

II

(Besluiten waarvan de publikatie niet voorwaarde is voor de toepassing)

RAAD

RICHTLIJN VAN DE RAAD

van 16 februari 1987

tot vaststelling van richtsnoeren voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in diervoeding

(87/153/EEG)

DE RAAD VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de diervoeding⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 86/525/EEG van de Commissie⁽²⁾, inzonderheid op artikel 9,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Overwegende dat volgens Richtlijn 70/524/EEG het onderzoek van de toevoegingsmiddelen dient te worden gebaseerd op dossiers die officieel bij de Lid-Statens en bij de Commissie zijn ingediend;

Overwegende dat deze dossiers het mogelijk moeten maken na te gaan of de toevoegingsmiddelen voor de beoogde toepassing voldoen aan de algemene beginselen die krachtens die richtlijn gelden voor opnemingsproeven in de bijlagen;

Overwegende dat het nodig is gebleken te bepalen dat deze dossiers moeten worden samengesteld overeenkomstig gemeenschappelijke richtsnoeren houdende vaststelling van de wetenschappelijke gegevens aan de hand waarvan de betrokken produkten kunnen worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd, alsmede van de onderzoeken die noodzakelijk zijn voor de beoordeling van met name de werkzaamheid en de onschadelijkheid voor mens, dier en milieu van deze produkten;

Overwegende dat de richtsnoeren in de eerste plaats bedoeld zijn als algemene leidraad; dat de omvang van de onderzoeken die moeten worden verricht om de eigenschappen of effecten van het toevoegingsmiddel te kunnen beoordelen, kan verschillen naar gelang van zijn aard of gebruikwijze;

Overwegende dat het noodzakelijk is om bij de ontwikkeling van voor de diervoeding bestemde toevoegingsmiddelen de beginselen van goede laboratoriumpraktijken toe te passen zodat de resultaten van de proefnemingen niet in twijfel kunnen worden getrokken; dat voorts het gebruik van laboratoriumproefdieren voor experimentele of andere wetenschappelijke doeleinden zoveel mogelijk dient te worden beperkt;

Overwegende dat de richtsnoeren zijn opgesteld op grond van de huidige wetenschappelijke en technische kennis en in voorkomend geval aan de ontwikkeling op dit gebied kunnen worden aangepast,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De Lid-Statens schrijven voor dat de dossiers die moeten worden gevoegd bij een verzoek om opnemingsproeven van een toevoegingsmiddel of een nieuwe toepassing van een toevoegingsmiddel in de bijlagen bij Richtlijn 70/524/EEG, worden samengesteld volgens de richtsnoeren in de bijlage.

Artikel 2

Deze richtlijn geldt onverminderd de bepalingen inzake:

- a) goede laboratoriumpraktijken in het kader van de wederzijdse erkenning van de gegevens voor de evaluatie van chemische produkten en
- b) de bescherming van voor experimentele of andere wetenschappelijke doeleinden gebruikte dieren.

Artikel 3

De Lid-Statens doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 31 december 1987 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie hiervan onverwijld in kennis.

⁽¹⁾ PB nr. L 270 van 14. 12. 1970, blz. 1.

⁽²⁾ PB nr. L 310 van 5. 11. 1986, blz. 19.

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 16 februari 1987.

Voor de Raad

De Voorzitter

L. TINDEMANS

BIJLAGE**RICHTSNOEREN VOOR DE BEOORDELING VAN TOEVOEGINGSMIDDELEN IN DIERVOEDER****ALGEMEEN**

Deze richtsnoeren zijn bedoeld als leidraad voor de samenstelling van de dossiers over stoffen en preparaten waarvoor een verzoek om toelating als toevoegingsmiddel in diervoeder wordt ingediend. Dank zij deze dossiers moet het mogelijk zijn de toevoegingsmiddelen op grond van de meest recente gegevens te beoordelen en moet het vaststaan dat zij voldoen aan de fundamentele toelatingsvoorwaarden die zijn vastgesteld bij artikel 7, lid 2, van Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de diervoeding (1).

Alle in deze richtsnoeren genoemde onderzoekgegevens kunnen worden verlangd en indien nodig zal om aanvullende informatie worden verzocht. In de regel moet worden gerapporteerd over het onderzoek dat erop is gericht de identiteit van het toevoegingsmiddel, de gebruikswijze, de fysisch-chemische eigenschappen, de bepalingmethoden en de werkzaamheid vast te stellen, alsmede over het onderzoek naar de metabolische, biologische en toxicologische effecten van het toevoegingsmiddel op de beoogde diersoorten. Welke onderzoekgegevens nodig zijn om de risico's voor de volksgezondheid of voor het milieu te kunnen beoordelen, hangt in hoofdzaak af van de aard van het toevoegingsmiddel en van de omstandigheden waaronder het wordt gebruikt. Hiervoor gelden geen strikte regels.

