

RICHTLIJN 94/40/EG VAN DE COMMISSIE

van 22 juli 1994

tot wijziging van Richtlijn 87/153/EEG van de Raad tot vaststelling van richtsnoeren voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in diervoeding

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE
GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese
Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23
november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de
diervoeding⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 94/17/EG
van de Commissie⁽²⁾, inzonderheid op artikel 9, lid 2,

Overwegende dat krachtens Richtlijn 70/524/EEG richt-
snoeren voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in
diervoeding dienen te worden vastgesteld, hetgeen bij
Richtlijn 87/153/EEG van de Raad van 16 februari 1987
tot vaststelling van richtsnoeren voor de beoordeling van
toevoegingsmiddelen in diervoeding⁽³⁾ is gebeurd, en
eventueel in het licht van de vooruitgang van wetenschap
en techniek dienen te worden aangepast;

Overwegende dat deze richtsnoeren dienen te worden
aangevuld teneinde te kunnen beschikken over beoorde-
lingscriteria voor de behandeling van verzoeken om de
toelating van enzymen en micro-organismen als toevoe-
gingsmiddelen in diervoeders;

Overwegende dat krachtens Richtlijn 93/114/EG van de
Raad⁽⁴⁾ de bij Richtlijn 90/220/EEG van de Raad van 23
april 1990 inzake de doelbewuste introductie van gene-
tisch gemodificeerde organismen in het milieu⁽⁵⁾, gewij-
zigd bij Richtlijn 94/15/EG van de Commissie⁽⁶⁾, vastge-
stelde eisen inzake een specifieke milieurisicobeoordeling
in de communautaire procedure voor de toelating van
toevoegingsmiddelen moeten worden opgenomen,
teneinde deze eisen voor alle, geheel of gedeeltelijk uit
genetisch gemodificeerde organismen bestaande toevoe-
gingsmiddelen te doen gelden; dat Richtlijn 87/153/EEG
bijgevolg wijziging behoeft teneinde aan het bepaalde in
Richtlijn 90/220/EEG te voldoen;

Overwegende dat het, in verband met de talrijke wijzigin-
gen, dienstig is in de bijlage bij de onderhavige richtlijn
de volledige tekst van de toe te passen richtsnoeren op te
nemen;

Overwegende dat de in deze richtlijn vervatte maatregelen
in overeenstemming zijn met het advies van het Perma-
nent Comité voor diervoeders,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De bijlage bij Richtlijn 87/153/EEG wordt vervangen
door de bijlage bij de onderhavige richtlijn.

Artikel 2

De Lid-Staten doen de nodige wettelijke en bestuursrech-
telijke bepalingen in werking treden om vóór 1 oktober
1994 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de
Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Wanneer de Lid-Staten deze bepalingen aannemen, wordt
in die bepalingen naar de onderhavige richtlijn verwezen
of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking
van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing
worden vastgesteld door de Lid-Staten.

Artikel 3

Deze richtlijn treedt in werking op de twintigste dag
volgende op die van haar bekendmaking in het *Publika-
tieblad van de Europese Gemeenschappen*.

Gedaan te Brussel, 22 juli 1994.

Voor de Commissie

René STEICHEN

Lid van de Commissie

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

⁽²⁾ PB nr. L 105 van 26. 4. 1994, blz. 19.

⁽³⁾ PB nr. L 64 van 7. 3. 1987, blz. 19.

⁽⁴⁾ PB nr. L 334 van 31. 12. 1993, blz. 24.

⁽⁵⁾ PB nr. L 117 van 8. 5. 1990, blz. 15.

⁽⁶⁾ PB nr. L 103 van 22. 4. 1994, blz. 20.

*BIJLAGE***RICHTSNOEREN VOOR DE BEOORDELING VAN TOEVOEGINGSMIDDELEN IN DIERVOEDING****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 diervoeding 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.

Alle in deze richtsnoeren genoemde onderzoeksgegevens 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 gebruikwijze, de fysisch-chemische eigenschappen, de bepalingmethoden en de werkzaamheid vast te stellen, alsmede over het onderzoek naar het metabolisme en de biologische en toxicologische effecten van het toevoegingsmiddel op doelsoorten. Als het toevoegingsmiddel speciaal bestemd is voor een categorie dieren die tot een bepaalde soort behoort, moet dit onderzoek bij deze doelcategorie worden uitgevoerd. Welke onderzoeksgegevens 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 zal het wellicht niet altijd nodig 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 produkten voor gebruik door de mens worden vervaardigd. Voor de bepaling van de chronische toxiciteit volstaan over het algemeen proeven gedurende één jaar op twee doelsoorten dan wel één doelsoort 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 metabolisme van het toevoegingsmiddel in landbouwhuisdieren voor produktiedoelinden 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 laboratoriumdieren 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 laboratoriumdieren. Dergelijke gegevens verschaffen geen specifieke informatie over de werkelijke effecten van residuen die zijn ontstaan bij het metabolisme 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, referentienummer en begin- en einddatum 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. Bij elke charge diervoeder die voor experimenteel onderzoek bij dieren wordt gebruikt, moet een kwantitatieve analyse van de relevante werkzame stoffen worden uitgevoerd, met behulp van een adequate erkende methode; er dient een rapport van de resultaten van de analyse te worden verstrekt. In dit rapport dienen ook te worden vermeld de verschillende doseringen zoals die voor elk experimenteel onderzoek zijn geanalyseerd, bijbehorende data en de naam en het adres van de voor de controles verantwoordelijke persoon, die het rapport ook moet ondertekenen. Bij de rapporten dient bovendien een certificaat te worden gevoegd dat is opgesteld door het laboratorium of de laboratoria waar de experimenten zijn uitgevoerd en waarin wordt verklaard dat de tests overeenkomstig Richtlijn 87/18/EEG van de Raad van 18 december 1986 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van de laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests of chemische stoffen⁽¹⁾ met inachtneming van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken zijn uitgevoerd.

