægger autoriteten en evalueringsrapport, hvoraf det fremgår, om de pågældende metoder er egnede som redskaber i den offentlige kontrol med det fodertilsætningsstof, der er genstand for ansøgningen. EF-referencelaboratoriets evaluering skal fokusere på de i punkt 2.6.1 og 2.6.2 angivne metoder.

Hvis der er fastsat en MRL for det stof, der er genstand for ansøgningen, ved Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 af 26. juni 1990 om en fælles fremgangsmåde for fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer af veterinærlægemidler i animalske levnedsmidler⁽⁸⁾, vil punkt 2.6.2 ikke blive evalueret af EF-referencelaboratoriet. Hvad angår punkt 2.6.2 anvender ansøgeren den samme metode og giver de samme oplysninger (herunder relevante opdateringer), som skal fremlægges for Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), jf. bilag V til forordning (EØF) nr. 2377/90 og i overensstemmelse med »Notice to Applicants and Guideline«, bind 8 i udgivelsesrækken »Rules Governing Medicinal Products in the European Union«.

Evalueringen kan også omfatte analysemetoder som beskrevet under punkt 2.6.3, hvis EF-referencelaboratoriet, autoriteten eller Kommissionen finder det nødvendigt.

⁽⁶⁾ EFT L 76 af 22.3.1991, s. 35. Senest ændret ved direktiv 2001/58/EF (EFT L 212 af 7.8.2001, s. 24).

⁽⁷⁾ EFT L 262 af 17.10.2000, s. 21.

⁽⁸⁾ EFT L 224 af 18.8.1990, s. 1. Senest ændret ved Rådets forordning (EF) nr. 203/2008 (EUT L 60 af 5.3.2008, s. 18).

▼ B

Ansøgeren skal i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 378/2005 sende referenceprøver direkte til EF-referencelaboratoriet forud for evalueringen af den tekniske dokumentation samt erstatningsprøver inden udløbsdatoen.

Ansøgeren skal basere sig på den detaljerede vejledning fra EF-referencelaboratoriet, jf. artikel 12 i forordning (EF) nr. 378/2005.

2.6.1. *Metoder til analyse af aktivstoffet*

De kvalitative og, hvor det er relevant, de kvantitative analysemetoder til kontrol med, at de foreslåede maksimal- eller minimumsgrænseværdier for det/den eller de aktive stoffer/agenser i tilsætningsstoffet, forblandinger, foderstoffer og eventuelt vand er overholdt, skal karakteriseres detaljeret.

2.6.1.1. Disse metoder skal opfylde de samme krav som dem, der gælder for analysemetoder, der anvendes i forbindelse med offentlig kontrol, jf. artikel 11 i forordning (EF) nr. 882/2004. De skal frem for alt opfylde mindst ét af følgende krav:

- være i overensstemmelse med relevante EF-bestemmelser (herunder eventuelle fastlagte fællesskabsanalysemetoder)
- være i overensstemmelse med internationalt anerkendte regler eller protokoller, f.eks. sådanne, som Den Europæiske Standardiseringsorganisation (CEN) har godkendt, eller sådanne, der er enighed om ifølge national ret (såsom CEN-standardmetoderne)
- være egnede til formålet, være udviklet i overensstemmelse med videnskabelige protokoller og være valideret ved hjælp af en ringtest i henhold til en internationalt anerkendt protokol om fællesafprøvninger (f.eks. ISO 5725 eller IUPAC), eller
- være valideret internt ifølge internationale harmoniserede retningslinjer for intern validering af analysemetoder⁽⁹⁾ for så vidt angår de karakteriseringsparametre, der er omtalt i punkt 2.6.1.2.

2.6.1.2. Den detaljerede karakterisering af den eller de pågældende metoder skal omfatte de relevante karakteristika som fastsat i bilag III til forordning (EF) nr. 882/2004.

2.6.1.3. Ydeevnekarakteristika for metoder, der er valideret internt, skal efterprøves ved testning af metoden i et andet laboratorium, som er akkrediteret og uafhængigt. Resultaterne af sådanne test skal fremlægges sammen med alle andre oplysninger, der underbygger, at metoden også kan anvendes på et officielt kontrollaboratorium. Hvis det laboratorium, der forestår kontroltesten, deltager i det konsortium af nationale referencelaboratorier, som bistår EF-referencelaboratoriet, jf. forordning (EF) nr. 378/2005, skal laboratoriet, straks efter at EF-referencelaboratoriet har modtaget ansøgningen, sende EF-referencelaboratoriet en interesseerklæring, hvori laboratoriets arbejde med ansøgningen beskrives, og laboratoriet må ikke deltage i behandlingen af ansøgningen; dette er begrundet i hensynet til uafhængigheden og laboratoriets deltagelse i evalueringen af den dokumentation, der fremlægges af ansøgeren.

⁽⁹⁾ M. Thompson et al.: *Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis* (IUPAC Technical Report) *Pure Appl. Chem.*, Vol. 74, No. 5, s. 835-855, 2002.

▼B

2.6.1.4. EF-referencelaboratoriet kan i sin evalueringsrapport til autoriteten udvælge relevante karakteristika som fastsat i bilag III til forordning (EF) nr. 882/2004.

2.6.1.5. Den detaljerede vejledning, som EF-referencelaboratoriet udarbejder i overensstemmelse med artikel 12 i forordning (EF) nr. 378/2005, kan indeholde ydeevnekarakteristika for metoder beregnet til specifikke grupper af stoffer (f.eks. enzymer).

2.6.2. *Analysemetoder til bestemmelse af restkoncentrationerne af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter i fødevarer*

Den eller de kvalitative og kvantitative analysemetoder til bestemmelse af restmarkører og/eller metabolitter af tilsætningsstoffet i målvæv og animalske produkter skal karakteriseres detaljeret.

2.6.2.1. Disse metoder skal opfylde de samme krav som dem, der gælder for analysemetoder, der anvendes i forbindelse med offentlig kontrol, jf. artikel 11 i forordning (EF) nr. 882/2004. Metoderne skal frem for alt opfylde mindst ét af de i punkt 2.6.1.1 omtalte krav.

2.6.2.2. Den detaljerede karakterisering af den eller de pågældende metoder skal omfatte de relevante karakteristika som fastsat i bilag III til forordning (EF) nr. 882/2004, ligesom der i karakteriseringen skal tages hensyn til Kommissionens beslutning 2002/657/EF⁽¹⁰⁾. Der skal tages hensyn til de relevante kriterier vedrørende ydeevne, Kommissionen måtte have fastsat ved beslutninger om fastlæggelse af analysemetoder til påvisning af visse stoffer og restkoncentrationer heraf i levende dyr i henhold til Rådets direktiv 96/23/EF.

Bestemmelsesgrænsen (LOQ) for den enkelte metode må ikke være på over halvdelen af den tilsvarende MRL og skal valideres over en skala, der som et minimum går fra halvdelen af til det dobbelte af MRL.

2.6.2.3. Ydeevnekarakteristika for metoder, der er valideret internt, skal efterprøves ved testning af metoden i et andet laboratorium, som er akkrediteret og uafhængigt. Resultaterne af undersøgelserne skal forelægges. Hvis det laboratorium, der forestår kontroltesten, deltager i det konsortium af nationale referencelaboratorier, som bistår EF-referencelaboratoriet, jf. forordning (EF) nr. 378/2005, skal laboratoriet, straks efter at EF-referencelaboratoriet har modtaget ansøgningen, sende EF-referencelaboratoriet en interesseerklæring, hvori laboratoriets arbejde med ansøgningen beskrives, og laboratoriet må ikke deltage i behandlingen af ansøgningen; dette er begrundet i hensynet til uafhængigheden og laboratoriets deltagelse i evalueringen af den dokumentation, der fremlægges af ansøgeren.

2.6.2.4. EF-referencelaboratoriet kan i sin evalueringsrapport til autoriteten udvælge relevante karakteristika som nævnt i punkt 2.6.2.2.

2.6.2.5. Den detaljerede vejledning, som EF-referencelaboratoriet udarbejder i overensstemmelse med artikel 12 i forordning (EF) nr. 378/2005, kan indeholde ydeevnekarakteristika for metoder beregnet til specifikke grupper af stoffer (f.eks. enzymer).

⁽¹⁰⁾ EFT L 221 af 17.8.2002, s. 8. Senest ændret ved beslutning 2004/25/EF (EUT L 6 af 10.1.2004, s. 38).

▼B2.6.3. *Metoder til analyse af tilsætningsstoffets identitet og karakteristika*

Ansøgeren skal beskrive de metoder, der er benyttet til at bestemme de i punkt 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 og 2.4.4 omtalte karakteristika.

De metoder, der beskrives i henhold til dette punkt, kan også evalueres, hvis autoriteten eller Kommissionen finder det relevant for vurderingen af ansøgningen, jf. bilag II til forordning (EF) nr. 1831/2003, som ændret ved forordning (EF) nr. 378/2005.

De metoder, der beskrives i henhold til dette punkt, bør være internationalt anerkendt. Metoder, der ikke er internationalt anerkendt, skal beskrives tilbundsående. I disse tilfælde skal akkrediterede og uafhængige laboratorier gennemføre undersøgelser, som skal dokumenteres i overensstemmelse med relevante kvalitetsstandarder (f.eks. GLP i henhold til direktiv 2004/10/EF eller ISO-standarder).

Metoderne til identifikation og karakterisering af tilsætningsstoffet skal opfylde de samme krav som dem, der gælder for analysemetoder, der anvendes i forbindelse med offentlig kontrol, jf. artikel 11 i forordning (EF) nr. 882/2004, især hvor der er fastsat lovmæssige krav (f.eks. vedrørende urenheder og uønskede stoffer).

3. **AFSNIT III: UNDERSØGELSER AF TILSÆTNINGSSTOFFETS SIKKERHED**

De undersøgelser, der er omhandlet i dette afsnit samt i de specifikke bilag, skal gøre det muligt at vurdere følgende:

- sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet hos målarterne
- eventuelle risici i forbindelse med selektion og/eller overførsel af antibiotikaresistens og forøget persistens og afgivelse af enteropato gener
- risici for forbrugerne af fødevarer fremstillet af dyr, der er blevet fodret med foderstoffer, som indeholder eller er behandlet med tilsætningsstoffet, eller eventuelle risici ved indtagelse af fødevarer, der indeholder restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter
- risici ved indånding eller anden form for kontakt med slimhindevæv, øjne eller hud for personer, der kan forventes at håndtere selve tilsætningsstoffet eller tilsætningsstoffet opblandet i forblandinger eller foderstoffer, og
- risici for negative miljøvirkninger, som skyldes selve tilsætningsstoffet eller omdannelsesprodukter, direkte og/eller via dyrenes ekskretter.

3.1. **Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet**

De undersøgelser, der er omhandlet under dette punkt, skal gøre det muligt at vurdere:

- sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet hos målarterne som sådan, og
- eventuelle risici i forbindelse med selektion og/eller overførsel af antibiotikaresistens og forøget persistens og afgivelse af enteropato gener.

▼B3.1.1. *Undersøgelser af tolerancen hos målarterne*

Toleranceundersøgelser har til formål at muliggøre en begrænset evaluering af tilsætningsstoffets korttidstoksicitet for måldyrene. De bruges også til at fastsætte en sikkerhedsmargin, såfremt tilsætningsstoffet indtages i større doser end anbefalet. Sådanne toleranceundersøgelser skal gennemføres for at dokumentere sikkerheden for hver enkelt mållart/dyrekategori, som en ansøgning omfatter. I visse tilfælde er det acceptabelt at indarbejde visse dele af toleranceundersøgelsen i en af effektivitetsundersøgelserne, forudsat at nedenstående krav til disse undersøgelser er opfyldt. Alle undersøgelser, der henvises til i henhold til dette afsnit, skal vedrøre det tilsætningsstof, der er beskrevet i afsnit II.

3.1.1.1. En toleranceundersøgelse skal omfatte mindst tre grupper:

- en gruppe, der ikke får tilsætningsstoffet
- en gruppe, der gives den højeste anbefalede dosis, og
- en forsøgsgruppe, der gives flere gange den højeste anbefalede dosis.

Forsøgsgruppen skal generelt have ti gange så meget af tilsætningsstoffet som den højeste anbefalede dosis. Forsøgsdyrene skal rutinemæssigt overvåges for synlige tegn på kliniske virkninger, ydeevnekaraktistika, produktkvalitet, hvor det er relevant, hæmatologi og rutinemæssige blodkemiske undersøgelser samt andre parametre, der kan formodes at have relevans for tilsætningsstoffets biologiske egenskaber. Der skal tages hensyn til kritiske endpoints, der er kendt fra toksikologiske undersøgelser af laboratoriedyr. Eventuelle negative virkninger, der konstateres under effektivitetsundersøgelserne, skal ligeledes rapporteres under dette afsnit. Uforklarlige dødsfald i toleranceundersøgelsen skal undersøges ved obduktion og, hvis det er relevant, med vævsundersøgelser.

Kan der påvises tolerance for doser på 100 gange den anbefalede højeste dosis, er hæmatologi eller rutinemæssige blodkemiske undersøgelser ikke påkrævet. Hvis tolerancen for produktet er på under ti gange den højeste anbefalede dosis, skal undersøgelsen tilrettelægges således, at der kan beregnes en sikkerhedsmargin for tilsætningsstoffet, ligesom der skal fastsættes supplerende endpoints (ved obduktion, eventuelt vævsundersøgelser og andre relevante kriterier).

For nogle tilsætningsstoffer vil det, i kraft af deres toksikologi og metabolisme eller anvendelse, ikke altid være nødvendigt at gennemføre toleranceundersøgelser.

Undersøgelsen skal tilrettelægges under hensyntagen til den statistiske gyldighed.

3.1.1.2. Toleranceundersøgelsers varighed

Tabel 1

Toleranceundersøgelsers varighed: Svin

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Pattegrise	14 dage	Om muligt fra 14 dage til fravænnning
Fravænnede smågrise	42 dage	I 42 dage efter fravænnning

▼B

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Slagtesvin	42 dage	Kropsvægt ved undersøgelsens begyndelse: ≤ 35 kg
Avlssøer	1 cyklus	Fra inseminering til endt fravæning

Vedrører ansøgningen pattegrise og fravænnede smågrise, anses en kombineret undersøgelse (pattegrise i 14 dage og fravænnede smågrise i 28 dage) for tilstrækkelig. Hvis tolerancen er påvist hos fravænnede smågrise, er en særskilt undersøgelse af slagtesvin ikke påkrævet.

Tabel 2

Toleranceundersøgelsesens varighed: Fjerkræ

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Slagte-kyllinger/hønniker	35 dage	Fra udklækning
Æglæggende høner	56 dage	Om muligt i den første tredjedel af æglægningsperioden
Slagtekalkuner	42 dage	Fra udklækning

Tolerancedata for slagtekyllinger eller slagtekalkuner kan bruges til at dokumentere tolerance hos henholdsvis kyllinger og kalkuner, der opdrættes til æglægning/avl.

Tabel 3

Toleranceundersøgelsesens varighed: Kvæg

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Slagtekalve	28 dage	Kropsvægt ved undersøgelsens begyndelse: ≤ 70 kg
Kalve til opdræt, slagtekvæg og avlsvæg	42 dage	
Malkekøer	56 dage	

Vedrører ansøgningen kalve til opdræt og slagtekalve, anses en kombineret undersøgelse (28 dage for hver periode) for tilstrækkelig.

Tabel 4

Toleranceundersøgelsesens varighed: Får

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Lam til opdræt og til slagting	28 dage	

Tabel 5

Toleranceundersøgelsesens varighed: Salmonidae og andre fisk

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Laks og ørreder	90 dage	

▼B

Som alternativ til en 90-dages-undersøgelse kan der gennemføres en undersøgelse, hvor fiskene som et minimum fordobler deres kropsvægt i forhold til vægten ved undersøgelsens start.

Hvis tilsætningsstoffet kun er beregnet til gydebestande, skal toleranceundersøgelserne gennemføres så tæt på gydeperioden som muligt. Toleranceundersøgelserne skal vare 90 dage, og æggenes kvalitet og overlevelse skal observeres.

Tabel 6

Toleranceundersøgelers varighed: Selskabsdyr og andre dyr, der ikke er bestemt til fødevareproduktion

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Hunde og katte	28 dage	

Tabel 7

Toleranceundersøgelers varighed: Kaniner

Måldyr	Undersøgelsesens varighed	Måldyrenes karakteristika
Slagtekaniner	28 dage	
Avlshunner	1 cyklus	Fra inseminering til endt fravæning

Vedrører ansøgningen diende/fravænnede kaniner, anses en periode på 49 dage (regnet fra en uge efter fødslen) for tilstrækkelig, idet undersøgelsen skal omfatte hunkaniner indtil fravæningstidspunktet.

Anvendes et tilsætningsstof i en nærmere angiven periode, der er kortere end den, dyrekategorien giver grundlag for, skal det indgives i overensstemmelse med de foreslåede anvendelsesbetingelser. Observationsperioden må dog ikke være kortere end 28 dage og skal omfatte de relevante endpoints (for avlssøer f.eks. antallet af fødte levende smågrise, for så vidt angår drægtighedsperioden, eller antallet og vægten af fravænnede smågrise, for så vidt angår laktationsperioden).

3.1.1.3. Forsøgsbetingelser

Undersøgelserne skal fremlægges enkeltvis, med nærmere oplysninger om alle forsøgsgrupper. Forsøgsprotokollen skal beskrives udførligt med hensyn til de generelle deskriptive data. Især skal følgende noteres:

- 1) besætning eller flok: geografisk placering og størrelse, fodrings- og opdrætsforhold, fodringsmetode; for akvatiske arter: størrelsen og antallet af tanke eller damme på bedriften, lysforhold og vandkvalitet, herunder vandtemperatur og saltholdighed
- 2) dyr: arter (akvatiske arter til konsum skal identificeres ved deres almindelige navn fulgt af deres latinske dobbeltnavn i parentes), race, alder (størrelse for akvatiske arter), køn, identifikationsprocedure, fysiologisk udvikling og generel sundhedstilstand

▼B

- 3) forsøgsdato og nøjagtig angivelse af forsøgets længde: de datoer, hvor undersøgelserne er foretaget, og deres art
- 4) kost: beskrivelse af kostens fremstilling og kvantitative sammensætning for så vidt angår anvendte ingredienser, relevante næringsstoffer (analyserede værdier) og energi. Optegnelser over foderindtag
- 5) koncentrationen af det/den eller de aktive stoffer/agenser (og eventuelle stoffer, der måtte være benyttet til sammenligning) i foderstofferne skal påvises ved en kontrolanalyse efter de relevante, anerkendte metoder: batchreferencenummer/-numre
- 6) antal forsøgs- og kontrolgrupper samt antal dyr i hver gruppe: Forsøgene skal omfatte så mange dyr, at der kan foretages statistiske analyser. Det anføres, hvilke metoder til statistisk evaluering der er anvendt. Redegørelsen skal omfatte alle dyr og/eller forsøgsenheder, der har været anvendt i forsøgene. Tilfælde, der ikke kan vurderes som følge af manglende eller mistede data, skal medtages i redegørelsen tillige med deres fordeling i de klassificerede dyregrupper
- 7) tidspunkter for og prævalensen 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), og
- 8) terapeutiske/forebyggende behandlinger, der måtte være nødvendige, må ikke indvirke på tilsætningsstoffets påtænkte virkningsmekanisme og skal registreres særskilt.