Zo zou het niet steeds verantwoord zijn om voor toevoegingsmiddelen die uitsluitend in voer voor gezelschapsdieren worden gebruikt, een even volledig onderzoek naar de chronische toxiciteit, de mutageniteit en de carcinogeniteit uit te voeren als voor toevoegingsmiddelen in diervoeder voor landbouwhuisdieren waarvan de producten worden gebruikt door de mens. Voor de bepaling van de chronische toxiciteit volstaan over het algemeen proeven gedurende één jaar op twee beoogde diersoorten dan wel één diersoort en ratten. Mutageniteits- en carcinogeniteitsproeven kunnen over het algemeen achterwege worden gelaten indien er, op grond van de chemische samenstelling, ervaringen bij de toepassing of dergelijke, geen aanwijzingen voor veranderingen zijn. Er kan worden afgezien van de bepaling van residuen bij gezelschapsdieren.

Het is van wezenlijk belang inzicht te krijgen in het stofwisselingsproces dat het toevoegingsmiddel ondergaat in landbouwhuisdieren voor produktiedoeleinden, en om de residuen en de biologische beschikbaarheid daarvan te kennen. Aan de hand van deze gegevens kan met name worden uitgemaakt in hoeverre er toxicologisch onderzoek op laboratoriumproefdieren moet worden verricht om eventuele risico's voor de verbruiker te kunnen beoordelen. Bij deze beoordeling mag niet alleen worden afgegaan op gegevens van onderzoek dat beperkt is gebleven tot de bepaling van de directe effecten van de toevoegingsmiddelen op laboratoriumproefdieren. Dergelijke gegevens verschaffen geen specifieke informatie over de werkelijke effecten van residuen die zijn ontstaan bij de stofwisseling in de diersoorten waarvoor het toevoegingsmiddel is bestemd.

Ieder verzoek om een toevoegingsmiddel of een nieuwe toepassing van een toevoegingsmiddel toe te laten, moet worden ondersteund met een dossier dat gedetailleerde rapporten bevat in de volgorde en volgens de nummering zoals aangegeven in deze richtsnoeren. Als in het dossier gegevens ontbreken waarom in deze richtsnoeren wordt gevraagd, moet zulks worden gemotiveerd. De publikaties waarnaar wordt verwezen, moeten worden bijgevoegd. Rapporten over experimenten moeten de volgende gegevens bevatten: opzet en referentienummer van het experiment, een gedetailleerde beschrijving van de tests, de resultaten, een analyse van de resultaten en ook de naam en het adres van de persoon die verantwoordelijk was voor het onderzoek. Deze laatste moet het rapport ondertekenen. De rapporten moeten vergezeld gaan van een verklaring over de naleving van de goede laboratoriumpraktijken (GLP) van de GLP-verantwoordelijke.

De fysisch-chemische, toxicologische en ecotoxicologische eigenschappen dienen te worden bepaald met behulp van de methoden die zijn vastgesteld bij Richtlijn 84/449/EEG van de Commissie van 25 april 1984 houdende zesde aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen (2) of met behulp van methoden die in wetenschappelijke kring internationaal worden erkend. Toepassing van andere methoden moet worden gemotiveerd.

Elk dossier dient een samenvatting te bevatten. Dossiers over antibiotica, coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen en groeibevorderende stoffen moeten worden aangevuld met een overeenkomstig het model in deel V opgestelde monografie die tot doel heeft het betrokken toevoegingsmiddel te identificeren en te karakteriseren zoals bepaald in artikel 8, lid 1, van Richtlijn 70/524/EEG.

In deze richtsnoeren heeft de term „toevoegingsmiddel” betrekking op werkzame stoffen of werkzame stoffen bevattende preparaten in de staat waarin zij in voormengsels en diervoeder zullen worden verwerkt.

Voor een toevoegingsmiddel geldt dat elke wijziging in het fabricageproces of de samenstelling en elke wijziging in de toepassingsmogelijkheden of de gebruikswijze te zijner tijd aan de Commissie moeten worden meegedeeld door de Lid-Staat die het dossier aan de Commissie heeft voorgelegd. Eventueel moet bij een dergelijke wijziging ook de nodige documentatie voor een nieuwe beoordeling worden ingediend. Aan deze voorschriften dient met name de hand te worden gehouden bij producten die afkomstig zijn van micro-organismen waarvan de genetische kenmerken zijn gewijzigd of die zijn ontstaan als natuurlijke mutant.

(1) PB nr. L 270 van 14. 12. 1970, blz. 1, en PB nr. L 319 van 8. 12. 1984, blz. 13.

(2) PB nr. L 251 van 19. 9. 1984, blz. 1.

