

Den här texten är endast avsedd som ett dokumentationshjälpmedel och har ingen rättslig verkan. EU-institutionerna tar inget ansvar för innehållet. De autentiska versionerna av motsvarande rättsakter, inklusive ingresserna, publiceras i Europeiska unionens officiella tidning och finns i EUR-Lex. De officiella texterna är direkt tillgängliga via länkarna i det här dokumentet

► **B** **KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 429/2008**
av den 25 april 2008
om tillämpningsföreskrifter för Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003
avseende utformning och presentation av ansökningar samt bedömning och godkännande av
fodertillsatser

(Text av betydelse för EES)
(EUT L 133, 22.5.2008, s. 1)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
► <u>M1</u>	Kommissionens genomförandeförordning (EU) 2020/1773 av den 26 november 2020	L 398	19	27.11.2020

▼B**KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EG) nr 429/2008**

av den 25 april 2008

om tillämpningsföreskrifter för Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003 avseende utformning och presentation av ansökningar samt bedömning och godkännande av fodertillsatser

(Text av betydelse för EES)

*Artikel 1***Definitioner**

I denna förordning gäller följande definitioner:

1. *sällskapsdjur och andra icke livsmedelsproducerande djur*: djur av sådana arter som i normala fall utfodras, föds upp och hålls, men inte konsumeras, av människor, med undantag av hästar.
2. *mindre djurarter*: andra livsmedelsproducerande djur än nötkreatur (mjölkkor och köttdjur, inbegripet kalvar), får (köttdjur), svin, kycklingar (inbegripet värphöns), kalkoner och laxfiskar.

*Artikel 2***Ansökan**

1. En ansökan om godkännande av en fodertillsats ska enligt artikel 7 i förordning (EG) nr 1831/2003 lämnas in på den blankett som anges i bilaga I.

Till ansökan ska bifogas dokumentation enligt artikel 3 (nedan kallad *dokumentationen*) innehållande de uppgifter och handlingar som avses i artikel 7.3 i förordning (EG) nr 1831/2003.

▼M1

2. Före antagandet av de standardiserade dataformaten enligt artikel 39f i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 ⁽¹⁾ ska ansökan och dokumentationen lämnas in i elektroniskt format genom det elektroniska inlämningssystem som tillhandahålls av kommissionen, vilket gör det möjligt att ladda ned, skriva ut och söka efter dokument. Efter antagandet av de standardiserade dataformaten enligt artikel 39f i förordning (EG) nr 178/2002 ska ansökan och dokumentationen lämnas in genom det elektroniska inlämningssystem som tillhandahålls av kommissionen i enlighet med de standardiserade dataformaten.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 av den 28 januari 2002 om allmänna principer och krav för livsmedelslagstiftning, om inrättande av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och om förfaranden i frågor som gäller livsmedelssäkerhet (EGT L 31, 1.2.2002, s. 1).

▼B*Artikel 3***Dokumentation**

1. Genom dokumentationen ska sökanden på ett lämpligt och tillfredsställande sätt styrka att fodertillsatsen uppfyller villkoren för godkännande i artikel 5 i förordning (EG) nr 1831/2003.
2. De allmänna kraven på utformningen och presentationen av dokumentationen anges i bilaga II.

De särskilda krav som ställs på dokumentationen i det aktuella ärendet anges i bilaga III.

Minimilängden för långsiktiga studier anges i bilaga IV.
3. Genom undantag från punkt 2 får sökanden lämna in dokumentation som inte uppfyller kraven i punkt 2, förutsatt att sökanden för varje del som inte uppfyller kraven anger skälen därtill.

*Artikel 4***Övergångsbestämmelser**

1. För ansökningar om godkännande som lämnas in före dagen för denna förordnings ikraftträdande ska bilagan till direktiv 87/153/EEG fortsätta att gälla.
2. För ansökningar om godkännande som lämnas in före den 11 juni 2009 får sökanden välja fortsatt tillämpning av avsnitten III och IV i delarna I och II i bilagan till direktiv 87/153/EEG i stället för punkterna 1.3, 1.4, 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 3.3, 3.4, 4.1.3, 4.1.4, 4.2.3, 4.2.4, 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 7.4, 8.3 och 8.4 i bilaga III och i stället för bestämmelserna i kolumnen ”Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier” i tabellerna i bilaga IV.