De fysisch-chemische, toxicologische en ecotoxicologische eigenschappen dienen te worden bepaald met behulp van de methoden van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad van 27 juni 1967 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen⁽²⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/105/EG van de Commissie⁽³⁾, of met behulp van methoden die in wetenschappelijke kring internationaal worden erkend. Toepassing van andere methoden moet worden gemotiveerd.

⁽¹⁾ PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. . 29.

⁽²⁾ PB nr. L 196 van 16. 8. 1967, blz. 1.

⁽³⁾ PB nr. L 294 van 30. 11. 1993, blz. 21.

Elk dossier dient een samenvatting te bevatten. Dossiers over antibiotica, coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen, groeibevorderende stoffen, micro-organismen en/of enzympreparaten, 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. Een werkzame stof kan een chemisch gespecificeerde stof zijn, dan wel een micro-organisme of een enzympreparaat. In deze richtsnoeren heeft de uitdrukking „chemisch gespecificeerde stoffen” betrekking op chemische stoffen waarvoor volgens de IUPAC-nomenclatuur een chemische naam is overeengekomen.

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.

INHOUDSOPGAVE

- DEEL I: Samenvatting
- DEEL II: Identiteit en kenmerken van en gebruiksvorschriften voor het toevoegingsmiddel — Bepalingsmethoden
- DEEL III: Onderzoek naar de effectiviteit van het toevoegingsmiddel
1. Onderzoek naar de verbetering van de kenmerken van diervoeder
 2. Onderzoek naar de invloed op de dierlijke productie
 3. Onderzoek naar de kwaliteit van de dierlijke produkten
- DEEL IV: Onderzoek betreffende een veilig gebruik van het toevoegingsmiddel
1. Onderzoek op doelsoorten
 - 1.1. Toxicologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel
 - 1.2. Microbiologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel
 - 1.3. Onderzoek naar het metabolisme en residuen
 2. Onderzoek naar uitgescheiden residuen
 3. Onderzoek op laboratoriumdieren
- DEEL V: Model van de monografie

DEEL I

SAMENVATTING

DEEL II

IDENTITEIT EN KENMERKEN VAN EN GEBRUIKSVOORSCHRIFTEN VOOR HET TOEVOEGINGSMIDDEL — BEPALINGSMETHODEN

1. Identiteit van het toevoegingsmiddel

- 1.1. Voorgestelde merknaam of -namen
- 1.2. Type volgens het voornaamste effect
- 1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling (werkzame stof, overige bestanddelen, verontreinigingen)
- 1.4. Fysische vorm, deeltjesgrootte
- 1.5. Fabricageproces. Eventuele bijzondere bewerkingen

NB Als de werkzame stof een mengsel van werkzame bestanddelen is, die alle duidelijk moeten kunnen worden bepaald, moeten de hoofdbestanddelen afzonderlijk worden beschreven en moet de mengverhouding worden vermeld.

2. Specificaties betreffende de werkzame stof

- 2.1. Voor chemisch gespecificeerde stoffen: generische naam, chemische naam volgens de IUPAC-nomenclatuur en andere generische internationale namen en afkortingen. Nummer bij de „Chemical Abstracts Service” (CAS).

Voor micro-organismen: naam en taxonomische beschrijving volgens de internationale nomenclatuur-regels. Ook andere internationaal erkende handboeken voor systematische indeling kunnen worden gebruikt (¹).

Voor enzympreparaten: de naam aan de hand van de belangrijkste enzymatische activiteit, zoals beschreven door de IUB/IUPAC, het EINECS-nummer en het CAS-nummer.

- 2.2. Molekuulformule, structuurformule en molekulgewicht. Indien de werkzame stof een gistingproduct is, kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de voornaamste bestanddelen.

Voor micro-organismen: naam en plaats van een kweekcollectie, indien mogelijk binnen de Gemeenschap, waar de stam is gedeponerd en het nummer waaronder dit is gebeurd, eventuele genetische modificaties en alle eigenschappen die voor de identificatie relevant zijn. Daarnaast de herkomst, relevante morfologische en fysiologische kenmerken, ontwikkelingsstadia, relevante factoren die een invloed kunnen hebben op de biologische activiteit (als toevoegingsmiddel) en andere genetische karakteristieken voor de identificatie. Het aantal kolonievormende eenheden (KVE) per gram.

Voor enzympreparaten: de biologische herkomst (in geval van microbiële herkomst: naam en plaats van een kweekcollectie, indien mogelijk binnen de Gemeenschap, waar de stam is gedeponerd en het nummer waaronder dit is gebeurd, eventuele genetische modificaties en alle eigenschappen die voor de identificatie relevant zijn, inclusief genetische karakteristieken), de activiteit bij relevante chemisch zuivere modelsubstraten en andere fysisch-chemische eigenschappen.