INHOUDSOPGAVE

- DEEL I: Samenvatting
- DEEL II: Identiteit en kenmerken van en gebruiksvorschriften voor het toevoegingsmiddel
Controlemethoden.
- DEEL III: Onderzoek naar de effectiviteit van het toevoegingsmiddel
1. Onderzoek met het oog op verbetering van de kwaliteit van diervoeder
 2. Onderzoek naar de invloed op de dierlijke produktie
 3. Onderzoek naar de kwaliteit van de dierlijke produkten
- DEEL IV: Onderzoek betreffende een veilig gebruik van het toevoegingsmiddel
1. Onderzoek op de beoogde diersoorten
 - 1.1. Toxicologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel
 - 1.2. Microbiologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel
 - 1.3. Onderzoek naar het stofwisselingsproces bij en residuen van de werkzame stof
 2. Onderzoek van uitscheidingsresiduen
 3. Onderzoek op laboratoriumproefdieren
- DEEL V: Model van de monografie

DEEL I

SAMENVATTING

DEEL II

**IDENTITEIT EN KENMERKEN VAN EN GEBRUIKSVOORSCHRIFTEN VOOR HET
TOEVOEGINGSMIDDEL
CONTROLEMETHODEN****1. Identiteit van het toevoegingsmiddel**

- 1.1. Voorgestelde merknamen.
- 1.2. Type volgens het voornaamste effect (bij voorbeeld antibioticum, coccidiostaticum, histomonostaticum, conserveermiddel enz.).
- 1.3. Fysische vorm, deeltjesgrootte.
- 1.4. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling (werkzame stof, overige bestanddelen, onzuiverheden).
- 1.5. Fabricageproces. Eventuele bijzondere bewerkingen.

2. Specificaties betreffende de werkzame stof

- 2.1. Generische naam, chemische naam volgens de IUPAC-nomenclatuur, andere generische namen en afkortingen. Nummer bij de „Chemical Abstracts Service” (CAS).
- 2.2. Empirische formule, structuurformule en molecuulgewicht. Indien de werkzame stof een gistingprodukt is, kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de voornaamste bestanddelen.
- 2.3. Zuiverheidsgraad. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de onzuiverheden.
- 2.4. Elektrostatische eigenschappen, smeltpunt, kookpunt, ontbindingstemperatuur, dichtheid, dampdruk, oplosbaarheid in water en in organische oplosmiddelen, massa- en absorptiespectrum en alle andere van belang zijnde fysische eigenschappen.
- 2.5. Fabricage- en zuiveringsprocessen. Veranderingen in de samenstelling van de partijen (batches) tijdens de productie.

Opmerking bij punt 2

Indien de werkzame stof een mengsel is van actieve bestanddelen, moet elk chemisch definieerbaar hoofdbestanddeel afzonderlijk worden beschreven en moet worden vermeld welk aandeel de hoofdbestanddelen in het mengsel hebben.

3. Fysisch-chemische en technologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel

- 3.1. Stabiliteit bij blootstelling aan atmosferische invloeden (licht, temperatuur, vocht, zuurstof enz.).
- 3.2. Stabiliteit tijdens de bereiding van voormengsels en diervoeder, en in het bijzonder de effecten van warmte, druk en vocht op de stabiliteit. Eventuele metaboliëten.
- 3.3. Stabiliteit tijdens de bewaring van voormengsels en diervoeder (houdbaarheidstermijn).
- 3.4. Andere van belang zijnde fysisch-chemische en technologische eigenschappen zoals de mogelijkheid om bij verwerking in voormengsels en diervoeder een homogeen mengsel te verkrijgen, en stuifeigenschappen.
- 3.5. Fysisch-chemische interacties (onverenigbaarheid met diervoeder, andere toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen enz.).

4. Gebruiksvoorschriften voor het toevoegingsmiddel

- 4.1. Beoogde aanwending in de diervoeding (diersoort of -categorie, categorie diervoeder, periode van toediening, wachttijd enz.).
- 4.2. Contra-indicaties.
- 4.3. Voorgestelde concentraties in voormengsels en diervoeder (bij voormengsels moet het aandeel van de werkzame stof worden aangegeven in gewichtspercenten en bij diervoeder in mg/kg).
- 4.4. Andere bekende aanwendingsmogelijkheden van de werkzame stof of het preparaat (in levensmiddelen, in de mens- of diergeneeskunde, in de landbouw enz.). Voor elke aanwending moeten de merknamen, de indicaties en de contra-indicaties worden vermeld.
- 4.5. Indien nodig, preventieve en beschermende maatregelen bij de productie en het gebruik.

