

I

(Besluiten waarvan de publicatie voorwaarde is voor de toepassing)

RICHTLIJN 2001/79/EG VAN DE COMMISSIE

van 17 september 2001

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

(Voor de EER relevante tekst)

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 2001/46/EG van het Europees Parlement en de Raad⁽²⁾, en met name op artikel 5,

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Richtlijn 87/153/EEG van de Raad van 16 februari 1987 tot vaststelling van richtsnoeren voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in diervoeding⁽³⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 95/11/EG⁽⁴⁾, dient te worden aangepast in het licht van de vooruitgang van wetenschap en techniek.

(2) Gebleken is dat de toenemende prevalentie van antibioticaresistente bacteriën een groot probleem voor de volksgezondheid is. Resistentie als gevolg van het gebruik van antibiotica als toevoegingsmiddel in diervoeding draagt bij tot de resistentie als geheel. De richtsnoeren voor andere toevoegingsmiddelen dan micro-organismen en enzymen moeten daarom worden aangevuld met de verplichting dat het dossier een beoordeling bevat van het risico op selectie en/of overdracht van antibioticaresistentie en verhoogde persistentie en verspreiding van maagdarm-pathogenen, teneinde te waarborgen dat het gebruik van die toevoegingsmiddelen veilig is. Daartoe moet ook worden vastgesteld welke gegevens voor de risicobeoordeling nodig zijn en welke methoden daarvoor moeten worden toegepast.

(3) Dit dient te worden aangevuld door de vaststelling van criteria ter beoordeling van het risico waaraan de consument blootgesteld kan worden als gevolg van de consumptie van levensmiddelen die residuen van het toevoegingsmiddel of metaboliëten daarvan bevatten. Aan de hand van het residuonderzoek dienen zo nodig maximumwaarden voor residuen (MRL's) en wachttijden te worden vastgesteld.

(4) De milieueffecten van toevoegingsmiddelen in diervoeding zijn van belang aangezien de toevoegingsmiddelen gewoonlijk gedurende lange tijd worden gebruikt. Daarom moeten de bovengenoemde richtsnoeren worden aangevuld met criteria ter beoordeling van het risico dat het toevoegingsmiddel zelf en/of ervan afkomstige producten schadelijk zijn voor het milieu, rechtstreeks of door uitscheiding door de dieren in het milieu. Ter bepaling van dit effect dient een stapsgewijze aanpak te worden gevolgd waarbij in twee fasen onderzoek wordt verricht.

(5) De richtsnoeren moeten worden aangevuld met nadere informatie over de eventuele blootstelling van de werkers en de gebruikers aan het toevoegingsmiddel. Er dient een beoordeling van de blootstelling te worden verstrekt met het oog op het nemen van adequate maatregelen.

(6) Het zou het vertrouwen in de kwaliteit en de objectiviteit van de dossiers ten goede komen als daarbij een kritische beoordeling werd verstrekt door een onafhankelijke persoon die op het desbetreffende gebied als deskundige wordt erkend. In de richtsnoeren dient te worden aangegeven wat in dit rapport moet worden beoordeeld.

⁽¹⁾ PB L 270 van 14.12.1970, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 234 van 1.9.2001, blz. 55.

⁽³⁾ PB L 64 van 7.3.1987, blz. 19.

⁽⁴⁾ PB L 106 van 11.5.1995, blz. 23.

(7) Uit de ervaring is gebleken dat de richtsnoeren moeten worden aangevuld met specifiekere criteria betreffende de onderzoeken naar de werkzaamheid.

- (8) Volgens artikel 9.B, lid 1, van Richtlijn 70/524/EEG is de vergunning voor een in artikel 2, onder aaa), van die richtlijn bedoeld toevoegingsmiddel tien jaar geldig, waarna de houder van de vergunning om verlenging met tien jaar kan verzoeken. Er moeten richtsnoeren worden opgesteld waarin wordt aangegeven welke informatie in een dergelijke verlengingsaanvraag en het bijbehorende dossier moeten worden verstrekt.
- (9) Artikel 9.C, lid 3, van Richtlijn 70/524/EEG bepaalt dat tien jaar nadat voor het eerst een vergunning voor een stof is verleend, de resultaten van de evaluatie van de gegevens en informatie die in het dossier voor de eerste vergunningverlening zijn verstrekt, geheel of gedeeltelijk mogen worden gebruikt ten behoeve van andere aanvragers van een vergunning om die stof in het verkeer te brengen. Daarom moeten er richtsnoeren worden opgesteld waarin wordt aangegeven welke informatie toch nog moet worden verstrekt in een aanvraag en bijbehorend dossier.
- (10) De wetenschappelijke en technische kennis dient in aanmerking genomen te worden.
- (11) Duidelijkheidshalve dient onderscheid te worden gemaakt tussen richtsnoeren voor andere toevoegingsmiddelen dan micro-organismen en enzymen en richtsnoeren voor micro-organismen en enzymen.
- (12) Deze richtsnoeren zijn opgesteld op basis van het op 22 oktober 1999 goedgekeurde rapport van het Wetenschappelijk Comité voor de diervoeding over de herziening van de richtsnoeren voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in diervoeding.
- (13) De in deze richtlijn vervatte maatregelen zijn in overeenstemming met het advies van het Permanent Comité voor veevoerders,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De bijlage bij Richtlijn 87/153/EEG wordt als volgt gewijzigd: na de titel wordt de tekst van de bijlage bij deze richtlijn ingevoegd.

Artikel 2

De lidstaten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 1 januari 2002 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

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

Artikel 3

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

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 17 september 2001.

Voor de Commissie

David BYRNE

Lid van de Commissie

BIJLAGE

DEEL I

TOEVOEGINGSMIDDELEN MET UITZONDERING VAN MICRO-ORGANISMEN EN ENZYMEN

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 of een verzoek om een nieuwe toepassing van een al toegelaten toevoegingsmiddel wordt ingediend. In deze richtsnoeren heeft de term „toevoegingsmiddel” betrekking op chemisch gespecificeerde werkzame stoffen of op werkzame stoffen bevattende preparaten in de staat waarin zij in voormengsels en diervoeder zullen worden verwerkt. Dankzij 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 3.A van Richtlijn 70/524/EEG.

Indien het dossier een toevoegingsmiddel betreft dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit genetisch gemodificeerde organismen in de zin van artikel 2, punten 1 en 2, van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad⁽¹⁾, dient het dossier naast de volgens deze richtsnoeren vereiste informatie ook de in artikel 7.A, eerste alinea, van Richtlijn 70/524/EEG vermelde informatie te bevatten.

De dossiers moeten uitvoerige verslagen van alle verrichte onderzoeken bevatten, in de volgorde en met de nummering zoals aangegeven in deze richtsnoeren. Zij moeten referenties en kopieën van alle gepubliceerde wetenschappelijke gegevens bevatten die relevant zijn voor de beoordeling van het toevoegingsmiddel. Er dient een elektronische versie van het dossier beschikbaar gesteld te worden. De onderzoeken zijn bedoeld om aan te tonen dat het gebruik van het toevoegingsmiddel veilig is:

- a) voor de doelsoorten bij de voorgestelde concentraties in het diervoeder;
- b) voor personen die wellicht door inademing of door contact met slijmvliezen, ogen of huid worden blootgesteld aan het toevoegingsmiddel als zodanig of aan voormengsels of diervoeder waarin het toevoegingsmiddel is verwerkt;
- c) voor de consument bij de consumptie van levensmiddelen, afkomstig van dieren waaraan het toevoegingsmiddel is toegediend en die residuen van het toevoegingsmiddel of metaboliëten daarvan kunnen bevatten; dit wordt in de regel gewaarborgd door de vaststelling van maximumwaarden voor residuen (MRL's) en wachttijden;
- d) voor mens en dier gelet op de selectie en verspreiding van genen voor antimicrobiële resistentie;
- e) voor het milieu, wat betreft het toevoegingsmiddel zelf of daarvan afgeleide producten, rechtstreeks en/of door uitscheiding van de dieren.

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 onderzoek naar het metabolisme en residuen alsmede de fysiologische 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 het onderzoek betreffende de werkzaamheid en residuen 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 nodig zal om aanvullende informatie worden verzocht. Als in het dossier gegevens ontbreken waarom in deze richtsnoeren wordt gevraagd, moet zulks worden gemotiveerd. Met name mogen studies naar de mutageniteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit alleen achterwege worden gelaten als dergelijke effecten op grond van de chemische samenstelling, ervaringen bij de toepassingen of andere overwegingen redelijkerwijs kunnen worden uitgesloten.

Bij de uitvoering van de onderzoeken en de rapportage daarover moeten passende kwaliteitsnormen worden gehanteerd (bijvoorbeeld goede laboratoriumpraktijken (GLP) 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 goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen⁽²⁾).

⁽¹⁾ PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 15 van 17.1.1987, blz. 29.

Er moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. Deze rapporten moeten worden opgesteld door personen die over relevante kwalificaties beschikken en erkende deskundigen op het betrokken terrein zijn; zij mogen niet persoonlijk bij de uitvoering van de in het dossier opgenomen onderzoeken betrokken geweest zijn. In de rapporten moet de door de aanvrager verstrekte documentatie kritisch worden beoordeeld; een samenvatting van de feiten wordt niet voldoende geacht.

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⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 2000/33/EG van de Commissie⁽²⁾, of met behulp van geactualiseerde methoden die door internationale wetenschappelijke instanties zijn erkend. Toepassing van andere methoden moet worden gemotiveerd.

Elk dossier dient een samenvatting en een bijlagevoorstel te bevatten. Ook kan er een monografie in worden opgenomen. Dossiers over antibiotica, coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen, en groeibevorderende stoffen moeten worden aangevuld met een overeenkomstig het model in sectie V opgestelde monografie die tot doel heeft het betrokken toevoegingsmiddel te identificeren en te karakteriseren zoals bepaald in artikel 9.N van Richtlijn 70/524/EEG. Voor alle toevoegingsmiddelen moet een signalement overeenkomstig het model in sectie VI worden verstrekt.

Voor toevoegingsmiddelen die uitsluitend in voeder voor gezelschapsdieren worden gebruikt, zal het niet altijd nodig zijn een even volledig onderzoek naar de chronische toxiciteit, de mutageniteit, de reproductietoxiciteit en de carcinogeniteit uit te voeren als voor toevoegingsmiddelen in diervoeder voor landbouwhuisdieren waarvan producten voor menselijke consumptie worden vervaardigd. Residuonderzoek bij gezelschapsdieren is niet vereist.

Onderzoek naar het metabolisme van het toevoegingsmiddel, in voedselproducerende doeldieren en in laboratoriumdieren voor toxiciteitstests, is vereist om:

- a) te zorgen voor adequate gegevens over de toxiciteit van het oorspronkelijke toevoegingsmiddel en eventuele metabolieten daarvan die in de doelsoort worden geproduceerd en waaraan de consument blootgesteld kan worden. Daartoe is vergelijking van het metabolisme van het toevoegingsmiddel in de doelsoort en in de voor de toxiciteitstests gebruikte laboratoriumdiersoort van belang;
- b) het identificeren en kwantificeren van een of meer geschikte indicatorresiduen met het oog op de vaststelling van de MRL voor het indicatorresidu en de wachttijden voor het eindproduct.

⁽¹⁾ PB L 196 van 16.8.1967, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 136 van 8.6.2000, blz. 90.