2.3. Zuiverheidsgraad

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de verontreinigingen.

Voor micro-organismen: de genetische stabiliteit en de zuiverheid van de gekweekte stammen.

Voor enzympreparaten:

- de zuiverheid aan de hand van een controle op de verontreiniging door micro-organismen en zware metalen, de afwezigheid van toxines uit het organisme van herkomst (bij voorbeeld mycotoxines), aan te tonen met een adequate methode;
- de met een adequate methode te bepalen afwezigheid van antimicrobiële activiteit bij de concentraties in de diervoeding;
- de samenstelling van de niet-enzymatische bestanddelen, met name de totale hoeveelheid organische droge stof (²).

2.4. Relevante eigenschappen

Voor chemisch gespecificeerde stoffen: elektrostatische eigenschappen, smeltpunt, kookpunt, ontledingstemperatuur, dichtheid, dampspanning, oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, massa- en absorptiespectra en eventueel andere relevante fysische eigenschappen.

(¹) Bij voorbeeld het handboek voor systematische bacteriologie van Bergey, „The Yeasts, a taxonomic study” van Lodder en Kreger van Rij, „Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi” van Hawksworth, Sutton en Ainsworth, of „The Genus *Aspergillus*” van Raper en Fennell.

(²) Totale hoeveelheid organische droge stof (%) = 100 - (as (%) + water (%) + verdunningsmiddelen en/of toevoegingsmiddelen en bestanddelen (%)).

Voor micro-organismen : eigenschappen die van belang zijn voor de identificatie en het voorgestelde gebruik (bij voorbeeld vegetatieve vorm of sporevorm, KVE per gram).

Voor enzympreparaten : optimale waarde(n) van pH en temperatuur en andere relevante eigenschappen.

2.5. *Fabricage- en zuiveringsprocessen en gebruikte media*

Veranderingen in de samenstelling van de charges tijdens de productie.

3. **Fysisch-chemische, technologische en biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel**

3.1. Stabiliteit (voor micro-organismen : verlies van biologische activiteit) bij blootstelling aan omgevingsfactoren als licht, temperatuur, pH, vocht en zuurstof. Houdbaarheidstermijn.

3.2. Stabiliteit (voor micro-organismen : verlies van biologische activiteit) tijdens de bereiding van voormengsels en diervoeding, in het bijzonder de gevoeligheid voor warmte, druk en vocht. Eventuele ontledingsprodukten.

3.3. Stabiliteit (voor micro-organismen : verlies van biologische activiteit) tijdens de opslag van voormengsels en diervoeding onder gespecificeerde omstandigheden. Houdbaarheidstermijn.

Voor enzympreparaten : bijzonderheden omtrent de aanwezigheid van onverwachte reactieprodukten die worden gevormd door enzymatische of chemische reacties van het enzympreparaat met voederbestanddelen of door afbraak van het enzympreparaat tijdens de opslag van het diervoeder.

3.4. Andere relevante fysisch-chemische, technologische of biologische eigenschappen, zoals de mogelijkheid om bij verwerking in voormengsels en diervoeding een homogeen mengsel te verkrijgen, stuifeigenschappen en voor micro-organismen en/of enzympreparaten een evaluatie van de mate waarin zij bestand zijn tegen afbraak of verlies van biologische activiteit in het spijsverteringskanaal of in simulatiesystemen in vitro.

3.5. Fysisch-chemische of biologische onverenigbaarheid of interacties (bij voorbeeld met diervoeding, andere toegelaten toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen).

4. **Gebruiksvoorschriften voor het toevoegingsmiddel**

4.1. Beoogde aanwending in de diervoeding (diersoort of -categorie, type diervoeder, periode van toediening, wachttijd enz.).

4.2. Contra-indicaties.

4.3. Voorgestelde dosering in voormengsels en diervoeder, aangegeven als volgt :

— bij chemisch gespecificeerde stoffen, het gehalte aan de werkzame stof in gewichtspercenten voor voormengsels en in mg/kg voor diervoeders,

— relevante eenheden van biologische activiteit, zoals het aantal KVE per gram produkt voor micro-organismen of het aantal eenheden van desbetreffende activiteit voor enzympreparaten.

4.4. Andere bekende aanwendingsmogelijkheden van de werkzame stof of het preparaat (in levensmiddelen, in de humane of diergeneeskunde, in de landbouw, de industrie 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 1.3, 2.3, 2.4, 2.5, 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 toevoegingsmiddel in voormengsels en diervoeder.

5.3. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor de bepaling van residuen van toevoegingsmiddelen in dierlijke produkten.

NB Over de vermelde methoden en de resultaten dient de volgende informatie te worden verstrekt : het opbrengstpercentage, de specificiteit, de gevoeligheid, de detectiegrenzen, mogelijke storingen, de reproduceerbaarheid en de gebruikte bemonsteringsmethode. Er moeten referentiemonsters van het preparaat en van de werkzame stof beschikbaar zijn.

Voor micro-organismen dienen de methoden voor detectie, telling en identificatie en de relevante markers te worden vermeld.