3.1.2. *Mikrobielle undersøgelser*

Der skal gennemføres undersøgelser med henblik på at bestemme tilsætningsstoffets evne til at inducere krydsresistens over for antibiotika, der anvendes i human- eller veterinærmedicin, selektere resistente bakteriestammer i feltforsøg hos målarter, påvirke opportunistiske patogener, der forekommer i fordøjelseskanalen, samt forårsage afgivelse eller udskillelse af zoonotiske mikroorganismer.

Hvis det eller de pågældende aktivstoffer har antimikrobiel aktivitet ved den koncentration, stoffet anvendes i i foder, skal der foretages bestemmelse af mindste inhiberende koncentration (MIC) for relevante bakteriearter i overensstemmelse med standardiserede procedurer. Påvises der relevant antimikrobiel aktivitet, skal tilsætningsstoffets evne til at selektere resistente bakteriestammer *in vitro* og hos målarterne og til at inducere krydsresistens over for relevante antibiotika fastlægges ⁽¹⁾.

Anvendelse i de anbefalede doser skal undersøges for alle mikrobielle tilsætningsstoffer og for andre tilsætningsstoffer, med hvilke der kan forventes en påvirkning af mikrofloraen i tarmen. Det skal med disse undersøgelser påvises, at brug af tilsætningsstoffet ikke skaber betingelser, der fremmer stærkt øget vækst og afgivelse af potentielt patogene mikroorganismer.

De mikroorganismer, der skal overvåges, vil skulle udvælges alt efter målarten, men skal blandt andet omfatte relevante zoonotiske arter, uanset om disse fremkalder symptomer hos måldyrene eller ej.

⁽¹⁾ En ikke-udtømmende liste findes på følgende adresse: www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

▼ B**3.2. Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet**

Målet er at vurdere sikkerheden ved tilsætningsstoffet for forbrugeren og at bestemme de potentielle restkoncentrationer af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter i fødevarer fremstillet af dyr, der har fået foder eller vand, som indeholder eller er behandlet med tilsætningsstoffet.

3.2.1. *Metabolismeundersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer*

Fastlæggelsen af tilsætningsstoffets opførsel i stofskiftet hos målarterne er et afgørende led i identifikationen og den kvantitative bestemmelse af restkoncentrationerne i spiseligt væv eller spiselige produkter fremstillet af dyr, der har fået foder eller vand, som indeholder tilsætningsstoffet. Der skal fremlægges undersøgelser af absorption, distribution, metabolisme og udskillelse af stoffet (og dets metabolitter).

De relevante undersøgelser skal gennemføres efter internationalt validerede testmetoder og i overensstemmelse med gældende EF-retsfor skrifter eller OECD's Guidelines for Methodological Details og med principperne for god laboratoriepraksis. Undersøgelsen skal gennemføres under overholdelse af Fællesskabets dyrevelfærdslovgivning og skal ikke gentages, medmindre det er nødvendigt.

Undersøgelser af måldyret eller måldyrene med hensyn til metabolisme og restkoncentrationer skal udføres med foder iblandet aktivstoffet (og ikke med indgift gennem sonde, medmindre dette er velbegrundet).

Metabolitter, der tegner sig for over 10 % af de samlede restkoncentrationer i spiseligt væv og spiselige produkter og over 20 % af de samlede restkoncentrationer i ekskret, skal strukturbestemmes. Hvis aktivstoffets metaboliseringsvej er toksikologisk betænkelig, skal metabolitter under ovenstående grænser identificeres.

Kinetiske undersøgelser af restkoncentrationerne vil danne grundlag for beregningen af eksponeringen af forbrugerne og om nødvendigt fastsættelse af en tilbageholdelsesperiode og MRL. Der skal foreslås en restmarkør.

For nogle tilsætningsstoffer vil det, i kraft af deres art og anvendelse, ikke altid være nødvendigt at gennemføre undersøgelser af metabolisme og restkoncentrationer.

3.2.1.1. *Metabolismeundersøgelser*

Formålet med metabolismeundersøgelser er at vurdere absorption, distribution, biotransformation og udskillelse af tilsætningsstoffet hos målarterne.

Der kræves følgende undersøgelser:

- 1) undersøgelse af stofskiftebalancen efter indgift af en enkelt dosis af aktivstoffet ved det foreslåede doseringsniveau (idet den samlede mængde svarer til det daglige indtag) samt eventuelt flere doser (i begrundede tilfælde) med henblik på at vurdere den omtrentlige absorptions hastighed og -grad, distribution (plasma/blod) og udskillelse (urin, galde, ekskrementer, mælk eller æg, udåndingsluft, gælleekskretion) hos henholdsvis hanner og hunner, hvis det er relevant, og

▼B

2) fastlæggelse af en stofskifteprofil og identifikation af metabolitten/metabolitterne i ekskret og væv samt distributionen i væv og produkter efter indgift i dyr af gentagne doser af den mærkede forbindelse til ligevægtstilstanden (stofskiftebalance), fastlagt ud fra plasmaniveauet. Den anvendte dosis skal svare til det højeste niveau for påtænkt anvendelse og skal iblandes foderet.

3.2.1.2. Undersøgelser af restkoncentrationer

Der skal ses nærmere på mængden og arten af ikke-ekstraherbare restkoncentrationer i spiseligt væv eller spiselige produkter.

Undersøgelser af restkoncentrationer er påkrævet for alle stoffer, for hvilke metabolismeundersøgelser er et krav.

Hvis stoffet er en naturlig bestanddel af kropsvæsker eller væv eller forekommer naturligt i større mængder i fødevarer eller foder, kan undersøgelser af restkoncentrationer begrænses til en sammenligning af koncentrationen i væv/produkter hos en gruppe, der ikke har fået stoffet, og den gruppe, der har fået stoffet i den højeste dosis som angivet i ansøgningen.

For de vigtigste dyrearter skal undersøgelserne samtidig omfatte en vurdering af de samlede restkoncentrationer af toksikologisk betydning samt identifikation af restmarkøren af aktivstoffet i spiseligt væv (lever, nyrer, muskelvæv, hud, hud + fedt) og spiselige produkter (mælk, æg og honning). Restmarkøren er den restkoncentration, der udvælges til et assay, og for hvilken der er påvist en sammenhæng mellem koncentrationen og den samlede restkoncentration, der er toksikologisk problematisk, i vævet. Undersøgelserne skal også vise restkoncentrationernes permanens i vævet eller produkterne, så der kan fastsættes en passende tilbageholdelsesperiode.

Med henblik på fastsættelsen af en tilbageholdelsesperiode foreslås følgende minimumsantal dyr og/eller produkter udtaget til prøver pr. tidspunkt:

- spiseligt væv:
 - kvæg, får, svin og mindre udbredte dyrearter: 4
 - fjerkræ: 6
 - *Salmonidae* og andre fisk: 10
- produkter:
 - mælk: 8 prøver pr. tidspunkt
 - æg: 10 æg pr. tidspunkt
 - honning: 8 prøver pr. tidspunkt.

Der skal tilstræbes en ligelig kønsfordeling.

Restkoncentrationerne skal måles ved en nul-tilbageholdelsesperiode (ligevægtstilstand) og på mindst tre andre prøveudtagningspunkter i tid.

Der skal foreslås en restmarkør.

Undersøgelser af absorption, distribution og ekskretion, herunder identifikation af de vigtigste metabolitter, skal udføres på den art laboratoriedyr, som den laveste NOAEL er målt for — eller som standardprocedure på rotter (begge køn). Det kan være nødvendigt med supplerende undersøgelser af bestemte metabolitter, hvis disse metabolitter dannes af målarten og ikke i betydeligt omfang dannes hos forsøgsarten.

▼B

3.2.1.3. Metabolisme- og dispositionsundersøgelser

Der skal gennemføres en metabolismeundersøgelse, som omfatter stofskiftebalance, stofskifteprofil og identifikation af de vigtigste metabolitter i urin og ekskrementer. Konstateres hos en anden forsøgsart et følsomhedsniveau, der afviger væsentligt fra rotters, er yderligere oplysninger påkrævet.

3.2.1.4. Restkoncentrationernes biotilgængelighed

Ved vurderingen af risiciene for forbrugerne i forbindelse med bundne restkoncentrationer i animalske produkter kan der tages hensyn til en supplerende sikkerhedsfaktor på basis af bestemmelse af deres biotilgængelighed ved hjælp af relevante laboratoriedyr og anerkendte metoder.

3.2.2. *Toksikologiske undersøgelser*

Sikkerheden ved tilsætningsstoffet vurderes på grundlag af de toksikologiske undersøgelser, der udføres på laboratoriedyr in vitro og in vivo. Undersøgelserne omfatter generelt:

- 1) akut toksicitet
- 2) genotoksicitet (mutagenicitet, clastogenicitet)
- 3) subkronisk, oral toksicitet
- 4) kronisk, oral toksicitet/carcinogenicitet
- 5) reproduktionstoksicitet, herunder teratogenicitet, og
- 6) andre undersøgelser.

Hvis aktivstoffet giver anledning til bekymring, skal der gennemføres yderligere undersøgelser med henblik på at tilvejebringe supplerende oplysninger, der er nødvendige for vurderingen af sikkerheden ved stoffet og restkoncentrationer heraf.

På grundlag af resultaterne af disse undersøgelser skal der fastsættes en toksikologisk NOAEL.

Det kan være nødvendigt med supplerende undersøgelser af bestemte metabolitter, hvis disse metabolitter dannes af målarten og ikke i betydeligt omfang dannes hos forsøgsarten. Foreligger der humane metabolismeundersøgelser, skal de relevante data indgå i grundlaget for beslutningen om, hvilke supplerende undersøgelser der skal gennemføres.

Der skal gennemføres toksikologiske undersøgelser af aktivstoffet. Hvis aktivstoffet forekommer i et gæringsprodukt, skal dette produkt undersøges. Det undersøgte gæringsprodukt skal være identisk med det, der skal anvendes i handelsvaren.

De relevante undersøgelser skal gennemføres efter internationalt validerede testmetoder og i overensstemmelse med gældende EF-retsforskrifter eller OECD's Guidelines for Methodological Details og med principperne for god laboratoriepraksis. Undersøgelserne med laboratoriedyr skal gennemføres under overholdelse af Fællesskabets dyrevelfærdslovgivning og skal ikke gentages, medmindre det er nødvendigt.

3.2.2.1. Akut toksicitet

Undersøgelser af akut toksicitet er påkrævet med henblik på at klassificere og foretage en foreløbig karakterisering af forbindelsens toksicitet.

▼B

Der skal udføres undersøgelser for akut toksicitet på mindst to pattedyrarter. Den ene forsøgsart kan eventuelt erstattes af en målarart.

Det er ikke nødvendigt at fastlægge en nøjagtig LD₅₀-værdi (dødelig dosis); det anses for tilstrækkeligt tilnærmelsesvis at bestemme mindste dødelige dosis. Maksimumsdoseringen må ikke overstige 2 000 mg/kg kropsvægt.

Nye protokoller for afprøvning af akut toksicitet ved indgift udarbejdes til stadighed med henblik på at begrænse antallet af dyr til forsøg og mindske deres lidelser. De undersøgelser, der gennemføres efter disse nye procedurer, vil blive accepteret, når de er behørigt valideret.

OECD's Guideline 402 (akut toksicitet, optagelse gennem huden), 420 (fastdosismetode), 423 (metode med klassificering af akut toksicitet) og 425 (Up-and-Down-procedure) bør følges.

3.2.2.2. Undersøgelser af genotoksicitet, herunder mutagenicitet

Til identificering af aktivstoffer og, hvis det er relevant, deres metabolitter og nedbrydningsprodukter med mutagene og genotoksiske egenskaber, foretages en udvalgt kombination af forskellige genotoksicitetsundersøgelser. Forsøgene gennemføres, hvis det er relevant, både med og uden mammal metabolisk aktivering, ligesom der skal tages hensyn til prøvematerialets kompatibilitet med prøvesystemet.

Basissættet består af følgende undersøgelser:

- 1) inducering af genmutationer i bakterier og/eller i pattedyrceller (helst et muselymfom-TK-assay)
- 2) inducering af kromosomafvigelser i pattedyrceller, og
- 3) in vivo-forsøg med pattedyr.

Alt efter resultaterne af ovennævnte undersøgelser og under hensyntagen til stoffets almene toksicitetsprofil såvel som til den påtænkte anvendelse af stoffet kan yderligere undersøgelser være påkrævet.

De anvendte protokoller bør være i overensstemmelse med OECD's Guideline 471 (*Salmonella typhimurium*-tilbage mutationstest), 472 (*Escherichia coli*-tilbage mutationstest), 473 (in vitro-test for kromosomafvigelser hos pattedyr), 474 (test af mikrokerner i erythrocytter hos pattedyr), 475 (test for kromosomafvigelser i knoglemarv fra pattedyr), 476 (in vitro-test for genmutation i pattedyrceller) eller 482 (unscheduled DNA-syntese i pattedyrceller in vitro) og andre relevante OECD-retningslinjer for in vitro- og in vivo-assays.

3.2.2.3. Undersøgelser af subkronisk, oral toksicitet ved gentagne doser

Der skal fremlægges mindst én undersøgelse til klarlægning af aktivstoffets potentielle subkroniske toksicitet, udført på en gnaverart over mindst 90 dage. Om nødvendigt skal der foretages en supplerende undersøgelse med en ikke-gnaver. Teststoffet skal indgives oralt på mindst tre niveauer plus en kontrolgruppe med henblik på at opnå en dosisrespons. Den anvendte maksimumsdosis bør normalt forventes at afsløre tegn på negative virkninger. Ved laveste dosisniveau bør det ikke forventes, at der fremkaldes tegn på toksicitet.

▼B

Protokollerne til disse undersøgelser bør være i tråd med OECD's Guideline 408 (gnavere) og 409 (ikke-gnavere).

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

Til klarlægning af den potentielle kroniske toksicitet og carcinogenicitet skal der fremlægges en undersøgelse af kronisk, oral toksicitet, udført på mindst én art over mindst 12 måneder. Den valgte art skal være den bedst egnede i henhold til alle tilgængelige videnskabelige data, herunder resultaterne af 90-dages-undersøgelser. Som standard-procedure anvendes rotter. Hvis der stilles krav om en supplerende undersøgelse, skal der anvendes en gnaver eller et pattedyr, der ikke er en gnaver. Teststoffet skal indgives oralt på mindst tre niveauer plus en kontrolgruppe med henblik på at opnå en dosisrespons.

Hvis undersøgelsen af kronisk toksicitet kombineres med en carcinogenicitetsundersøgelse, udvides testperioden til 18 måneder for mus og hamstere og til 24 måneder for rotter.

Undersøgelser af carcinogenicitet kan eventuelt udelades, hvis aktivstoffet og dets metabolitter:

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

De anvendte protokoller bør være i overensstemmelse med OECD's Guideline 452 (undersøgelse af kronisk toksicitet) eller 453 (kombineret undersøgelse af kronisk toksicitet/carcinogenicitet).

3.2.2.5. Undersøgelser af reproduktionstoksicitet (herunder prænatal udviklingstoksicitet)

Der skal gennemføres forplantningsevneundersøgelser for at identificere mulig forringelse af forplantningsevnen hos begge køn eller skadelige virkninger på afkommet som følge af indgift af det pågældende aktivstof, dvs.:

- 1) undersøgelse af reproduktionstoksicitet over to generationer, og
- 2) undersøgelse af prænatal udviklingstoksicitet (teratogenicitetsundersøgelse).

Til nye forsøg kan der anvendes validerede alternative metoder, der begrænser brugen af dyr.

3.2.2.5.1. Undersøgelse af reproduktionstoksicitet over to generationer

Der skal gennemføres undersøgelser af forplantningsevnen, som skal strække sig over mindst to filialgenerationer (F1, F2) hos mindst én art, normalt en gnaver, og kan kombineres med en teratogenicitetsundersøgelse. Det undersøgte stof skal indgives oralt til han- og hundyr på et passende tidspunkt inden parringen. Indgiften fortsættes indtil fravæning af F2-generationen.

▼B

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 fravænnning skal iagttages omhyggeligt og registreres. De anvendte protokoller for undersøgelse af reproduktionstoksicitet bør være i overensstemmelse med OECD's Guideline 416.

3.2.2.5.2. Undersøgelse af prænatal udviklingstoksicitet (teratogenicitetsundersøgelse)

Formålet er at påvise eventuelle negative virkninger på den drægtige hun og på embryonet og fosterets udvikling som følge af eksponering fra implantationstidspunktet til slutningen af drægtighedsperioden. Disse virkninger omfatter øget toksicitet hos de drægtige hunner, embryon/fosterdød, ændret fostervækst og strukturelle afvigelser og anomalier hos fosteret.

Normalt anvendes rotter til den første undersøgelse. Ved et negativt eller et tvetydigt teratogenicitetsresultat gennemføres endnu en udviklingstoksicitetsundersøgelse hos en anden art, fortrinsvis kaniner. Påvises teratogenicitet hos rotten, er det ikke nødvendigt at undersøge andre arter, undtagen hvis en gennemgang af alle de væsentligste undersøgelser lader formode, at ADI ville blive baseret på teratogeniciteten hos rotter. I så fald vil det være nødvendigt at undersøge endnu en art for at fastlægge, hvilken art der er mest følsom for så vidt angår dette endpoint. De anvendte protokoller bør være i overensstemmelse med OECD's Guideline 414.

3.2.2.6. Andre specifikke toksikologiske og farmakologiske undersøgelser

Hvis aktivstoffet giver anledning til bekymring, skal der gennemføres yderligere undersøgelser med henblik på at tilvejebringe supplerende oplysninger, der er nyttige i forbindelse med vurderingen af sikkerheden ved stoffet og restkoncentrationer heraf. Sådanne undersøgelser kan omfatte undersøgelser for farmakologiske virkninger, virkninger hos unge (præpubertale) dyr, immunotoksicitet eller neurotoksicitet.

3.2.2.7. Bestemmelse af nuleffektniveau (NOAEL)

NOAEL fastsættes almindeligvis på grundlag af de toksikologiske virkninger, men i visse tilfælde vil det kunne være mere hensigtsmæssigt at basere sig på de farmakologiske virkninger.

Den laveste NOAEL vælges. Alle resultater af undersøgelserne i de foregående afsnit tages sammen med alle andre relevante offentliggjorte data (herunder relevante oplysninger om aktivstoffets virkninger hos mennesker) og eventuelle oplysninger om kemiske stoffer med en nært beslægtet kemisk struktur i betragtning, når den laveste NOAEL, udtrykt som mg/kg kropsvægt pr. dag, skal fastlægges.

3.2.3. *Vurdering af sikkerheden for forbrugerne*

Forbrugernes sikkerhed vurderes ved at sammenholde den fastlagte ADI (acceptabelt dagligt indtag) og det beregnede teoretiske indtag af tilsætningsstoffet eller dets metabolitter via kosten. For vitaminer og sporstoffer kan der anvendes en UL (øvre grænse for sikkert indtag) i stedet for ADI.

▼B**3.2.3.1. Forslag til acceptabelt dagligt indtag (ADI) for aktivstoffet/aktivstofferne**

Det acceptable daglige indtag (ADI) (udtrykt som mg tilsætningsstof eller tilsætningsstoffrelateret materiale pr. person pr. dag) fremkommer ved at dividere laveste NOAEL (mg pr. kg kropsvægt) med en passende sikkerhedsfaktor og gange det med middelleghsvægten for mennesker på 60 kg.

Der skal foreslås en ADI, når det er relevant. ADI kan også være »ikke specificeret« på grund af lav toksicitet i dyreforsøg. Der foreslås ikke nogen ADI, hvis stoffet udviser genotoksiske eller kræftfremkaldende egenskaber af betydning for mennesker.