INHOUDSOPGAVE

1.	Sectie I — Samenvatting	6
2.	Sectie II — Identiteit en kenmerken van en gebruiksvoorschriften voor het toevoegingsmiddel; bepalingmethoden	6
2.1.	Identiteit van het toevoegingsmiddel	6
2.2.	Karakterisering van de werkzame stof(fen)	6
2.3.	Karakterisering van het toevoegingsmiddel: fysisch-chemische en technologische eigenschappen	6
2.4.	Gebruiksvoorschriften voor het toevoegingsmiddel	7
2.5.	Bepalingmethoden	7
3.	Sectie III — Onderzoek naar de werkzaamheid van het toevoegingsmiddel	8
3.1.	Onderzoek naar het effect op diervoeder	8
3.2.	Onderzoek naar het effect op dieren	8
3.3.	Onderzoek naar de kwaliteit van de dierlijke producten	9
3.4.	Onderzoek naar de effecten op de eigenschappen van dierlijke afvalfen	10
4.	Sectie IV — Onderzoek betreffende een veilig gebruik van het toevoegingsmiddel	10
4.1.	Onderzoek op doelsoorten	11
4.2.	Onderzoek op laboratoriumdieren	13
4.3.	Evaluatie van de veiligheid voor de consument	15
4.4.	Evaluatie van de veiligheid voor de werkenden	17
4.5.	Milieurisicobeoordeling	18
5.	Sectie V — Model van de monografie	21
5.1.	Identiteit van het toevoegingsmiddel	21
5.2.	Specificaties betreffende de werkzame stof	21
5.3.	Fysisch-chemische, technologische en biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel	22
5.4.	Bepalingmethoden	22
5.5.	Biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel	22
5.6.	Kwalitatieve en kwantitatieve gegevens over de eventuele residuen in de te onderzoeken weefsels, die na voorgenomen gebruik van het toevoegingsmiddel in dierlijke producten worden aangetroffen	22
5.7.	Waar van toepassing moeten de ADI, de vastgestelde MRL's en de wachttijd worden vermeld	22
5.8.	Andere voor identificatiedoeleinden geschikte kenmerken van het toevoegingsmiddel	23
5.9.	Gebruiksvoorschriften	23
5.10.	Datum	23
6.	Sectie VI — Model van het signalement	23
7.	Sectie VII — Verlenging van de vergunning voor toevoegingsmiddelen die met een persoonsgebonden vergunning in het verkeer worden gebracht	24
8.	Sectie VIII — Nieuwe aanvrager die gebruikmaakt van de eerste vergunning voor een toevoegingsmiddel dat met een persoonsgebonden vergunning in het verkeer wordt gebracht	25

1. **Sectie I — Samenvatting**

In de samenvatting moeten in dezelfde volgorde als in de richtsnoeren alle onderdelen ter sprake komen, waarbij naar de desbetreffende bladzijden van het dossier wordt verwezen. De samenvatting moet een voorstel bevatten waarin alle voorwaarden voor de aangevraagde vergunning vermeld staan.

2. **Sectie II — Identiteit en kenmerken van en gebruiksvorschriften voor het toevoegingsmiddel; bepalingmethoden**

2.1. *Identiteit van het toevoegingsmiddel*

2.1.1. Voorgestelde merknaam of -namen

2.1.2. Type volgens het voornaamste effect. Zo mogelijk moeten gegevens over de wijze(n) van werking worden verstrekt. Eventuele andere toepassingen van de werkzame stof moeten worden vermeld.

2.1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling (werkzame stof, overige bestanddelen, onzuiverheden, variatie tussen charges). Als de werkzame stof een mengsel van werkzame bestanddelen is, die alle duidelijk kunnen worden bepaald, moeten de hoofdbestanddelen afzonderlijk worden beschreven en moet de mengverhouding worden vermeld.

2.1.4. Fysische vorm, deeltjesgrootteverdeling, deeltjesvorm, dichtheid, bulkdichtheid; voor vloeistoffen: viscositeit, oppervlaktespanning.

2.1.5. Fabricageproces. Eventuele bijzondere bewerkingen.

2.2. *Karakterisering van de werkzame stof(fen)*

2.2.1. Generische naam, chemische naam volgens de IUPAC-nomenclatuur, andere internationale generische namen en afkortingen. Nummer bij de „Chemical Abstracts Service” (CAS-nummer).

2.2.2. Structuurformule, molecuulformule en molecuulgewicht

Voor werkzame stoffen die gistingsproducten zijn: microbiële herkomst (naam en plaats van de als Internationaal Depositaris erkende kweekcollectie, bij voorkeur binnen de Europese Unie, waar de stam is gedeponeerd, het nummer waaronder dit is gebeurd en alle morfologische, fysiologische, genetische en moleculaire kenmerken die voor de identificatie relevant zijn). Voor genetisch gemodificeerde stammen moet informatie over de genetische modificatie worden verstrekt.

2.2.3. Zuiverheid

Identificatie en kwantificering van aanwezige chemische en microbiële onzuiverheden en toxische stoffen, bevestiging van de afwezigheid van productieorganismen.

2.2.4. Relevante eigenschappen

Fysische eigenschappen van de chemisch gespecificeerde stoffen: dissociatieconstante, pK_a , elektrostatistische eigenschappen, smeltpunt, kookpunt, dichtheid, dampspanning, oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, K_{ow} en K_{oc} , massa- en absorptiespectra, NMR-gegevens, mogelijke isomeren en eventuele andere relevante fysische eigenschappen.

2.2.5. Fabricage- en zuiveringsprocessen, gebruikte media en voor gistingsproducten de variatie tussen charges.

2.3. *Karakterisering van het toevoegingsmiddel: fysisch-chemische en technologische eigenschappen*

2.3.1. Stabiliteit van elke formulering van het toevoegingsmiddel bij blootstelling aan omgevingsfactoren als licht, temperatuur, pH, vocht, zuurstof en verpakkingsmateriaal. Verwachte houdbaarheidstermijn van het toevoegingsmiddel zoals het in de handel wordt gebracht.

- 2.3.2. Stabiliteit van elke formulering van het toevoegingsmiddel tijdens de bereiding en opslag van voormengsels en diervoeder, en in het bijzonder de stabiliteit bij de te verwachten verwerkings- en opslagcondities (warmte, vocht, druk/schuifspanning, tijdsduur en verpakkingsmateriaal). Eventuele afbraak- of ontledingsproducten. Verwachte houdbaarheidstermijn van het toevoegingsmiddel.
- 2.3.3. Andere relevante fysisch-chemische of technologische eigenschappen om bij verwerking in voormengsels en diervoeding een homogeen mengsel te verkrijgen en te behouden, antistuiw- en elektrostatiche eigenschappen, dispergeerbaarheid in vloeistoffen.
- 2.3.4. Te verwachten onverenigbaarheid of interacties met diervoeder, dragermateriaal, andere toegelaten toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen.
- 2.4. *Gebruiksvoorschriften voor het toevoegingsmiddel*
- 2.4.1. Ingeval een toevoegingsmiddel zowel significante technologische als zoötechnische effecten heeft, moet aan de eisen voor beide beweringen worden voldaan. De beweringen voor elk toevoegingsmiddel moeten aangegeven en gerechtvaardigd worden.
- 2.4.2. Beoogd technologisch gebruik in de diervoederfabricage of indien van toepassing in grondstoffen.
- 2.4.3. Beoogde wijze van gebruik in de diervoeding (bv. diersoort of -categorie en leeftijdsgroep/productiestadium van het dier, soort diervoeder en contra-indicaties).
- 2.4.4. Beoogde wijze van opneming in voormengsels en diervoeder of, indien van toepassing, grondstoffen, en hoeveelheid, uitgedrukt als gewichtspercentage van het toevoegingsmiddel en de chemisch gespecificeerde stoffen voor voormengsels, diervoeders of indien van toepassing grondstoffen, met de beoogde dosis in het uiteindelijke diervoeder en voorgestelde duur van de toepassing en de wachttijd, indien van toepassing.
- 2.4.5. Er moeten gegevens over andere bekende toepassingsmogelijkheden van de werkzame stof (in levensmiddelen, in de humane of diergeneeskunde, in de landbouw, de industrie enz.) worden verstrekt.
- 2.4.6. Een voorstel voor een veiligheidsinformatieblad overeenkomstig Richtlijn 91/155/EEG van de Commissie⁽¹⁾ houdende beschrijving en vaststelling van de wijze van uitvoering van het systeem voor specifieke informatie inzake gevaarlijke preparaten krachtens artikel 10 van Richtlijn 88/379/EEG van de Raad⁽²⁾, en zo nodig voorgestelde maatregelen voor de preventie van beroepsrisico's en voor beschermende maatregelen tijdens fabricage, hantering, gebruik en verwijdering.
- 2.5. *Bepalingsmethoden*
- 2.5.1. Beschrijving van de methoden die zijn gebruikt ter verkrijging van de gegevens als bedoeld in de punten 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 en 2.3.4.
- 2.5.2. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor de routinematige controle op de werkzame stof in voormengsels en diervoeder. De methoden moeten gevalideerd worden in een ringonderzoek waaraan ten minste vier laboratoria deelnemen of intern gevalideerd worden aan de hand van internationale geharmoniseerde richtsnoeren voor de interne validatie van analysemethoden⁽³⁾ ten aanzien van de volgende parameters: toepasbaarheid, selectiviteit, kalibratie, nauwkeurigheid, precisie, bereik, aantoonbaarheidsgrens, bepaalbaarheidsgrens, gevoeligheid, robuustheid en uitvoerbaarheid. Er moeten gegevens worden verstrekt waaruit blijkt dat deze kenmerken zijn beoordeeld (2.5.4).
- 2.5.3. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor de bepaling van het of de indicatorresiduen⁽⁴⁾ van de werkzame stof in de te onderzoeken weefsels en de dierlijke producten.

⁽¹⁾ PB L 76 van 22.3.1991, blz. 35.

⁽²⁾ PB L 187 van 16.7.1988, blz. 14.

⁽³⁾ Method Validation — A Laboratory Guide, Eurachem Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, UK, 1996.

⁽⁴⁾ Het indicatorresidu is een residu waarvan de concentratie een bekende relatie vertoont met de snelheid waarmee de concentratie van het totale residugehalte in het te onderzoeken weefsel daalt tot de MRL.

- 2.5.4. Over de onder 2.5.2 en 2.5.3 genoemde methoden dient de volgende informatie te worden verstrekt: gebruikte bemonsteringsmethode, terugvindingspercentage, specificiteit, nauwkeurigheid, precisie, aantoonbaarheidsgrenzen, bepaalbaarheidsgrenzen en gebruikte validatieprocedure. Er moeten referentiemonsters van de werkzame stof en/of het of de indicatorresidu(en) beschikbaar zijn, evenals informatie over de optimale opslagcondities voor deze referentiemonsters. Bij het ontwikkelen van methoden moet er rekening mee worden gehouden dat de bepaalbaarheidsgrenzen daarvan onder de MRL's moeten liggen. Ook moet hun geschiktheid voor routineanalyses in aanmerking genomen worden.