DEEL III

ONDERZOEK NAAR DE EFFECTIVITEIT VAN HET TOEVOEGINGSMIDDEL

1. **Onderzoek naar de verbetering van de kenmerken van diervoeder**

Bij dit onderzoek gaat het om technologische toevoegingsmiddelen, zoals antioxidanten, conserveermiddelen, bindmiddelen, emulgatoren, stabilisatoren en geleermiddelen, die bedoeld zijn om de kenmerken van voormengsels en diervoeding te verbeteren of stabiel te maken. Sommige micro-organismen en/of enzympreparaten kunnen ook als technologische toevoegingsmiddelen worden beschouwd, als relevante kenmerken van de diervoeding daardoor worden verbeterd.

De effectiviteit van het toevoegingsmiddel moet worden aangetoond aan de hand van relevante criteria bij de beoogde wijze van gebruik. 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 diervoeder, referentinummer van de charges, 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**

Bij dit onderzoek gaat het om zoötechnische toevoegingsmiddelen die effecten hebben op de dierlijke productie. Het hierna aangegeven onderzoek, waarbij ook het verband tussen dosis en respons aan de orde moet komen, moet bij elke doelsoort worden verricht. 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.

Als de werkzame stof een mengsel van werkzame bestanddelen is, moet de functie van elk bestanddeel worden aangetoond.

2.1. 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 (morbiditeit, oöcystentellingen, laesies enz.). Er kunnen gegevens worden toegevoegd over de effecten op het voederrendement, de groei van de dieren alsmede de verkoopbare hoeveelheid en de handelskwaliteit van de dierlijke produkten.

2.2. Voor andere zoötechnische toevoegingsmiddelen (met inbegrip van micro-organismen en/of enzympreparaten, indien van toepassing) dient informatie te worden verstrekt over de effecten op het voederrendement, de groei van de dieren, de kenmerken en de opbrengst van de dierlijke produkten, het welzijn van de dieren en andere parameters die een positieve invloed hebben op de dierlijke productie.

2.3. *Omstandigheden waaronder de experimenten hebben plaatsgevonden*

Het uitgevoerde onderzoek moet worden beschreven en de resultaten moeten afzonderlijk en uitvoerig worden vermeld. In het verslag dient een statistische beoordeling en een beschrijving van de gebruikte methoden te worden opgenomen. De volgende gegevens moeten worden vermeld:

2.3.1. Soort, ras, leeftijd en geslacht van de dieren en de 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 met behulp van een adequate erkende methode aangetoonde concentratie van de werkzame stof (en van eventueel ter vergelijking gebruikte stoffen) in het diervoeder. Referentinummer van de charges. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van het voeder 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 gebruikelijke omstandigheden in de Gemeenschap. Controle van het voeder en maatregelen om besmetting van de controlegroepen tijdens het experiment te voorkomen (dit geldt met name voor micro-organismen via een kruisbesmetting van voeder door het micro-organisme).

2.3.5. De data waarop de experimenten zijn uitgevoerd en de precieze duur van deze experimenten; de aard van de onderzoekingen en de data waarop deze zijn verricht.

2.3.6. Negatieve effecten en andere voorvallen, die zich tijdens het experiment hebben voorgedaan, en het tijdstip waarop deze zijn gebleken.

3. **Onderzoek naar de kwaliteit van de dierlijke produkten**

Onderzoek naar de organoleptische, voedingstechnische, hygiënische en technologische eigenschappen van produkten van dieren die voeder met het toevoegingsmiddel 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 doelsoorten veilig kan worden gebruikt,
- welke risico's er bij inademing of bij contact met slijmvliezen, ogen of huid zijn voor personen die wellicht in aanraking zullen komen met het toevoegingsmiddel als zodanig of met voormengsels of diervoeder waarin het toevoegingsmiddel is verwerkt,
- welke risico's er voor de consument verbonden kunnen zijn aan de consumptie van levensmiddelen die residuen van het toevoegingsmiddel of metabolieten daarvan bevatten,
- wat de risico's zijn ten aanzien van verontreiniging van of persistentie in het milieu door het toevoegingsmiddel zelf of door de uitscheiding door dieren van producten die afkomstig zijn van het toevoegingsmiddel,
- welke eventuele risico's er zijn voor niet-doelsoorten.

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.

Als algemene regel moeten micro-organismen en/of enzympreparaten micro-organismen zijn, dan wel bereid zijn uit micro-organismen die, wanneer de gebruiksvoorschriften in acht worden genomen, niet pathogeen en niet toxicogeen zijn voor de doelsoorten en voor de mens.

Voor micro-organismen en/of enzympreparaten moet adequaat onderzoek naar de veiligheid worden uitgevoerd, tenzij andere documentatie kan worden verstrekt, waaruit afdoende blijkt dat zij veilig kunnen worden gebruikt. Voor micro-organismen moet er minimaal onderzoek naar de tolerantie bij doelsoorten worden uitgevoerd.

Voor enzymen die uit eetbare delen van dieren of planten zijn verkregen, behoeft in principe geen toxicologisch onderzoek te worden uitgevoerd; wanneer deze delen niet algemeen als een normaal onderdeel van de gebruikte voeding worden beschouwd, kan enig toxicologisch onderzoek nodig zijn.

Indien de werkzame stof chemisch gespecificeerd is, is inzicht in het metabolisme bij de verschillende doelsoorten en in de samenstelling en de biologische beschikbaarheid van de residuen in weefsels van essentieel belang om te kunnen bepalen in hoeverre voor de beoordeling van de risico's voor de consument onderzoek op laboratoriumdieren nodig is. 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 ten aanzien van verontreiniging van of persistentie in het milieu.