*Artikel 5***Ikraftträdande**

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.



BILAGA I

ANSÖKNINGSBLANKETT SOM AVSES I ARTIKEL 2.1 OCH ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

1. ANSÖKNINGSBLANKETT

EUROPEISKA KOMMISSIONEN
GENERALDIREKTORATET FÖR HÄLSA OCH
KONSUMENTSKYDD

(Adress)

Datum:

Angående: Ansökan om godkännande av en fodertillsats i enlighet med förordning (EG) nr 1831/2003.

- Godkännande av en fodertillsats eller en ny användning av en fodertillsats (artikel 4.1 i förordning (EG) nr 1831/2003)
- Godkännande av en befintlig produkt (artikel 10.2 eller 10.7 i förordning (EG) nr 1831/2003)
- Ändring av ett befintligt godkännande (artikel 13.3 i förordning (EG) nr 1831/2003)
- Förlängning av ett godkännande av en fodertillsats (artikel 14 i förordning (EG) nr 1831/2003)
- Brädslande godkännande (artikel 15 i förordning (EG) nr 1831/2003)

(Ange tydligt genom att sätta ett kryss i en av rutorna)

Sökanden och/eller dennes företrädare i gemenskapen (artikel 4.3 i förordning (EG) nr 1831/2003) lämnar in denna ansökan enligt villkoren i artikel 7.3 a i förordning (EG) nr 1831/2003 (namn, adress)

.....

.....

för att få följande produkt godkänd som fodertillsats:

1.1 Identifiering och karakterisering av tillsatsen

Tillsatsens namn (karakterisering av de verksamma ämnen eller medel som anges i punkterna 2.2.1.1 och 2.2.1.2 i bilaga II):

.....

.....

Handelsbeteckning (i tillämpliga fall för godkännanden som utfärdats till en bestämd innehavare):

.....

.....

▼B

Kategorier och funktionella grupper som tillsatserna tillhör ⁽¹⁾ (förteckning):

.....

Djurart som tillsatsen är avsedd för (mållart):

.....

Namnet på innehavaren av godkännandet (artikel 9.6 i förordning (EG) nr 1831/2003):

.....

Denna tillsats är redan godkänd i foderlagstiftningen genom direktiv .../.../(E)EG eller förordning (EG) nr .../... enligt nummer ... i följande tillsatskategori:

.....

Denna tillsats är redan godkänd i livsmedelslagstiftningen genom direktiv .../.../(E)EG eller förordning (EG) nr .../... enligt nummer ... som:

.....

Tillsatsens användningsområde:

.....

Ange följande information om produkten består av, innehåller eller är framställd av en genetiskt modifierad organism:

Unik identitetsbeteckning (kommissionens förordning (EG) nr 65/2004 ⁽²⁾) (i tillämpliga fall):

.....

Antingen uppgifter om ett godkännande som beviljats i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1829/2003 ⁽³⁾:

.....

eller uppgifter om en pågående ansökan om godkännande enligt förordning (EG) nr 1829/2003:

.....

⁽¹⁾ För den funktionella gruppen "andra zootekniska tillsatser" inom kategorin zootekniska tillsatser ska det vara nödvändigt att tydligt ange tillsatsens eftersträvade funktion.

⁽²⁾ EUT L 10, 16.1.2004, s. 5.

⁽³⁾ EUT L 268, 18.10.2003, s. 1. Förordningen senast ändrad genom förordning (EG) nr 298/2008 (EUT L 97, 9.4.2008, s. 64).

▼ B**1.2 Användningsvillkor****1.2.1 Användning i helfoder**

Djurart eller djurkategori:

.....

.....

Högsta ålder eller vikt:

.....

.....

Lägsta dos (i tillämpliga fall) i mg, aktivitetsenheter⁽⁴⁾, kolonibildande enheter (CFU) eller ml/kg helfoder med en vattenhalt på 12 procent:

.....

.....

Högsta dos (i tillämpliga fall) i mg, aktivitetsenheter, kolonibildande enheter (CFU) eller ml/kg helfoder med en vattenhalt på 12 procent:

.....

.....

För flytande foder får lägsta och högsta doser anges per liter.