3. **Sectie III — Onderzoek naar de werkzaamheid van het toevoegingsmiddel**

3.1. *Onderzoek naar het effect op diervoeder*

Bij dit onderzoek gaat het om technologische toevoegingsmiddelen, zoals antioxidanten, conserveermiddelen, bindmiddelen, emulgatoren, stabilisatoren, geleermiddelen, zuurteregelaars, enz., die bedoeld zijn om de kenmerken van voormengsels en diervoeder te verbeteren of stabiel te maken, maar geen rechtstreeks biologisch effect op de dierlijke productie hebben. Alle aangegeven werkingen of effecten van het toevoegingsmiddel moeten met wetenschappelijke informatie worden gestaafd.

De werkzaamheid van het toevoegingsmiddel moet worden aangetoond aan de hand van relevante criteria zoals aangegeven in erkende aanvaardbare methoden, bij de beoogde wijze van gebruik en in vergelijking met voor controledoelinden geschikte diervoeders. Dit onderzoek moet zodanig worden opgezet en uitgevoerd dat het statistisch kan worden geëvalueerd.

Er moet volledige informatie worden verstrekt over de onderzochte werkzame stoffen, preparaten, voormengsels en diervoeders, het referentienummer van de charges, de precieze behandeling en de proefomstandigheden. Voor elk experiment dienen de positieve en negatieve effecten, zowel in technologisch als in biologisch opzicht, te worden beschreven.

3.2. *Onderzoek naar het effect op dieren*

Het onderzoek van zoötechnische toevoegingsmiddelen moet worden uitgevoerd bij de doeldiersoorten of -categorieën waarvoor het toevoegingsmiddel is bestemd in vergelijking met negatieve controlegroepen (die geen antibiotica, groeibevorderende stoffen of andere geneeskrachtige stoffen toegediend krijgen) en zo mogelijk met groepen die diervoeder toegediend krijgen waaraan door de Gemeenschap toegelaten toevoegingsmiddelen met een bekende werkzaamheid in de aanbevolen doses zijn toegevoegd (positieve controles).

De gebruikte dieren moeten gezond zijn en bij voorkeur afkomstig van een homogene groep.

Aan de hand van de onderzoeken moet de werkzaamheid van het toevoegingsmiddel overeenkomstig de veehouderijpraktijk in de Europese Unie kunnen worden beoordeeld. Waar mogelijk moeten voor alle proeven soortgelijke protocollen worden gevolgd, zodat de gegevens later op homogeniteit kunnen worden gecontroleerd en (als de tests dat vereisen) kunnen worden samengevoegd met het oog op statistische evaluatie.

Er wordt geen bepaalde proefopzet aanbevolen teneinde de nodige wetenschappelijke keuzevrijheid te laten voor de opzet en uitvoering van de onderzoeken. De proefopzet moet worden gemotiveerd aan de hand van het aangegeven effect bij gebruik van het toevoegingsmiddel, waarbij ook aandacht moet worden besteed aan een toereikend statistisch onderscheidingsvermogen.

3.2.1. *Coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen*

De aandacht dient in eerste instantie uit te gaan naar het aantonen van de specifieke effecten (bv. betrokken organisme, stadium of stadia van de levenscyclus) en in het bijzonder naar de profylactische eigenschappen (bv. morbiditeit, mortaliteit, oöcystentellingen, lesiescore).

Er moet informatie worden verstrekt over het effect op het voederrendement en de gewichtstoename.

Om de nodige gegevens over de werkzaamheid te verkrijgen moeten de proeven bij de doeldieren in drie fasen worden uitgevoerd:

- a) gecontroleerde proeven in batterijkooien (enkelvoudige en gecombineerde infecties);
- b) gecontroleerde proeven in grondhokken (gesimuleerde gebruiksomstandigheden);
- c) gecontroleerde praktijkproeven (werkelijke gebruiksomstandigheden).

Waar van toepassing moeten in het onderzoek naar de werkzaamheid tegelijkertijd gegevens worden geregistreerd ter beoordeling van de interferentie met de groei en de voederconversie (mestpluimvee, opfokleghennen en konijnen) of de effecten op het bevruchtings- en uitkomstpercentage (vermeerderingsdieren).

3.2.2. Andere zoötechnische toevoegingsmiddelen

Er moet informatie worden verstrekt over de effecten op de voederopname, het lichaamsgewicht, het voederrendement (bij voorkeur op basis van de droge stof), de productkwaliteit en -opbrengst en andere parameters betreffende het nut voor het dier, het milieu, de producent of de consument. Waar van toepassing moeten de onderzoeken de dosis-effectrelatie vermelden.

3.2.3. Omstandigheden waaronder de experimenten hebben plaatsgevonden

De proeven moeten op ten minste twee verschillende plaatsen worden gedaan. Hiervan moet afzonderlijk verslag worden gedaan, onder vermelding van bijzonderheden over de controles en de verschillende experimentele behandelingen. Het proefprotocol dient zorgvuldig opgesteld te worden en de volgende beschrijvende gegevens te bevatten:

3.2.3.1. Beslag of koppel: plaats en grootte; omstandigheden op het gebied van voeding en opfok, voedermethode; voor waterdieren grootte van en aantal bakken of hokken op het bedrijf en waterkwaliteit.

3.2.3.2. Dieren: diersoort (voor waterdieren bestemd voor menselijke consumptie dient de gewone naam te worden vermeld met tussen haakjes de Latijnse of wetenschappelijke naam), ras of stam, geslacht, identificatieprocedure, fysiologische status en algemene gezondheid.

3.2.3.3. Het aantal proef- en controlegroepen en het aantal dieren in elke groep. Het aantal in de proeven opgenomen dieren dient voldoende te zijn voor statistische analyses. Vermeld moet worden welke statistische evaluatiemethoden zijn gebruikt. Voor elke diercategorie waarvoor een effect wordt aangegeven, moeten er minimaal drie (3) onafhankelijke vergelijkende proeven met $p < 0,05$ worden vermeld om het bedoelde effect aan te tonen. In geval van herkauwers is $p < 0,10$ aanvaardbaar. Het verslag moet betrekking hebben op alle bij de proeven betrokken dieren of experimentele eenheden. Gevallen die niet kunnen worden beoordeeld door gebrek aan of verlies van gegevens dienen te worden vermeld, waarbij de verdeling binnen de groepen dieren moet worden geïdentificeerd.

3.2.3.4. Voeding: beschrijving van de vervaardiging en kwantitatieve samenstelling van de voeding; gebruikte ingrediënten, relevante voedingsstoffen (geanalyseerde waarden) en voedingswaarde. Gegevens over de voederopname.

3.2.3.5. De concentratie van de werkzame stof (en van eventueel ter vergelijking gebruikte stoffen) in het diervoeder dient te worden bepaald door een controleanalyse met behulp van een adequate erkende methode. Referentienummer(s) van de charges.

3.2.3.6. Data waarop de experimenten zijn uitgevoerd en de precieze duur van deze experimenten; aard van de onderzoeken en data waarop deze zijn verricht.

3.2.3.7. Onderzoek ter bepaling van de dosis: dit onderzoek is bedoeld om de keuze van een dosis of dosisbereik waarbij optimaal effect wordt aangegeven te onderbouwen. De dosisbepaling dient te worden gebaseerd op een controle (zonder antibiotica, groeibevorderende of andere geneeskrachtige stof) en ten minste drie concentraties toevoegingsmiddel bij doeldieren.

3.2.3.8. Ongewenste bijwerkingen van de behandeling bij afzonderlijke dieren of groepen moeten worden gerapporteerd onder vermelding van het moment van optreden en de prevalentie (met bijzonderheden over het in het onderzoek gebruikte observatieprogramma).

3.2.3.9. Bij alle onder praktijkomstandigheden onderzochte toevoegingsmiddelen moeten er deugdelijke wetenschappelijke bewijzen worden verstrekt voor de veiligheid van de gebruiker, de consument, de dieren en het milieu. Ingeval een toevoegingsmiddel niet voldoet aan de eisen voor consumentenveiligheid moet het onderzoek zo worden opgezet dat voorkomen wordt dat van de proefdieren afkomstige dierlijke producten in de menselijke voedselketen terechtkomen.

3.3. *Onderzoek naar de kwaliteit van de dierlijke producten*

De dierlijke producten moeten worden onderzocht op hun organoleptische, hygiënische en technologische eigenschappen en hun voedingswaarde.

3.4. *Onderzoek naar de effecten op de eigenschappen van dierlijke afval*

Als het toevoegingsmiddel bedoeld is om bepaalde eigenschappen van dierlijke afval te veranderen (bijvoorbeeld stikstof, fosfor, geur, volume) is onderzoek vereist waarin deze eigenschappen worden aangetoond.

4. **Sectie IV — Onderzoek betreffende een veilig gebruik van het toevoegingsmiddel**

Dankzij dit onderzoek moet het mogelijk worden na te gaan:

- of het toevoegingsmiddel bij de doelsoorten veilig kan worden gebruikt;
- of er een risico is op selectie en/of overdracht van antibioticaresistentie en verhoogde persistentie en verspreiding van maag-darmpathogenen;
- welke risico's er voor de consument verbonden kunnen zijn aan de consumptie van levensmiddelen die residuen van het toevoegingsmiddel of metabolieten daarvan bevatten;
- 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;
- wat de risico's zijn op nadelige gevolgen op het milieu door het toevoegingsmiddel zelf of daarvan afkomstige producten, rechtstreeks en/of door uitscheiding door de dieren.

Er dient aandacht te worden besteed aan bekende gevallen van onverenigbaarheid en/of interacties tussen het toevoegingsmiddel en diergeneesmiddelen en/of voederbestanddelen die voor de betrokken diersoort van belang zijn.

Deze onderzoeken moeten in de regel voor elk toevoegingsmiddel in hun totaliteit worden verricht, tenzij hiervoor in de richtlijn een specifieke uitsluiting of wijziging is vastgelegd.

Voor een voorgestelde uitbreiding van het toegelaten gebruik tot een diersoort die uit een oogpunt van fysiologie en metabolisme weinig verschilt van een diersoort waarvoor het gebruik van het toevoegingsmiddel al is toegelaten, zullen beperktere gegevens doorgaans volstaan. Deze beperktere gegevens moeten aantonen dat het toevoegingsmiddel voor de nieuwe diersoort veilig is en er geen significante verschillen in het metabolisme en de residuen in eetbare weefsels optreden. De voorgestelde MRL en wachttijd voor de diersoort moeten worden gemotiveerd.

Om de risico's voor de consument te beoordelen en op basis daarvan de MRL's en de wachttijd vast te stellen moeten de volgende gegevens worden verstrekt:

- de chemische structuur van de werkzame stof,
- het metabolisme in de voorgestelde doelsoort,
- de aard van de residuen in deze doelsoorten,
- onderzoek naar weefseldepletie van residuen,
- gegevens over de biologische effecten van de werkzame stof en de metabolieten daarvan.

Kennis omtrent de biologische beschikbaarheid van de residuen (zowel ongebonden als gebonden) kan ook van nut zijn ingeval er veel metabolieten worden geproduceerd en er geen indicatorresidu kan worden aangegeven (zie punt 4.1.3.3).

Bovendien is informatie over de samenstelling en de fysisch-chemische en biologische eigenschappen van de belangrijkste van het toevoegingsmiddel afkomstige uitgescheiden producten noodzakelijk om te kunnen uitmaken hoeveel onderzoek er moet worden verricht voor de beoordeling van de risico's van nadelige effecten op of persistentie in het milieu (zie punt 4.5).