5. Bepalingsmethoden

- 5.1. Beschrijving van de methoden die zijn gebruikt ter verkrijging van de gegevens als bedoeld in de punten 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 en 4.3.
- 5.2. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor de routinematige controle op het additief in voormengsels en diervoeder.

- 5.3. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor het opsporen van residuen van toevoegingsmiddelen in dierlijke produkten.

Opmerking bij punt 5

Over de vermelde methoden dient de volgende informatie te worden verstrekt : terugvindpercentage, specificiteit, gevoeligheid, eventuele interferenties, detectiegrenzen, herhaalbaarheid en gebruikte bemonsteringsmethode. Er moeten referentiestandaarden van het preparaat en van de werkzame stof beschikbaar zijn.

DEEL III

ONDERZOEK NAAR DE EFFECTIVITEIT VAN HET TOEVOEGINGSMIDDEL

1. Onderzoek met het oog op verbetering van de kwaliteit van diervoeder

Dit onderzoek betreft technologische toevoegingsmiddelen zoals anti-oxydantia, conserveermiddelen, emulgatoren, geleermiddelen enz., die worden gebruikt om de kwaliteit van voormengsels en diervoeder te verbeteren of om deze produkten langer houdbaar te maken.

Door onderzoek op passende kenmerken dient te worden aangetoond dat het toevoegingsmiddel effectief is bij gebruik op de beoogde wijze. Voor controledoelinden moet dit gebeuren in vergelijking met diervoeder zonder het toevoegingsmiddel en eventueel diervoeder dat technologische toevoegingsmiddelen bevat waarvan de effectiviteit bekend is.

Over elk experiment moeten de volgende gegevens worden verstrekt : precieze aard van de onderzochte werkzame stoffen, preparaten, voormengsels en diervoer, referentienummer van de partijen (batches), concentratie van de werkzame stof in voormengsels en diervoeder, proefomstandigheden (temperatuur, vochtigheid enz.), data en duur van de proeven en nadelige gevolgen en andere negatieve effecten die zich tijdens de proeven hebben voorgedaan.

2. Onderzoek naar de invloed op de dierlijke productie

Dit onderzoek heeft betrekking op toevoegingsmiddelen zoals antibiotica, groeibevorderende stoffen, coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen, enz. Het hierna aangegeven onderzoek moet worden verricht op elke beoogde diersoort. Ter vergelijking moeten in het onderzoek ook controlegroepen worden betrokken die het toevoegingsmiddel niet toegediend krijgen, en eventueel groepen waaraan diervoeder wordt verstrekt dat toevoegingsmiddelen bevat waarvan de effectiviteit bekend is.

- 2.1. Voor antibiotica en groeibevorderende stoffen moet onderzoek worden verricht naar de effecten op het voederrendement, op de groei van de dieren en op de fysieke opbrengst van de dierlijke produkten. De dosis-effectrelatie moet worden bepaald.

- 2.2. Voor coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen dient eerst en vooral belang te worden gehecht aan het aantonen van de specifieke effecten, vooral na profylactische toediening (b.v. morbiditeit, oöcystentellingen, evaluatie van de laesies enz.). Er dienen gegevens te worden toegevoegd voor wat betreft de weerslag op het benutten van de voeding, de groei van de dieren alsmede de hoeveelheid en de handelskwaliteit van de dierlijke produkten.

2.3. Omstandigheden waaronder de experimenten hebben plaatsgevonden

De geplande experimenten moeten afzonderlijk en uitvoerig worden beschreven. Het verslag moet een statistische analyse van de resultaten mogelijk maken. Er dienen precieze gegevens te worden verstrekt over :

- 2.3.1. soort, ras, leeftijd en geslacht van de dieren, identificatieprocedure ;
- 2.3.2. het aantal proef- en controlegroepen, en het aantal dieren in elke groep. Voor beide geslachten moet een aantal proefdieren worden gekozen dat voor statistische doeleinden volstaat ;
- 2.3.3. de door een controleanalyse aangetoonde concentratie van de werkzame stof in het diervoeder. Referentienummer van de partijen (batches). Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het dagrantsoen vanuit voedingstechnisch oogpunt ;
- 2.3.4. de plaats waar elk experiment heeft plaatsgevonden, de fysiologische toestand en de gezondheidstoestand van de dieren, en de omstandigheden op het gebied van voeding en opfok ; deze dienen overeen te stemmen met de praktijkomstandigheden in de Gemeenschap ;
- 2.3.5. de data waarop proeven zijn genomen en de precieze duur van deze proeven, en de data waarop onderzoeken zijn verricht ;
- 2.3.6. de nadelige gevolgen en andere negatieve effecten die zich tijdens het experiment hebben voorgedaan, en het tijdstip waarop deze zijn gebleken.