1.2.2 Användning i vatten

Lägsta dos (i tillämpliga fall) i mg, aktivitetsenheter, kolonibildande enheter (CFU) eller ml/l vatten:

.....

.....

Högsta dos (i tillämpliga fall) i mg, aktivitetsenheter, kolonibildande enheter (CFU) eller ml/l vatten:

.....

.....

1.2.3 Särskilda användningsvillkor (i tillämpliga fall)

Djurart eller djurkategori:

.....

.....

Högsta ålder:

.....

.....

⁽⁴⁾ Sökanden ska lämna in en definition av ”enhet”.

▼ B

Lägsta dos (i tillämpliga fall) i mg, aktivitetsenheter eller kolonibildande enheter (CFU)/kg kompletteringsfoder med en vattenhalt på 12 procent:

.....
.....

Högsta dos (i tillämpliga fall) i mg, aktivitetsenheter eller kolonibildande enheter (CFU)/kg kompletteringsfoder med en vattenhalt på 12 procent:

.....
.....

För flytande foder får lägsta och högsta doser anges per liter.

Eventuella villkor eller restriktioner för användning:

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

Eventuella särskilda bruksanvisningar:

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

Eventuella gränsvärden för resthalter (MRL):

Djurart eller djurkategori:

.....
.....

Restmarkör:

.....
.....

Vävnad eller produkter från den djurart som tillsatsen är avsedd för:

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

Gränsvärden i vävnad eller produkter ($\mu\text{g}/\text{kg}$):

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

▼ B

Karenstid:

.....

1.3 Referensprover

Eventuellt provnummer från gemenskapens referenslaboratorium:

.....

Partinummer/partikod:

.....

Tillverkningsdatum:

.....

Utgångsdatum:

.....

Koncentration:

.....

Vikt:

.....

Fysisk beskrivning:

.....

Beskrivning av behållare:

.....

Lagringskrav:

.....

1.4 Begärd ändring (i tillämpliga fall)

.....

.....

.....

.....

En kopia av denna ansökan har skickats direkt till myndigheten tillsammans med dokumentationen och till gemenskapens referenslaboratorium tillsammans med referensproven.

Underskrift.....

▼ M1**1.5 Bilagor**

- Hela dokumentationen
- Sammanfattning av dokumentationen enligt artikel 7.3 h i förordning (EG) nr 1831/2003
- Vetenskaplig sammanfattning av dokumentationen

▼ M1

- All information om anmälan av studierna enligt artikel 32b i förordning (EG) nr 178/2002
- Sekretessbegäran enligt artikel 18 i förordning (EG) nr 1831/2003
- Kopia av sökandens administrativa uppgifter
- Tre prover av fodertillsatsen till gemenskapens referenslaboratorium enligt artikel 7.3 f i förordning (EG) nr 1831/2003
- Till gemenskapens referenslaboratorium: säkerhetsdatablad
- Till gemenskapens referenslaboratorium: identifierings- och analysintyg, och
- bekräftelse på att avgiften till gemenskapens referenslaboratorium har betalats (artikel 4 i kommissionens förordning (EG) nr 378/2005)⁽⁵⁾.

▼ B

Fyll i tillämpliga delar av blanketten och radera övriga delar. Ansökningsblanketten ska skickas i original (tillsammans med övriga begärda bilagor) direkt till Europeiska kommissionen.

2. SÖKANDENS ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Kontaktuppgifter för inlämning av en ansökan om godkännande av en fodertillsats enligt förordning (EG) nr 1831/2003

1. Sökande företag eller person
 - a) Sökandens eller företagets namn
 - b) Adress (gata, nummer, postnummer, postadress, land)
 - c) Telefon
 - d) Fax
 - e) Ev. E-postadress
2. Kontaktperson (för all korrespondens med kommissionen, myndigheten eller gemenskapens referenslaboratorium)
 - a) Kontaktpersonens namn
 - b) Befattning
 - c) Adress (gata, nummer, postnummer, postadress och land)
 - d) Telefon
 - e) Fax
 - f) Ev. E-postadress

⁽⁵⁾ Kommissionens förordning (EG) nr 378/2005 av den 4 mars 2005 om tillämpningsföreskrifter för Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003 avseende skyldigheter och arbetsuppgifter för gemenskapens referenslaboratorium i samband med ansökningar om godkännande av fodertillsatser (EUT L 59, 5.3.2005, s. 8).