4.1. *Onderzoek op doelsoorten*

4.1.1. Tolerantietests op doeldiersoorten of -categorieën

Doel hiervan is het bepalen van een veiligheidsmarge (de marge tussen de maximumdosis in diervoeder en de kleinste dosis waarbij ongunstige effecten optreden). Een veiligheidsmarge van een factor tien of meer wordt voldoende geacht, zodat nader onderzoek niet nodig is. Deze tolerantietests moeten worden uitgevoerd bij de doeldiersoort of -categorie, bij voorkeur gedurende de hele productieperiode, al zal een testperiode van een maand in de regel aanvaardbaar zijn. Als minimum moeten de klinische tekenen en andere parameters worden beoordeeld om na te gaan of er effecten op de gezondheid van de doeldieren optreden. Er moet een negatieve controlegroep zijn (die geen antibiotica, groeibevorderende of andere geneeskrachtige stoffen krijgt toegediend). Afhankelijk van het toxicologische profiel kunnen nog andere parameters nodig zijn. Bij het onderzoek naar de werkzaamheid gevonden nadelige effecten moeten hier ook worden vermeld.

Als het product bedoeld is voor dieren die mogelijk voor fokdoeleinden worden gebruikt, moet onderzoek worden verricht om eventuele aantasting van de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsfunctie of schadelijke gevolgen voor de nakomelingen ten gevolge van de toediening van het onderzochte toevoegingsmiddel vast te stellen.

4.1.2. Microbiologische veiligheid van het toevoegingsmiddel

4.1.2.1. Alle onderzoeken moeten worden verricht met de hoogste voorgestelde dosis.

4.1.2.2. Indien de werkzame stof bij de in het voeder gebruikte concentraties een antimicrobiële werking heeft, moet de minimaal remmende concentratie (MIC) bij geschikte pathogene en niet-pathogene, endogene en exogene bacteriën volgens gestandaardiseerde procedures worden bepaald.

4.1.2.3. Onderzoek ter bepaling van het vermogen van het toevoegingsmiddel om:

- kruisresistentie tegen relevante antibiotica te induceren;
- onder praktijkomstandigheden in de doelsoort op resistente bacteriestammen te selecteren; indien dit het geval is, is onderzoek naar de genetische mechanismen voor overdracht van de resistentiegenen vereist.

4.1.2.4. Onderzoek ter bepaling van het effect van het toevoegingsmiddel op:

- een aantal opportunistische pathogenen die zich in het spijsverteringskanaal bevinden (bv. enterobacteriaceae, enterokokken en clostridia);
- de verspreiding of uitscheiding van relevante zoönoseverwekkers, bijvoorbeeld salmonella spp., campylobacter spp.

4.1.2.5. Wanneer de werkzame stof een antimicrobiële werking heeft, moet onderzoek worden gedaan om de resistentie van bacteriën tegen het toevoegingsmiddel in veldomstandigheden te volgen.

4.1.3. Metabolisme- en residuonderzoek

4.1.3.1. Dit onderzoek is bedoeld om:

- de metabole routes van de werkzame stof te bepalen als uitgangspunt voor de toxicologische evaluatie;
- in de eetbare weefsels en producten (melk, eieren) residuen te identificeren en de kinetiek daarvan vast te stellen;
- de uitgescheiden stoffen te identificeren met het oog op de beoordeling van het milieueffect daarvan.

Soms, bijvoorbeeld bij door vergisting verkregen toevoegingsmiddelen, kan het nodig zijn om dit onderzoek uit te breiden tot andere stoffen die tijdens het vergistingsproces toegevoegd worden of ontstaan. Dit kan het geval zijn indien de toxiciteit van de bedoelde stoffen significant is ten opzichte van die van het of de werkzame bestanddelen van het toevoegingsmiddel.

4.1.3.2. Farmacokinetiek

Bij de planning en opzet van de onderzoeken moet rekening worden gehouden met de anatomische, fysiologische (leeftijd, soort, geslacht), zoötechnische categorie en de bijzondere milieuaspecten van de doelpopulatie. Waar van toepassing moet de invloed van de microflora in het spijsverteringskanaal of de herkauworganen, van de enterohepatische circulatie en van caecotrofie in aanmerking worden genomen. In het onderzoek moet het voor de praktijk beoogde doseringsschema worden aangehouden en eventueel ook een veelvoud van die dosis, indien daar redenen voor zijn. De werkzame stof (inclusief de gelabelde stof) moet in het voer worden verwerkt, tenzij er redenen zijn om dat niet te doen.

De volgende onderzoeken moeten worden verricht:

- de metabolismebalans en -kinetiek in het plasma/bloed na eenmalige toediening, teneinde de snelheid waarmee en de mate waarin de werkzame stof wordt geresorbeerd, gedistribueerd en uitgescheiden (urine, feces, kieuwen, gal, uitademingslucht, melk of eieren) te bepalen;
- identificatie van de belangrijkste (> 10 %) metabolieten in de uitscheidingsproducten, tenzij een minder belangrijke (< 10 %) metaboliet van toxicologisch belang lijkt te zijn;
- de distributie van gelabeld materiaal in weefsels en producten na eenmalige toediening aan dieren die al een evenwichtstoestand hebben bereikt met behulp van ongelabeld toevoegingsmiddel.

De onder 4.1.3.1 en 4.1.3.2 genoemde onderzoeken moeten traceronderzoek of alternatieve relevante methoden omvatten.

4.1.3.3. Onderzoek van residuen

- identificatie van de residuen (oorspronkelijke stof, metabolieten, afbraakproducten, gebonden residuen⁽¹⁾) die bij metabool evenwicht, d.w.z. na meervoudige toediening van de gelabelde stof, meer dan 10 % van het totale residugehalte in de eetbare weefsels en producten (melk, eieren) uitmaken (tenzij een minder belangrijke metaboliet van toxicologisch belang lijkt te zijn); het aandeel van het indicatorresidu in het totale residugehalte;
- kinetisch onderzoek van de residuen in de weefsels (inclusief melk en eieren waar van toepassing) tijdens de depletieperiode na het bereiken van evenwicht, met gebruikmaking van de hoogste voorgestelde dosis, metabole profilering, identificatie van het te onderzoeken weefsel⁽²⁾ en het indicatorresidu;
- onderzoek naar de depletie van het indicatorresidu uit de te onderzoeken weefsels (inclusief melk en eieren waar van toepassing) na staken van de toediening van het toevoegingsmiddel nadat dit volgens de voorgestelde gebruiksvoorschriften gedurende voldoende lange tijd is toegediend om een evenwichtstoestand te bereiken, teneinde een wachttijd vast te stellen op grond van de vastgestelde MRL;
- de wachttijd voor het toevoegingsmiddel mag niet korter zijn dan de tijd waarin de concentratie van het indicatorresidu zoals bepaald in het te onderzoeken weefsel tot onder de MRL is gedaald (met een betrouwbaarheid van 95 %). Minimaal moet een aantal tijdstippen worden gekozen aan de hand van de depletiefase van de werkzame stof en de metabolieten daarvan en moeten voor elk tijdstip afhankelijk van de diersoort (grootte, genetische variabiliteit) ten minste vier dieren worden onderzocht⁽³⁾.

⁽¹⁾ Onder gebonden residuen wordt verstaan de residufractie in het weefsel die niet extraheerbaar is met behulp van fysisch-chemische of biologische methoden. Zij ontstaan door covalente binding van een metaboliet van de stof aan cellulaire macromoleculen.

⁽²⁾ Het te onderzoeken weefsel is het eetbare weefsel dat gekozen is om het totale residugehalte in het doeldier te controleren.

⁽³⁾ Voor het bepalen van de wachttijd wordt voorgesteld de volgende aantallen gezonde dieren bij elke slachting of op elk gekozen tijdstip te bemonsteren:

- melkvee: 8, inclusief dieren bij de tweede of volgende melkgiften (4 nieuwmelkte hoogproductieve koeien en 4 oudmelkte laagproductieve koeien),
- andere grote dieren: 4 per bemonstering,
- pluimvee: 6 per bemonstering,
- legpluimvee: 10 eieren per tijdstip,
- vissen: 10 per bemonstering.

4.2. *Onderzoek op laboratoriumdieren*

Dit onderzoek moet worden uitgevoerd met de werkzame stof, volgens internationaal erkende standaardtestmethoden zoals beschreven in de Guidelines for methodological details van de OESO of in Richtlijn 67/548/EEG en overeenkomstig de beginselen van goede laboratoriumpraktijken (GLP). Aanvullend onderzoek naar bepaalde metabolieten die door de doelsoort worden geproduceerd kan nodig zijn als die niet in significante mate in het laboratoriumdier worden gevormd. Wanneer gegevens over mensen beschikbaar zijn, moeten deze mogelijk ook in aanmerking genomen worden om te bepalen welk aanvullend onderzoek nodig is.

4.2.1. Acute toxiciteit

Onderzoek naar de acute toxiciteit moet op ten minste twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd. Desgewenst kan één soort zoogdier worden vervangen door een doelsoort. Er hoeft geen exacte LD₅₀ te worden bepaald; in de regel is het voldoende om de minimale letale dosis bij benadering te bepalen. Om het aantal proefdieren en het lijden daarvan te beperken dient de maximumdosis niet meer dan 2 000 mg/kg lichaamsgewicht te bedragen en worden alternatieve methoden (limiettest, vastedosismethode, „acute toxicity class”-methode) aanbevolen.

De risico's voor de werkenden dienen te worden geëvalueerd met een reeks onderzoeken met het product (werkzame stof plus drager in de vorm waarin het in de handel wordt gebracht). Er moet onderzoek naar huidirritatie worden verricht en als dit positief uitvalt, moet de irritatie van de slijmvliezen (bv. de ogen) worden geëvalueerd. De allergische potentie — potentie voor huidsensibilisatie moet ook worden geëvalueerd. Indien het product respirabel stof of een nevel kan vormen, moeten acute inhalatiestudies worden verricht.

4.2.2. Onderzoek naar de genotoxiciteit, met inbegrip van de mutageniteit

Teneinde werkzame stoffen en eventueel metabolieten en afbraakproducten daarvan met mutagene en genotoxische eigenschappen te identificeren, moet een goed gekozen combinatie van ten minste drie verschillende genotoxiciteitstests worden uitgevoerd. De testbatterij dient normaliter tests op prokaryote en eukaryote systemen te omvatten, inclusief zoogdierstests systemen *in vitro* en *in vivo*. Waar van toepassing moeten de tests zonder en met metabole activering in een zoogdiersysteem worden uitgevoerd.

De keuze van de tests moet worden gemotiveerd aan de hand van de betrouwbaarheid waarmee de genotoxische effecten op de verschillende genetische eindpunten op gen-, chromosoom en genoomniveau kunnen worden geëvalueerd. Aanvullende tests kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de resultaten van de tests en rekening houdend met het algehele toxiciteitsprofiel en het beoogde gebruik van de stof. De tests moeten worden verricht volgens beproefde en up-to-date gevalideerde methoden. Wanneer de test op beenmerg wordt uitgevoerd, moet in geval van een negatieve uitslag worden bewezen dat de cellen aan de geteste stof zijn blootgesteld.