3. Onderzoek naar de kwaliteit van de dierlijke produkten

Onderzoek van de organoleptische, voedingsfysiologische, hygiënische en technologische eigenschappen van eetbare produkten van dieren die met het toevoegingsmiddel aangevuld voeder toegediend kregen.

DEEL IV

ONDERZOEK BETREFFENDE EEN VEILIG GEBRUIK VAN HET TOEVOEGINGSMIDDEL

Dank zij dit onderzoek moet het mogelijk worden na te gaan

- of het toevoegingsmiddel bij de beoogde diersoorten veilig kan worden gebruikt,
- welke risico's er voor de consument verbonden kunnen zijn aan consumptie van levensmiddelen die residuen van het toevoegingsmiddel bevatten,
- welke risico's er bij inademing of huidcontact zijn voor personen die wellicht in aanraking zullen komen met het toevoegingsmiddel als zodanig of met voormengels of diervoeder waarin het toevoegingsmiddel is verwerkt,
- wat de risico's zijn ten aanzien van verontreiniging van het milieu met door dieren uitgescheiden producten die afkomstig zijn van het toevoegingsmiddel.

Of al deze onderzoeksgegevens worden verlangd dan wel slechts een deel ervan, hangt af van de aard van het toevoegingsmiddel en van de voorgestelde gebruikswijze. Om te kunnen bepalen in hoeverre er voor de beoordeling van de risico's voor de consument onderzoek op laboratoriumproefdieren nodig is, is het van essentieel belang om inzicht te hebben in het stofwisselingsproces dat de werkzame stof in de verschillende beoogde diersoorten ondergaat, en ook om de samenstelling en de biologische beschikbaarheid van de in het weefsel aanwezige residuen te kennen. Bovendien is informatie over de samenstelling en de fysisch-chemische en biologische eigenschappen van de van het toevoegingsmiddel afkomstige uitgescheiden producten noodzakelijk om te kunnen uitmaken hoeveel onderzoek er moet worden verricht voor de beoordeling van de risico's op het gebied van milieuverontreiniging.

1. Onderzoek op de beoogde diersoorten

1.1. *Toxicologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel*

Tolerantietests. Onderzoek naar de biologische, toxicologische, macroscopische en histologische effecten. Bepaling van de veiligheidsfactor (marge tussen de voorgestelde maximumdosis en de dosis waarbij nadelige gevolgen optreden). Als wordt aangetoond dat de dosis waarbij nadelige gevolgen optreden, ruimschoots boven de voor het gebruik voorgestelde maximumdosis ligt, kan een minimale of een globaal bepaalde veiligheidsfactor worden aangehouden.

1.2. *Microbiologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel*

- 1.2.1. Informatie over het microbiologische werkingsspectrum van het toevoegingsmiddel door het bepalen van de MIC (minimale bacteriegroeiremmende concentratie) in pathogene en niet pathogene Gram-negatieve en Gram-positieve soorten bacteriën.
- 1.2.2. Onderzoek van de kruisresistentie tegen therapeutische antibiotica door het bepalen van de MIC in in vitro verkregen en tegen het toevoegingsmiddel chromosomaal resistente mutanten.
- 1.2.3. Tests inzake het vermogen van het toevoegingsmiddel om resistentiefactoren te selecteren. Dit onderzoek moet onder veldomstandigheden worden uitgevoerd op de diersoort waarbij het toevoegingsmiddel voornamelijk moet worden gebruikt. Daarna moet worden nagegaan of eventueel gevonden R-factoren multiële resistenties vertonen en overdraagbaar zijn.
- 1.2.4. Tests inzake het effect van het toevoegingsmiddel op de normale darmflora en op de kolonisatie van het darmkanaal en de uitscheiding van pathogene micro-organismen.
- 1.2.5. Onderzoek om het percentage van tegen het toevoegingsmiddel resistente bacteriën in veldomstandigheden te bepalen. Dit onderzoek moet met vrij grote tussenpozen vóór en tijdens het gebruik van het toevoegingsmiddel worden verricht (controle).

1.3. *Onderzoek naar het stofwisselingsproces bij en residuen van de werkzame stof⁽¹⁾ ⁽²⁾*

- 1.3.1. Onderzoek naar de stofwisselingsbalans: snelheid waarmee en mate waarin de werkzame stof wordt uitgescheiden via urine en faeces en eventueel via de uitgedemde lucht; in het organisme achterblijvend gedeelte.
- 1.3.2. Onderzoek naar de stofwisseling: absorptie, verspreiding, biotransformatie en uitscheiding. Indien daar aanleiding toe bestaat, schatting van de mate waarin excretie in gal plaatsvindt en onderzoek naar een enterohepatische cyclus en naar de invloed van caecotrofie.
- 1.3.3. Analytisch onderzoek van de residuen: kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de residuen (werkzame stof, metabolieten) in de verschillende organen en weefsels van het dier en in de van het dier afkomstige eetbare producten bij het bereiken van het stofwisselings-evenwicht onder de praktijkomstandigheden die bij het gebruik van het toevoegingsmiddel zullen heersen.