1. Onderzoek op doelsoorten**1.1 Toxicologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel****Tolerantietests.**

Onderzoek naar de biologische, toxicologische, macroscopische en histologische effecten. Bepaling van de veiligheidsmarge 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 waarde voor deze marge worden aangehouden.

1.2 Microbiologisch onderzoek van het toevoegingsmiddel

1.2.1. Indien de werkzame stof chemisch gespecificeerd is en bij de in het voeder gebruikte concentraties een antimicrobiële werking heeft, dient er onderzoek te worden gedaan naar het antibacteriële werkingsspectrum van het toevoegingsmiddel door het bepalen van de MIC (minimale remmende 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 bij in vitro geproduceerde mutanten die chromosomaal resistent zijn tegen het toevoegingsmiddel. Voor micro-organismen die resistent zijn tegen therapeutische antibiotica, dient te worden aangetoond op welke genetische factoren deze resistentie berust.

1.2.3. Tests inzake het vermogen van het toevoegingsmiddel om resistentiefactoren te selecteren. Dit onderzoek moet onder veldomstandigheden worden uitgevoerd op de diersoort waarvoor het toevoegingsmiddel in de eerste plaats bedoeld is. Daarna moet worden nagegaan of eventueel gevonden R-factoren drager zijn van meervoudige resistentie en overdraagbaar zijn.

- 1.2.4. Onderzoek ter bepaling van het effect van het toevoegingsmiddel op :
- de darmflora in het spijsverteringskanaal ;
 - de kolonisatie van het spijsverteringskanaal, indien het gaat om een micro-organisme of een mengsel van twee of meer stammen van micro-organismen ;
 - de verspreiding of uitscheiding van pathogene micro-organismen, indien de werkzame stof een antimicrobiële werking heeft.
- 1.2.5. Wanneer de werkzame stof een antimicrobiële werking heeft, moet onderzoek worden gedaan om het percentage van tegen het toevoegingsmiddel resistente bacteriën in veldomstandigheden te volgen. Dit onderzoek moet met vrij grote tussenpozen voor en na (gedurende één maand) het gebruik van het toevoegingsmiddel worden verricht.
- 1.2.6. Indien de werkzame stof een micro-organisme is, dient te worden bepaald of dit resistent is tegen antibiotica.
- 1.2.7. Indien de werkzame stof (bij voorbeeld een enzympreparaat) door een micro-organisme wordt geproduceerd, dient het gehalte aan dit organisme in levende vorm te worden bepaald.
- 1.2.8. Indien het toevoegingsmiddel een genetisch gemodificeerd organisme als bedoeld in artikel 2, punten 1 en 2, van Richtlijn 90/220/EEG is of bevat, dient de volgende informatie te worden verstrekt :
- een afschrift van de op grond van artikel 6, lid 4, van Richtlijn 90/220/EEG vereiste schriftelijke toestemming(en) van de bevoegde instantie voor de doelbewuste introductie van de genetisch gemodificeerde organismen in het milieu voor onderzoek en ontwikkelingsdoeleinden, en de samenvatting van de kennisgeving als bedoeld in artikel 9 van Richtlijn 90/220/EEG volgens het bij Beschikking 91/596/EEG van de Raad⁽¹⁾ vastgestelde model ;
 - het volledige technische dossier met de informatie die krachtens bijlage II bij Richtlijn 90/220/EEG moet worden verstrekt, indien nodig aangevuld met gegevens betreffende de diverse plaatsen waar het toevoegingsmiddel kan worden gebruikt, informatie over en resultaten van onderzoek en proefintroductions met betrekking tot de ecosystemen die door het gebruik van het toevoegingsmiddel kunnen worden beïnvloed, en een beoordeling van de eventuele risico's voor de gezondheid van mens en dier en voor het milieu, voor zover die verband houden met de genetisch gemodificeerde organismen in het produkt, met inbegrip van informatie die is verkregen op grond van onderzoek en ontwikkelingswerk met betrekking tot de gevolgen van de introductie voor de gezondheid van de mens en voor het milieu ;
 - de voorwaarden voor het in de handel brengen van het toevoegingsmiddel, met inbegrip van specifieke voorschriften voor gebruik en hantering en een voorstel voor etikettering en verpakking, waarin ten minste de eisen moeten zijn vervat die zijn vastgesteld in bijlage III bij Richtlijn 90/220/EEG.

Indien, op basis van een kennisgeving van een introductie op grond van deel B van Richtlijn 90/220/EEG, dan wel op weloverwogen wetenschappelijke gronden, de persoon die verantwoordelijk is voor het dossier, van oordeel is dat het in de handel brengen of het gebruiken van het toevoegingsmiddel geen gevaar oplevert voor de gezondheid van mens en dier en voor het milieu, kan hij voorstellen om niet aan één of meer van de in bijlage III B vastgestelde eisen te voldoen.

Informatie over gegevens of resultaten betreffende introducties van hetzelfde genetisch gemodificeerde organisme of dezelfde combinatie van genetisch gemodificeerde organismen waarvan reeds vroeger kennis is gegeven, dan wel momenteel kennis wordt gegeven, en/of die worden verricht door de persoon die verantwoordelijk is voor het dossier binnen of buiten de Gemeenschap, moeten worden bijgevoegd.