4.2.3. Onderzoek naar de subchronische (90-dagen) orale toxiciteit

De duur van de tests moet ten minste 90 dagen zijn. Voor toevoegingsmiddelen die bestemd zijn voor voedselproducerende diersoorten moet het onderzoek aan twee diersoorten worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren; dit mag de doelsoort zijn. Bij toevoegingsmiddelen voor niet voor menselijke consumptie bestemde dieren is onderzoek aan de doelsoort voldoende: naast de controlegroep moet de werkzame stof oraal bij ten minste drie concentraties worden toegediend teneinde een dosis-effectrelatie te bepalen.

Normaal gesproken moeten er bij de maximale dosis schadelijke effecten aan het licht komen. De laagste dosering mag geen toxiciteit aantonen.

4.2.4. Onderzoek naar de chronische orale toxiciteit (inclusief de carcinogeniteit)

Er moet onderzoek naar de chronische toxiciteit en eventueel de carcinogeniteit worden verricht op ten minste één knaagdiersoort.

Carcinogeniteitsonderzoek is wellicht niet nodig als de werkzame stof en de metabolieten daarvan:

- in een geschikte reeks genotoxiciteitstests consequent negatieve uitslagen opleveren,
- niet structureel verwant zijn aan bekende carcinogenen, en
- in chronische toxiciteitstests geen effecten te zien geven die duiden op mogelijke pre(neoplasmie).

4.2.5. Onderzoek naar de reproductietoxiciteit, inclusief teratogeniteit

4.2.5.1. Onderzoek naar de reproductietoxiciteit over twee generaties

- Er moet onderzoek naar de voortplantingsfunctie worden uitgevoerd dat zich over ten minste twee generaties nakomelingen (F1, F2) uitstrekt en gecombineerd kan worden met onderzoek naar de teratogeniteit. De onderzochte stof dient op een passende tijd vóór de paring aan het mannelijke en het vrouwelijke dier te worden toegediend. Het toedienen moet worden voortgezet tot het spenen van de F2-generatie.
- Alle relevante gegevens met betrekking tot vruchtbaarheid, dracht, werpen, moederlijk gedrag, zogen, groei en ontwikkeling van de F1-generatie vanaf de bevruchting tot de volgroei en de ontwikkeling van de F2-generatie tot het spenen moet zorgvuldig worden geobserveerd en gerapporteerd.

4.2.5.2. Onderzoek naar de teratogeniteit

Het onderzoek naar de teratogeniteit omvat de embryotoxiciteit en de foetotoxiciteit. Het moet op ten minste twee diersoorten worden uitgevoerd.

4.2.6. Onderzoek naar metabolisme en dispositie

Er moet onderzoek worden verricht naar de resorptie, de distributie in de lichaamsvloeistoffen en -weefsels, en de uitscheidingsroutes. Er dient onderzoek naar het metabolisme te worden verricht op dieren van beide geslachten en van dezelfde stammen als in het toxicologisch onderzoek zijn gebruikt, waarbij de metabolismebalans en de voornaamste metabolieten in de urine en feces worden bepaald. Er moet een eenmalige dosis van het gelabelde molecuul (zie 4.1.3) worden toegediend nadat een evenwichtstoestand is bereikt door toediening van de ongelabelde stof in een dosis die overeenkomt met de hoogste voor het doeldier voorgestelde dosis.

4.2.7. Biologische beschikbaarheid van residuen

Bij de evaluatie van het risico voor de consument als gevolg van bepaalde residuen in dierlijke producten, namelijk gebonden residuen, kan een extra veiligheidsfactor in aanmerking genomen worden op basis van de bepaling van de biologische beschikbaarheid van die residuen met behulp van geschikte laboratoriumdieren en erkende methoden.

4.2.8. Andere specifieke toxicologische en farmacologische onderzoeken

Indien er redenen tot ongerustheid zijn, moet verder onderzoek worden verricht dat extra informatie oplevert die van nut is voor de beoordeling van de veiligheid van de werkzame stof en de residuen daarvan.

4.2.9. Bepaling van een No Observed Effect Level (NOEL)

Alle bovenbedoelde resultaten, in combinatie met alle relevante gepubliceerde gegevens (met inbegrip van bruikbare informatie over de effecten van de werkzame stof op de mens) en waar van toepassing informatie over nauw verwante chemische structuren moeten in aanmerking worden genomen bij het bepalen van een NOEL, uitgedrukt als mg/kg lichaamsgewicht per dag. De laagste NOEL-waarde dient te worden genomen.

De NOEL op basis waarvan de ADI wordt berekend, moet echter al naar het geval worden gekozen op basis van de toxicologische of farmacologische effecten. Voor sommige toevoegingsmiddelen, bv. antibacteriële middelen, is het soms beter om de ADI vast te stellen op basis van de effecten op de menselijke darmflora. Bij gebrek aan internationaal aanvaarde en gevalideerde methoden voor het beschrijven van de darmflora kunnen effecten op geselecteerde, gevoelige stammen van menselijke darmbacteriën eerder aangewezen zijn.

4.3. *Evaluatie van de veiligheid voor de consument*

4.3.1. Voorstel voor een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) voor het toevoegingsmiddel

Waar van toepassing dient een ADI te worden voorgesteld.

De ADI (uitgedrukt als mg toevoegingsmiddel of aan het toevoegingsmiddel gerelateerd materiaal per persoon per dag) wordt berekend door de NOEL (No Observed Effect Level) door een geschikte veiligheidsfactor te delen en te vermenigvuldigen met een gemiddeld menselijk lichaamsgewicht van 60 kg. Deze NOEL, uitgedrukt als mg per kg lichaamsgewicht per dag, kan worden gekozen op basis van de toxicologische of farmacologische resultaten. Soms is een ADI op basis van de microbiologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel zinvoller. De keuze hangt ervan af welke eigenschap het meest relevant is voor het gezondheidsrisico voor de consument.

Bij de keuze van de veiligheidsfactor voor het bepalen van de ADI voor een bepaald toevoegingsmiddel moeten de volgende punten in acht worden genomen:

- de aard van het biologische effect op basis waarvan de NOEL is vastgesteld;
- de relevantie van dit effect voor de mens en de omkeerbaarheid van het effect;
- het bereik en de kwaliteit van de gegevens op basis waarvan de NOEL is vastgesteld;
- kennis omtrent effecten van de residubestanddelen.

Het is gebruikelijk om bij de berekening van de ADI ten minste een factor 100 te hanteren (namelijk een factor 10 voor mogelijke interspeciesvariatie en nogmaals een factor 10 voor eventuele responsverschillen tussen mensen onderling). Wanneer er gegevens over de werkzame stof met betrekking tot mensen beschikbaar zijn, kan een lagere veiligheidsfactor aanvaardbaar zijn.

4.3.2. Voorstel voor maximumwaarden voor residuen (MRL's) voor het toevoegingsmiddel

Bij de berekening van de MRL wordt ervan uitgegaan dat de consumptie van eetbaar weefsel, melk- en eierproducten de enige bron van potentiële blootstelling van mensen is. Indien dit niet het geval is, moeten de andere bronnen verdisconteerd worden.

Een aantal van deze stoffen worden niet alleen als toevoegingsmiddel in diervoeding maar ook voor andere toepassingen gebruikt. De berekende MRL's zouden dan gelijk moeten zijn. Ook kan het voorkomen dat er op grond van strikte wetenschappelijke overwegingen verschillende MRL's voor elke toepassing worden berekend ingeval de route, de hoeveelheid en de frequentie en duur van de dosering zozeer afwijken van de overeenkomstige parameters bij gebruik als toevoegingsmiddel in diervoeding dat er aanwijzingen zijn dat uit de kinetiek en/of het metabolisme verschillende residuprofielen kunnen voortvloeien. In dat geval wordt verwacht dat de strengste MRL wordt gehanteerd.

Ter bepaling van de MRL moet worden gedefinieerd wat de chemische aard is van de aan het geneesmiddel gerelateerde stof aan de hand waarvan het residugehalte in weefsel zal worden gespecificeerd. Dit wordt het indicatorresidu genoemd. Dit residubestanddeel hoeft niet noodzakelijkerwijs het toxicologisch relevante residu te zijn, maar moet als geschikte indicator dienen voor het totale significante residugehalte. De verhouding indicatorresidu/totaal residugehalte in samenhang met de ADI (d.w.z. de verhouding indicatorresidu/totaal radioactieve residuen, indicatorresidu/alle biologisch actieve residuen) moet op alle in het depletieonderzoek gekozen tijdstippen worden bepaald. Met name moet deze verhouding bekend zijn op het tijdstip dat voor de vaststelling van de MRL's is genomen. Ook moet er voor dit indicatorresidu een geschikte analysemethode bestaan teneinde na te kunnen gaan of de MRL in acht wordt genomen.

Bij het vaststellen van MRL's (uitgedrukt als g/kg indicatorresidu per kg eetbaar nat weefsel of product) op basis van een ADI moeten de volgende waarden voor de dagelijkse menselijke voedselconsumptie worden gehanteerd:

	Zoogdieren	Gevogelte	Vis
Spier	300 g	300 g	300 g (*)
Lever	100 g	100 g	
Nieren	50 g	10 g	
Vet	50 g (**)	90 g (***)	
+ Melk	1 500 g		
+ Eieren		100 g	

(*) Spier en huid in natuurlijke verhoudingen.

(**) Voor varkens 50 g vet en huid in natuurlijke verhoudingen.

(***) Vet en huid in natuurlijke verhoudingen.

De MRL voor elk weefsel moet afgestemd zijn op de depletiekinetiek van de residuen in dat weefsel in de diersoort waarvoor het toevoegingsmiddel bestemd is. Er moet een analysemethode zijn waarvan de bepaalbaarheidsgrens lager is dan de MRL (zie sectie II, punt 2.5.3).

Als een stof aanleiding kan geven tot een residu in weefsels en producten, moeten zodanige MRL's worden voorgesteld dat de totale hoeveelheid toxicologisch (of microbiologisch) significante residuen die dagelijks wordt ingenomen⁽¹⁾ kleiner is dan de ADI (zie de tabel hierboven).

De MRL mag pas worden vastgesteld als alle andere potentiële bronnen van blootstelling van de consument aan residubestanddelen in beschouwing genomen en verdisconteerd zijn.

Sommige toevoegingsmiddelen kunnen aanleiding geven tot residuen beneden de MRL-waarden in melk, eieren of vlees, die niettemin van invloed kunnen zijn op de voedselkwaliteit bij bepaalde bewerkingsprocédés, bijvoorbeeld het gebruik van melk bij de kaasbereiding. Voor dergelijke toevoegingsmiddelen kan het aangewezen zijn om niet alleen MRL's vast te stellen, maar ook een „maximaal residugehalte voor de verwerking van (levensmiddel)” te overwegen.

In sommige gevallen hoeft geen MRL te worden vastgesteld, bijvoorbeeld als:

- er geen residuen biologisch beschikbaar zijn en geen schadelijke effecten op de menselijke darm, inclusief de darmflora;
- er in de doelsoort volledige afbraak plaatsvindt tot voedingsstoffen of onschadelijke stoffen;
- er voor de ADI „geen limiet” is vastgesteld vanwege de geringe toxiciteit in dierproeven;
- het toevoegingsmiddel uitsluitend gebruikt wordt in voeder voor gezelschapsdieren;
- een stof ook goedgekeurd is als levensmiddelenadditief⁽²⁾; een MRL is dan in de regel niet nodig als het indicatorresidu hoofdzakelijk de oorspronkelijke stof is en slechts een onbetekenende fractie van de ADI van het levensmiddelenadditief vormt.