⁽¹⁾ Bij de in de punten 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 en 1.3.5 genoemde onderzoeken dient bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van gelabelde moleculen. Het labelen moet worden aangepast aan het beoogde doel.

⁽²⁾ Indien de werkzame stof een gistingsproduct is, zou dit onderzoek moeten worden uitgebreid tot verwante stoffen die van het productieproces afkomstig zijn.

- 1.3.4. Farmacokinetisch onderzoek van de residuen (na herhaalde toediening van het toevoegingsmiddel overeenkomstig de voorgestelde gebruikswijze): persistentie van de werkzame stof en de voornaamste metabolieten in de verschillende organen en weefsels nadat het verstrekken van het aangevulde diervoeder is gestaakt.
- 1.3.5. Onderzoek naar de biologische beschikbaarheid van de residuen in weefsels en produkten van de beoogde diersoorten (zie punt 3.8).
- 1.3.6. Bepalingsmethoden: kwalitatieve en kwantitatieve bepalingmethoden die zijn gebruikt bij de in de punten 1.3.1 tot en met 1.3.5 genoemde onderzoeken, waarbij informatie dient te worden verstrekt over het terugvindpercentage, de specificiteit en de detectiegrenzen. De methoden voor de bepaling van de residuen moeten voldoende gevoelig zijn om residuen te kunnen opsporen bij gehalten die uit toxicologisch oogpunt te verwaarlozen zijn.

2. Onderzoek van uitscheidingsresiduen

- 2.1. Aard en concentratie van de van het toevoegingsmiddel afkomstige residuen (werkzame stof, metabolieten) in de uitscheidingsprodukten.
- 2.2. Persistentie (halfwaardetijd) en afbraakkinetica van deze residuen in mengmest, stalmest en strooisel.
- 2.3. Effecten op de methaanvorming.
- 2.4. Afbraak, persistentie (halfwaardetijd) en eliminatiekinetica in bodems (uiteenlopende bodemtypes).
- 2.5. Effecten op de bodemfauna en op de microbiële omzettingsprocessen (ontbinding van plantaardige en dierlijke resten, stikstofomzetting enz.).
- 2.6. Effecten op landplanten (kieming van zaden, plantengroei, opnemings door planten enz.). Dit onderzoek dient te worden verricht in een beschermde omgeving en in de open lucht met gebruikmaking van verschillende plantesoorten.
- 2.7. Oplosbaarheid en stabiliteit van de van het toevoegingsmiddel afkomstige produkten (werkzame stof, metabolieten) in water.
- 2.8. Effecten op de aquatische levensgemeenschap:
 - 2.8.1. Effecten op de flora (bij voorbeeld *Chlorella*).
 - 2.8.2. Toxiciteit voor ongewervelde dieren (bij voorbeeld *Daphnia magna*).
 - 2.8.3. Toxiciteit voor vissen (ten minste twee soorten die zijn gekozen uit de op het grondgebied van de Gemeenschap in het wild voorkomende soorten).

3. Onderzoek op laboratoriumproefdieren

Er moet onderzoek op laboratoriumproefdieren worden uitgevoerd met de werkzame stof en met de voornaamste metabolieten daarvan indien deze laatste eveneens in eetbare dierlijke produkten voorkomen en biologisch beschikbaar zijn. Er dient zoveel mogelijk naar te worden gestreefd laboratoriumproefdieren te kiezen waarbij verwacht kan worden dat het toevoegingsmiddel een soortgelijk stofwisselingsproces ondergaat als bij de mens.

Van de verrichte tests moeten volledige en gedetailleerde beschrijvingen worden gegeven. Deze beschrijvingen moeten onder meer de volgende informatie bevatten: de gebruikte diersoorten en stammen, het aantal proef- en controlegroepen en de omvang van deze groepen, de toegediende dosissen, de samenstelling van de voeding en de resultaten van voederanalyses, de omstandigheden bij de opfok, de precieze duur van de tests, de data waarop de verschillende onderzoeken zijn verricht, en de sterfte. Er dient volledig verslag te worden gedaan van de macroscopische en histopathologische bevindingen bij alle geteste dieren en voor alle pathologische laesies dient te worden aangegeven op welk tijdstip zij zijn opgetreden. Alle resultaten, met inbegrip van de statistische evaluatie, moeten tot in bijzonderheden worden vermeld.