*BILAGA II***ALLMÄNNA KRAV PÅ DOKUMENTATIONEN ENLIGT ARTIKEL 3****ALLMÄNT**

I denna bilaga anges kraven för upprättande av den förteckning över och den beskrivning av de studier samt den information om ämnen, mikroorganismer och preparat som ska lämnas in tillsammans med dokumentationen enligt artikel 7 i förordning (EG) nr 1831/2003 när det gäller följande:

- Godkännande av en ny fodertillsats.
- Godkännande av en ny användning av en fodertillsats.
- Ändring av ett befintligt godkännande av en fodertillsats.
- Förlängning av ett godkännande av en fodertillsats.

Dokumentationen ska kunna ligga till grund för en bedömning av tillsatserna mot bakgrund av befintliga rön och en kontroll av att dessa tillsatser är förenliga med de grundläggande principerna för godkännande som anges i artikel 5 i förordning (EG) nr 1831/2003.

Vilka studier som ska lämnas in och omfattningen av dessa beror på tillsatsens beskaffenhet, kategori och funktionell grupp, typen av godkännande (utfärdat respektive inte utfärdat till en bestämd innehavare), ämnet i fråga, de djur som tillsatsen är avsedd för och användningsvillkoren. Sökanden ska utgå från denna bilaga och bilaga III för att bedöma vilka studier och vilken information som ska lämnas in tillsammans med ansökan.

Om någon av uppgifterna i dokumentationen saknas eller inte uppfyller kraven i denna bilaga, bilaga III eller bilaga IV ska sökanden tydligt ange skälen för detta.

Dokumentationen ska innehålla utförliga rapporter om alla studier som genomförts och utformas enligt det identifieringssystem som föreslås i denna bilaga. Dokumentationen ska innehålla referenser till och kopior av samtliga publicerade vetenskapliga data som omnämns och kopior av alla andra relevanta utlåtanden som har avgetts av erkända vetenskapliga organ. Om dessa studier redan har utvärderats av ett europeiskt vetenskapligt organ i enlighet med gällande gemenskapslagstiftning är det tillräckligt att hänvisa till resultatet av utvärderingen. Uppgifter från tidigare genomförda och publicerade studier eller från en sakkunnigbedömning ska tydligt avse den tillsats som ansökan om godkännande gäller.

Studierna, inbegripet dem som redan har genomförts och publicerats eller kommer från en sakkunnigbedömning, ska genomföras och dokumenteras enligt lämpliga kvalitetsstandarder (t.ex. god laboratoriesed) i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG av den 11 februari 2004 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen⁽¹⁾ eller Internationella standardiseringsorganisationen (ISO).

Om *in vivo*- eller *in vitro*-studier genomförs utanför gemenskapen ska sökanden påvisa att inrättningarna i fråga uppfyller Organisationen för ekonomiskt samarbete och utvecklings (OECD) principer om god laboratoriesed eller ISO-standarder.

⁽¹⁾ EUT L 50, 20.2.2004, s. 44.

▼B

Bestämningen av de fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaperna ska göras enligt de metoder som fastlagts i rådets direktiv 67/548/EEG av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen ⁽²⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2004/73/EG ⁽³⁾, eller enligt aktualiserade metoder som erkänts av internationella vetenskapliga organ. Användningen av andra metoder måste motiveras.

Användningen av *in vitro*-metoder eller metoder som förbättrar eller ersätter vanliga tester med försöksdjur eller minskar antalet djur som används i dessa försök ska uppmuntras. Sådana metoder ska hålla samma kvalitet och vara lika säkra som den metod de är avsedda att ersätta.

Beskrivningen av analysmetoderna för foder och vatten ska göras enligt god laboratoriesed enligt direktiv 2004/10/EG och/eller EN ISO/IEC 17025. Dessa metoder ska uppfylla kraven i artikel 11 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 882/2004 av den 29 april 2004 om offentlig kontroll för att säkerställa kontrollen av efterlevnaden av foder- och livsmedelslagstiftningen samt bestämmelserna om djurhälsa och djurskydd ⁽⁴⁾.