Fastsættelse af en ADI forudsætter normalt, at aktivstoffet opfører sig nogenlunde ens i stofskiftet hos henholdsvis måldyrerne og laboratoriedyrerne (jf. punkt 3.2.1.4 Restkoncentrationernes biotilgængelighed), så man ved, at forbrugerne eksponeres for de samme restkoncentrationer som de forsøgsdyr, der anvendes i de toksikologiske undersøgelser. Selv om dette ikke er tilfældet, vil det stadig kunne være muligt at fastsætte en ADI på grundlag af supplerende undersøgelser med en anden art laboratoriedyr eller de metabolitter, der er specifikke for målarterne.

Med den sikkerhedsfaktor, der bruges til at bestemme ADI for et givet tilsætningsstof, tages der hensyn til arten af de biologiske virkninger og kvaliteten af de data, der lægges til grund for bestemmelsen af NOAEL, betydningen af disse virkninger for mennesker og virkningernes reversibilitet samt alle oplysninger om restkoncentrationernes direkte virkninger hos mennesker.

Der anvendes en sikkerhedsfaktor på mindst 100 ved beregningen af ADI (hvis der foreligger en fuldstændig pakke af toksikologiske undersøgelser). Hvis der foreligger data om aktivstoffets virkninger på mennesker, vil en lavere sikkerhedsfaktor eventuelt kunne accepteres. Der vil kunne anvendes højere sikkerhedsfaktorer med henblik på at tage højde for yderligere usikkerhedsmomenter i data, eller hvor NOAEL er fastsat på grundlag af et bestemt kritisk endpoint såsom teratogenicitet.

3.2.3.2. Øvre grænse for sikkert indtag (UL)

For nogle tilsætningsstoffer vil det kunne være mere hensigtsmæssigt at basere sikkerhedsvurderingen på UL, som er maksimumsgrensen for det samlede vedvarende daglige indtag af et næringsstof (fra alle kilder), der (ifølge nationale eller internationale videnskabelige organer) ikke kan formodes at indebære en risiko for sundhedsskadelige virkninger for forbrugerne eller for særlige grupper af forbrugere.

Dossieret skal indeholde data, der dokumenterer, at anvendelse af tilsætningsstoffet ikke vil skabe en situation, hvor UL kunne blive overskredet, under hensyntagen til alle potentielle kilder til det pågældende næringsstof.

Hvis animalske produkter indeholder restkoncentrationer af det pågældende tilsætningsstof med ernæringsmæssige egenskaber eller dets metabolit(ter) i større mængder, end hvad der betragtes som normalt eller forventeligt for disse produkter, skal dette angives tydeligt.

3.2.3.3. Forbrugereksposering

Forbrugerens samlede indtag af tilsætningsstoffet og/eller dets metabolitter fra alle kilder skal ligge under ADI eller UL.

▼B

Det teoretiske indtag via animalske fødevarer skal beregnes under hensyntagen til den koncentration (samlede restkoncentrationer som det aritmetiske gennemsnit og den højeste enkeltværdi), der måles i væv og produkter ved afslutningen af tilsætningsstoffets anvendelsesperiode. Om nødvendigt bestemmes desuden for de forskellige tilbageholdelsesperioder værdierne for menneskers daglige fødevarerforbrug i et worst case-scenario.

For tilsætningsstoffer beregnet til flere arter skal eksponeringen fra væv beregnes særskilt for henholdsvis pattedyr, fugle og fisk, idet den højeste værdi skal anvendes. Hvis det er relevant, lægges eksponeringen fra mælk og æg til dette tal. Hvis for eksempel et tilsætningsstof anvendes til lakterende pattedyr og æglæggende fugle, lægges de respektive højeste værdier for spiseligt væv til værdierne for konsum af mælk og æg. Hvis tilsætningsstoffet anvendes til fisk, æglæggende fugle og lakterende pattedyr, lægges de respektive højeste værdier for spiseligt væv til værdierne for konsum af æg og mælk. Andre kombinationer anvendes på tilsvarende vis.

I visse situationer (f.eks. for visse tilsætningsstoffer med ernæringsmæssige egenskaber og sensoriske tilsætningsstoffer eller tilsætningsstoffer bestemt til mindre udbredte dyrearter) kan det være hensigtsmæssigt efterfølgende at beregne den skønnede eksponering af mennesker mere nøjagtigt, således at der anvendes mere realistiske konsumtal, dog stadig med det mest forsigtige udgangspunkt. Om muligt anvendes EF-data.

Tabel 1

Teoretisk dagligt indtag hos mennesker (gram væv/produkter)

	Pattedyr	Fugle	Fisk	Andet
Muskelvæv	300	300	300 (*)	
Lever	100	100	—	
Nyrer	50	10	—	
Fedt	50 (**)	90 (***)	—	
+Mælk	1 500	—	—	
+Æg	—	100	—	
+Honning				20

(*) Muskelvæv og hudvæv i naturligt forhold.

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

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

3.2.3.4. Forslag til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL)

Maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer angiver den maksimale restkoncentration (udtrykt som µg restmarkør pr. kg spiseligt vådt væv eller produkt), som Fællesskabet accepterer tillades ved lovgivning eller anerkendes som acceptabel i en fødevarer. Værdien fastsættes på grundlag af den type og mængde restkoncentrationer, der anses for ikke at udgøre en toksikologisk fare for menneskers sundhed som udtrykt med ADI'en. En MRL kan kun fastsættes, hvis der er fastsat en ADI.

▼ B

Ved fastsættelsen af MRL for fodertilsætningsstoffer tages der også hensyn til restkoncentrationer fra andre kilder (f.eks. vegetabiliske fødevarer). En MRL kan desuden — i det omfang de relevante analysemetoder er til rådighed i praksis — sættes ned, så den er i overensstemmelse med anvendelsesbetingelserne for fodertilsætningsstoffet.

Eventuelt fastsættes der individuelle MRL (udtrykt som mg restmarkør pr. kg spiseligt naturligt væv eller produkt) for de forskellige væv eller produkter af dyrearterne i målgruppen. De enkelte MRL for de forskellige væv eller produkter skal afspejle restkoncentrationernes nedbrydningskinetik og variabilitet i de pågældende væv/produkter hos målarterne. Variabiliteten skal normalt udtrykkes med en konfidensgrænse på 95 % af middelværdien. Kan konfidensgrænsen ikke beregnes på grund af et lille antal prøver, udtrykkes variabiliteten i stedet ved at anvende den højeste enkeltværdi.

Undersøgelser vedrørende maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer af coccidiostatika og histomonostatika skal udføres i overensstemmelse med de relevante gældende bestemmelser for veterinærlægemidler (bind 8 — »Rules Governing Medicinal Products in the European Union — Notice to Applicants and Guideline — Veterinary Medicinal Products — Establishment of Maximum Residue Limits (MRLs) for Residues of Veterinary Medicinal Products in Foodstuffs of Animal Origin«. Oktober 2005).

Om nødvendigt fremlægges undersøgelserne med henblik på fastsættelse af maksimalgrænseværdier for andre kategorier af tilsætningsstoffer end coccidiostatika og histomonostatika i overensstemmelse med dette bilag.

Med henblik på fastlæggelse af forbrugernes samlede eksponering for restkoncentrationerne (som beregnet i overensstemmelse med punkt 3.2.3.3) skal der med de foreslåede MRL for de forskellige væv eller produkter tages hensyn til restmarkørens andel i forhold til de samlede restkoncentrationer (tabel 2).

Tabel 2

Definitioner, der anvendes ved fastsættelse af en MRL

i - j	Individuelle væv/produkter (lever, nyrer, muskelvæv, hud + fedt, mælk, æg, honning) på forskellige tidspunkter
MRL_{i-j}	Maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer i væv/produkter (mg markørstof kg^{-1})
Qt_{i-j}	Dagligt indtag hos mennesker af individuelle væv/produkter (kg), jf. tabel 1 eller som nærmere beregnet
TRC_{i-j}	Samlet restkoncentration i individuelle væv/produkter (mg kg^{-1})
MRC_{i-j}	Koncentration af restmarkør i individuelle væv/produkter (mg kg^{-1})
$RMTR_{i-j}$	Andelen af MRC_{i-j} i forhold til TRC_{i-j} for individuelle væv/produkter
$DITR_{i-j}$	Indtag via kosten for individuelle væv/produkter beregnet på grundlag af de samlede restkoncentrationer (mg) $DITR_{i-j} = Qt_{i-j} \times TRC_{i-j}$
$DITR_{MRLi-j}$	Indtag via kosten beregnet på grundlag af MRL (mg) for individuelle væv/produkter $DITR_{MRLi-j} = Qt_{i-j} \times MRL_{i-j} \times RMTR_{i-j}^{-1}$

▼B

De målte værdier for TRC og MRC indsættes som relevant i skabelonen i tabel 3, og de øvrige værdier beregnes. Hvor der ikke foreligger fuldstændige data, fordi værdierne ligger under detektionsgrænsen (LOD), vil det kunne være acceptabelt at ekstrapolere RMTR.

En MRL kan kun beregnes, hvis summen af de individuelle DITR-tal ligger under ADI. Er ADI overskredet, vil der alternativt kunne anvendes data for en længere tilbageholdelsesperiode eller lavere doser. Der kan udarbejdes et første forslag til en MRL med MRC-værdien som rettesnor og under hensyntagen til LOQ for analysemetoden. Det samlede $DITR_{MRL}$ -tal beregnet på grundlag af de foreslåede MRL skal være lavere end ADI og ligge tæt på summen af de individuelle DITR. Hvis ADI er overskredet, skal der foreslås en lavere MRL, og sammenligningen gøres.

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 forarbejdningsprocesser. For sådanne tilsætningsstoffers vedkommende kan det være relevant at indføre en »maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer i forbindelse med tilvirkning af fødevarer« (MPCR) som supplement til MRL.

Tabel 3

Skabelon til udarbejdelse af forslag til MRL

	Lever	Nyrer	Muskelvæv	Hud + fedt	Mælk	Æg	Honning	I alt
TRC ⁽¹⁾ (mg kg ⁻¹)								—
MRC ⁽²⁾ (mg kg ⁻¹)								—
RMTR ⁽²⁾								—
DITR ⁽³⁾ (mg)								
Foreslået MRL (mg kg ⁻¹)								—
$DITR_{MRL}$ (mg)								

⁽¹⁾ Med udgangspunkt i den foreslåede tilbageholdelsesperiode.

⁽²⁾ Om muligt bestemt samtidig med TRC.

⁽³⁾ Beregnet på grundlag af TRC-værdier.

3.2.3.5. Forslag til tilbageholdelsesperiode

Tilbageholdelsesperioden omfatter den periode, efter at tilsætningsstoffet ikke længere indgives, som er nødvendig for, at restkoncentrationsniveauet kan falde til under MRL.

3.3. Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Arbejdstagere kan hovedsagelig eksponeres ved indånding eller lokal eksponering i forbindelse med fremstilling, håndtering eller anvendelse af tilsætningsstoffet. For eksempel er arbejdstagere i landbruget potentielt eksponerede, når de håndterer eller iblander tilsætningsstoffet. Der skal tilvejebringes supplerende oplysninger om, hvordan stofferne håndteres.

▼B

Disse oplysninger skal omfatte en vurdering af risikoen for arbejdstagerne. De erfaringer, der måtte være gjort på fremstillingsvirksomheden, er ofte en vigtig informationskilde til vurdering af arbejdstagernes risici for eksponering for selve tilsætningsstoffet både ad luftvejen og ved berøring. Særlig problematiske er tilsætningsstoffer, foder behandlet med tilsætningsstoffet og/eller dyreekskret, som er i tør pulverform eller kan resultere i tørt pulver, samt potentielt allergifremkaldende fodertilsætningsstoffer.

3.3.1. *Toksikologisk risikovurdering af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne*

Risici for arbejdstagerne skal vurderes med en række undersøgelser, hvor tilsætningsstoffet anvendes i den form, ansøgningen vedrører. Der skal gennemføres undersøgelser af akut indåndingstoksicitet, medmindre produktet ikke kan forventes at danne støv eller tåge, der kan indåndes. Der skal gennemføres undersøgelser af hudirritation, og hvis de giver negative resultater, skal slimhindeirritationen (f.eks. af øjet) vurderes. Potentiale for allergi/hudsensibilisering skal ligeledes vurderes. De toksicitetsdata, der er tilvejebragt af hensyn til forbrugernes sikkerhed (jf. punkt 3.2.2), skal bruges til at vurdere tilsætningsstoffets potentielle systemiske toksicitet. Alle disse skal om nødvendigt vurderes med direkte målinger og specifikke undersøgelser.

3.3.1.1. Virkninger på åndedrætssystemet

Der skal tilvejebringes dokumentation for, at niveauerne for luftbåret støv eller tåge fra tilsætningsstoffet ikke vil udgøre en fare for brugernes/arbejdstagernes sundhed. Denne dokumentation skal om fornødent omfatte:

- indåndingsundersøgelser af laboratoriedyr
- offentliggjorte epidemiologiske data og/eller ansøgerens egne oplysninger fra virksomheden og/eller undersøgelser af irritation, og
- undersøgelser af overfølsomhed i åndedrætssystemet.

Der skal gennemføres undersøgelser af akut indåndingstoksicitet, hvis mere end 1 % af produktet (på vægtbasis) udgøres af partikler eller dråber med en diameter på under 50 µm.

De anvendte protokoller for undersøgelser af akut indåndingstoksicitet bør være i overensstemmelse med OECD's Guideline 403. Hvis undersøgelser af subkronisk toksicitet skønnes nødvendige, bør de gennemføres i overensstemmelse med OECD's Guideline 412 (indåndingstoksicitet ved gentagne doser: 28- eller 14-dages-undersøgelse) eller 413 (subkronisk indåndingstoksicitet: 90-dags-undersøgelse).

3.3.1.2. Virkninger på øjne og hud

Der skal fra kendte forhold for mennesker om muligt tilvejebringes direkte dokumentation for fravær af irritation og/eller overfølsomhed. Denne dokumentation skal suppleres med resultater fra validerede dyreforsøg vedrørende irritation af hud og øjne og vedrørende mulig overfølsomhed som følge af anvendelse af det pågældende tilsætningsstof. Potentiale for allergi/hudsensibilisering skal ligeledes vurderes. Protokollerne for disse undersøgelser bør være i overensstemmelse med OECD's Guideline 404 (irritation/ætsning af huden), 405 (irritation/ætsning af øjne), 406 (hudsensibilisering) og 429 (hudsensibilisering — assay på lokale lymfeknuder).

▼ B

Hvis stoffet vides at have ætsende egenskaber, enten fra offentliggjorte data eller specifikke in vitro-undersøgelser, gennemføres der ikke yderligere in vivo-undersøgelser.

Hvis tilsætningsstoffet er toksisk ved indånding, skal spørgsmålet om dermal toksicitet tages i betragtning. Undersøgelserne skal være i overensstemmelse med OECD's Guideline 402 (akut dermal toksicitet).

3.3.1.3. Systemisk toksicitet

De toksicitetsoplysninger, der tilvejebringes for at overholde forbrugersikkerhedskravene og andre krav (inkl. undersøgelser af toksicitet ved gentagne doser, mutagenicitet, carcinogenicitet, forplantningsevnen og opførsel i stofskiftet), skal anvendes til at vurdere systemisk toksicitet.

3.3.1.4. Eksponeringsvurdering

Der skal tilvejebringes oplysninger om, hvordan anvendelsen af tilsætningsstoffet kan forventes at medføre eksponering ad diverse kanaler (ved indånding, ved kontakt med huden eller ved indtagelse). Disse oplysninger skal omfatte en kvantitativ vurdering, hvor en sådan foreligger, af f.eks. typisk luftbåren koncentration, dermal kontaminering eller indtagelse. Hvis der ikke foreligger kvantitative oplysninger, skal der fremlægges tilstrækkelige oplysninger til, at der kan foretages en rimelig vurdering af eksponeringen.

3.3.2. Forholdsregler mod eksponering

På grundlag af oplysningerne fra vurderingen af toksicitet og eksponering skal der drages konklusioner om sundhedsrisici for brugerne/arbejdstagerne (indånding, irritation, overfølsomhed og systemisk toksicitet). Der kan foreslås forsigtighedsforanstaltninger med henblik på at begrænse eller helt undgå eksponering. Brug af personlige værnemidler skal imidlertid kun betragtes som en sidste udvej for at beskytte brugeren/arbejdstageren mod eventuelle risici, der fortsat er til stede, når forholdsreglerne er iværksat. For eksempel vil en omformulering af produktet være at foretrække.

3.4. **Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet**

Det er vigtigt at vurdere tilsætningsstoffers indvirkning på miljøet, idet tilsætningsstoffer typisk indgives over lange perioder, store dyregrupper ofte vil være omfattet, og det eller de pågældende aktivstoffer i vidt omfang vil kunne udskilles som enten moderforbindelsen eller som metabolitter heraf.

Ved fastlæggelsen af tilsætningsstoffers indvirkning på miljøet følges en trinvis fremgangsmåde. Alle tilsætningsstoffer skal underkastes en trin I-vurdering med henblik på identifikation af de tilsætningsstoffer, som yderligere undersøgelser ikke er påkrævet for. For andre tilsætningsstoffer er det nødvendigt med endnu et vurderingstrin (trin II) for at tilvejebringe yderligere oplysninger, og på grundlag heraf kan det anses for nødvendigt med yderligere undersøgelser. Disse undersøgelser skal gennemføres i henhold til direktiv 67/548/EØF.

3.4.1. *Trin I-vurdering*

Formålet med trin I-vurderingen er at afgøre, om det er sandsynligt, at tilsætningsstoffet eller dets metabolitter vil have betydelige miljøvirkninger, og hvorvidt en trin II-vurdering er påkrævet (jf. beslutningstræ).

▼B

Kravet om trin II-vurdering kan fraviges, hvis mindst ét af følgende to kriterier er opfyldt, medmindre videnskabelig dokumentation giver anledning til bekymring:

a) Den kemiske karakter og de biologiske virkninger af tilsætningsstoffet og anvendelsen heraf indikerer, at virkningerne vil være ubetydeligt små, dvs. hvis tilsætningsstoffet:

— er et fysiologisk eller naturligt stof, der ikke vil medføre væsentligt større koncentrationer i miljøet, eller

— er beregnet til dyr, der ikke er bestemt til fødevarerproduktion.

b) Den værst tænkelige PEC (forventet miljøkoncentration) er for lav til at vække bekymring. PEC skal vurderes for alle problemtyper (jf. nedenfor), med udgangspunkt i, at 100 % af den indtagne dosis udskilles som moderforbindelsen.

Hvis ansøgeren ikke kan godtgøre, at tilsætningsstoffet tilhører nogen af disse undtagelseskategorier, vil en trin II-vurdering være påkrævet.

3.4.1.1. Tilsætningsstoffer til landdyr

Når gylle eller gødning fra husdyr spredes ud over jorden, kan brug af fodertilsætningsstoffer medføre forurening af jord, grundvand og overfladevand (via afvanding eller afstrømning).

Den værst tænkelige PEC for jord (PEC_{soil}) ville gøre sig gældende med spredning ud over jorden af alle udskilte forbindelser. Hvis PEC_{soil} (5 cm's dybde som standardværdi) er på mindre end 10 µg/kg, er yderligere vurderingsarbejde ikke påkrævet.

Hvis PEC for forurening af grundvandet (PEC_{gw}) er på mindre end 0,1 µg/l, er det ikke nødvendigt med en trin II-vurdering af tilsætningsstoffets miljøvirkninger på grundvandet.