4.3.3. Voorstel voor de wachttijd voor het toevoegingsmiddel

De wachttijd wordt vastgesteld op basis van de MRL's. De wachttijd is de tijd die na het staken van de toediening van de voorgestelde formulering van het toevoegingsmiddel moet verlopen om ervoor te zorgen dat de residugehalten tot onder de MRL's dalen (met een betrouwbaarheid van 95 %).

⁽¹⁾ Voorgestelde berekening: (500 g vlees (bestaande uit 300 g spier, 100 g lever, 50 g nier, 50 g vet) of 500 g gevogelte (bestaande uit 300 g spier, 100 g lever, 10 g nier, 90 g vet) of 300 g vis) + 1 500 g melk + 100 g ei.

⁽²⁾ Overeenkomstig Richtlijn 89/107/EEG van de Raad van 21 december 1988 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake levensmiddelenadditieven die in voor menselijke voeding bestemde waren mogen worden gebruikt (PB L 40 van 11.2.1989, blz. 27).

Voor het vaststellen van een wachttijd kan een bepaald eetbaar weefsel worden aangewezen als surrogaat voor andere weefsels; dit wordt vaak het te onderzoeken weefsel genoemd.

4.4. *Evaluatie van de veiligheid voor de werkenden*

Blootstelling van werkenden vindt hoofdzakelijk plaats door inademing of plaatselijke blootstelling bij de vervaardiging, het hanteren of het gebruik van het toevoegingsmiddel; zo kunnen werkenden op landbouwbedrijven worden blootgesteld bij het hanteren of mengen van het toevoegingsmiddel. Er moet aanvullende informatie worden verstrekt over de wijze waarop de stoffen gehanteerd moeten worden. Een evaluatie van het risico voor de werkenden moet worden bijgevoegd.

De ervaring in de fabriek waar de stof vervaardigd wordt, is vaak een belangrijke informatiebron voor het evalueren van de risico's voor de werkenden van blootstelling aan het toevoegingsmiddel zelf door inademing of aanraking. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan toevoegingsmiddelen/met toevoegingsmiddelen behandeld diervoeder en/of uitscheidingsproducten van dieren die bestaan uit of kunnen resulteren in droog poedervormig materiaal alsmede toevoegingsmiddelen met een mogelijk allergene werking.

4.4.1. Toxicologische risico-evaluatie voor de werkenden

4.4.1.1. Effecten op de ademhalingswegen

Er moet worden aangetoond dat de stofconcentraties in de lucht geen gevaar voor de gezondheid van de werkenden opleveren. Voorzover nodig moet dit worden aangetoond aan de hand van inhalatieproeven bij laboratoriumdieren, gepubliceerde epidemiologische gegevens en/of de eigen gegevens van de aanvrager over zijn fabriek en/of proeven betreffende irritatie en betreffende sensibilisatie van de ademhalingswegen.

4.4.1.2. Effecten op de ogen en de huid

Indien beschikbaar moeten rechtstreekse gegevens worden verstrekt omtrent de afwezigheid van irritatie en/of sensibilisatie, afkomstig van bekende situaties betreffende mensen. Dit dient aangevuld te worden met resultaten van gevalideerde dierproeven inzake huid- en oogirritatie en het sensibiliserend vermogen met gebruikmaking van het desbetreffende toevoegingsmiddel.

4.4.1.3. Systemische toxiciteit

De voor de veiligheidsvereisten verkregen toxiciteitsgegevens (onder meer toxiciteit bij herhaalde toediening, mutageniteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit) moeten worden gebruikt om de andere aspecten van de veiligheid voor de werkenden te evalueren. Daarbij mag niet uit het oog verloren worden dat besmetting van de huid met en/of inademing van het toevoegingsmiddel de waarschijnlijkste blootstellingswegen zijn.

4.4.2. Evaluatie van de blootstelling

Er moet informatie worden verstrekt over de mogelijke blootstelling door het gebruik van het toevoegingsmiddel via alle routes: inademing, via de huid of inslikken. De informatie dient zo mogelijk een kwantitatieve evaluatie te bevatten, zoals de karakteristieke concentratie in de lucht, besmetting van de huid of inslikken. Indien geen kwantitatieve informatie beschikbaar is, moet voldoende informatie worden verstrekt om de blootstelling naar behoren te kunnen evalueren.

4.4.3. Maatregelen om de blootstelling te beheersen

Aan de hand van de informatie over de toxicologie en de blootstellingsevaluatie moet een conclusie worden getrokken over de risico's voor de gezondheid van de gebruikers (systemisch, toxiciteit, irritatie of sensibilisatie) onder toepassing van blootstellingsbeheersingsmaatregelen die gezien de omstandigheden redelijk zijn. Als het risico onaanvaardbaar is, moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de blootstelling te beheersen of weg te nemen. Daarbij wordt de voorkeur gegeven aan een andere formulering van het product of wijziging van de procedures voor de productie, het gebruik en/of de verwijdering van het toevoegingsmiddel. Persoonlijke beschermingsmiddelen mogen alleen als laatste toevluchtmiddel worden gebruikt ter bescherming tegen eventuele restryrisico's nadat beheersingsmaatregelen zijn genomen.

4.5. Milieurisicobeoordeling

Het is van belang om het milieueffect van toevoegingsmiddelen in diervoeding in aanmerking te nemen aangezien deze doorgaans gedurende lange tijd (soms zelfs levenslang) worden toegediend aan grote groepen dieren en veel toevoegingsmiddelen slecht geresorbeerd worden en dus in aanzienlijke mate intact worden uitgescheiden. Desondanks kan de milieueffectbeoordeling soms beperkt blijven. In deze algemene richtsnoeren kunnen hiervoor geen strikte regels worden gegeven. Voor het beoordelen van het milieueffect van een toevoegingsmiddel moet een stapsgewijze benadering worden gevolgd (zie beslissingsboom) waarbij in eerste instantie wordt uitgemaakt voor welke toevoegingsmiddelen verder onderzoek niet nodig is. Voor de overige toevoegingsmiddelen is een tweede fase van onderzoek nodig (fase II A) om aanvullende informatie te verkrijgen en op grond daarvan kan nader onderzoek (fase II B) nodig geacht worden. Waar van toepassing moeten de onderzoeken overeenkomstig Richtlijn 67/548/EEG worden uitgevoerd.

4.5.1. Fase I-beoordeling

De fase I-beoordeling is bedoeld om na te gaan of bij het toevoegingsmiddel of de metabolieten daarvan een significant milieueffect waarschijnlijk is, hoofdzakelijk aan de hand van al voor andere doeleinden verkregen gegevens.

Indien een van beide onderstaande criteria van toepassing is, kan een fase II-beoordeling achterwege blijven:

- a) de chemische aard en het biologisch effect van het toevoegingsmiddel en het gebruik daarvan duiden erop dat het effect te verwaarlozen zal zijn: bijvoorbeeld als het toevoegingsmiddel en/of de voornaamste metaboliet(en) (meer dan 20 % van het totale residugehalte in de uitscheidingsproducten)
 - fysiologische/natuurlijke stoffen zijn (bv. een vitamine of mineraal) die niet van invloed zijn op de concentratie in het milieu, tenzij zij duidelijk wel in overweging moeten worden genomen (bv. koper);
 - toevoegingsmiddelen bestemd voor gezelschapsdieren (met uitzondering van paarden).
- b) de ongunstigste voorspelde concentratie in het milieu (Predicted Environmental Concentration, PEC) is te gering om in beschouwing genomen te worden.

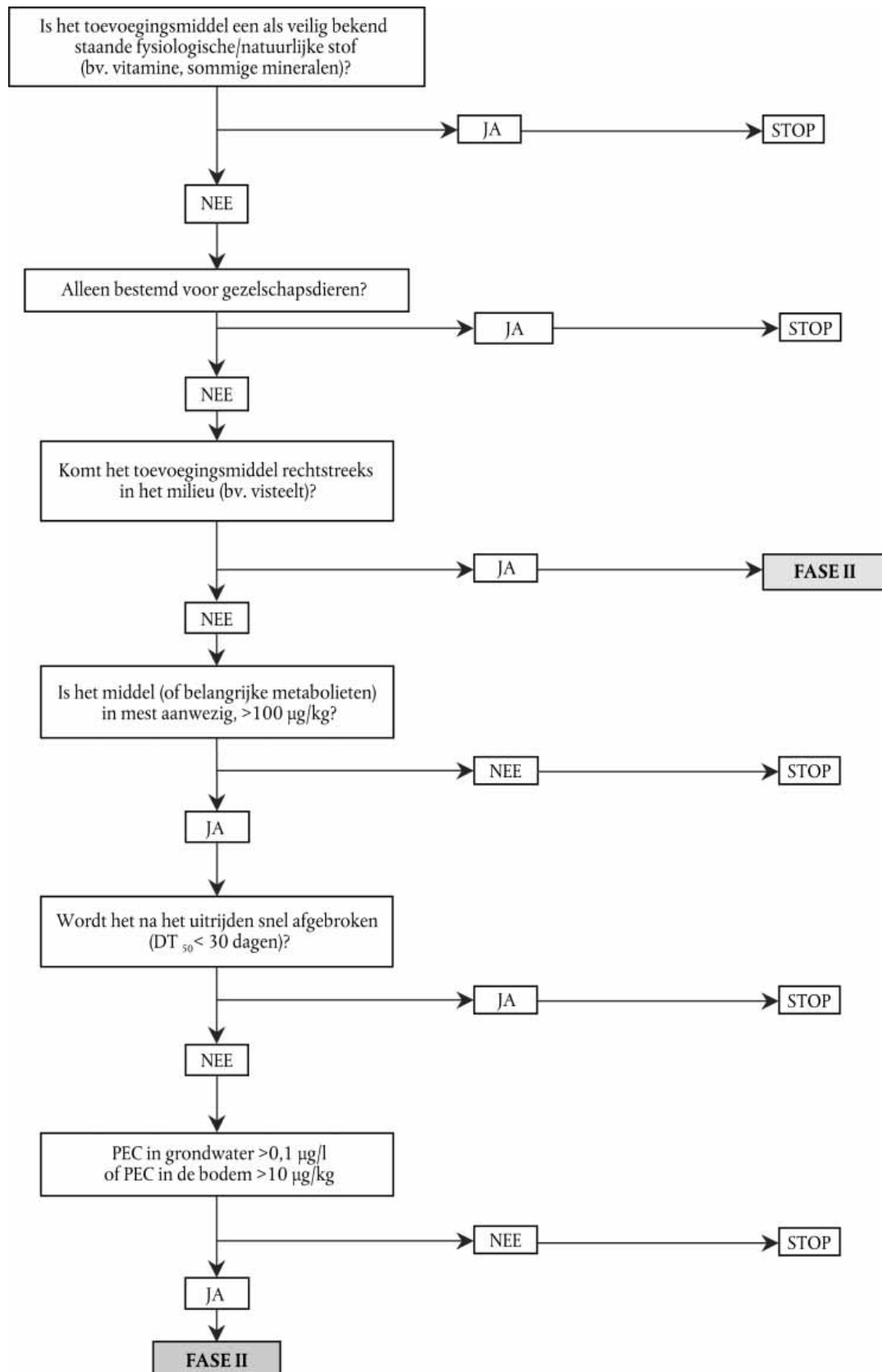
De ongunstigste PEC zal zich waarschijnlijk voordoen bij het uitrijden van mest die is gevormd bij maximale uitscheiding van de belangrijkste residubestanddelen (het toevoegingsmiddel en/of de belangrijkste metabolieten daarvan). De PEC moet voor elk belangrijke residubestanddeel in de mest en voor elk betrokken milieucompartiment worden berekend. Voor het bodemcompartiment kan verdere beoordeling achterwege blijven als de PEC niet meer bedraagt dan 100 µg/kg voor de som van de belangrijkste residubestanddelen in mest, of als de belangrijkste residubestanddelen in mest gemakkelijk afbreekbaar zijn (afbraaktijd $DT_{50} < 30$ dagen) (als deze gegevens beschikbaar zijn) tot natuurlijke bestanddelen of tot concentraties van minder dan 100 µg/kg, of als de PEC in de bodem (5 cm diepte) kleiner is dan 10 µg/kg.