▼M1

All dokumentation ska innehålla en sammanfattning och en vetenskaplig sammanfattning för att göra det möjligt att identifiera och karakterisera tillsatsen i fråga.

▼B

All dokumentation ska innehålla ett förslag till plan för övervakning efter försäljning i de fall som anges i artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003 och ett förslag till märkning enligt artikel 7.3 e i förordning (EG) nr 1831/2003.

Säkerhetsbedömning

Den utförs mot bakgrund av studier som är avsedda att påvisa att användningen av tillsatsen är säker för

- a) den djurart som tillsatsen är avsedd för vid den högsta föreslagna halten i fodret eller vattnet och vid en flera gånger högre halt för att skapa en säkerhetsmarginal,
- b) konsumenter som intar livsmedelsprodukter som härrör från djur som har fått tillsatsen, rester av tillsatsen eller dess metaboliter; i så fall garanteras säkerheten genom att gränsvärden för resthalter och karenstider fastställs med utgångspunkt i ett acceptabelt dagligt intag (ADI) eller en övre gräns för intag (UL),
- c) de personer som sannolikt kommer att exponeras för tillsatsen genom inandning eller slemhinne-, ögon- eller hudkontakt vid hantering eller tillsättning av tillsatsen i förblandningar, helfoder eller vatten eller genom användning av foder eller vatten som innehåller den aktuella tillsatsen,
- d) djur och människor i fråga om selektion och spridning av antibiotikaresistenta gener,
- e) miljön till följd av tillsatsen i sig eller produkter som härrör från tillsatsen, antingen direkt och/eller utsöndrade av djur.

⁽²⁾ EGT L 196, 16.8.1967, s. 1. Direktivet senast ändrat genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/121/EG (EUT L 396, 30.12.2006, s. 850. Rättat i EUT L 136, 29.5.2007, s. 281).

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

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

▼ B

Om en tillsats har flera beståndsdelar får dessa bedömas var och en för sig med avseende på konsumentsäkerhet och hänsyn sedan tas till den kumulativa effekten (om det går att visa att beståndsdelarna inte påverkar varandra). I annat fall ska tillsatsen bedömas i sin helhet.

Effektivitetsbedömning

Den utförs mot bakgrund av studier som är avsedda att visa att en tillsats är effektiv för de användningsområden som tillsatsen är avsedd för enligt artikel 6.1 i och bilaga I till förordning (EG) nr 1831/2003.

1. AVSNITT I: SAMMANFATTNING AV DOKUMENTATIONEN**▼ M1****1.1 Sammanfattning enligt artikel 7.3 h i förordning (EG) nr 1831/2003.****▼ B**

Sökanden ska lämna in en sammanfattning över den aktuella tillsatsens viktigaste egenskaper. Sammanfattningen ska inte innehålla någon sekretessbelagd information och ska utformas på följande sätt:

1.1.1 *Innehåll*

- a) Sökandens namn.
- b) Identifiering av tillsatsen.
- c) Produktions- och analysmetod.

▼ M1

- d) Studier av tillsatsens effektivitet och säkerhet, tillsammans med all information om anmälan av studierna i enlighet med artikel 32b i förordning (EG) nr 178/2002.

▼ B

- e) Föreslagna användningsvillkor.
- f) Förslag till plan för övervakning efter försäljning.

1.1.2. *Beskrivning*

- a) Sökandens namn och adress

Denna information ska alltid lämnas, oavsett vilken typ av godkännande (utfärdat eller inte utfärdat för en bestämd innehavare) av fodertillsats som avses. Om dokumentationen lämnas in av en grupp sökande ska samtliga sökandes namn anges.

- b) Identifiering av tillsatsen

Identifieringen av tillsatsen ska innehålla en sammanfattning av den information som krävs enligt bilaga II eller III beroende på vilken typ av godkännande av fodertillsats som avses. Sammanfattningen ska särskilt innehålla uppgifter om tillsatsens namn, förslag till klassificering i kategori och funktionell grupp, vilka djurarter eller djurkategorier som tillsatsen är avsedd för och dosering.

- c) Produktions- och analysmetod

Produktionsprocessen ska beskrivas.