3.4.1.2. Tilsætningsstoffer til akvatiske dyr

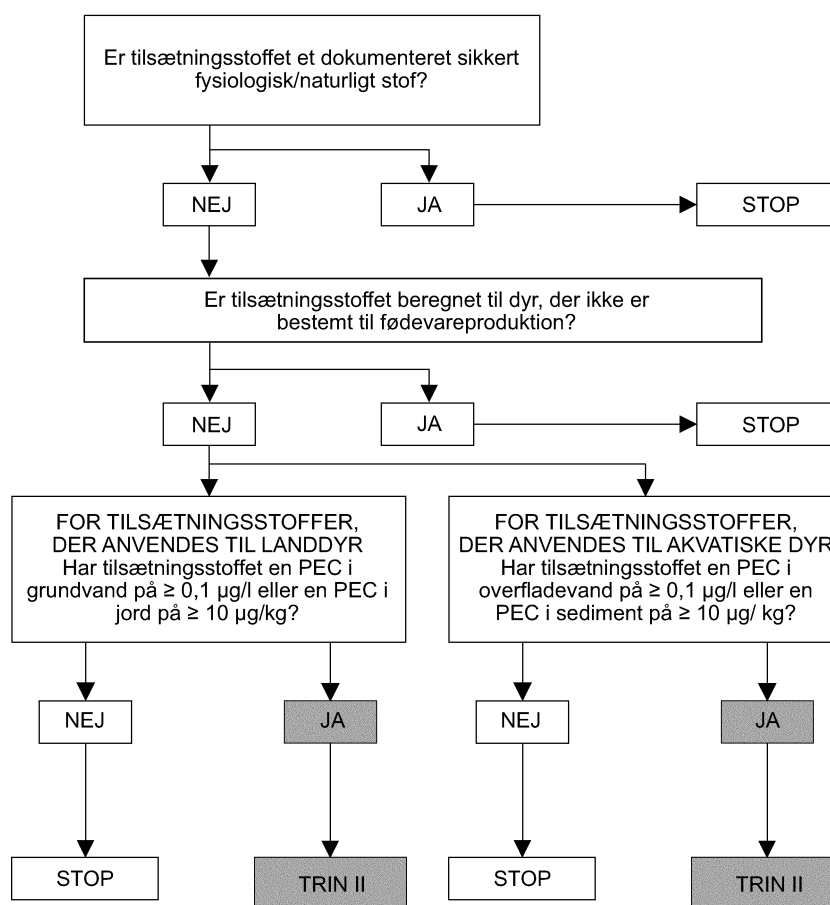
Anvendelse af fodertilsætningsstoffer i akvakultur kan resultere i forurening af sediment og vand. Sedimentet anses for at være problemtypen i forbindelse med miljörisikovurdering for fisk opdrættet i bure. For fisk opdrættet i landbaserede systemer anses spildevand, der flyder ud og blandes med overfladevandet, for at være den største miljörisiko.

Den værst tænkelige PEC for sediment ($PEC_{sediment}$) ville gøre sig gældende med afsætning i sedimentet af alle udskilte forbindelser. Hvis $PEC_{sediment}$ (20 cm's dybde som standardværdi) er på mindre end 10 µg/kg vådvægt, er yderligere vurderingsarbejde ikke påkrævet.

Hvis PEC i overfladevand (PEC_{sw}) er på mindre end 0,1 µg/l, er yderligere vurderingsarbejde ikke påkrævet.

▼ B

Trin I — Beslutningstræ



3.4.2. Trin II-vurdering

Formålet med trin II er at vurdere tilsætningsstoffers evne til at påvirke ikke-målarter i miljøet, både akvatiske dyr og landdyr, eller at nå grundvandet i uacceptable mængder. Det er ikke realistisk i praksis at evaluere et tilsætningsstofs effekt på samtlige de arter i miljøet, der vil kunne blive eksponeret for tilsætningsstoffet, efter at det er indgivet i målarterne. Det er meningen, at de undersøgte taksonomiske niveauer skal bruges som surrogater eller indikatorer for de forskellige arter, der lever i miljøet.

Trin II-vurderingen er baseret på anvendelse af en risikofaktor, hvor de beregnede PEC- og PNEC-værdier (forventet nuleffekt-koncentration) sammenholdes for hver enkelt miljøtype. PNEC bestemmes på grundlag af ved forsøg fastlagte endpoints divideret med en passende vurderingsfaktor. PNEC-værdien skal beregnes for hver enkelt miljøtype.

Trin II-vurderingen indledes om muligt med en mere nøjagtig beregning af PEC, og miljørisikovurderingen gennemføres i to trin.

På første trin, trin II A, foretages der ved hjælp af et begrænset antal undersøgelser af opførsel og virkninger et forsigtigt skøn over risikoen på grundlag af eksponering og virkninger i den pågældende miljøtype. Hvis forholdet mellem PEC og PNEC er under én (1), er yderligere vurderingsarbejde ikke påkrævet, medmindre der forventes bioakkumulering.

▼B

Giver PEC/PNEC-forholdet anledning til at forvente en uacceptabel risiko (forhold: > 1), skal ansøgeren gå videre til trin IIB og foretage en mere nøjagtig miljörisikovurdering.

3.4.2.1. Trin IIA

Ud over de miljøtyper, der ses nærmere på på trin I, skal PEC for overfladevand beregnes under hensyntagen til afstrømning og afvanding.

På grundlag af data, der ikke er behandlet på trin I, kan der beregnes en mere nøjagtig PEC for hver af de pågældende miljøtyper. Ved fastlæggelsen af en mere nøjagtig PEC skal følgende tages i betragtning:

- a) koncentrationen af det/den eller de pågældende aktivstoffer/metabolitter i husdyrgødning/fiskeekskremer efter indgift af tilsætningsstoffet i dyr i overensstemmelse med det foreslåede dosisniveau. Der skal i beregningen tages hensyn til dosisrater og ekskretmængde
- b) det/den eller de udskilte aktivstoffers/metabolitters potentielle nedbrydning i forbindelse med normal behandling og opbevaring af husdyrgødning, inden gødningen spredes på jorden
- c) det/den eller de pågældende aktivstoffers/metabolitters adsorption/desorption på jorden eller sediment, for så vidt angår akvakultur, om muligt bestemt ved hjælp af undersøgelser af jord/sediment (OECD 106)
- d) nedbrydning i jord og vand/sedimentsystemer (henholdsvis OECD 307 og 308), og
- e) andre faktorer såsom hydrolyse, fotolyse, fordampning og fortynding via pløjning.

Den højeste af de PEC-værdier, der opnås med disse beregninger for hver af de pågældende miljøtyper, anvendes til trin II-risikovurdering.

Hvis der forventes høj persistens i jord/sediment (tid for nedbrydning af 90 % af den oprindelige mængde af forbindelsen: $DT_{90} > 1$ år), skal akkumuleringspotentialet tages i betragtning.

De koncentrationer af tilsætningsstoffer (eller metabolitter), der medfører alvorlige negative virkninger for diverse trofiske niveauer i de pågældende miljøtyper, skal bestemmes. Undersøgelserne vedrører fortrinsvis de akutte virkninger og bør gennemføres i overensstemmelse med OECD's retningslinjer eller lignende indarbejdede retningslinjer. Undersøgelser af jordmiljøet skal omfatte toksicitet for regnorme, tre terrestriske planter og mikroorganismer i jorden (f.eks. indvirkning på kvælstoffiksering). Undersøgelser af ferskvandsmiljøet skal omfatte toksicitet for fisk, *Daphnia magna*, alger og organismer, der lever i sediment. Når der er tale om havbure, skal der undersøges tre arter fra forskellige systematiske enheder af organismer, der lever i sediment.

PNEC-værdien skal beregnes for hver enkelt problemtype. PNEC fremkommer normalt ved at dividere den laveste toksicitetsværdi, der er observeret i ovenfor omtalte undersøgelser, med en sikkerhedsfaktor på mindst 100 afhængigt af endpoint og antallet af arter, der er anvendt til undersøgelserne.

▼B

Bioakkumuleringspotentialet kan beregnes omtrentligt ud fra værdien af n -octanol/vand-fordelingskoefficienten ($\text{Log } K_{ow}$). Stoffer, for hvilke der måles værdier på 3 eller derover, kan være bioakkumulerede. Med henblik på at vurdere risikoen for sekundær forgiftning skal det overvejes at gennemføre en undersøgelse af biokoncentrationsfaktoren (BKF) på trin IIB.

3.4.2.2. Trin IIB (mere detaljerede økotoxikologiske undersøgelser)

For tilsætningsstoffer, hvor en miljøsiko ikke kan udelukkes efter trin IIA-vurderingen, skal der tilvejebringes flere oplysninger om virkningerne for biologiske arter i de(n) miljøtype(r), hvor der ifølge trin IIA-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 mikrobe-, plante- og dyrearter. Disse supplerende oplysninger vil gøre det muligt at anvende en lavere sikkerhedsfaktor.

Egnede supplerende økotoxicitetsundersøgelser er beskrevet i en række publikationer, f.eks. i OECD-retningslinjer. 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. Den mere nøjagtige beregning af de skønnede virkninger i jord ($\text{PNEC}_{\text{soil}}$) kunne baseres på undersøgelser af de kroniske virkninger på regnorme, supplerende undersøgelser af virkningerne på mikrofloraen i jorden og en række relevante plantearter samt undersøgelser af hvirvelløse dyr på græsarealer (herunder insekter) og vilde fugle.

Den mere nøjagtige beregning af de skønnede virkninger i vand/sediment kunne baseres på undersøgelser af kronisk toksicitet hos de mest følsomme akvatiske/bentiske organismer som identificeret i trin IIA-vurderingen.

De bioakkumuleringsundersøgelser, der måtte være nødvendige, bør gennemføres i overensstemmelse med Guideline 305.

4. **AFSNIT IV: UNDERSØGELSER AF TILSÆTNINGSSTOFFETS EFFEKTIVITET**

Undersøgelserne skal dokumentere effektiviteten for hver påtænkt anvendelse, og mindst én af de egenskaber, der er angivet i artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1831/2003, skal være opfyldt, i overensstemmelse med de kategorier og funktionelle grupper af fodertilsætningsstoffer, der er omhandlet i samme forordnings artikel 6 og bilag I. Undersøgelserne skal desuden gøre det muligt at vurdere tilsætningsstoffets effektivitet i henhold til almindelig landbrugspraksis i EU.

Undersøgelsen skal være tilrettelagt i overensstemmelse med tilsætningsstoffets anvendelse samt dyreart og -kategori. Forsøg med dyr skal gennemføres på en sådan måde, at dyrenes sundhedssituation og pasningsforhold ikke vanskeliggør fortolkningen af resultaterne. For hvert forsøg skal de positive og negative virkninger, såvel teknologiske som biologiske, beskrives. Det skal også godtgøres, at stoffet ikke har virkninger, der ændrer animalske produkters særlige kendetegn. Forsøgene skal om muligt være i overensstemmelse med kriterier, der er opstillet i henhold til et anerkendt, eksternt overvåget kvalitetssikrings-system. I mangel af et sådant system skal der fremlægges dokumentation for, at arbejdet er udført af kvalificeret personale, som har rådet over passende faciliteter og udstyr og stået til ansvar over for en navngiven forsøgsleder.

▼ B

Forsøgsprotokollen skal udfyldes omhyggeligt af forsøgslederen med hensyn til de generelle deskriptive data, herunder om anvendte metoder, apparatur og materialer, forsøgsdyrenes art, race eller stamme, deres antal samt pasnings- og fodringsforhold. Forsøgsbetingelserne skal beskrives i overensstemmelse med punkt 3.1.1.3 for alle undersøgelser, hvori dyr indgår. Endelige rapporter, rådata, forsøgsplaner og nærmere karakteriserede og identificerede forsøgsstoffer skal opbevares som dokumentation.

Undersøgelserne skal tilrettelægges med henblik på at godtgøre effektiviteten af den laveste anbefalede dosis af tilsætningsstoffet, således at der sættes fokus på følsomme parametre sammenholdt med en negativ og (fakultativt) en positiv kontrolgruppe. Undersøgelserne skal desuden omfatte den højeste anbefalede dosis hvis foreslået. Der anbefales ikke én bestemt protokol, idet der tillades fleksibilitet, så undersøgelserne kan tilrettelægges og gennemføres på grundlag af videnskabeligt baserede valg.

Der skal også sættes fokus på kendte eller potentielle biologiske eller kemiske interaktioner mellem tilsætningsstoffet, andre tilsætningsstoffer og/eller veterinærlægemidler og/eller kostkomponenter, der er relevante for effektiviteten af det pågældende tilsætningsstof (f.eks. et mikrobielt tilsætningsstofs forlidelighed med coccidiostatika og histomonostatika eller organisk syre).

4.1. In vitro-undersøgelser

For alle teknologiske samt for visse sensoriske tilsætningsstoffer, der influerer på foders egenskaber, skal effektiviteten dokumenteres ved hjælp af en laboratorieundersøgelse. Denne undersøgelse skal være udformet, så den dækker et repræsentativt udsnit af materialer, som tilsætningsstoffet vil blive brugt på. Resultaterne skal evalueres, helst med parameterfri test, og skal dokumentere forventede ændringer med en sandsynlighed på $P \leq 0,05$.

For andre typer tilsætningsstoffer kan der gennemføres in vitro-undersøgelser, navnlig undersøgelser med simulering af processer i fordøjelseskanalen, til efterprøvelse af effektiviteten. Disse undersøgelser bør være egnede til statistisk evaluering.

4.2. Undersøgelser af korttidseffektiviteten på dyr

Der kan gennemføres undersøgelser af biotilgængeligheden for at fastlægge, i hvilket omfang et nærings- eller farvestof i en ny form eller fra en ny kilde kan erstatte et tilsvarende tilsætningsstof, der allerede er godkendt eller allerede er på markedet.

Undersøgelser af fordøjelse/balance kan anvendes til at underbygge undersøgelser af dyrs ydelse med henblik på at dokumentere virkningsmekanismer. I visse tilfælde kan effektiviteten, især for så vidt angår miljømæssige fordele, bedre dokumenteres med balanceundersøgelser, som kan anvendes frem for langtidseffektivitetsundersøgelser. Til de pågældende forsøg skal der anvendes dyr i de antal og af de arter/kategorier, der er relevante for de foreslåede anvendelsesbetingelser.

Alt efter hvad der er relevant, kan der foreslås andre korttidseffektivitetsundersøgelser, idet disse kan erstatte undersøgelser af langtidseffektiviteten på dyr, forudsat at dette er velbegrundet.

▼ B**4.3. Undersøgelser af langtidseffektiviteten på dyr**

Undersøgelserne bør gennemføres mindst to forskellige steder.

Undersøgelsen skal tilrettelægges under hensyntagen til den statistiske gyldighed samt type 1- og 2-risici. Protokollen skal være tilstrækkeligt følsom til, at enhver effekt af tilsætningsstoffet kan påvises ved den laveste anbefalede dosis (type 1- α -risiko, $P \leq 0,05$ generelt og $P \leq 0,1$ for drøvtyggere, mindre udbredte arter, selskabsdyr og dyr, der ikke er bestemt til fødevareproduktion), og have tilstrækkelig statistisk gyldighed til at give sikkerhed for, at forsøgsprotokollen opfylder målsætningen med undersøgelsen. Type 2- β -risikoen skal være lavere end eller lig med 20 % generelt og 25 % for forsøg med drøvtyggere, mindre udbredte arter, selskabsdyr og dyr, der ikke er bestemt til fødevareproduktion, dvs. således en statistisk gyldighed (1- β) på 80 % eller derover (75 % for drøvtyggere, mindre udbredte arter, selskabsdyr og dyr, der ikke er bestemt til fødevareproduktion).

Det er almindelig kendt, at det for visse tilsætningsstoffer på grund af disses beskaffenhed er vanskeligt at fastlægge forsøgsbetingelser, der muliggør optimale resultater. Det skal derfor overvejes at foretage en metaanalyse, når der foreligger resultater fra mere end tre forsøg. Af samme grund skal der anvendes ensartede protokoller til alle undersøgelser, så data eventuelt kan undersøges for ensartethed og samles (hvis undersøgelserne tilsiger det) til statistisk vurdering med en sandsynlighed på $P \leq 0,05$.

4.4. Varigheden af undersøgelser af langtidseffektiviteten på måldyr

Almindeligvis skal varigheden af effektivitetsundersøgelser svare til den angivne anvendelsesperiode.

Effektivitetsundersøgelser skal gennemføres i overensstemmelse med landbrugspraksis i Den Europæiske Union og have en minimumsvarighed som angivet i bilag IV.

Anvendes et tilsætningsstof i en nærmere angiven periode, der er kortere end den, dyrekategorien giver grundlag for, skal det indgives i overensstemmelse med de foreslåede anvendelsesbetingelser. Observationsperioden må dog ikke være kortere end 28 dage og skal omfatte de relevante endpoints (for avlssøer f.eks. antallet af fødte levende smågrise, for så vidt angår drægtighedsperioden, eller antallet og vægten af fravænnede smågrise, for så vidt angår laktationsperioden).

For andre arter eller dyrekategorier, som der ikke er fastsat en minimumsundersøgelingsvarighed for i bilag IV, skal der overvejes en indgiftsperiode i overensstemmelse med de foreslåede anvendelsesbetingelser.

4.5. Effektivitetskrav til kategorier og funktionelle grupper af tilsætningsstoffer

In vivo-undersøgelser er påkrævet for alle tilsætningsstoffer, der er beregnet til at have en effekt på dyr.

For kategorierne zootekniske tilsætningsstoffer og coccidiostatika og histomonostatika skal effektiviteten godtgøres med mindst tre langtidseffektivitetsundersøgelser. For visse zootekniske tilsætningsstoffer samt for de øvrige kategorier af tilsætningsstoffer, der har en effekt på dyr, kan korttidseffektivitetsundersøgelser dog accepteres, hvis effektiviteten kan påvises utvetydigt.

For andre kategorier af tilsætningsstoffer, der ikke har en direkte effekt på dyr, skal der fremlægges mindst én in vitro-effektivitetsundersøgelse.

▼B**4.6. Undersøgelser af kvaliteten af animalske produkter, hvor virkningen ikke er den angivne**

Med henblik på at godtgøre, at tilsætningsstoffet ikke har negative virkninger eller andre ikke-tilsigtede virkninger på de organoleptiske og ernæringsmæssige (hygiejnerelaterede og teknologiske, hvis det er relevant) egenskaber hos en fødevarer, der er fremstillet af dyr, som har fået tilsætningsstoffet (hvis denne virkning ikke er den ønskede), skal der udtages passende prøver som led i en af effektivitetsundersøgelserne. To grupper skal observeres: en gruppe, der ikke får tilsætningsstoffet, og en gruppe, der gives den højeste anbefalede dosis af tilsætningsstoffet. Dataene skal muliggøre en statistisk evaluering. Undladdelse af at gennemføre disse undersøgelser skal begrundes.

5. AFSNIT V: PLAN FOR OVERVÅGNING EFTER MARKEDSFØRINGEN

I henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003 skal der fremlægges et forslag til overvågning efter markedsføringen for så vidt angår visse kategorier af tilsætningsstoffer, således at de direkte eller indirekte, umiddelbare, forsinkede eller uforudsete virkninger på menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet som følge af anvendelsen af fodertilsætningsstoffet kan spores og identificeres i overensstemmelse med det pågældende produkts egenskaber.