De ongunstigste PEC voor water kan ontstaan door directe overdracht van gemorst voeder of uitscheidingsproducten waarin het toevoegingsmiddel en metabolieten daarvan aanwezig zijn naar wateren of door uitspoeling van materiaal in uitscheidingsproducten of de bodem in het grondwater. Een fase II A-beoordeling van het milieueffect van het toevoegingsmiddel op het watercompartiment kan achterwege blijven indien uit een betrouwbare schatting van de PEC voor verontreiniging van wateren of grondwater een waarde van minder dan 0,1 µg per liter wordt verkregen.

Indien de aanvrager niet kan aantonen dat het voorgestelde toevoegingsmiddel onder een van deze vrijstellingscategorieën valt, of ingeval het toevoegingsmiddel rechtstreeks in het milieu komt (bv. aquacultuur) zal doorgaans een fase II-beoordeling nodig zijn.

MILIEURISICO VAN TOEVOEGINGSMIDDELEN IN DIERVOEDING

Beslissingsboom fase I



4.5.2. Fase II-beoordeling

De fase II-beoordeling omvat twee delen: fase II A en fase II B.

Het vermogen tot bioaccumulatie van het toevoegingsmiddel en/of de belangrijkste metabolieten daarvan, alsmede de gevolgen voor de voorspelde veiligheidsmarge moeten worden geëvalueerd. Bioaccumulatie wordt niet van belang geacht als bijvoorbeeld de K_{ow} (verdelingscoëfficiënt) < 3 is. Kunnen dergelijke veiligheidsmarges niet worden vastgesteld, dan zal doorgaans fase II B-onderzoek nodig zijn.

4.5.2.1. Fase II A

De fase II A-beoordeling is bedoeld om het milieurisico te bepalen door:

- de berekening van de PEC(s) te verfijnen;
- de relatie te bepalen tussen de blootstelling, de concentraties van het toevoegingsmiddel en/of de belangrijkste metabolieten daarvan en nadelige effecten op korte termijn bij relevante surrogaat-dier- en plantensoorten voor het of de betrokken milieucompartiment(en);
- deze resultaten te gebruiken ter bepaling van de voorspelde concentratie(s) waarbij geen effect optreedt (Predicted No Effect Concentration, PNEC).

De volgende getrapte procedure wordt aanbevolen om het risico te bepalen:

- a) Indien dit nog niet in fase I gedaan is, moet voor elk betrokken milieucompartiment een verfijndere PEC worden berekend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met:
 - de concentratie van het toevoegingsmiddel en/of de belangrijkste metabolieten daarvan in mest na toediening van het toevoegingsmiddel aan dieren in de voorgestelde dosis. Bij deze berekening moeten het volume van de uitscheidingsproducten en de doseringen in aanmerking genomen worden;
 - de mogelijke verdunning van het uitgescheiden toevoegingsmiddel of verwant materiaal als gevolg van de normale verwerking en opslag van de mest voordat die wordt uitgereden;
 - de adsorptie/desorptie van het toevoegingsmiddel en de metabolieten daarvan aan/uit de bodem en de persistentie van de residuen in de bodem (DT_{50} en DT_{90}); sediment in geval van aquacultuur;
 - andere factoren, zoals fotolyse, hydrolyse, verdamping, afbraak in de bodem of watersediment-systemen, verdunning door ploegen, enzovoort.

Voor de beoordeling van het risico in fase II A moet voor elk betrokken milieucompartiment de hoogste PEC-waarde worden genomen die uit deze berekeningen voortvloeit.

Als in evenwichtstoestand een hoge persistentie in de bodem ($DT_{90} > 1$ jaar) bij concentraties van meer dan 10 g/kg wordt verwacht, kan een fase II B-beoordeling nodig zijn.

- b) Vervolgens moeten de niveaus worden bepaald waarbij ernstige nadelige kortetermijneffecten optreden voor verschillende trofische niveaus in de betrokken milieucompartimenten (bodem, water). Bij deze tests moeten de richtsnoeren van de OESO⁽¹⁾ of soortgelijke beproefde richtsnoeren worden gevolgd. Geschikte tests voor het bodemmilieu zijn onder meer: toxiciteit voor regenwormen (50 % letale concentratie, LC_{50}), fytotoxiciteit (50 % effectieve concentratie, EC_{50}) in landplanten, effecten op bodemmicro-organismen (bv. EC_{50} voor effecten op de methaanvorming en de stikstofbinding). Voor het watermilieu: vissen: een 96-uur LC_{50} -studie, *Daphnia magna*: een 48-uur EC_{50} -studie, algen: een LC_{50} -studie en een toxiciteitsstudie voor sedimentorganismen.
- c) Voor elk betrokken compartiment dient de PNEC te worden berekend. Hiervoor wordt meestal de laagste waargenomen waarde genomen (d.w.z. het resultaat bij de gevoeligste soort) voor een nadelig effect in bovengenoemde ecotoxiciteitstests, die wordt gedeeld door een veiligheidsfactor van minimaal 100, afhankelijk van de indicator en het aantal gebruikte testsoorten.
- d) De berekende PEC en PNEC moeten vergeleken worden. De aanvaardbare verhouding tussen PEC en PNEC hangt af van de aard van het testresultaat aan de hand waarvan de PNEC is bepaald. Normaliter ligt deze tussen 1 en 0,1. Indien aanzienlijk lagere verhoudingen worden gevonden, zijn verdere ecotoxiciteitstests waarschijnlijk niet nodig, tenzij bioaccumulatie wordt verwacht. Hogere verhoudingen daarentegen vereisen tests in fase II B.

⁽¹⁾ OECD Guidelines for Testing of Chemicals.

4.5.2.2. Fase II B (uitvoeriger toxicologisch onderzoek)

Voor toevoegingsmiddelen waarbij na de fase II A-beoordeling twijfel blijft bestaan over het milieueffect, is uitvoeriger onderzoek nodig naar de effecten op biologische soorten in het of de milieucompartiment(en) waarin volgens het fase II A-onderzoek problemen zouden kunnen optreden. In dat geval zijn nadere tests nodig om de chronische en specifiekere effecten op de betrokken dier- en plantensoorten en micro-organismen te bepalen. Het is mogelijk dat de PEC in de fase II A-beoordeling te hoog geschat is. Om dit te bewijzen moeten mogelijk metingen worden verricht van de milieuconcentraties en de persistentie van het toevoegingsmiddel en/of de belangrijkste metabolieten daarvan in praktijksituaties.

Geschikte aanvullende ecotoxiciteitstests worden in een aantal publicaties beschreven, bijvoorbeeld in de OESO-richtsnoeren. Bestudering van drie categorieën soorten, namelijk dieren, planten en micro-organismen, kan nodig zijn. Deze tests moeten zorgvuldig worden gekozen, zodat zij geschikt zijn voor de situatie waarin het toevoegingsmiddel en/of de metabolieten daarvan in het milieu vrijkomen en verspreid worden.

De beoordeling van het effect op het bodemcompartiment kan gebeuren door:

- een subletaal onderzoek naar het effect op regenwormen, verder onderzoek naar het effect op de bodemmicroflora, fytotoxiciteitstests op een reeks economisch belangrijke plantensoorten, onderzoek op graslandongewervelden, waaronder insecten, en verwilderde vogels.
- NB: een afzonderlijke evaluatie van de zoogdiertoxiciteit is niet altijd nodig, aangezien dit aspect waarschijnlijk onderzocht is bij de zoogdiertoxiciteitstests ter bepaling van de ADI.

De beoordeling van het effect op het watercompartiment kan gebeuren door:

- chronische toxiciteitstests op de gevoeligste waterorganismen zoals gebleken in de fase II A-beoordeling, bijvoorbeeld de „early life stage test” voor vissen, de Daphnia-reproductietest, 72-uur algentests en een bioaccumulatieonderzoek.
- Wanneer geen adequate veiligheidsmarge tussen de PEC en PNEC kan worden vastgesteld, moeten doeltreffende maatregelen worden aangegeven om het milieueffect te beperken.

5. Sectie V — Model van de monografie

5.1. Identiteit van het toevoegingsmiddel

5.1.1. Voorgestelde merknaam of -namen.

5.1.2. Type volgens het voornaamste effect. Eventuele andere toepassingen van de werkzame stof moeten worden vermeld.

5.1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling (werkzame stof, overige bestanddelen, onzuiverheden, variatie tussen charges). Als de werkzame stof een mengsel van werkzame bestanddelen is, die alle duidelijk kunnen worden bepaald, moeten de hoofdbestanddelen afzonderlijk worden beschreven en moet de mengverhouding worden vermeld.

5.1.4. Fysische vorm, deeltjesgrootteverdeling, deeltjesvorm, dichtheid, bulkdichtheid; voor vloeistoffen: viscositeit, oppervlaktespanning.

5.1.5. Fabricageproces. Eventuele bijzondere bewerkingen.

5.2. Specificaties betreffende de werkzame stof

5.2.1. Generische naam, chemische naam volgens de IUPAC-nomenclatuur, andere internationale generische namen en afkortingen. Nummer bij de „Chemical Abstracts Service” (CAS-nummer).

5.2.2. Structuurformule, molecuulformule en molecuulgewicht. Indien de werkzame stof een gistingproduct is, kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de voornaamste bestanddelen, microbiële herkomst (naam en plaats van de kweekcollectie waar de stam is gedeponeerd).