3.1. *Acute toxiciteit*

- 3.1.1. Onderzoek naar de acute toxiciteit bij orale toediening moet worden verricht op twee diersoorten (waaronder bij voorkeur de rat). De maximumdosis mag niet hoger zijn dan 2 000 mg/kg lichaamsgewicht. Er moet uitvoerig worden gerapporteerd over de biologische effecten die gedurende ten minste twee weken na de inname zijn waargenomen.
- 3.1.2. Er dient onderzoek te worden verricht naar acute toxiciteit bij inademing, naar het vermogen tot irritatie van de huid en zo nodig ook van de slijmvliezen en naar de mogelijke allergene werkingen. Dit moet gebeuren door middel van proeven die geschikt zijn voor de beoordeling van de risico's die aan aanraking van het toevoegingsmiddel kunnen zijn verbonden.

3.2. *Mutageniteit*

Ten einde werkzame stoffen of metabolieten daarvan met mutagene eigenschappen te identificeren moet een goed gekozen combinatie van mutageniteitstests op basis van verschillende genetische eindpunten worden uitgevoerd. Er dienen tests te worden verricht met en zonder een van zoogdieren afkomstig microsomenpreparaat voor metabolische activering.

Het volgende minimumpakket van drie tests wordt aanbevolen :

- a) een test op genmutaties bij een prokaryotisch organisme,
- b) een test op genmutaties bij een eukaryotisch organisme in vitro of een test op de geslachtsgebonden recessieve vererving van letale genen bij *Drosophila melanogaster*,
- c) een test op chromosomale schade in vitro en in vivo.

Uit het feit dat hierboven enkele tests worden gesuggereerd, mag niet worden afgeleid dat andere tests ongeschikt zijn of dat gegevens van andere tests, met name in-vivo-tests, niet als alternatief kunnen worden aanvaard.

De keuze van een test moet steeds worden gemotiveerd. De tests moeten worden verricht volgens beproefde en als bruikbaar erkende methoden. Aanvullend onderzoek kan noodzakelijk zijn in verband met de resultaten van de tests of wegens het algehele toxiciteitsprofiel of het beoogde gebruik van de stof.

3.3. *Metabolische en farmacokinetische aspecten*

Met behulp van geschikte gelabelde moleculen moet balansonderzoek worden verricht en moeten metabolieten worden geïdentificeerd, zulks zowel bij eenmalige toediening van de werkzame stof als bij herhaalde toediening over passende perioden. Het stofwisselingsonderzoek dient ook betrekking te hebben op het farmacokinetische gedrag van de werkzame stof en van de voornaamste metabolieten. Er moet aandacht worden besteed aan de verschillen tussen diersoorten wat het stofwisselingsproces bij de werkzame stof betreft, zodat voor het daaropvolgende toxicologische onderzoek de meest geschikte soorten kunnen worden gekozen.

3.4. *Subchronische toxiciteit*

In het algemeen dient onderzoek naar de subchronische toxiciteit te worden uitgevoerd op twee diersoorten (waaronder bij voorkeur de rat). De tweede diersoort kan in bepaalde gevallen een beoogde diersoort zijn. De te testen stof moet oraal worden toegediend en er moet een dosis-effectrelatie worden bepaald. Bij knaagdieren moet de duur ten minste 90 dagen bedragen.

In sommige gevallen kan onderzoek op honden of andere niet-knaagdieren over een periode van zes maanden tot twee jaar wenselijk zijn om het verschil in gevoeligheid voor de te testen stof tussen onderscheiden diersoorten te kunnen vaststellen.

3.5. *Chronische toxiciteit/carcinogeniteit*

Onderzoek naar de chronische toxiciteit dient te worden verricht op één knaagdiersoort (bij voorkeur de rat), carcinogeniteitsonderzoek bij voorkeur op twee knaagdiersoorten. De stof moet oraal worden toegediend in verschillende doseringen.

Een combinatie van onderzoek naar de chronische toxiciteit en carcinogeniteitsonderzoek met blootstelling in utero is eveneens aanvaardbaar. De experimenten dienen bij ratten ten minste twee jaar en bij muizen ten minste 80 weken te duren. Wordt een test na de minimumduur voortgezet, dan moet deze worden beëindigd zodra in een van de andere groepen dan die waaraan de hoogste dosis wordt toegediend, het aantal overlevende dieren is gedaald tot 20 %. Klinisch-chemisch en hematologisch onderzoek, alsmede urineonderzoek moeten gedurende het gehele experiment met passende tussenpozen op complete wijze worden uitgevoerd. Een volledig macroscopisch en histologisch onderzoek moet worden verricht op alle dieren die in de loop van de test sterven en op alle dieren die aan het einde van het onderzoek nog in leven zijn.