Andere gegevens of resultaten betreffende kennisgevingen die reeds vroeger zijn gedaan door andere personen, mogen eveneens als referentie worden toegevoegd, op voorwaarde dat de betrokken personen hun schriftelijke toestemming daartoe hebben gegeven.

- 1.3. *Onderzoek naar het metabolisme en residuen*⁽²⁾ ⁽³⁾ (wanneer de werkzame stof chemisch gespecificeerd is)
- 1.3.1. *Onderzoek naar het metabolisme*
- de metabolismebalans : de snelheid waarmee en de mate waarin de werkzame stof wordt geresorbeerd en uitgescheiden ;
 - een specificatie van de routes van het metabolisme en de belangrijkste metabolieten ;
 - de distributie en uitscheiding (gal, urine, faeces) van de metabolieten ;
 - indien van toepassing, de invloed van de microflora in het spijsverteringskanaal of de herkauworganen, van de enterohepatische cyclus en van caecotrofie op het metabolisme.
- 1.3.2. *Analytisch onderzoek van de residuen : kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de residuen (werkzame stof, metabolieten) in de verschillende dierlijke produkten bij het bereiken van het metabole evenwicht en onder de praktijkomstandigheden bij het gebruik van het toevoegingsmiddel.*

⁽¹⁾ PB nr. L 322 van 23. 11. 1991, blz. 1.

⁽²⁾ De bij de punten 1.3.1, 1.3.3 en 1.3.4 genoemde onderzoeken dienen te worden uitgevoerd met gelabelde molekulen of met andere adequate methoden ; in elk geval dient te worden gemotiveerd waarom voor de gebruikte methode is gekozen. De labelling moet geschikt zijn voor het beoogde doel.

⁽³⁾ Indien de werkzame stof door vergisting wordt vervaardigd, moet dit onderzoek ook worden uitgevoerd voor verwante stoffen die bij de produktie ontstaan.

- 1.3.3. Kinetisch 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.
- 1.3.4. Onderzoek naar de biologische beschikbaarheid van de residuen in de dierlijke voedingsproducten (zie punt 3.7).
- 1.3.5. Bepalingsmethoden: kwalitatieve en kwantitatieve bepalingmethoden die zijn gebruikt bij de in de punten 1.3.1 tot en met 1.3.4 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 naar uitgescheiden residuen (wanneer de werkzame stof chemisch is gespecificeerd)

- 2.1. Aard en concentratie van de van het toevoegingsmiddel afkomstige residuen (werkzame stof, metabolieten) in de uitscheidingsproducten.
- 2.2. Persistentie (halfwaardetijd) en afbraakkinetiek van deze residuen in mengmest, stalmest en strooisel.
- 2.3. Effecten op de methaanvorming.
- 2.4. Afbraak, persistentie (halfwaardetijd) en afbraakkinetiek in de bodem (uiteenlopende bodemtypes).
- 2.5. Effecten op de bodemfauna en op microbiële omzettingprocessen (bij voorbeeld de afbraak van plantaardige en dierlijke resten).
- 2.6. Effecten op landplanten (kiemen van zaden, plantengroei, opneming 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 producten (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 laboratoriumdieren

Dit onderzoek moet worden uitgevoerd met de werkzame stof en met de voornaamste metabolieten of producten daarvan indien deze laatste eveneens in eetbare dierlijke producten voorkomen en biologisch beschikbaar zijn. Er dient zoveel mogelijk naar te worden gestreefd laboratoriumdieren te kiezen waarbij verwacht kan worden dat het toevoegingsmiddel op een soortgelijke wijze wordt verteerd of gemetaboliseerd als bij de mens of bij de doelsoort.

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 doseringen, 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, pathologische 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* (niet van toepassing voor micro-organismen)

- 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. Dit onderzoek is niet relevant voor enzympreparaten.
- 3.1.2. Er dient onderzoek te worden verricht naar acute toxiciteit bij inademing, naar irritatie van de huid en zo nodig ook van de slijmvliezen en naar de mogelijke allergene werking. Dit moet gebeuren door middel van proeven die geschikt zijn voor de beoordeling van de risico's die aan de omgang met het toevoegingsmiddel kunnen zijn verbonden.

3.2. *Mutageniteit*

3.2.1. Als de werkzame stof chemisch gespecificeerd is

Teneinde werkzame stoffen of metabolieten of producten daarvan met mutagene eigenschappen te identificeren moet een goed gekozen combinatie van mutageniteitstests aan de hand van verschillende genetische criteria worden uitgevoerd. Er dienen tests te worden verricht met en zonder een van zoogdieren afkomstig microsomenpreparaat voor metabole activering.

Het volgende pakket wordt aanbevolen :

- a) een test op genmutaties bij een prokaryotisch organisme,
- b) een test op genmutaties bij een eukaryotisch organisme in vitro of een geslachtsgebonden recessief-letaal test bij *Drosophila melanogaster*,
- c) een test op chromosoomafwijkingen in vitro en in vivo.

Uit het feit dat hierboven enkele tests worden voorgesteld, mag niet worden afgeleid dat andere tests ongeschikt zijn of dat 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, afhankelijk van de resultaten van de tests en rekening houdend met het algehele toxiciteitsprofiel en het beoogde gebruik van de stof.