▼B

Den allmänna utformningen av de analysmetoder som, enligt denna bilaga och bilaga III, ska användas vid offentliga kontroller av tillsatsen som sådan, i förblandningar och i foder ska beskrivas. Mot bakgrund av den information som lämnas in enligt denna bilaga och bilaga III ska beskrivningen i tillämpliga fall även omfatta utformningen av den eller de analysmetoder som ska användas vid offentliga kontroller av tillsatserna eller deras metaboliter i livsmedel av animaliskt ursprung.

d) Studier av tillsatsens säkerhet och effektivitet

Den slutsats som kan dras om tillsatsens säkerhet och effektivitet utifrån de genomförda studierna ska anges. Sökanden får bifoga resultaten från studierna i tabellform som underlag för slutsatsen. Sammanfattningen ska endast omfatta de studier som krävs enligt bilaga III.

e) Föreslagna användningsvillkor

Sökanden ska lämna ett förslag till användningsvillkor. Sökanden ska särskilt ange den halt som används i vatten eller foder samt utförliga användningsvillkor i kompletteringsfoder. Sökanden ska även lämna information om den tillämpar andra metoder för administrering eller utblandning av tillsatsen i foder eller vatten. Sökanden ska beskriva eventuella särskilda användningsvillkor (t.ex. inkompatibilitet), särskilda märkningskrav och vilka djurarter som tillsatsen är avsedd för.

f) Förslag till plan för övervakning efter försäljning

Denna del gäller endast för tillsatser som enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003 inte tillhör de kategorier som anges i artikel 6.1 a eller b i samma förordning och för tillsatser som omfattas av gemenskapslagstiftning om saluföring av produkter som innehåller, består av eller är framställda av genetiskt modifierade organismer.

1.2 **Vetenskaplig sammanfattning av dokumentationen**

Sökanden ska lämna in en vetenskaplig sammanfattning som innehåller uppgifter om varje del av de handlingar som lämnats in som underlag för ansökan i enlighet med denna bilaga och bilaga III. Sammanfattningen ska omfatta sökandens slutsatser.

Sammanfattningen ska följa uppställningen i denna bilaga och omfatta alla olika delar med hänvisning till relevanta sidor i dokumentationen.

1.3 **Förteckning över handlingar och andra uppgifter**

Den sökande ska ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa. En utförlig innehållsförteckning med hänvisningar till bilagor och sidor ska bifogas.

1.4 **En förteckning över de delar av dokumentationen som sökanden i förekommande fall önskar sekretessbelägga**

Förteckningen ska innehålla hänvisningar till relevanta bilagor och sidor i dokumentationen.

▼ B**2. AVSNITT II: TILLSATSENS IDENTITET, KARAKTERISERING, OCH ANVÄNDNINGSVILLKOR – ANALYSMETODER**

Det är nödvändigt att göra en fullständig identifiering och karakterisering av tillsatsen.

2.1 Tillsatsens identitet**2.1.1 Tillsatsens namn**

I tillämpliga fall ska det läggas fram ett förslag till handelsbeteckning för tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare.

2.1.2 Förslag till klassificering

Sökanden ska lämna förslag till klassificering av en tillsats i en eller flera kategorier och funktionella grupper i enlighet med tillsatsens huvudsakliga funktion enligt artikel 6 i och bilaga I till förordning (EG) nr 1831/2003.

Uppgifter från andra kända användningsområden för samma verksamma ämnen eller medel (t.ex. i livsmedel, humanmedicin eller veterinärmedicin, jordbruk och industri) ska lämnas in. Alla andra godkännanden av det verksamma ämnet för användning som till exempel foder- eller livsmedelstillsats eller veterinärmedicinskt läkemedel ska anges.

2.1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (verksamt ämne/medel, övriga beståndsdelar, orenheter, variation mellan tillverkningspartier)

En förteckning ska upprättas över hur stor viktandel av slutprodukten som tillsatsens verksamma ämnen/medel och övriga beståndsdelar utgör. Den kvalitativa och kvantitativa variationen av de verksamma ämnena/medlen mellan tillverkningspartier ska fastställas.

För mikroorganismer ska antalet livskraftiga celler eller sporer fastställas, uttryckt i kolonibildande enheter (CFU) per gram.