Overvågningsplanen skal indeholde en detaljeret beskrivelse af foranstaltningerne for hvert enkelt stof og oplysninger om, hvem (f.eks. ansøgeren, brugerne) der skal varetage de forskellige opgaver, der skal udføres i henhold til overvågningsplanen, og hvem der er ansvarlig for at sikre, at planen iværksættes og gennemføres på behørig vis, ligesom den skal sikre, at der er kanaler på plads, ad hvilke de kompetente myndigheder skal underrettes om alle nye oplysninger vedrørende sikkerheden i forbindelse med anvendelsen af tilsætningsstoffet. Kommissionen og autoriteten vil blive informeret om alle observerede negative virkninger, uden at det berører bestemmelserne om overvågning i artikel 12 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

I tilfælde af at aktivstoffet også er et kendt antibiotikum, og at der er konstateret selektion af resistente bakteriestammer ved anvendelsen af stoffet i de doser, stoffet anvendes i i foder, skal der gennemføres feltforsøg for at kontrollere bakteriel resistens over for tilsætningsstoffet som led i overvågningen efter markedsføring.

For coccidiostatika og histomonostatika skal der gennemføres kontrol i marken af resistens over for henholdsvis *Eimeria* spp. og *Histomonas meleagridis*, om muligt i den sidste del af godkendelsesperioden.



BILAG III

SÆRLIGE KRAV TIL DOSSIERET SOM OMHANDLET I ARTIKEL 3 FOR VISSE KATEGORIER AF TILSÆTNINGSSTOFFER ELLER I VISSE SITUATIONER, JF. ARTIKEL 7, STK. 5, I FORORDNING (EF) Nr. 1831/2003

Forordning (EF) nr. 1831/2003 indeholder bestemmelser om ekstra bistand til udarbejdelsen af dossierer, hvor det er nødvendigt, for hver kategori af tilsætningsstoffer eller med andre særlige formål for øje, jf. artikel 7, stk. 5, i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Liste over særlige krav vedrørende udarbejdelse af dossierer for:

- 1) teknologiske tilsætningsstoffer
- 2) sensoriske tilsætningsstoffer
- 3) tilsætningsstoffer med ernæringsmæssige egenskaber
- 4) zootekniske tilsætningsstoffer
- 5) coccidiostatika og histomonostatika
- 6) ekstrapolering fra de vigtigste dyrearter til mindre udbredte arter
- 7) selskabsdyr og andre dyr, der ikke er bestemt til fødevarerproduktion
- 8) tilsætningsstoffer, der allerede er godkendt til anvendelse i fødevarer
- 9) ændring af godkendelser
- 10) forlængelse af godkendelser
- 11) revurdering af visse tilsætningsstoffer, der allerede er godkendt i henhold til direktiv 70/524/EØF.

Ansøgninger kan indgives i overensstemmelse med en eller flere af ovenstående kategorier af krav.

Almindelige betingelser

Hvis data, som er foreskrevet i disse afsnit, er udeladt i dossieret, skal grunden hertil oplyses.

1. TEKNOLOGISKE TILSÆTNINGSSTOFFER

1.1. Afsnit I: Resumé af dossieret

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

1.2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

— For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse ikke knytter sig til en navngiven indehaver, gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.

— For andre tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

▼B**1.3. Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet**

Punkt 3.1, 3.2 og 3.4 i bilag II gælder ikke for ensilerings-tilsætningsstoffer, hvis følgende kan dokumenteres:

- Det/den eller de pågældende aktivstoffer eller relevante metabolitter eller aktive agenser overlever ikke i det endelige foderprodukt i påviselige mængder, eller
- det/den eller de aktive stoffer og agenser forekommer som almindelige bestanddele af ensilage, og anvendelse af tilsætningsstoffet øger ikke i væsentlig grad koncentrationen af dem i forhold til i ensilage, der er fremstillet uden brug af tilsætningsstoffet (dvs. eksponeringsgraden ændres ikke væsentligt).

I øvrige tilfælde finder hele afsnit 3 i bilag II anvendelse.

1.3.1. *Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

For xenobiotiske ⁽¹⁾ stoffer gælder hele punkt 3.1 i bilag II.

1.3.1.1. Undersøgelser af tolerancen hos målarterne

For ensilerings-tilsætningsstoffer gælder følgende:

- Produktet skal tilsættes til basiskost, og resultaterne sammenholdes med en negativ kontrol, hvor dyrene har fået samme kost. Basis-kosten kan indeholde en enkelt kilde til ensilage, der er fremstillet uden brug af et tilsætningsstof.
- Den dosis, der vælges til toleranceundersøgelserne, skal være et multiplum af den koncentration, der forekommer i det ensilerede materiale på tidspunktet for normal anvendelse, såfremt denne kan bestemmes entydigt. Opmærksomheden skal i særlig grad rettes mod produkter, der indeholder levedygtige mikroorganismer, og sidstnævntes evne til at overleve og formere sig under ensilering.

Toleranceundersøgelserne kan normalt begrænses til en drøvtyggerart, almindeligvis malkekøer. Undersøgelser med andre arter er kun påkrævet, når arten af det ensilerede materiale gør det bedre egnet til ikke-drøvtyggere.

Andre stoffer:

For øvrige stoffer, der er omfattet af krav om godkendelse som teknologiske tilsætningsstoffer og ikke allerede er godkendt til anvendelse i foder, skal det dokumenteres, at stofferne ikke kan være skadelige for dyr ved det højeste foreslåede niveau. Dokumentationsproceduren kan begrænses til et enkelt forsøg med en af de mest følsomme målarter eller med en enkelt art laboratoriedyr.

1.3.1.2. Mikrobielle undersøgelser

Hele punkt 3.1.2 i bilag II finder anvendelse.

1.3.2. *Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

1.3.2.1. Metabolismeundersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer

Metabolismeundersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer er ikke påkrævet, hvis:

- 1) stoffet eller dets metabolitter ikke forekommer i foderstoffet på fodringstidspunktet, eller

⁽¹⁾ Et xenobiotikum er et kemisk stof, som ikke er en naturlig bestanddel af den organisme, der udsættes for det. Betegnelsen kan også dække stoffer, der forekommer i usædvanligt høje koncentrationer.

▼B

- 2) det kan påvises, at det udskilte stof i uændret form eller dets metabolitter i det store og hele ikke absorberes, eller
- 3) stoffet absorberes i form af fysiologiske forbindelser, eller
- 4) tilsætningsstoffets aktive bestanddel(e) udelukkende består af mikroorganismer eller enzymer.

Metabolismeundersøgelser er heller ikke påkrævet, hvis det pågældende stof forekommer naturligt i større mængder i fødevarer eller foder, eller hvis stoffet er en almindelig bestanddel af kropsvæsker eller væv. I sådanne tilfælde er det dog et krav, at der gennemføres undersøgelser af restkoncentrationer, idet disse kan begrænses til en sammenligning af koncentrationen i væv/produkter hos en gruppe, der ikke har fået stoffet, og den gruppe, der har fået stoffet i den højeste anbefalede dosis.

1.3.2.2. Toksikologiske undersøgelser

Toksikologiske undersøgelser er ikke påkrævet, hvis:

- 1) stoffet eller dets metabolitter ikke forekommer i foderstoffet på fodringstidspunktet, eller
- 2) stoffet absorberes i form af en eller flere fysiologiske forbindelser, eller
- 3) produktet består af mikroorganismer, der hyppigt forekommer i ensilerede materialer eller i forvejen anvendes i fødevarer, eller
- 4) produktet består af enzymer med en høj renhedsgrad, der stammer fra mikroorganismer, for hvilke der foreligger dokumentation for langvarig sikker anvendelse.

For mikroorganismer og enzymer, der ikke er undtaget i henhold til ovenstående, kræves der undersøgelser af genotoksicitet (herunder mutagenicitet) og en undersøgelse af subkronisk, oral toksicitet. Genotoksicitetsundersøgelser skal ikke foretages, hvor der er levende celler til stede.

For xenobiotiske stoffer (ikke undtaget i henhold til ovenstående) gælder hele punkt 3.2.2 i bilag II.

For andre stoffer foretages der en vurdering fra sag til sag under hensyntagen til eksponeringsniveau og -måde.

1.3.2.3. Vurdering af sikkerheden for forbrugerne

Hele punkt 3.2.3 i bilag II gælder for tilsætningsstoffer, som der ansøges om til dyr bestemt til fødevarerproduktion.

1.3.3. *Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse. Tilsætningsstoffer, der indeholder enzymer og mikroorganismer, formodes at være inhalationsallergener, medmindre der fremlægges overbevisende dokumentation for det modsatte.

1.3.4. *Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.4 i bilag II finder anvendelse. For ensileringsstoffer skal der tages hensyn til tilsætningsstoffets indvirkning på produktionen af spildevand fra ensilagestakke eller siloer under ensilering.

▼B**1.4. Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet**

Teknologiske tilsætningsstoffer har til formål at forbedre eller stabilisere foders egenskaber, men de har normalt ikke nogen direkte biologisk effekt på den animalske produktion. Tilsætningsstoffets effektivitet skal dokumenteres efter relevante kriterier ifølge anerkendte, acceptable metoder under de påtænkte anvendelsesbetingelser i praksis sammenlignet med relevant kontrolfoder.

Effektiviteten vurderes med *in vitro*-undersøgelser, undtagen hvad angår kontrol af stoffer for radionukleidkontaminering. De relevante endpoints for de forskellige funktionelle grupper er angivet i nedenstående tabel.

Endpoints for diverse teknologiske tilsætningsstoffer

Funktionel gruppe	Endpoints for godtgørelse af effektivitet
a) Konserveringsmidler	Inhibition af bakterievækst, navnlig vækst af biotiske og fordærvende mikroorganismer. Varigheden af den konserverende virkning ifølge ansøgningen skal dokumenteres.
b) Antioxidanter	Beskyttelse mod nedbrydning af de vigtigste næringsstoffer/bestanddele som følge af iltning under forarbejdning og/eller opbevaring af foderstoffer. Varigheden af den beskyttende virkning ifølge ansøgningen skal dokumenteres.
c) Emulgatorer	Dannelse/bevaring af stabile emulsioner af foderingredienser, der ellers ikke eller kun i meget begrænset omfang er blandbare.
d) Stabilisatorer	Opretholdelse af foderstoffernes fysisk-kemiske tilstand.
e) Fortykkningsmidler	Fodermidlernes eller foderstoffernes tyktflydenhed.
f) Geleringsmidler	Geldannelse med deraf følgende ændring af foderstoffets konsistens.
g) Bindemidler	Pelletholdbarhed eller pelletedannelseseffekt.
h) Stoffer til kontrol af radionukleidkontaminering	Konstateret nedsat kontaminering af animalske fødevarer.
i) Antiklumpningsmidler	Letflydenhed. Varigheden af antiklumpningsvirkningen ifølge ansøgningen skal dokumenteres.
j) Surhedsregulerende midler	pH-værdi og/eller bufferkapacitet i foderstofferne.
k) Ensilerings-tilsætningsstoffer	— Forbedret ensilageproduktion — Inhibition af uønskede mikroorganismer — Nedbringelse af mængden af spildevand — Forbedring af den aerobe stabilitet.
l) Denatureringsmidler	Uudslettelig identifikation af fodermidlerne.

Ensilerings-tilsætningsstoffer

Der skal gennemføres særskilte undersøgelser til dokumentation af den påtænkte effekt på ensileringsprocessen ⁽²⁾. Forsøgene skal udføres med ét materialeeksempel for hver af følgende kategorier (såfremt alle eller uspecificerede fodertyper er omfattet):

⁽²⁾ I denne forordning forstås ved »ensileringsproces« en proces, hvori naturlig nedbrydning af organisk stof styres med tilsætning af syre under anaerobe betingelser frembragt ved naturlig gæring og/eller ved tilsætning af ensilerings-tilsætningsstoffer.

▼B

- foder, som det er let at ensilere: > 3 % opløselige kulhydrater i det friske materiale (f.eks. hele majsplanter, rajgræs, hejre eller sukkerroesnitter)
- foder, som det er forholdsvis vanskeligt at ensilere: 1,5-3,0 % opløselige kulhydrater i det friske materiale (f.eks. engrapgræs, svingel eller fortørret lucerne)
- foder, som det er vanskeligt at ensilere: < 1,5 % opløselige kulhydrater i det friske materiale (f.eks. hundegræs eller bælgplanter).

Hvor en ansøgning kun omfatter visse underkategorier af foder, beskrevet efter tørstof, skal der udtrykkeligt angives minimums- og maksimumsværdier for tørstoffet. Efterfølgende skal der udføres tre undersøgelser med materiale, der er repræsentativt for dette spektrum af værdier, om muligt på materialeeksempler af forskellig botanisk oprindelse.

De enkelte foderstoffer skal underkastes specifikke undersøgelser.

Undersøgelsen skal normalt have en varighed af mindst 90 dage og udføres ved en konstant temperatur (anbefalet spektrum: 15-25 °C). Varer undersøgelsen kortere tid, skal dette begrundes.

Som hovedregel skal målingerne af nedenstående parametre oplyses sammenholdt med den negative kontrol:

- tørstof og beregnet tab af tørstof (korrigeret for flygtige bestanddele)
- pH-reduktion
- koncentration af flygtige fedtsyrer (f.eks. eddike-, smør- og propionsyre) og mælkesyre
- koncentration af alkoholer (ethanol)
- koncentration af ammoniak (g/kg nitrogen i alt) og
- indhold af vandopløselige kulhydrater.

Også andre relevante mikrobiologiske og kemiske parametre skal medtages med henblik på at underbygge de angivne egenskaber (f.eks. antallet af laktatassimilerende gærtyper, antallet af henholdsvis *Clostridia* og *Listeria* og biogene aminer).

En ønsket effekt i form af nedbringelse af mængden af spildevand vil blive vurderet på baggrund af den samlede mængde spildevand, der produceres i løbet af hele forsøgsperioden, under hensyntagen til den sandsynlige indvirkning på miljøet (f.eks. spildevandets økotoksicitet eller biologisk iltforbrug). Nedbringelse af den mængde spildevand, der produceres, skal dokumenteres direkte. Siloen skal have en sådan kapacitet, at spildevand kan frigives ved trykpåvirkning. Undersøgelsen skal som udgangspunkt vare 50 dage. Gennemføres undersøgelsen ikke over 50 dage, skal dette begrundes.

Forbedret aerob stabilitet skal godtgøres sammenholdt med en negativ kontrol. Stabilitetsundersøgelser skal vare mindst syv dage efter eksponering for luft, og der skal kunne konstateres en stabilitet for tilsætningsstoffet, der er mindst to dage længere end den, der er konstateret for den negative kontrol. Forsøget bør gennemføres ved en omgivelsestemperatur på 20 °C, idet en temperaturstigning på 3 °C eller derover i forhold til det omgivende skal fortolkes som et tegn på ustabilitet. Temperaturmålinger kan erstattes af måling af CO₂-produktionen.

1.5. **Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003. Det vil sige, at en plan for overvågning efter markedsføringen kun er påkrævet for tilsætningsstoffer, der er GMO'er eller er fremstillet af GMO'er.

▼B**2. SENSORISKE TILSÆTNINGSSTOFFER****2.1. Farvestoffer****2.1.1. Afsnit I: Resumé af dossieret**

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

2.1.2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

- For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse ikke knytter sig til en navngiven indehaver, gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.
- For andre tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

2.1.3. Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Punkt 3.3 i bilag II gælder fuldt ud for alle tilsætningsstoffer.

- 1) For stoffer, der, når dyr fodres hermed, giver animalske fødevarer en farve, gælder afsnit III, punkt 3.1, 3.2 og 3.4, i bilag II fuldt ud.
- 2) For stoffer, der giver foderstoffer farve eller giver dem deres oprindelige farve tilbage, skal der gennemføres undersøgelser vedrørende afsnit III, punkt 3.1, på dyr, der gives tilsætningsstoffet i den anbefalede dosis. Dokumentation kan også fremlægges i form af henvisninger til eksisterende faglitteratur. Afsnit III, punkt 3.2 og 3.4, i bilag II finder anvendelse.
- 3) For stoffer, der påvirker farven hos akvariefisk eller stuefugle positivt, skal der gennemføres undersøgelser vedrørende afsnit III, punkt 3.1, i bilag II på dyr, der gives tilsætningsstoffet i den anbefalede dosis. Dokumentation kan også fremlægges i form af henvisninger til eksisterende faglitteratur. Det er ikke obligatorisk at følge punkt 3.2 og 3.4.

2.1.4. Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet

Hele afsnit IV i bilag II finder anvendelse.

- a) For stoffer, der, når dyr fodres hermed, giver animalske fødevarer en farve:

Ændringer i farven på produkter fremstillet af dyr, der gives tilsætningsstoffet under de anbefalede anvendelsesbetingelser, skal måles efter den mest hensigtsmæssige metode. Det skal godtgøres, at anvendelsen af tilsætningsstoffet ikke har en negativ indvirkning på fødevarens produktstabilitet eller organoleptiske og ernæringsmæssige egenskaber. Hvis et stofs indvirkning på animalske produkters sammensætning/egenskaber er veldokumenteret, kan andre undersøgelser (f.eks. undersøgelser af biotilgængeligheden) i princippet udgøre tilfredsstillende dokumentation for effektiviteten.

- b) For stoffer, der giver foderstoffer farve eller giver dem deres oprindelige farve tilbage:

Effektiviteten skal dokumenteres med passende laboratorieundersøgelser, der er relevante i forhold til de påtænkte anvendelsesbetingelser sammenlignet med kontrollfoder.

▼B

c) For stoffer, der påvirker farven hos akvariefisk og stuefugle positivt:

Der skal gennemføres undersøgelser til påvisning af virkningen/virkningerne på dyr, der gives tilsætningsstoffet ved de anbefalede anvendelsesniveauer. Farveændringer skal måles efter den mest hensigtsmæssige metode. Effektiviteten kan også dokumenteres med andre eksperimentelle undersøgelser (f.eks. af biotilgængelighed) eller med henvisninger til faglitteratur.

2.1.5. *Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen*

Dette afsnit gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003. Det vil sige, at en plan for overvågning efter markedsføringen kun er påkrævet for tilsætningsstoffer, der er GMO'er eller er fremstillet af GMO'er.

2.2. **Aromastoffer**

2.2.1. *Afsnit I: Resumé af dossieret*

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

2.2.2. *Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder*

Hvad angår gruppen »naturlige produkter« anses hele planter, dyr og andre organismer samt dele heraf eller produkter, der er fremstillet heraf ved meget begrænset forarbejdning såsom knusning, formaling eller tørring (herunder mange urter og krydderier), generelt ikke for at tilhøre den funktionelle gruppe aromaer i kategorien sensoriske tilsætningsstoffer.

Ved behandlingen af ansøgninger for disse produkter klassificeres aromaer som følger:

1. Naturlige produkter:

1.1. Naturlige produkter — botanisk definerede

1.2. Naturlige produkter — ikke vegetabiliske

2. Naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer

3. Kunstige stoffer.

Det angives, hvilken gruppe det produkt, ansøgningen vedrører, tilhører. Såfremt produktet ikke tilhører nogen af ovenstående grupper, angives og forklares dette.

2.2.2.1. Karakteristika ved det/den eller de aktive stoffer/agenser

Hele punkt 2.2 i bilag II finder anvendelse.

Tillige gælder følgende:

For alle grupper af aromaer gælder det, at de relevante identifikationsnumre (herunder numre tildelt under FLAVIS⁽³⁾, Europarådet⁽⁴⁾, JECFA, CAS⁽⁵⁾ samt i henhold til andre internationalt anerkendte nummereringssystemer), der anvendes specifikt til identifikation af aromastoffer i foder og fødevarer, altid skal oplyses, når de foreligger.