- 3.2.2. Voor enzympreparaten die uit micro-organismen zijn vervaardigd, moeten in het algemeen de volgende tests worden uitgevoerd :

- a) een test op genmutaties bij bacteriën ;
- b) een test op chromosoomafwijkingen (bij voorkeur in vitro).

Het toxicologische onderzoek dient, waar mogelijk, te worden uitgevoerd met een charge van het gezuiverde eindproduct van de fermentatie, vóór de toevoeging van dragermateriaal, verdunning of andere stoffen. Het moet als algemene regel aan de hand van officiële richtsnoeren⁽¹⁾ van erkende internationale instellingen worden uitgevoerd, hoewel het, omdat bepaalde enzympreparaten door hun eiwitstructuur en/of enzymactiviteit effecten op cellulair niveau uitoefenen, nodig kan zijn de standaard-onderzoekprotocollen, vooral voor onderzoek in vitro, enigszins aan te passen. Dergelijke afwijkingen zijn aanvaardbaar, als zij worden ondersteund met een afdoende opgave van redenen.

Het onderzoek is bedoeld om ongespecificeerde toxische reacties en genotoxische effecten aan het licht te brengen. Op grond van de informatie uit de algemene specificaties en dit testpakket gezamenlijk kan het produkt worden beoordeeld op de aanwezigheid van zowel specifieke bekende toxines als onbekende toxische verbindingen.

In het toxicologische verslag dient afdoende te worden gedocumenteerd dat het onderzoek is uitgevoerd met het materiaal dat als basis voor het in de handel gebrachte produkt wordt gebruikt, zoals dit in het technologische dossier wordt beschreven.

- 3.3. *Farmacokinetische aspecten*

Indien de werkzame stof chemisch gespecificeerd is, moet de balans worden onderzocht en moeten de metabolieten worden geanalyseerd, waarbij gebruik wordt gemaakt van daarvoor geschikte gelabelde molekulen of andere bruikbare technieken, en onderzoek wordt gedaan naar zowel eenmalige als herhaalde toediening van de werkzame stof gedurende een adequate periode. Bij het metabolisme-onderzoek moet ook de farmacokinetiek van de werkzame stof en de belangrijkste metabolieten worden bestudeerd. Er moet aandacht worden besteed aan de verschillen tussen diersoorten wat het metabolisme van de werkzame stof betreft, zodat voor het latere 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 doelsoort zijn. De te testen stof kan oraal worden toegediend en de relatie tussen dosis en respons moet worden bepaald. Bij knaagdieren moet de duur ten minste 90 dagen bedragen.

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

Dit onderzoek is niet relevant voor micro-organismen ; voor enzympreparaten die uit micro-organismen worden vervaardigd, kan een onderzoek naar de toxiciteit bij orale toediening gedurende 90 dagen bij een knaagdiersoort voldoende zijn.

- 3.5. *Chronische toxiciteit/carcinogeniteit*

Onderzoek naar de chronische toxiciteit dient te worden verricht op één diersoort (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 24 maanden en bij muizen ten minste 18 maanden 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 %.

⁽¹⁾ Bij voorbeeld :

— Indiening van een aanvraag voor de beoordeling van een levensmiddelenadditief vóór de toelating daarvan, 1989 (ISBN 92-826-0135-B) ;
— Verslag van het Wetenschappelijk Comité voor de Menselijke Voeding inzake richtsnoeren voor de beoordeling van de veiligheid van levensmiddelenadditieven, 1980, tiende reeks (EUR 6892).

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.

Dit onderzoek is niet relevant voor micro-organismen en enzympreparaten.

- 3.6. *Toxische effecten op de voortplanting* (wanneer de werkzame stof chemisch gespecificeerd is)
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. *Toxicologie van metabolieten* (wanneer de werkzame stof chemisch gespecificeerd is)
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. Het bij punt 1.3.4 genoemde onderzoek moet bij laboratoriumdieren worden uitgevoerd.
- 3.8. *Ander ter zake doend onderzoek*
Wanneer daarnaast nog speciaal onderzoek is gedaan, dat extra informatie oplevert die van nut is voor de beoordeling van de onderzochte stof, kunnen de resultaten daarvan worden vermeld (bij voorbeeld onderzoek naar de biologische beschikbaarheid, de neurotoxiciteit of de immuuntoxiciteit).