För enzymer ska varje redovisad (huvudsaklig) aktivitet och antalet enheter för varje aktivitet i slutprodukten anges. Relevant sidoaktivitet ska också anges. Aktivitetsenheter ska anges, företrädesvis uttryckt i μmol av de produkter som frigörs från substratet per minut, samt pH-värde och temperatur.

Om tillsatsens verksamma beståndsdel är en blandning av verksamma ämnen eller medel som klart och tydligt kan definieras (kvalitets- och kvantitetsmässigt) var och en för sig ska dessa verksamma ämnen/medel anges var för sig med hänvisning till hur stor andel de utgör av blandningen.

Andra blandningar vars beståndsdelar inte kan beskrivas med en enda kemisk formel och/eller där alla beståndsdelar inte kan identifieras ska karakteriseras genom de beståndsdelar som bidrar till deras aktivitet och/eller typiska större beståndsdelar.

Utan att det påverkar en eventuell begäran från myndigheten om ytterligare information enligt artikel 8.2 i förordning (EG) nr 1831/2003 får sökanden utelämna beskrivningen av andra beståndsdelar som inte utgör någon säkerhetsrisk, såvida det inte rör sig om verksamma ämnen eller medel för tillsatser som faller utanför kategorierna zootekniska tillsatser, koccidiostatika och histomonostatika eller utanför tillämpningsområdet för förordning (EG) nr 1829/2003. Alla studier som ingår i dokumentationen måste i alla händelser baseras på den faktiska tillsats som ansökan gäller och får omfatta information om andra preparat som skulle kunna framställas. Interna identitetsbeteckningar i handlingar från tredje part kan tillåtas och en förteckning över dessa och en bekräftelse på att de avser de formuleringar som ansökan gäller måste lämnas.

▼B2.1.4 *Föroreningsgrad*

Sökanden ska identifiera och kvantifiera sådana kemiska och mikrobiologiska föroreningar och ämnen med toxiska eller andra icke önskvärda egenskaper som inte avsiktligt tillförts eller bidrar till tillsatsens aktivitet. För fermenteringsprodukter ska sökanden även bekräfta att tillsatsen inte innehåller några produktionsorganismer. Det protokoll som används vid rutinkontroller av huruvida tillverkningspartierna innehåller främmande ämnen och föroreningar ska beskrivas.

Alla uppgifter som lämnas in ska stödja förslaget till specifikation av tillsatsen.

Nedan anges de särskilda krav som ställs vid olika produktionsprocesser, i enlighet med gällande gemenskapslagstiftning.

2.1.4.1 Tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare

För tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska sökanden lämna relevant information om producentens produktionsprocess, baserad på gällande standarder som gäller för andra relaterade ändamål. Specifikationer från FAO/WHO:s gemensamma expertkommitté för livsmedeltillsatser (JECFA) eller Europeiska gemenskapens godkännanden av fodertillsatser får användas.

2.1.4.2 Tillsatser där godkännandet inte utfärdats till någon bestämd innehavare

För tillsatser där godkännandet inte utfärdats till någon bestämd innehavare är det tillåtet att tillämpa gällande standarder som gäller för andra relaterade ändamål eller som omfattar specifikationer för livsmedelstillsatser som godkänts i Europeiska gemenskapen eller utfärdats av JECFA. Om sådana standarder saknas, eller om det är relevant för produktionsprocessen, ska åtminstone följande uppgifter anges och deras koncentrationer fastställas:

- För mikroorganismer: mikrobiologisk förorening, mykotoxiner och tungmetaller.
- För fermenteringsprodukter (som inte innehåller mikroorganismer som verksamma ämnen) gäller samma krav som för mikroorganismer (se ovan). Det ska även anges i vilken utsträckning slutprodukten innehåller använt odlingsmedium.
- För ämnen av vegetabiliskt ursprung: mikrobiologiska och botaniska föroreningar (t.ex. ricin, ogräsfrö, särskilt mjöldryga), mykotoxiner, föroreningar av bekämpningsmedel, gränsvärden för lösningsmedel och i tillämpliga fall ämnen som utgör en toxikologisk risk och som man vet förekommer i ursprungsväxten.
- För ämnen av animaliskt ursprung: mikrobiologiska föroreningar, tungmetaller och ev. gränsvärden för lösningsmedel.
- För mineralämnen: tungmetaller, dioxiner och polyklorerade bifenyl (PCB).