- 5.2.3. Zuiverheid
- Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de werkzame stoffen en aanwezige onzuiverheden en toxische stoffen, bevestiging van de afwezigheid van productieorganismen.
- 5.2.4. Relevante eigenschappen
- Fysische eigenschappen van de chemisch gespecificeerde stoffen: dissociatieconstante, pK_a , elektrostatistische eigenschappen, smeltpunt, kookpunt, dichtheid, dampspanning, oplosbaarheid in water en organische oplosmiddelen, K_{ow} en K_{oc} , massa- en absorptiespectra, NMR-gegevens, mogelijke isomeren en eventuele andere relevante fysische eigenschappen.
- 5.3. *Fysisch-chemische, technologische en biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel*
- 5.3.1. Stabiliteit van het toevoegingsmiddel bij blootstelling aan omgevingsfactoren als licht, temperatuur, pH, vocht en zuurstof. Voorgestelde houdbaarheidstermijn.
- 5.3.2. Stabiliteit tijdens de bereiding van voormengsels en diervoeder, in het bijzonder bij de te verwachten verwerkingscondities (warmte, vocht, druk/schuifspanning en tijdsduur). Eventuele afbraak- of ontledingsproducten.
- 5.3.3. Stabiliteit tijdens de bewaring van voormengsels en diervoeder onder gespecificeerde omstandigheden. Voorgestelde houdbaarheidstermijn.
- 5.3.4. Andere relevante fysisch-chemische, technologische of biologische eigenschappen, zoals dispergeerbaarheid onder gunstige condities om bij verwerking in voormengsels en diervoeding een homogeen mengsel te verkrijgen en te behouden, antistuij- en antistatische eigenschappen, dispergeerbaarheid in vloeistoffen.
- 5.4. *Bepalingsmethoden*
- 5.4.1. Beschrijving van de methoden die zijn gebruikt ter verkrijging van de gegevens als bedoeld in de punten 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 en 2.3.4.
- 5.4.2. Beschrijving van de kwalitatieve en kwantitatieve analysemethoden voor de bepaling van het indicator-residu van de werkzame stof in de te onderzoeken weefsels en de dierlijke producten.
- 5.4.3. Indien de vermelde methoden zijn gepubliceerd, kan worden volstaan met een verwijzing naar de literatuur en moet een overdruk daarvan worden toegevoegd.
- 5.4.4. Informatie over de optimale opslagcondities voor de referentiemonsters.
- 5.5. *Biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel*
- 5.5.1. Voor coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen: gegevens over de profylactische effecten (morbiditeit, mortaliteit, oöcystentellingen, lesiescore enz.).
- 5.5.2. Voor andere dan de onder 5.5.1 bedoelde zoötechnische toevoegingsmiddelen moeten bijzonderheden worden verstrekt over de effecten op de voederopname, het lichaamsgewicht, het voederrendement, de productkwaliteit en -opbrengst en andere parameters betreffende het nut voor het dier, het milieu, de producent of de consument.
- 5.5.3. Voor technologische toevoegingsmiddelen moeten de relevante technologische effecten worden vermeld.
- 5.5.4. Eventuele nadelige effecten, contra-indicaties of waarschuwingen (doeldier, consument, milieu), met inbegrip van biologische interacties, met vermelding van gegevens over de reden daarvan. Voor andere toepassingen van de werkzame stof vastgestelde ADI's of MRL's moeten worden vermeld.
- 5.6. *Kwalitatieve en kwantitatieve gegevens over de eventuele residuen in de te onderzoeken weefsels, die na voorgenomen gebruik van het toevoegingsmiddel in dierlijke producten worden aangetroffen*
- 5.7. *Waar van toepassing moeten de ADI, de vastgestelde MRL's en de wachttijd worden vermeld*

-
- 5.8. *Andere voor identificatiedoeleinden geschikte kenmerken van het toevoegingsmiddel*
- 5.9. *Gebruiksvoorschriften*
- 5.10. *Datum*
6. **Sectie VI — Model van het signalement**
1. *Identiteit van het toevoegingsmiddel*
- 1.1. Type toevoegingsmiddel
- 1.2. Fysische vorm
- 1.3. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
- 1.4. Analysemethode voor het toevoegingsmiddel en de residuen
- 1.5. EG-registratienummer (EG-nummer)
- 1.6. Verpakking
2. *Specificaties betreffende de werkzame stof*
- 2.1. Generische naam, chemische naam, CAS-nummer
- Generische naam
 - Chemische naam (IUPAC)
 - CAS-nummer
- 2.2. Molecuulformule
3. *Fysisch-chemische, technologische en biologische eigenschappen van het toevoegingsmiddel*
- 3.1. Stabiliteit van het toevoegingsmiddel
- 3.2. Stabiliteit tijdens de bereiding van voormengsels en diervoeder
- 3.3. Stabiliteit tijdens de opslag van voormengsels en diervoeder
- 3.4. Andere eigenschappen
4. *Gebruiksvoorschriften*
- 4.1. Diersoort of -categorie, maximumleeftijd indien vastgesteld
- 4.2. Minimum- en maximumgehalte in diervoeder
- 4.3. Contra-indicaties, interacties
- 4.4. Waarschuwingen
5. *Persoon die verantwoordelijk is voor het in het verkeer brengen*
- 5.1. Naam

- 5.2. Adres
- 5.3. Registratienummer
- 6. *Fabrikant*
- 6.1. Naam
- 6.2. Adres
- 6.3. Aan het bedrijf of de tussenpersoon toegekend erkennings- of registratienummer
- 7. *Datum*

7. **Sectie VII — Verlenging van de vergunning voor toevoegingsmiddelen die met een persoonsgebonden vergunning in het verkeer worden gebracht**

1. *Algemeen*

Er dient een bijgewerkt dossier en een bijgewerkte monografie te worden opgesteld overeenkomstig de meest recente richtsnoeren, alsmede een lijst met alle variaties van elk type sinds de verlening van de vergunning voor het in het verkeer brengen of de laatste verlenging daarvan.

Bevestigd moet worden dat de monografie en het veiligheidsdossier zijn aangepast en alle nieuwe informatie bevatten die voor het toevoegingsmiddel relevant is of nu als gevolg van de wijziging van deze richtsnoeren vereist is.

Ook moet informatie worden verstrekt over elders in de wereld verleende vergunningen en over de omzet.

2. *Identiteit van de werkzame stof en van het toevoegingsmiddel*

Er moet worden aangetoond dat de samenstelling, zuiverheid en activiteit van het toevoegingsmiddel niet zijn gewijzigd of veranderd ten opzichte van het toevoegingsmiddel waarvoor een vergunning is verleend. Veranderingen in het fabricageprocédé moeten worden vermeld.

3. *Werkzaamheid*

Aangetoond moet worden dat het toevoegingsmiddel ten tijde van de aanvraag om verlenging van de vergunning nog steeds de aangegeven werkzaamheid heeft in de in de Europese Unie heersende condities voor de dierlijke productie. Dit dient tevens een verslag te bevatten van de algemene ervaring met het gebruik van het toevoegingsmiddel en het prestatieonderzoek.

4. *Microbiologie*

Er dient speciale aandacht te worden besteed aan het eventuele ontstaan van resistentie voor antimicrobiële stoffen tijdens langdurig gebruik onder praktijkomstandigheden. De onderzoeken moeten worden uitgevoerd onder praktijkomstandigheden op landbouwbedrijven waar het toevoegingsmiddel al zo lang mogelijk als routine wordt gebruikt. Als testorganismen dient een selectie van veel voorkomende darmbacteriën genomen te worden, die relevante endogene en exogene grampositieve en gramnegatieve organismen omvat.

Ingeval uit de onderzoeken een verandering in het resistentiepatroon ten opzichte van de oorspronkelijke gegevens blijkt, moeten de resistente bacteriën worden onderzocht op kruisresistentie tegen relevante antibiotica die voor de behandeling van infectieziekten bij mens en dier worden gebruikt. Het belangrijkste hierbij zijn antibiotica die tot dezelfde groep als het toevoegingsmiddel behoren, maar ook andere groepen antibiotica dienen in het onderzoek te worden opgenomen.

De resultaten van toepasselijke surveillanceprogramma's moeten worden vermeld.

5. *Veiligheid*

Aangetoond moet worden dat het toevoegingsmiddel in het licht van de huidige kennis onder de goedgekeurde voorwaarden nog steeds veilig is voor de doelsoort, de consument, de gebruikers en het milieu. Er dient een veiligheidsupdate te worden verstrekt voor de periode sinds de vergunning voor het in het verkeer brengen of de laatste verlenging daarvan werd verleend, met informatie over de volgende punten:

- rapportage over nadelige effecten met inbegrip van ongelukken (voordien onbekende effecten, ernstige effecten van ongeacht welke aard, verhoogde incidentie van bekende effecten) op de doeldieren, de gebruikers en het milieu. De rapportage over nadelige effecten moet de aard van het effect, het aantal getroffen personen/organismen, de afloop, de gebruikscondities en een beoordeling van het oorzakelijk verband omvatten;
- rapportage van voordien onbekende interacties en kruisbesmettingen;
- waar van toepassing gegevens over de controle op residuen;
- alle overige informatie betreffende de veiligheid van het toevoegingsmiddel.

Indien over een of meer van deze factoren geen nadere informatie wordt verstrekt, moet dit duidelijk worden gemotiveerd.

8. **Sectie VIII — Nieuwe aanvrager die gebruikmaakt van de eerste vergunning voor een toevoegingsmiddel dat met een persoonsgebonden vergunning in het verkeer wordt gebracht**

Aangezien gebruik kan worden gemaakt van de evaluatie van de gegevens die voor de eerste vergunning zijn verstrekt, hoeft een dossier met het oog op een aanvraag overeenkomstig artikel 9.C, lid 3, slechts aan de onderstaande eisen te voldoen.

Een toevoegingsmiddel kan voor dit doel als identiek worden beschouwd als de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en de zuiverheid van de werkzame en niet-werkzame bestanddelen in wezen gelijk zijn, de bereiding hetzelfde is en de gebruiksvoorschriften identiek zijn.

Voor dergelijke producten hoeven de farmacologische en toxicologische onderzoeken en het onderzoek naar de werkzaamheid doorgaans niet te worden herhaald en kan een verkorte aanvraag worden ingediend. Hierbij moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt.

- Er moeten een volledige sectie II en een monografie worden ingediend.
- Er moeten gegevens worden verstrekt waaruit blijkt dat de specificaties van de fysische en chemische eigenschappen van het toevoegingsmiddel in grote lijnen gelijk zijn aan die van het toegelaten product.
- Bevestigd moet worden dat de nieuwe wetenschappelijke kennis in de beschikbare literatuur over het toevoegingsmiddel sinds de vergunning voor het in het verkeer brengen van het oorspronkelijke toevoegingsmiddel is verleend, geen aanleiding geven tot veranderingen in de oorspronkelijke beoordeling van de werkzaamheid.
- Er dient speciale aandacht te worden besteed aan het eventuele ontstaan van resistentie voor antimicrobiële stoffen tijdens langdurig gebruik van de werkzame stof onder praktijkomstandigheden. De onderzoeken moeten worden uitgevoerd onder praktijkomstandigheden op landbouwbedrijven waar de werkzame stof al zo lang mogelijk als routine wordt gebruikt. Als testorganismen dient een selectie van veel voorkomende darmbacteriën genomen te worden, die relevante endogene en exogene grampositieve en gramnegatieve organismen omvat.
- Ingeval uit de onderzoeken een verandering in het resistentiepatroon ten opzichte van de oorspronkelijke gegevens blijkt, moeten de resistente bacteriën worden onderzocht op kruisresistentie tegen relevante antibiotica die voor de behandeling van infectieziekten bij mens en dier worden gebruikt. Het belangrijkste hierbij zijn antibiotica die tot dezelfde groep als het toevoegingsmiddel behoren, maar ook andere groepen antibiotica dienen in het onderzoek te worden opgenomen.
- Aangetoond moet worden dat het toevoegingsmiddel in het licht van de huidige wetenschappelijke kennis in de beschikbare literatuur onder de goedgekeurde voorwaarden nog steeds veilig is voor de doelsoort, de consument, de gebruikers en het milieu.
- Vastgesteld moet worden dat de wachttijd in overeenstemming is met de MRL.

DEEL II

MICRO-ORGANISMEN EN ENZYMEN⁽¹⁾

⁽¹⁾ Zie Richtlijn 94/40/EG van de Commissie (PB L 208 van 11.8.1994, blz. 15), gewijzigd bij Richtlijn 95/11/EG.