⁽³⁾ Identifikationsnummer til kemisk definerede aromastoffer, der anvendes i EU's informationssystem for aromastoffer FLAVIS, som er en database, der anvendes i forbindelse med Kommissionens forordning (EF) nr. 1565/2000 af 18.7.2000 (EFT L 180 af 19.7.2000, s. 8) om fastlæggelse af de nødvendige foranstaltninger til vedtagelse af et evalueringsprogram i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 2232/96 (EFT L 299 af 23.11.1996, s. 1).

⁽⁴⁾ CoE-nr.: Nummer tildelt i Europarådet til botanisk definerede aromastoffer, jf. Europarådets rapport nr. 1 om naturlige aromakilder (»Natural sources of flavourings«), bind 1, Strasbourg, 2000, og efterfølgende bind.

⁽⁵⁾ CAS-nummer (CAS-nr.): »Chemical Abstracts Service Registry Number« — en unik identifikation for kemiske stoffer, der er almindeligt anvendt i kemiske fortegnelser og lister.

▼ B

1) Naturlige produkter — botanisk definerede

Karakteriseringen af naturlige, botanisk definerede produkter skal omfatte oprindelsesplantens videnskabelige navn, botaniske klassifikation (familie, slægt, art samt eventuelt underart og sort) og almindeligt anvendte navne og synonymer på så mange europæiske sprog som muligt eller eventuelt på et eller flere andre sprog (såsom sproget/sprogene på dyrkningsstedet/-stederne eller oprindelsesstedet/-stederne). Det skal angives, hvilke plantedele der er anvendt (blade, blomster, frø, frugter, knolde osv.), ligesom der for mindre kendte planter skal oplyses dyrkningssted, identifikationskriterier og andre for disse planter relevante detaljer. Ekstraktets hovedbestanddele skal identificeres og kvantificeres, og dets spektrum eller variabilitet oplyses. Opmærksomheden skal i særlig grad rettes mod urenheder, jf. punkt 2.1.4 i bilag II. Koncentrationerne af stoffer, der er toksikologisk problematiske ⁽⁶⁾ for mennesker eller dyr, og som kan forekomme i den plante, ekstraktet er fremstillet af, skal ligeledes oplyses.

De farmakologiske eller dermed beslægtede egenskaber ved oprindelsesplanten, dele heraf eller produkter fremstillet heraf skal undersøges til bunds og oplyses.

2) Naturlige produkter — ikke vegetabiliske

Der kan anvendes en metode som beskrevet ovenfor.

3) Naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer

Ud over de generelle krav i punkt 2.2.1.1 i bilag II skal det angives, hvor den pågældende aroma stammer fra.

2.2.2.2. Produktions-/fremstillingsmetode

Hele punkt 2.3 i bilag II finder anvendelse.

Hvis der er tale om ikke kemisk veldefinerede naturlige produkter, dvs. almindeligvis komplekse blandinger af mange bestanddele, der er fremstillet ved ekstraktion, skal ekstraktionsprocessen beskrives detaljeret. I beskrivelsen bør anvendes den korrekte terminologi, såsom æterisk olie, absolut, tinktur, ekstrakt og beslægtede termer ⁽⁷⁾, der i almindelighed anvendes til at beskrive ekstraktionsprocessen for botanisk definerede aromastoffer. Det skal angives, hvilke ekstraktionsmidler der er anvendt, hvilke foranstaltninger der er truffet for at undgå restkoncentrationer af disse midler, samt — hvis det er umuligt at undgå restkoncentrationer — mængden af toksikologisk problematiske restkoncentrationer. Karakteriseringen af ekstraktet kan omfatte en henvisning til den anvendte ekstraktionsmetode.

2.2.2.3. Analysemetoder

- 1) For naturlige produkter (enten botanisk definerede eller ikke-vegetabiliske), som ikke indeholder stoffer, der er toksikologisk problematiske for mennesker eller dyr, kan standardkravene til analysemetoder i punkt 2.6 i bilag II erstattes af en enklere kvalitativ analysemetode, der er egnet til formålet, for så vidt angår vigtige eller karakteristiske bestanddele af produktet.

⁽⁶⁾ I dette afsnit forstås ved »toksikologisk problematisk stof« et stof, for hvilket der er fastsat et tolerabelt dagligt eller ugentligt indtag (TDI eller TWI) eller en ADI, eller som er omfattet af anvendelsesbegrænsninger eller et aktivitetsprincip, jf. Rådets direktiv 88/388/EØF vedrørende aromaer, som må anvendes i fødevarer, og om udgangsmaterialer til fremstilling af disse, eller et uønsket stof.

⁽⁷⁾ Defineret i tillæg 4 til Europarådets rapport nr. 1 om »Natural sources of flavourings«, bind I, Strasbourg, 2000.

▼B

- 2) For naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer, som ikke er stoffer, der er toksikologisk problematiske for mennesker eller dyr, kan standardkravene til analysemetoder i punkt 2.6 i bilag II erstattes af en enklere kvalitativ analysemetode, der er egnet til formålet.

Hele punkt 2.6 i bilag II gælder for alle andre aromaer såsom naturlige ekstrakter, der indeholder toksikologisk problematiske stoffer, naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer, som selv er toksikologisk problematiske stoffer, og kunstige aromaer.

2.2.3. *Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet*

Der skal for alle aromaer fremlægges beregninger af dyrs eksponering og indtag både ved naturlig eksponering og som følge af tilsætning af aromaen til foder.

Hele afsnit III i bilag II finder anvendelse på aromaer i gruppen »kunstige stoffer«.

2.2.3.1. Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet

- 1) Naturlige produkter (enten botanisk definerede eller ikke-vegetabiliske)

Sikkerheden ved disse produkter kan vurderes ud fra deres vigtigste og karakteristiske bestanddele samt under hensyntagen til kendte toksikologisk problematiske stoffer. Er de vigtigste eller karakteristiske bestanddele ikke i forvejen godkendt som kemisk definerede aromaer eller som fodertilsætningsstoffer, skal det efterprøves, om der er tale om stoffer, der er toksikologisk problematiske for mennesker eller dyr, ligesom de toksikologiske egenskaber skal oplyses, jf. punkt 3.1 i bilag II.

- 2) Naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer

Hvis disse stoffer er godkendt som aromaer til mennesker, kan sikkerheden for målarterne vurderes under sammenholdelse af den mængde, målarterne vil indtage via foderet i henhold til ansøgningen, og menneskers indtag via kosten. De metabolisme- og toksikologidata, der er anvendt til vurderingen for mennesker, skal fremlægges.

I alle tilfælde, hvor menneskers og dyrs indtag ikke ligger på samme niveau, f.eks. hvis måldyrenes indtag som foreslået af ansøgeren er væsentligt større end menneskers indtag via kosten, eller hvor det pågældende stof ikke er godkendt til anvendelse i fødevarer, kan sikkerheden for måldyrene vurderes under hensyntagen til følgende: princippet om tærskelværdier for, hvornår et stof anses for toksikologisk problematisk⁽⁸⁾, tilgængelige toksikologi- og metabolismedata for beslægtede forbindelser samt overvejelser om faresignaler vedrørende kemisk struktur (i analogi med Kommissionens forordning (EF) nr. 1565/2000 af 18. juli 2000 om fastlæggelse af de nødvendige foranstaltninger til vedtagelse af et evalueringsprogram i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 2232/96⁽⁹⁾).

⁽⁸⁾ De grænseværdier, der er fastsat for måldyret af JECFA (FAO/WHO, 1996, Food additive series 35, IPCA, WHO, Genève), tilpasses under hensyntagen til dyrets vægt og foderindtag.

⁽⁹⁾ EFT L 180 af 19.7.2000, s. 8.

▼B

Toleranceundersøgelser er kun påkrævet, hvis tærskelværdierne er overskredet eller ikke kan bestemmes.

2.2.3.2. Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Der skal fremlægges dokumentation for, at aromaens metabolitter ikke forårsager en akkumulering i dyret af produkter, der er toksikologisk problematiske for mennesker. I tilfælde af at anvendelsen af det aromastof, ansøgningen vedrører, som tilsætning til foder resulterer i restkoncentrationer i animalske fødevarer, skal der fremlægges præcise beregninger af forbrugernes eksponering.

a) Metabolismeundersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer

1) Naturlige produkter (enten botanisk definerede eller ikke-vegetabiliske)

Vurderingen af sikkerheden for mennesker ved disse produkter med hensyn til metabolismen, når de anvendes som aromaer i foder, kan baseres på metabolismeundersøgelser (af måldyrene) og undersøgelser af restkoncentrationerne af de vigtigste og karakteristiske bestanddele samt på, om ekstraktet er frit for toksikologisk problematiske stoffer.

Hvis de vigtigste eller de karakteristiske bestanddele ikke allerede er godkendt som kemisk definerede aromaer, eller hvis indtaget via foderet hos måldyrene er væsentligt større end menneskers indtag via kosten, gælder hele punkt 3.2.1 i bilag II.

2) Naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer

Hvis disse produkter ikke er godkendt som aromaer til mennesker, eller hvis indtaget via foderet hos måldyrene som foreslået af ansøgeren er væsentligt større end menneskers indtag via kosten, skal alle tilgængelige data for opførsel i stofskiftet tilvejebringes og bruges til at vurdere den potentielle akkumulering i spiseligt væv og spiselige produkter, jf. punkt 3.2.1 i bilag II.

b) Toksikologiske undersøgelser

1) Naturlige produkter (enten botanisk definerede eller ikke-vegetabiliske)

Vurderingen af sikkerheden for mennesker ved disse produkter, når de anvendes som aromaer i foder, kan baseres på de toksikologiske data vedrørende deres vigtigste eller karakteristiske bestanddele samt på, om ekstraktet er frit for toksikologisk problematiske stoffer.

En pakke af toksikologiske undersøgelser er påkrævet, når metabolismeundersøgelserne af de vigtigste eller de karakteristiske bestanddele viser, at der finder akkumulering sted i animalsk væv eller animalske produkter, og tærskelværdien for, hvornår et stof er toksikologisk problematisk, er overskredet for måldyret. Denne pakke af toksikologiske undersøgelser skal omfatte undersøgelser af genotoksicitet, herunder mutagenicitet, og en undersøgelse af subkronisk, oral toksicitet, jf. punkt 3.2.2 i bilag II.

▼B

- 2) Naturlige eller dertil svarende syntetiske, kemisk definerede aromaer

En pakke af toksikologiske undersøgelser, som omfatter undersøgelser af genotoksicitet, herunder mutagenicitet, og en undersøgelse af subkronisk, oral toksicitet, jf. punkt 3.2.2 i bilag II, er påkrævet, når metabolismeundersøgelser af disse produkter viser, at der finder akkumulering sted i animalsk væv eller animalske produkter, og tærskelværdien for, hvornår et stof anses for toksikologisk problematisk, er overskredet for måldyret.

- 2.2.3.3. Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

- 2.2.3.4. Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.4 i bilag II finder anvendelse.

- 2.2.4. *Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet*

Der skal fremlægges dokumentation for de aromagivende egenskaber, normalt på grundlag af den offentliggjorte litteratur. Alternativt kan de relevante egenskaber dokumenteres med de erfaringer, der måtte være gjort med anvendelse af stoffet i praksis; i andre tilfælde vil dyreforsøg kunne være nødvendige.

Hvis produktet, der er genstand for ansøgningen, har funktioner i foderet, dyret eller animalske fødevarer ud over dem, der er omfattet af definitionen af aromastoffer i bilag I til forordning (EF) nr. 1831/2003, skal det undersøges til bunds og rapporteres.

- 2.2.5. *Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen*

Dette afsnit gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003. Det vil sige, at en plan for overvågning efter markedsføringen kun er påkrævet for tilsætningsstoffer, der er GMO'er eller er fremstillet af GMO'er.

3. TILSÆTNINGSSTOFFER MED ERNÆRINGSMÆSSIGE EGENSKABER

- 3.1. **Afsnit I: Resumé af dossieret**

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

- 3.2. **Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder**

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

— For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse ikke knytter sig til en navngiven indehaver, gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.

— For andre tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

- 3.3. **Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet**

- 3.3.1. *Undersøgelser af sikkerheden for målarterne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

- 3.3.1.1. Tolerancen hos målarterne

1. Der kræves ikke undersøgelser for urinstof og aminosyrer samt deres salte og analoger, der er godkendt ved direktiv 82/471/EØF, eller for forbindelser af sporstoffer og vitaminer, provitaminer og kemisk veldefinerede stoffer med tilsvarende virkning og uden akkumuleringspotentiale, der allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer i henhold til direktiv 70/524/EØF.

▼B

2. For så vidt angår tilsætningsstoffer, der tilhører den funktionelle gruppe »vitaminer, provitaminer og kemisk veldefinerede stoffer med tilsvarende virkning« og har akkumuleringspotentiale, er efterprøvelse af tolerance kun påkrævet for forbindelser, som i styrke formodes at afvige eller bevisligt afviger fra det eller de vitaminer, der allerede er på markedet. I visse tilfælde vil nogle af toleranceundersøgelsens elementer (tilrettelæggelse eller kriterier) kunne kombineres med en af effektivitetsundersøgelserne.
3. Tolerancen skal godtgøres for urinstofderivater, aminosyreanaloger og forbindelser af sporstoffer, der ikke tidligere er blevet godkendt. Der vil skulle fremlægges dokumentation for tolerance for gæringsprodukterne, medmindre aktivstoffet er adskilt fra det ubehandlede gæringsprodukt og finrenset, eller der foreligger dokumentation for langvarig tilsyneladende sikker anvendelse af produktionsorganismen samt tilstrækkelig viden om dennes biologi til at udelukke, at produktet vil danne toksiske metabolitter.
4. Hvis ansøgningen vedrører alle dyrearter/-kategorier, er det tilstrækkeligt med én toleranceundersøgelse af den mest følsomme art (eller sågar et passende laboratoriedyr) i henhold til den nyeste viden.

3.3.1.2. Mikrobielle undersøgelser

Hele punkt 3.1.2 i bilag II finder anvendelse.

3.3.2. *Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

3.3.2.1. Metabolismeundersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer

Metabolismeundersøgelser er normalt ikke påkrævet. For urinstofderivater skal ruminalmetabolismen undersøges som led i effektivitetsundersøgelserne.

Undersøgelser af restkoncentrationer eller aflejring er kun påkrævet for tilsætningsstoffer, der tilhører den funktionelle gruppe »vitaminer, provitaminer og kemisk veldefinerede stoffer med tilsvarende virkning« og potentielt kan forårsage akkumulering i kroppen, samt for den funktionelle gruppe »forbindelser af sporstoffer«, for så vidt biotilgængeligheden er øget. I så fald finder proceduren, der er beskrevet i punkt 3.2.1 i bilag II, ikke anvendelse. Kravet begrænser sig til en sammenligning af niveauerne i væv eller produkter hos den gruppe, der har fået stoffet i den højeste dosis som angivet i ansøgningen, og en positiv kontrol (referenceforbindelse).

3.3.2.2. Toksikologiske undersøgelser

Disse er påkrævet for gæringsprodukter og tilsætningsstoffer, der ikke allerede er godkendt. For gæringsprodukter skal der fremlægges undersøgelser af genotoksicitet og subkronisk toksicitet, medmindre:

1. aktivstoffet er afskilt fra det ubehandlede gæringsprodukt og finrenset, eller
2. der foreligger dokumentation for langvarig tilsyneladende sikker anvendelse af produktionsorganismen samt tilstrækkelig viden om dennes biologi til at udelukke, at produktet vil danne toksiske metabolitter.

Hvis produktionsorganismen tilhører en gruppe, hvori visse stammer vides at producere toksiner, skal det med specifikke undersøgelser godtgøres, at sådanne ikke er til stede.

3.3.2.3. Vurdering af sikkerheden for forbrugerne

Hele punkt 3.2.3 i bilag II finder anvendelse.

▼B

- 3.3.3. *Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

- 3.3.4. *Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.4 i bilag II gælder for nye aktivstoffer tilhørende gruppen »forbindelser af sporstoffer«.

3.4. **Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet**

Effektivitetsundersøgelser er ikke påkrævet for urinstof, aminosyrer eller salte og analoger af aminosyrer, der allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer, forbindelser af sporstoffer, der allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer, og for vitaminer, provitaminer og kemisk veldefinerede stoffer med tilsvarende virkning, der allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer.

Der kræves en korttidsundersøgelse til dokumentation af effektiviteten for urinstofderivater samt salte og analoger af aminosyrer, der ikke allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer, forbindelser af sporstoffer, der ikke allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer, og for vitaminer, provitaminer og kemisk veldefinerede stoffer med tilsvarende virkning, der ikke allerede er godkendt som fodertilsætningsstoffer.

For øvrige stoffer, for hvilke der er angivet en ernæringsmæssig virkning, kræves der mindst én langtidseffektivitetsundersøgelse, jf. afsnit IV i bilag II.

Hvor det er påkrævet, skal undersøgelserne godtgøre, at tilsætningsstoffet kan opfylde dyrenes ernæringsmæssige behov. Undersøgelserne skal omfatte en testgruppe, hvis foder indeholder det pågældende næringsstof i koncentrationer, der ligger under dyrenes behov. Forsøg, der omfatter en kontrolgruppe, som får helt utilstrækkelige mængder af stoffet, skal dog undgås. Normalt vil det være tilstrækkeligt at dokumentere effektiviteten hos en enkelt dyreart/-kategori, herunder også laboratoriedyr.

3.5. **Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

4. **ZOOTEKNISKE TILSÆTNINGSSTOFFER**

4.1. **Zootekniske tilsætningsstoffer bortset fra enzymer og mikroorganismer**

4.1.1. *Afsnit I: Resumé af dossieret*

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

4.1.2. *Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder*

Hele afsnit II i bilag II finder anvendelse.

4.1.3. *Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet*

4.1.3.1. *Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.1 i bilag II finder anvendelse.

▼B

4.1.3.2. Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

1) Metabolismeundersøgelser og undersøgelser af restkoncentrationer

Disse undersøgelser er ikke påkrævet, hvis:

- det kan påvises, at stoffet eller dets metabolitter udskilles i uændret form og i det store og hele ikke absorberes, eller
- stoffet absorberes i en eller flere forbindelsers fysiologiske form og på deres fysiologiske niveau.

Der er ikke behov for metabolismeundersøgelser, hvis det pågældende stof forekommer naturligt i større mængder i fødevarer eller foder, eller hvis stoffet er en almindelig bestanddel af kropsvæsker eller væv. I sådanne tilfælde er det dog et krav, at der gennemføres undersøgelser af restkoncentrationer, idet disse kan begrænses til en sammenligning af koncentrationen i væv eller produkter hos en gruppe, der ikke har fået stoffet, og den gruppe, der har fået stoffet i den højeste anbefalede dosis.

I alle andre tilfælde finder hele punkt 3.2.1 i bilag II anvendelse.

2) Toksikologiske undersøgelser

Toksikologiske undersøgelser er ikke påkrævet, hvis stoffet absorberes i form af en eller flere fysiologiske forbindelser.

For xenobiotiske stoffer finder hele punkt 3.2.2 i bilag II anvendelse.

For andre stoffer foretages der en vurdering fra sag til sag under hensyntagen til eksponeringsniveau og -måde, og enhver udeladelse af data, der er påkrævet i henhold til dette afsnit, skal begrundes behørigt.

3) Vurdering af sikkerheden for forbrugerne

Hele punkt 3.2.3 i bilag II gælder for dyr bestemt til fødevarerproduktion.

4.1.3.3. Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet for brugerne/arbejdsgæsterne

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

4.1.3.4. Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet for miljøet

Hele punkt 3.4 i bilag II finder anvendelse.

4.1.4. *Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet*

Hele afsnit IV i bilag II finder anvendelse.