DEEL V

MODEL VAN DE MONOGRAFIE

1. **Identiteit van het toevoegingsmiddel**
 - 1.1. Voorgestelde merknaam of -namen
 - 1.2. Type volgens het voornaamste effect
 - 1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling (werkzame stof, overige bestanddelen, verontreinigingen)
 - 1.4. Fysische vorm, deeltjesgrootte
 - 1.5. Eventuele bijzondere bewerkingen
NB Als de werkzame stof een mengsel van werkzame bestanddelen is, die alle duidelijk moeten kunnen worden bepaald, moeten de hoofdbestanddelen afzonderlijk worden beschreven en moet de mengverhouding worden vermeld.
2. **Specificaties betreffende de werkzame stof**
 - 2.1. Voor chemisch gespecificeerde stoffen: generische naam, chemische naam volgens de IUPAC-nomenclatuur en andere generische internationale namen en afkortingen. Nummer bij de „Chemical Abstracts Service” (CAS).
Voor micro-organismen: naam en taxonomische beschrijving volgens de internationale nomenclatuurregels. Ook andere internationaal erkende handboeken voor systematische indeling kunnen worden gebruikt (¹).
Voor enzympreparaten: de naam aan de hand van de belangrijkste enzymatische activiteit, zoals beschreven door de IUB/IUPAC, het EINECS-nummer en het CAS-nummer.
 - 2.2. Molekuulformule, structuurformule en molekulgewicht. Indien de werkzame stof een gistingsproduct is, kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de voornaamste bestanddelen.
Voor micro-organismen: naam en plaats van een kweekcollectie, indien mogelijk binnen de Gemeenschap, waar de stam is gedeponeerd en het nummer waaronder dit is gebeurd, eventuele genetische modificaties en alle eigenschappen die voor de identificatie relevant zijn.
Voor enzympreparaten: de biologische herkomst (in geval van microbiële herkomst: naam en plaats van een kweekcollectie, indien mogelijk binnen de Gemeenschap, waar de stam is gedeponeerd en het nummer waaronder dit is gebeurd, eventuele genetische modificaties en alle eigenschappen die voor de identificatie relevant zijn), de activiteit bij relevante chemisch zuivere modelsubstraten en andere fysisch-chemische eigenschappen.
 - 2.3. *Zuiverheidsgraad*
Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de verontreinigingen.
Voor micro-organismen: de genetische stabiliteit en de zuiverheid van de gekweekte stammen.
Voor enzympreparaten:
— de zuiverheid (aan de hand van een controle op de verontreiniging door micro-organismen en zware metalen, de afwezigheid van toxines uit het organisme van herkomst (bij voorbeeld myco-toxines), aan de tonen met een adequate methode);

(¹) Bij voorbeeld het handboek voor systematische bacteriologie van Bergey, „The Yeasts, a taxonomic study” van Lodder en Kreger van Rij, „Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi” van Hawksworth, Sutton en Ainsworth, of „The Genus Aspergillus” van Raper en Fennell.

- de met een adequate methode te bepalen afwezigheid van antimicrobiële activiteit bij de concentraties in de diervoeding;
- de samenstelling van de niet-enzymatische bestanddelen, met name de totale hoeveelheid organische droge stof.

2.4. *Relevante eigenschappen*

Voor chemisch gespecificeerde stoffen : elektrostatische eigenschappen, smeltpunt, kookpunt, ontledingstemperatuur, dichtheid, dampspanning, oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, massa- en absorptiespectra en eventueel andere relevante fysische eigenschappen.

Voor micro-organismen : eigenschappen die van belang zijn voor de identificatie en het voorgestelde gebruik (bij voorbeeld vegetatieve vorm of sporevorm, KVE per gram).

Voor enzympreparaten : optimale waarde(n) van pH en temperatuur en andere relevante eigenschappen.

3. **Fysisch-chemische, technologische en biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel**

- 3.1. Stabiliteit (voor micro-organismen : verlies van biologische activiteit) bij blootstelling aan omgevingsfactoren als licht, temperatuur, pH, vocht en zuurstof. Houdbaarheidstermijn.
- 3.2. Stabiliteit (voor micro-organismen : verlies van biologische activiteit) tijdens de bereiding van voormengsels en diervoeding, in het bijzonder de gevoeligheid voor warmte, druk en vocht. Eventuele ontledingsprodukten.
- 3.3. Stabiliteit (voor micro-organismen : verlies van biologische activiteit) tijdens de opslag van voormengsels en diervoeding onder gespecificeerde omstandigheden. Houdbaarheidstermijn.
- 3.4. Andere relevante fysisch-chemische, technologische of biologische eigenschappen, zoals de mogelijkheid om bij verwerking in voormengsels en diervoeding een homogeen mengsel te verkrijgen, stuifeigenschappen en voor micro-organismen en/of enzympreparaten een evaluatie van de mate waarin zij bestand zijn tegen afbraak of verlies van biologische activiteit in het spijsverteringskanaal of in simulatiesystemen in vitro.
- 3.5. Fysisch-chemische of biologische onverenigbaarheid of interacties (bij voorbeeld met diervoeding, andere toegelaten toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen).

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.
- 4.2. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor de bepaling van residuen van toevoegingsmiddelen in dierlijke produkten.
- 4.3. Indien de vermelde methoden zijn gepubliceerd, kan worden volstaan met een verwijzing naar de literatuur en moet een overdruk daarvan worden toegevoegd.

5. **Biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel**

- 5.1. Voor coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen : gegevens over de profylactische effecten (morbiditeit, oöcystentellingen, laesies enz.).
 - 5.2. Voor zoötechnische toevoegingsmiddelen met uitzondering van de bij punt 5.1 vermelde, met inbegrip van micro-organismen en/of enzympreparaten indien van toepassing : gegevens over de effecten op het voederrendement, de groei van de dieren, de kenmerken en de opbrengst van de dierlijke produkten, het welzijn van de dieren en andere parameters die een positieve invloed hebben op de dierlijke productie.
 - 5.3. Eventuele contra-indicaties of waarschuwingen, met inbegrip van gevallen van biologische onverenigbaarheid, met vermelding van gegevens over de redenen daarvan.
6. **Kwalitatieve en kwantitatieve gegevens over de eventuele residuen die na voorgenomen gebruik van het toevoegingsmiddel in dierlijke produkten worden aangetroffen.**
 7. **Andere voor identificatiedoeleinden geschikte kenmerken van het toevoegingsmiddel.**