3.6. *Toxische invloed op de voortplanting*

Reproductieonderzoek dient bij voorkeur op de rat te worden uitgevoerd. Het moet zich over ten minste twee generaties nakomelingen uitstrekken en kan worden gecombineerd met onderzoek naar embryotoxiciteit met inbegrip van teratogeniteit. Alle van belang zijnde parameters met betrekking tot vruchtbaarheid, dracht, werpen en peri- en postnatale ontwikkeling dienen zorgvuldig te worden geobserveerd en te worden gerapporteerd. Er moet specifiek teratogeniteitsonderzoek worden verricht op ten minste twee daarvoor geschikte diersoorten.

3.7. *Biologische beschikbaarheid*

Om te weten wat er gebeurt met residuen van de gelabelde werkzame stof in weefsel en producten van de beoogde diersoorten, moet onderzoek naar de biologische beschikbaarheid worden verricht. Daartoe moet ten minste de balans van de residuen bij toediening aan laboratoriumproefdieren worden bestudeerd.

3.8. *Toxicologie van metabolieten*

Gegevens voor de berekening van de concentratie van residuen worden verlangd als grondslag voor de beoordeling van de risico's voor de mens.

De grondslagen voor de berekening van de voorgestelde wachttijden moeten worden voorgelegd.

3.9. *Ander ter zake doend onderzoek*

Verdere onderzoeksgegevens waarin extra informatie voorkomt die van nut is voor de beoordeling van de geteste stof, dienen beschikbaar te worden gesteld, bij voorbeeld studies over relaistoxiciteit.

DEEL V

MODEL VAN DE MONOGRAFIE

1. Identiteit van het toevoegingsmiddel

- 1.1. Produkttype volgens het voornaamste effect (antibioticum, coccidiostaticum, histomonostaticum, groei-bevorderende stof enz.).
- 1.2. Fysische vorm, deeltjesgrootte.
- 1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling (werkzame stof, overige bestanddelen, onzuiverheden).
- 1.4. Eventuele bijzondere bewerkingen.

2. Specificaties betreffende de werkzame stof

- 2.1. Generische naam, chemische naam volgens de IUPAC-nomenclatuur, andere generische namen en afkortingen. Nummer bij de „Chemical Abstracts Service” (CAS).
- 2.2. Empirische formule, structuurformule en molecuulgewicht. Voor gistingsprodukten, kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de voornaamste bestanddelen.
- 2.3. Zuiverheidsgraad. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de onzuiverheden.
- 2.4. Van belang zijnde fysische eigenschappen zoals elektrostatische eigenschappen, smeltpunt, kookpunt, ontbindingstemperatuur, dichtheid, dampdruk, oplosbaarheid in water en in organische oplosmiddelen, absorptiespectrum enz.

Opmerking bij punt 2

Indien de werkzame stof een mengsel is van actieve bestanddelen, moet elk chemisch definieerbaar hoofdbestanddeel afzonderlijk worden beschreven en moet worden vermeld welk aandeel de hoofdbestanddelen in het mengsel hebben.

3. Fysisch-chemische en technologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel

- 3.1. Stabiliteit bij blootstelling aan atmosferische invloeden (b. v. licht, temperatuur, vocht, zuurstof).
- 3.2. Stabiliteit tijdens de bereiding van voormengsels en diervoeder, en in het bijzonder de effecten van warmte, druk en vocht op de stabiliteit. Eventuele metabolieten.
- 3.3. Stabiliteit tijdens de bewaring van voormengsels en diervoeder (houdbaarheidstermijn).
- 3.4. Andere van belang zijnde fysisch-chemische eigenschappen zoals de homogeniteit bij verwerking in voormengsels en diervoeder, stuifeigenschappen enz.
- 3.5. Fysisch-chemische interacties (onverenigbaarheid met diervoeder, andere toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen enz.).

4. Bepalingsmethoden

- 4.1. Beschrijving van de methoden die zijn gebruikt ter verkrijging van de gegevens als bedoeld in de punten 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 en 3.4 van dit deel.
- 4.2. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor het opsporen van residuen van toevoegingsmiddelen in dierlijke produkten.
- 4.3. Indien bovenvermelde methoden zijn gepubliceerd, kan met een referentie worden volstaan.

5. Biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel

- 5.1. Bij coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen : vermelding van de profylactische effecten (morbiditeit, oöcystentellingen enz.).
- 5.2. Bij antibiotica en groeibevorderende stoffen : vermelding van de effecten op het benutten van het voeder, de groei van de dieren en de kwaliteit van de dierlijke produkten.
- 5.3. Eventuele contra-indicaties of waarschuwingen, inclusief biologische onverenigbaarheden, onder vermelding van de reden daarvan.

6. Kwalitatieve en kwantitatieve vermelding van de residuen die bij voorgesteld gebruik in de dierlijke produkten worden aangetroffen**7. Andere voor identificatiedoeleinden geschikte kenmerken van het toevoegingsmiddel**