1) Tilsætningsstoffer, der forbedrer animalsk produktion, ydelse eller velfærd, samt den funktionelle gruppe »andre zootekniske tilsætningsstoffer«

Effekten kan kun påvises for den enkelte dyreart eller -kategori i målgruppen. Afhængigt af tilsætningsstoffets egenskaber kan resultaterne måles ud fra enten ydeevnekaraktistika (f.eks. foderudnyttelse, gennemsnitlig daglig tilvækst eller stigning for animalske produkter), slagtekrøppenes sammensætning, besætningens ydelse, reproduktionsparametre eller dyrevelfærd. Virkningsmekanismen kan dokumenteres med korttidseffektivitetsundersøgelser eller laboratorieundersøgelser med måling af de relevante endpoints.

▼B

- 2) Tilsætningsstoffer, der påvirker den animalske produktions miljøvirkninger positivt

For sådanne tilsætningsstoffer, som har en positiv indvirkning på miljøet (f.eks. via udskillelse af mindre kvælstof eller fosfor, reduceret methanproduktion eller forbedring af smagen af spiselige produkter), kan effektiviteten for målarterne dokumenteres med tre korttidseffektivitetsundersøgelser med dyr, som viser væsentlige gavnlige virkninger. Der skal i undersøgelserne tages hensyn til muligheden for en adaptiv respons på tilsætningsstoffet.

4.1.5. *Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen*

Dette afsnit gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

4.2. **Zootekniske tilsætningsstoffer: enzymer og mikroorganismer**

4.2.1. *Afsnit I: Resumé af dossieret*

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

4.2.2. *Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder*

Hele afsnit II i bilag II finder anvendelse.

4.2.3. *Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet*

4.2.3.1. Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.1.1 i bilag II finder anvendelse.

Ansøgerne bør om muligt anvende en dosis på mindst 100 gange den højeste anbefalede dosis på forsøgsgruppen og efterfølgende reducere antallet af påkrævede endpoints. Der kan anvendes en koncentreret form af tilsætningsstoffet til dette formål. Koncentrationen skal justeres ved at nedsætte mængden af bærestof, idet andelen af det/den eller de aktive stoffer/agenser i forhold til de øvrige gæringsprodukter altid skal være den samme som i det færdige produkt. For så vidt angår enzymer skal kosten indeholde det eller de relevante substrater.

Hele punkt 3.1.2 i bilag II finder anvendelse på alle mikroorganismer og på enzymer, der har en direkte katalysatoreffekt på dele af mikrobiota eller på anden måde påvirker tarmens mikrobiota ifølge ansøgningen.

I tilfælde af at der opstår ny eksponering for mikroorganismer, eller der konstateres en væsentlig stigning i det eksisterende eksponeringsniveau for mikroorganismene, kan der være behov for supplerende undersøgelser med henblik på at godtgøre, at de kommensale mikrobiota i fordøjelseskanaalen ikke påvirkes negativt. For drøvtyggere vil der kun være behov for direkte tælling af mikrobiota, hvis dette indiceres af konstaterede ændringer i vomfunktionen (målt in vitro som en ændring i koncentrationen af flygtige fedtsyrer eller en reduceret koncentration af propionat eller cellulolyse).

4.2.3.2. Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet for forbrugerne

- 1) Undersøgelser af metabolisme og restkoncentrationer ikke påkrævet.

- 2) Toksikologiske undersøgelser, jf. punkt 3.2.2 i bilag II.

▼B

Enzymer og mikroorganismer udgør kun en del af det samlede tilsætningsstof, som i de fleste tilfælde kan have andre bestanddele med oprindelse i gæringsprocessen. Det er af samme grund nødvendigt at undersøge tilsætningsstoffet for at sikre, at det ikke indeholder mutagent eller andet materiale, der kan skade mennesker, som konsumerer fødevarer fremstillet af dyr, der har fået foder eller vand, som er behandlet med disse tilsætningsstoffer.

De fleste levedygtige bakterier, der er beregnet til at blive indtaget direkte eller indirekte af pattedyr (herunder mennesker), udvælges dog fra grupper af organismer, for hvilke der foreligger dokumentation for langvarig tilsyneladende sikker anvendelse, eller fra grupper, for hvilke farene vedrørende toksicitet er velbeskrevne. Tilsvarende er farene, der knytter sig til de mikroorganismer, der anvendes i dag til produktion af enzymer, generelt almindelig kendt og i væsentlig grad reduceret med de moderne produktionsmetoder. Toksicitetsundersøgelser (f.eks. undersøgelse af oral toksicitet eller genotoksicitet) anses derfor ikke for nødvendige, når der er tale om enzymer fra mikrobielle kilder eller mikroorganismer, for hvilke der foreligger dokumentation for langvarig tilsyneladende sikker anvendelse, eller hvor gæringsprocessens bestanddele er velbeskrevne og kendte. For såvel levende organismer som for organismer, der anvendes til produktion af enzymer, skal de specifikke problemstillinger i punkt 2.2.2.2 i bilag II dog altid behandles.

Når der er tale om en ny organisme eller en ny anvendelse, og der ikke foreligger tilstrækkelig viden om (produktions)organismens biologi til at udelukke, at produktet vil danne toksiske metabolitter, skal der gennemføres undersøgelser af genotoksicitet og oral toksicitet for tilsætningsstoffer, der indeholder levedygtige mikroorganismer eller enzymer. I så fald skal de udføres som genotoksicitetsundersøgelser omfattende mutagenicitet og en undersøgelse af subkronisk, oral toksicitet. Disse undersøgelser bør gennemføres med anvendelse af cellefri gæringsbouillon eller, hvis der er tale om fastformgæring, et passende ekstrakt.

4.2.3.3. Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet for brugerne/arbejdtagere

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse, med følgende undtagelser:

- Enzymer og mikroorganismer (som proteinstoffer) formodes at være inhalationsallergener, medmindre der fremlægges overbevisende dokumentation for det modsatte. Direkte test er derfor ikke påkrævet.
- Produktformuleringen (f.eks. mikroindkapsling) kan overflødig gøre en eller flere undersøgelser. I så fald skal dette begrundes behørigt.

4.2.3.4. Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet for miljøet

Hele punkt 3.4 i bilag II finder anvendelse på mikroorganismer, der ikke lever i tarmen eller ikke forekommer overalt i miljøet.

4.2.4. *Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet*

Hele afsnit IV i bilag II finder anvendelse.

- 1) Tilsætningsstoffer, der forbedrer animalsk produktion, ydelse eller velfærd, samt den funktionelle gruppe »andre zootekniske tilsætningsstoffer«

▼B

Effekten kan kun påvises for den enkelte dyreart eller -kategori i målgruppen. Afhængigt af tilsætningsstoffets egenskaber kan resultaterne måles ud fra enten ydeevnekarakteristika (f.eks. foderudnyttelse, gennemsnitlig daglig tilvækst eller stigning for animalske produkter), slagtekroppenes sammensætning, besætningens ydelse, reproduktionsparametre eller dyrevelfærd. Virkningsmekanismen kan dokumenteres med korttidseffektivitetsundersøgelser eller laboratorieundersøgelser med måling af de relevante endpoints.

- 2) Tilsætningsstoffer, der påvirker den animalske produktions miljøvirkninger positivt

For sådanne tilsætningsstoffer, som har en positiv indvirkning på miljøet (f.eks. via udskillelse af mindre kvælstof eller fosfor, reduceret metanproduktion eller forbedring af smagen af spiselige produkter), kan effektiviteten for målarterne dokumenteres med tre korttidseffektivitetsundersøgelser med dyr, som viser væsentlige gavnlige virkninger. Der skal i undersøgelserne tages hensyn til muligheden for en adaptiv respons på tilsætningsstoffet.

4.2.5. *Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen*

Dette afsnit gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

5. COCCIDIOSTATIKA OG HISTOMONOSTATIKA

5.1. Afsnit I: Resumé af dossieret

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

5.2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder

Hele afsnit II i bilag II finder anvendelse.

5.3. Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet

5.3.1. Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.1 i bilag II finder anvendelse.

5.3.2. Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.2 i bilag II finder anvendelse.

5.3.3. Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

5.3.4. Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hele punkt 3.4 i bilag II finder anvendelse.

5.4. Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet

Disse tilsætningsstoffer beskytter dyrene mod resultaterne af invasion af *Eimeria* spp. eller *Histomonas meleagridis*. Der skal lægges vægt på at verificere tilsætningsstoffets specifikke virkninger (f.eks. kontrollerede arter) og profylaktiske egenskaber (f.eks. nedsat sygelighed, dødelighed, oocysttal og omfang af læsioner). Der skal fremlægges oplysninger om effekten på vækst og foderomsætning (fugle til slagtning, erstattingsægglæggere og kaniner) samt på æggenes egnethed til udrugning (avl-fugle), i det omfang det er relevant.

▼B

De krævede effektivitetsdata skal komme fra tre typer forsøg med måldyrene:

- kunstige enkeltinfektioner og blandede infektioner
- naturlig/kunstig infektion til simulering af anvendelsesvilkårene
- faktiske anvendelsesvilkår (feltforsøg).

Kunstige enkeltinfektioner og blandede infektioner (f.eks. bursystemer til fjerkræ) har til formål at påvise den relative effekt mod parasitter, og replikation er ikke påkrævet. Tre signifikante resultater er påkrævet for undersøgelser, hvor anvendelsesvilkårene simuleres (f.eks. undersøgelser af fritgående fjerkræ/kaniner i bursystemer). Tre feltforsøg, hvor der forekommer en vis grad af naturlig infektion, er ligeledes påkrævet.

5.5. **Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit i bilag II gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

6. **EKSTRAPOLERING FRA DE VIGTIGSTE DYREARTER TIL MINDRE UDBREDTE ARTER**

Begrebet mindre udbredte dyrearter er defineret i artikel 1, stk. 2, i denne forordning.

En mere begrænset ansøgning vil normalt blive accepteret, hvis det drejer sig om en påtænkt udvidelse af en godkendt anvendelse til at omfatte en art, der fysiologisk er sammenlignelig med den art, som tilsætningsstoffet i forvejen er godkendt til.

Følgende krav gælder kun for ansøgninger om godkendelse for mindre udbredte arter af tilsætningsstoffer, der i forvejen er godkendt til en eller flere af de vigtigste dyrearter. Hvad angår ansøgninger om godkendelse af nye fodertilsætningsstoffer udelukkende til mindre udbredte arter gælder samtlige afsnit i deres helhed, afhængigt af, hvilken kategori/funktionel gruppe af tilsætningsstoffer der er tale om (jf. de relevante specifikke krav i bilag III).

6.1. **Afsnit I: Resumé af dossieret**

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

6.2. **Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder**

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

- For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.
- For andre tilsætningsstoffer gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.

6.3. **Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved anvendelse af tilsætningsstoffet**

6.3.1. *Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

6.3.1.1. Tolerancen hos målarterne

Kravene til de forskellige kategorier/funktionelle grupper af tilsætningsstoffer skal være opfyldt.

Toleranceundersøgelser for mindre udbredte arter er i princippet ikke påkrævet, hvis der er påvist en stor sikkerhedsmargin (en faktor på mindst 10) for tilsætningsstoffet hos de relevante vigtigste arter, som er fysiologisk sammenlignelige.

▼B

Hvis der for tre af de vigtigste dyrearter i målgruppen (herunder enmavede pattedyr og drøvtyggere samt fjerkræ) er påvist en tilsvarende, stor sikkerhedsmargin, vil yderligere toleranceundersøgelser ikke være påkrævet for ikke fysiologisk sammenlignelige mindre udbredte arter (f.eks. heste eller kaniner). Hvor toleranceundersøgelser er påkrævet, skal undersøgelserne af mindre udbredte arter (bortset fra kaniner) vare mindst 28 dage for dyr, der vokser, og 42 dage for voksne dyr. Varigheden af undersøgelser af kaniner skal være som følger: slagtekaniner: 28 dage; avlshunner: én cyklus (fra inseminering til endt fravæning). Ansøges der for diende/fravænnede kaniner, anses en periode på 49 dage (regnet fra en uge efter fødslen) for tilstrækkelig, idet undersøgelsen skal omfatte hunkaniner indtil fravæningstidspunktet. For fisk (bortset fra *Salmonidae*) kræves en 90-dages-undersøgelse.

6.3.2. *Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

6.3.2.1. Metabolismeundersøgelser

Kravene til de forskellige kategorier og funktionelle grupper af tilsætningsstoffer skal være opfyldt.

Metabolismeundersøgelser er i øvrigt ikke påkrævet, hvis tilsætningsstoffet i forvejen er godkendt til anvendelse i en art, der fysiologisk er sammenlignelig med de mindre udbredte arter, som ansøgningen om godkendelse vedrører. Ligner arterne ikke hinanden fysiologisk, anses sammenligning af stofskifteprofilerne baseret på in vitro-undersøgelser (f.eks. udført i hepatocytter med brug af en mærket forbindelse) for at være tilstrækkeligt til vurdering af metabolisk sammenlignelighed.

Er en mindre udbredt art ikke fysiologisk sammenlignelig med en af de vigtigste arter, skal der tilvejebringes indikationer på tilsætningsstoffets opførsel i stofskiftet hos den mindre udbredte art.

6.3.2.2. Undersøgelser af restkoncentrationer

Gør metabolisk sammenlignelighed, kendt eller som påvises, sig gældende, er kun kvantitativ bestemmelse af restmarkører i spiseligt væv og spiselige produkter påkrævet. I alle andre tilfælde finder hele punkt 3.2.1.2 i bilag II anvendelse.

6.3.2.3. Vurdering af sikkerheden for forbrugerne

Forslag til maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL)

MRL kan fastsættes ud fra den forudsætning, at indholdet af restkoncentrationer i det spiselige væv hos mindre udbredte arter ikke afgiver væsentligt fra niveauet hos en af de vigtigste, sammenlignelige arter.

MRL kan ekstrapoleres inden for følgende klasser af dyr:

- fra drøvtyggere, der vokser, blandt de vigtigste dyrearter, til alle drøvtyggere, der vokser
- fra mælk fra malkekøer til mælk fra andre drøvtyggere, der anvendes til mejeriproduktion
- fra svin til alle enmavede pattedyr, dog ikke heste
- fra kyllinger eller kalkuner til andet fjerkræ
- fra æglæggende høner til andre æglæggende fugle, og
- fra *Salmonidae* til alle andre fisk.

▼B

Der vil kunne ekstrapoleres MRL for heste, når der findes MRL for en af de vigtigste drøvtyggere og et af de vigtigste enmavede pattedyr.

Hvis der er udledt identiske MRL for kvæg (eller får), svin og kyllinger (eller fjerkræ), der repræsenterer nogle af de vigtigste dyrearter med forskellige metaboliske egenskaber og forskellig vævssammensætning, kan de samme MRL fastsættes for får, dyr af hestefamilien og kaniner, hvilket betyder, at det anses for muligt at ekstrapolere til alle dyr bestemt til fødevareproduktion bortset fra fisk. I betragtning af, at det allerede nu — på grundlag af retningslinjerne fra Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) for fastsættelse af MRL for *Salmonidae* og andre fisk⁽¹⁰⁾ — er muligt at foretage ekstrapolering fra MRL for muskelvæv hos en af de vigtigste arter til *Salmonidae* og andre fisk, forudsat at moderstoffet er acceptabelt som restmarkør for MRL i muskler og hud, kan MRL ekstrapoleres til alle dyr bestemt til fødevareproduktion.

Der skal være analysemetoder til rådighed til overvågning af restkoncentrationer i spiseligt væv og spiselige produkter af alle dyr bestemt til fødevareproduktion.

6.3.3. *Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

6.3.4. *Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Miljørisikovurderinger kan ekstrapoleres fra den vurdering, der er foretaget for de vigtigste arter, som er fysiologisk sammenlignelige. For tilsætningsstoffer bestemt til anvendelse i kaniner finder hele afsnittet anvendelse, idet der skal tages hensyn til kravene vedrørende hver enkelt kategori/funktionel gruppe af tilsætningsstoffer.

6.4. **Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet**

Hvis tilsætningsstoffet allerede er godkendt til at opfylde samme funktion hos en af de vigtigste arter, som er fysiologisk sammenlignelig, og tilsætningsstoffets virkningsmekanisme er kendt eller påvises, kan bevis på en tilsvarende virkningsmekanisme i den mindre udbredte art betragtes som dokumentation for effektivitet. Kan en sådan forbindelse ikke godtgøres, skal effektiviteten dokumenteres i overensstemmelse med de almindelige bestemmelser i afsnit IV i bilag II. Det kan i nogle tilfælde være hensigtsmæssigt at kombinere dyrearter på samme produktionsstadiet (f.eks. geder og får, der anvendes til mælkeproduktion). Signifikansen bør påvises i hver enkelt undersøgelse ($P \leq 0,1$) eller, hvis det er muligt, ved metaanalyse ($P \leq 0,05$).

Hvis effektiviteten skal godtgøres, skal varigheden af effektivitetsundersøgelserne svare til de sammenlignelige produktionsstadier for de vigtigste arter, der er fysiologisk sammenlignelige. I andre tilfælde skal minimumsvarigheden af undersøgelserne opfylde de relevante krav i punkt 4.4 i bilag II og bilag IV.

6.5. **Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit i bilag II gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

⁽¹⁰⁾ Note for guidance of the establishment of maximum residue limits for *Salmonidae* and other fin fish. Det Europæiske Lægemiddelagentur. Veterinary Medicines Evaluation Unit. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

▼B**7. SELSKABSDYR OG ANDRE DYR, DER IKKE ER BESTEMT TIL FØDEVAREPRODUKTION**

Selskabsdyr og andre dyr, der ikke er bestemt til fødevarerproduktion, er defineret i artikel 1, stk. 1, i denne forordning.

7.1. Afsnit I: Resumé af dossieret

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

7.2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

— For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

— For andre tilsætningsstoffer gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.

7.3. Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet**7.3.1. *Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet***

Kravene til de forskellige kategorier/funktionelle grupper af tilsætningsstoffer skal være opfyldt. Hvis en toleranceundersøgelse er påkrævet, skal denne vare mindst 28 dage.

En toleranceundersøgelse er ikke påkrævet, hvis der er påvist en sammenlignelig, stor sikkerhedsmargin for tilsætningsstoffet hos tre af de vigtigste arter (herunder enmavede pattedyr og drøvtyggere samt fjerkræ).

7.3.2. *Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Dette punkt er normalt ikke obligatorisk. Der skal tages hensyn til ejerens sikkerhed.

7.3.3. *Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

7.3.4. *Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Det er ikke nødvendigt at følge anvisningerne i punkt 3.4 i bilag II.

7.4. Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet

Kravene til de forskellige kategorier/funktionelle grupper af tilsætningsstoffer skal være opfyldt.

Hvis tilsætningsstoffet, for hvilket dyreforsøg er påkrævet, i forvejen er godkendt til andre, fysiologisk sammenlignelige arter, kræves der ikke yderligere dokumentation for effektiviteten, forudsat at den påtænkte effekt og virkningsmekanisme er de samme. Hvis tilsætningsstoffet ikke allerede er godkendt, eller hvis den påtænkte effekt eller virkningsmekanisme adskiller sig fra effekten/virkningsmekanismen i henhold til en tidligere udstedt godkendelse, skal effektiviteten dokumenteres i overensstemmelse med de almindelige bestemmelser i afsnit IV i bilag II.

Langtidseffektivitetsundersøgelserne skal have en varighed af mindst 28 dage.

▼B**7.5. Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit i bilag II gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

8. TILSÆTNINGSSTOFFER, DER ALLEREDE ER GODKENDT TIL ANVENDELSE I FØDEVARER**8.1. Afsnit I: Resumé af dossieret**

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

8.2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

— For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

— For andre tilsætningsstoffer gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.

8.3. Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet

Dokumentationen skal omfatte de seneste formelle vurderinger af sikkerheden ved fødevarertilægsstoffet, suppleret af eventuelle yderligere resultater, man måtte have fået kendskab til efterfølgende.

For tilsætningsstoffer, der allerede er godkendt som fødevarertilægsstoffer eller som bestanddele i fødevarer i EU uden begrænsninger, er der generelt ikke behov for undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne og arbejdstagerne.

De elementer, der er omhandlet i punkt 3.1, 3.2 og 3.3 i bilag II, skal fremlægges under hensyntagen til den aktuelle viden om sikkerheden ved disse stoffer, når de anvendes i fødevarer. I overensstemmelse hermed kan sådanne stoffer, som også anvendes i fødevarer, klassificeres som følger:

— ADI ikke specificeret (uden nærmere angivelse af en øvre grænse for indtaget — tildeles stoffer med meget lav toksicitet)

— ADI eller UL fastsat, eller

— ADI ikke tildelt (gør sig gældende for stoffer, hvis sikkerhed det ikke er muligt at dokumentere på grundlag af de tilgængelige oplysninger).

8.3.1. Undersøgelser af sikkerheden for måldyrene ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hvis anvendelsesniveauet for fodertilægsstoffet svarer til de mængder, stoffet anvendes i i fødevarer, kan sikkerheden for målarterne vurderes på grundlag af de foreliggende toksikologiske in vivo-data under hensyntagen til målarternes kemiske struktur og metaboliske egenskaber. Hvis anvendelsesniveauet i foder er væsentligt højere end for den tilsvarende anvendelse i fødevarer, kan en toleranceundersøgelse af måldyret være påkrævet, afhængigt af, hvilket stof der er tale om.

8.3.2. Undersøgelser af sikkerheden for forbrugerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet

Hvis anvendelsen som fodertilægsstof resulterer i en højere eksponering af forbrugerne eller i et andet metabolitmønster, end når stoffet anvendes i fødevarer, vil yderligere data for toksikologi og restkoncentrationer være påkrævet.

▼B

8.3.2.1. Fødevaretilsætningsstoffer, for hvilke ADI ikke er specificeret

Vurdering af forbrugernes sikkerhed er ikke påkrævet, medmindre tilsætningsstoffets anvendelse i foder resulterer i et andet metabolitmønster end det, der gør sig gældende ved anvendelse i fødevarer.

8.3.2.2. Fødevaretilsætningsstoffer, for hvilke en ADI eller en UL er fastsat

Forbrugernes sikkerhed skal vurderes under hensyntagen til den supplerende eksponering som følge af anvendelse i foder eller specifik eksponering relateret til metabolitter fra målarterne. Dette kan gøres ved at ekstrapolere data for restkoncentrationer fra litteraturen.

Hvis der er behov for undersøgelser af restkoncentrationer, begrænser kravet sig til en sammenligning af koncentrationen i væv eller produkter hos en gruppe, der ikke har fået stoffet, og den gruppe, der har fået stoffet i den højeste dosis som angivet i ansøgningen.

8.3.2.3. Fødevaretilsætningsstoffer, for hvilke en ADI ikke er tildelt

Det skal angives tydeligt, hvorfor en ADI ikke er blevet tildelt. Hvis dette anses for problematisk, og anvendelsen af tilsætningsstoffet i foder ville bidrage til en væsentligt højere eksponering af forbrugerne, er en tilbundsående toksikologisk vurdering påkrævet.

Supplerende eksponering som følge af anvendelse i foder kan ekstrapoleres fra data for restkoncentrationer fra litteraturen.

Hvis der er behov for undersøgelser af restkoncentrationer, begrænser kravet sig til en sammenligning af koncentrationen i væv eller produkter hos en gruppe, der ikke har fået stoffet, og den gruppe, der har fået stoffet i den højeste dosis som angivet i ansøgningen.

8.3.3. *Undersøgelser af sikkerheden for brugerne/arbejdstagerne ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i bilag II finder anvendelse.

Forsigtighedsforanstaltninger fastsat for håndtering af disse stoffer ved anvendelse i fødevarer skal indgå i overvejelserne om sikkerheden ved fodertilsætningsstoffet for brugerne.

8.3.4. *Undersøgelser af sikkerheden for miljøet ved anvendelse af tilsætningsstoffet*

Anvisningerne i punkt 3.4 i bilag II skal følges.

8.4. **Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet**

Når den påtænkte funktion i foder er den samme som den, stoffet opfylder i fødevarer, vil der ikke nødvendigvis være behov for yderligere dokumentation for effektiviteten. Ellers gælder effektivitetskravene som angivet i afsnit IV i bilag II.

8.5. **Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit i bilag II gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

9. **ÆNDRING AF GODKENDELSER**

Da vurderingen af de oplysninger, der blev fremlagt i forbindelse med tidligere udstedte godkendelser, kan benyttes, skal dokumentation til støtte for en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1831/2003 blot overholde nedenstående krav.

▼B

En ansøgning om ændring af betingelserne i en eksisterende godkendelsesforordning, såsom identifikationen, karakteriseringen eller anvendelsesbetingelserne for tilsætningsstoffet, skal godtgøre, at den pågældende ændring ikke har skadelige virkninger på målarten, forbrugerne, brugerne eller miljøet. Et tilsætningsstof kan i denne forbindelse anses for identisk, hvis det/den eller de aktive stoffer eller agenser og anvendelsesbetingelserne er de samme, renheden i alt væsentligt er den samme, og der ikke er tilsat nye, potentielt problematiske bestanddele. For sådanne produkter kan der indgives en kortfattet ansøgning, da det normalt ikke vil være nødvendigt at gentage undersøgelser for at dokumentere sikkerheden for målarter, forbrugere og miljøet samt effektiviteten.

Ansøgningen skal opfylde følgende krav:

1. Hele bilag I finder anvendelse — herunder kravet om nærmere angivelse af den ønskede ændring.
2. Hele afsnit II i bilag II finder anvendelse.
3. Der skal fremlægges data, hvoraf det fremgår, at tilsætningsstoffets kemiske eller biologiske egenskaber i alt væsentligt er de samme som det oprindelige produkts.
4. Hvis det er relevant, skal der fremlægges dokumentation for bioækvivalens, enten med specifikationer, offentliggjort litteratur eller specifikke undersøgelser. Hvor bioækvivalens ikke er dokumenteret 100 %, skal der fremlægges bevis for, at tilbageholdelsesperioden er i overensstemmelse med MRL.
5. Der skal fremlægges dokumentation for, at tilsætningsstoffet ud fra den aktuelle videnskabelige viden fortsat er sikkert under de godkendte betingelser for målarter, forbrugere, arbejdstagere og miljøet.
6. Der skal fremlægges en rapport over resultaterne af overvågningen efter markedsføring, hvis godkendelsen indeholder sådanne krav vedrørende overvågning.
7. De relevante oplysninger, som anmodningen om ændring baseres på, skal fremlægges i overensstemmelse med de relevante dele af afsnit III, IV og V i bilag II.

10. FORLÆNGELSE AF GODKENDELSER

Ansøgninger om forlængelse af godkendelser i henhold til artikel 14 i forordning (EF) nr. 1831/2003 skal opfylde følgende krav:

10.1. Afsnit I: Resumé af dossieret

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse. Der skal fremlægges en kopi af den oprindelige EF-tilladelse til markedsføring af fodertilsætningsstoffet eller af den seneste forlængelse af godkendelsen. Der skal udarbejdes et ajourført dossier i overensstemmelse med de senest fastsatte krav samt en liste over alle ændringer siden den oprindelige godkendelse eller den seneste forlængelse af godkendelsen. Ansøgeren skal fremlægge et resumé af dossieret med nærmere oplysninger om, hvad ansøgningen vedrører, samt eventuelle nye oplysninger vedrørende identitet og sikkerhed, der er blevet tilgængelige siden den seneste godkendelse/forlængelse.

10.2. Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

- For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

▼B

- For andre tilsætningsstoffer gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.

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

10.3. **Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet**

Der skal fremlægges dokumentation for, at tilsætningsstoffet ud fra den aktuelle viden fortsat er sikkert under de godkendte betingelser for målarter, forbrugere, arbejdstagere og miljøet. Der skal fremlægges ajourførte sikkerhedsoplysninger for tidsrummet siden den oprindelige godkendelse eller den seneste forlængelse af godkendelsen, idet disse skal omfatte:

- rapporter om negative virkninger, herunder ulykker (hidtil ukendte virkninger, alvorlige virkninger uanset type, øget forekomst af kendte virkninger), fordelt på måldyr, forbrugere, brugere og miljøet. Rapporten om negative virkninger skal omfatte virkningernes art, antal berørte individer/organismer, resultat, anvendelsesbetingelser og årsagsvurdering
- rapporter om hidtil ukendte interaktioner og krydskontaminationer
- data fra overvågning af restkoncentrationer, hvis det er relevant
- data fra epidemiologiske og/eller toksikologiske undersøgelser
- alle andre oplysninger vedrørende tilsætningsstoffets sikkerhed og risici ved stoffet for dyr, mennesker og miljøet.

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

Der skal fremlægges en rapport om resultaterne af programmet for overvågning efter markedsføringen, hvis den seneste godkendelse indeholder et sådant krav vedrørende overvågning.

Hvis ansøgningen om forlængelse af godkendelsen indeholder et forslag til ændring eller supplerende af de betingelser, der er knyttet til den oprindelige godkendelse, herunder betingelser for den fremtidige overvågning, jf. artikel 14, stk. 2, litra d), i forordning (EF) nr. 1831/2003, skal de relevante oplysninger, som forslaget til ændring baseres på, fremlægges i overensstemmelse med de relevante dele af afsnit III, IV og V i bilag II.

11. **REVURDERING AF VISSE TILSÆTNINGSSTOFFER, DER ALLEREDE ER GODKENDT I HENHOLD TIL DIREKTIV 70/524/EØF**

Omfattet af nærværende punkt 11 er tilsætningsstoffer, der er godkendt i henhold til direktiv 70/524/EØF og skal revurderes i overensstemmelse med artikel 10, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1831/2003, og som tilhører følgende grupper:

- antioxidanter
- aromastoffer og appetitvækkende stoffer
- emulgatorer og stabilisatorer samt fortyknings- og geleringsmidler
- farvestoffer, herunder pigmenter

▼B

- konserveringsmidler
- vitaminer, provitaminer og kemisk veldefinerede stoffer med tilsvarende virkning
- sporstoffer
- bindemidler, antiklumpningsmidler og koaguleringsmidler
- surhedsregulerende midler
- radionukleidbindere.

Risikovurderingen af disse tilsætningsstoffer skal have samme omfang og kvalitet som vurderingen af andre tilsætningsstoffer. Eftersom der foreligger dokumentation for langvarig sikker anvendelse, kan der dog i henhold til denne forordning anvendes data fra allerede offentliggjorte undersøgelser som dokumentation for, at det pågældende tilsætningsstof fortsat er sikkert under de godkendte betingelser for målarter, forbrugere, brugere og miljøet.

11.1. **Afsnit I: Resumé af dossieret**

Hele afsnit I i bilag II finder anvendelse.

11.2. **Afsnit II: Tilsætningsstoffets identitet, karakteristika og anvendelsesbetingelser — analysemetoder**

Afsnit II i bilag II gælder som følger:

- For tilsætningsstoffer, hvis godkendelse ikke knytter sig til en navngiven indehaver, gælder punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6.
- For andre tilsætningsstoffer, hvis godkendelse knytter sig til en navngiven indehaver, gælder hele afsnit II.

11.3. **Afsnit III: Undersøgelser af sikkerheden ved tilsætningsstoffet**

Hvis et tilsætningsstof er blevet vurderet med hensyn til sikkerheden for målarter, forbrugere, brugere/arbejdstagere og miljøet, skal der fremlægges et resumé af de sikkerhedsundersøgelser, der er fremlagt til støtte for ansøgningen om den seneste godkendelse, samt eventuelle nye oplysninger, der er blevet tilgængelige siden den seneste godkendelse. Er der ikke foretaget en formel sikkerhedsvurdering af tilsætningsstoffets anvendelse som fodertilsætningsstof, kan der anvendes undersøgelser og data fra faglitteraturen, forudsat at disse opfylder kravene til dokumentation for en ny ansøgning. I modsat fald skal der fremlægges et fuldt sæt sikkerhedsundersøgelser.

11.4. **Afsnit IV: Undersøgelser af tilsætningsstoffets effektivitet**

Dokumentationen for opfyldelse af effektivitetskravene i artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 1831/2003 kan, hvis det er relevant, fremlægges i form af andet materiale end undersøgelser, navnlig dokumentation for langvarig sikker anvendelse.

11.5. **Afsnit V: Plan for overvågning efter markedsføringen**

Dette afsnit i bilag II gælder i henhold til artikel 7, stk. 3, litra g), i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Kategorier og definitioner af måldyr samt minimumsvarigheden af effektivitetsundersøgelser

1. Tabel. Dyrekategori: Svin

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode/alder	Alder	Vægt	
Smågrise (pattegrise)	Unge svin, der får mælk fra søer	Fra fødslen	Op til 21-42 dage	Op til 6-11 kg	14 dage
Smågrise (fravænnede)	Unge svin, der har afsluttet dieperioden og opdrættes til avl eller kødproduktion	Fra 21-42 dage	Op til 120 dage	Op til 35 kg	42 dage
Smågrise (pattegrise og fravænnede smågrise)	Unge svin, der fra fødslen er opdrættet til avl eller kødproduktion	Fra fødslen	Op til 120 dage	Op til 35 kg	58 dage
Slagtesvin	Svin, der har afsluttet fravænningsperioden og er bestemt til kødproduktion, indtil datoen for transport til slagteriet	Fra 60-120 dage	Op til 120-250 dage (eller i henhold til lokal praksis)	80-150 kg (eller i henhold til lokal praksis)	Indtil slagtevægten er nået, dog mindst 70 dage
Avlssøer	Søer, der er blevet insemineret/bedækket mindst én gang	Fra første inseminering			Fra inseminering til afslutningen af den anden fravænningsperiode (to cyklusser)
Søer — med henblik på nyttevirkning i smågrise	Søer, der er blevet insemineret/bedækket mindst én gang				Fra mindst to uger inden faringen til endt fravænnning

▼B

2. Tabel. Dyrekategori: Fjerkræ

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Slagtekyllinger	Fugle, der opdrættes til slagtning	Fra udklækning	Op til 35 dage	Op til ~1 600 g (op til 2 kg)	35 dage
Hønniker	Hunfugle, der opdrættes til produktion af konsumæg eller avl	Fra udklækning	Op til ~16 uger (op til 20 uger)	—	112 dage (hvis effektivitetsdata ikke foreligger for slagtekyllinger)
Æglæggende høner	Hunfugle, der holdes som brugsdyr til ægproduktion	Fra 16-21 uger	Op til ~13 måneder (op til 18 måneder)	Op til 1 200 g (hvide)/1 400 g (brune)	168 dage
Slagtekalkuner	Fugle, der opdrættes til slagtning	Fra udklækning	Op til ~14 uger (op til 20 uger) Op til ~16 uger (op til 24 uger)	Høner: op til ~7 000 g (op til 10 000 g) Haner: op til ~12 000 g (op til 20 000 g)	84 dage
Avlskalkuner	Hun- og hanfugle, der holdes til avl	Hele perioden	Fra 30 uger indtil ~60 uger	Høner: fra ~15 000 g Haner: fra ~30 000 g	Mindst 6 måneder
Kalkuner opdrættet til avl	Unge hun- og hanfugle, der opdrættes til avl	Fra udklækning	Op til 30 uger	Høner: op til ~15 000 g Haner: op til ~30 000 g	Hele perioden (hvis effektivitetsdata ikke foreligger for slagtekalkuner)

▼B

3. Tabel. Dyrekategori: Kvæg (tamkvæg, herunder arterne Bubalus og Bison)

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Kalve til opdræt	Kalve, der opdrættes til avl eller oksekødsproduktion	Fra fødslen	Op til 4 måneder	Op til 60-80 kg (op til 145 kg)	56 dage
Slagtekalve	Kalve til kalvekødsproduktion	Fra fødslen	Op til 6 måneder	Op til 180 kg (op til 250 kg)	Indtil slagtetidspunktet, dog mindst 84 dage
Slagtekvæg	Kvæg, der har afsluttet fravænningsperioden og er bestemt til kødproduktion, indtil datoen for transport til slagteriet	Fra drøvtyggerfunktionen er færdigudviklet	Op til 10-36 måneder	Op til 350-700 kg	168 dage
Malkekøer til mælkeproduktion	Køer, der har født mindst én kalv				84 dage (laktationsperiodens samlede længde skal oplyses)
Avlskøer	Køer, der er blevet insemineret/bedækket mindst én gang	Fra første inseminering til afslutningen af den anden fravænningsperiode			To cyklusser (hvis reproduktionsparametrene er påkrævet)

4. Tabel. Dyrekategori: Får

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Lam til opdræt	Lam, der opdrættes med henblik på avl	Fra fødslen	Op til 3 måneder	15-20 kg	56 dage

▼B

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Slagtelam	Lam, der opdrættes til lammekødsproduktion	Fra fødslen	Op til 6 måneder (eller ældre)	Op til 55 kg	Indtil slagtevægten er nået, dog mindst 56 dage
Malkefår (til mælkeproduktion)	Får, der har født mindst ét lam				84 dage (laktationsperiodens samlede længde skal oplyses)
Avlsfår	Får, der er blevet insemineret/bedækket mindst én gang	Fra første inseminering til afslutningen af den anden fravænningsperiode			To cyklusser (hvis reproduktionsparametrene er påkrævet)

5. Tabel. Dyrekategori: Geder

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Kid til opdræt	Unge geder, der opdrættes med henblik på avl	Fra fødslen	Op til 3 måneder	15-20 kg	Mindst 56 dage
Slagtekid	Unge geder, der opdrættes til gedekødsproduktion	Fra fødslen	Op til 6 måneder		Mindst 56 dage
Malkegeder (til mælkeproduktion)	Geder, der har født mindst et kid				84 dage (laktationsperiodens samlede længde skal oplyses)
Avlsgeder	Geder, der er blevet insemineret/bedækket mindst én gang	Fra første inseminering til afslutningen af den anden fravænningsperiode			To cyklusser (hvis reproduktionsparametrene er påkrævet)

▼B

6. Tabel. Dyrekategori: Fisk

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Laks og ørreder				200-300 g	90 dage eller indtil kropsvægten ved forsøgets begyndelse er fordoblet
Laks og ørreder	Gydebestande	Så tæt på gydeperioden som muligt			90 dage

7. Tabel. Dyrekategori: Kaniner

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Fra-vænnede/diende kaniner		Fra en uge efter fødslen			56 dage
Slagtekaniner	Kaniner, der opdrættes til kødproduktion	Efter fravæning	Op til 8-11 uger		42 dage
Avlshunner (til avl)	Hunner, der er blevet insemineret/bedækket mindst én gang	Fra inseminering til afslutningen af den anden fravænningsperiode			To cyklusser (hvis reproduktionsparametrene er påkrævet)
Avlshunner (med henblik på nyttevirkning i kaninunger)	Hunner, der er blevet insemineret mindst én gang	Fra første inseminering			Fra mindst to uger inden faringen til endt fravæning (f.eks. for mikroorganismeprodukter)

▼B

8. Tabel. Dyrekategori: Heste

Kategori	Definition af dyrekategorien	Omtrentlig periode (vægt/alder)			Minimumsvarighed af langtidseffektivitetsundersøgelser
		Periode	Alder	Vægt	
Heste	Alle kategorier				56 dage