▼ B

— För produkter som framställts genom kemisk syntes och kemiska processer: alla kemikalier som används i den syntetiska framställningen och de mellanprodukter som finns kvar i slutprodukten liksom koncentrationen av dessa anges.

Urvalet av de mykotoxiner som ska analyseras sker i tillämpliga fall utifrån deras olika ursprung.

2.1.5 *Fysikaliskt tillstånd för varje produktform*

För preparat i fast form ska uppgifter om partikelstorleksdistribution, partikelform, densitet, bulkdensitet, dammrisk och användningen av metoder som påverkar de fysiska egenskaperna anges. För flytande preparat ska uppgifter om viskositet och ytspänning anges. Om tillsatsen är avsedd att användas i vatten ska lösligheten eller dispersionsgraden påvisas.

2.2 **Karakterisering av verksamma ämnen/medel**

2.2.1 *Beskrivning*

En kvalitativ beskrivning av det verksamma ämnet eller medlet ska anges. Beskrivningen ska omfatta ämnets eller medlets föroreningsgrad, ursprung och ev. andra relevanta egenskaper.

2.2.1.1 Kemiska ämnen

Kemiskt väldefinierade ämnen ska betecknas med generiskt namn, kemiskt namn enligt IUPAC-nomenklaturen (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), andra internationella generiska namn och förkortningar och/eller CAS-nummer (*Chemical Abstracts Service*). Strukturformeln, molekylformeln och molekylvikten ska anges.

För kemiskt definierade föreningar som används som aromämnen ska det nummer som betecknar den kemiska gruppen i databasen Flavis anges. För växtextrakt ska de fytokemiska markörerna anges.

Andra blandningar vars beståndsdelar inte kan beskrivas med en enda kemisk formel och/eller där alla beståndsdelar inte kan identifieras ska karakteriseras genom de beståndsdelar som bidrar till deras aktivitet och/eller typiska större beståndsdelar. Ett markörämne ska fastställas för att göra det möjligt att bedöma stabiliteten och öka spårbarheten.

För varje redovisad aktivitet för enzymer och enzympreparat ska det nummer och systematiska namn som Internationella biokemiförbundet (IUB) föreslagit i den senaste versionen av enzymnomenklaturen anges. För aktivitet som ännu inte ingår i enzymnomenklaturen ska ett systematiskt namn som är förenligt med IUB:s nomenklaturregler användas. Trivialnamn tillåts under förutsättning att de är otvetydiga, används genomgående i hela dokumentationen och att de första gången de nämns utan tvekan kan härledas till det systematiska namnet och IUB-numret. Varje enzymaktivitets biologiska ursprung ska anges.

För de kemiska ämnen som framställs genom fermentering ska även det mikrobiella ursprunget anges (se 2.2.1.2 Mikroorganismer).

2.2.1.2 Mikroorganismer

Ursprunget ska alltid anges för alla mikroorganismer, oavsett om de används som produkt eller som stammar.

▼B

För mikroorganismer som används som produkt eller som stammar ska tidigare ändringar anges. För varje mikroorganism ska namn och taxonomisk klassificering anges enligt den senaste offentliggjorda informationen i internationella nomenklaturkoder. Mikrobiella stammar ska deponeras i en internationellt erkänd kultursamling (helst i Europeiska unionen) under tillsatsens godkända livstid. Ett intyg på att stammen deponeras i samlingen, och som anger stammens deponeringsnummer, ska tillhandahållas. Dessutom ska alla morfologiska, fysiologiska och molekylära egenskaper som behövs för att fastställa stammens unika identifiering och metoderna för att fastställa stammens genetiska stabilitet anges. För genetiskt modifierade organismer ska den genetiska modifieringen beskrivas. Beskrivningen ska omfatta den unika identitetsbeteckning för varje genetiskt modifierad organism som avses i kommissionens förordning (EG) nr 65/2004 av den 14 januari 2004 om inrättande av ett system för skapande och tilldelning av unika identitetsbeteckningar för genetiskt modifierade organismer.

2.2.2 *Relevanta egenskaper*

2.2.2.1 Kemiska ämnen

De fysikaliska och kemiska egenskaperna ska anges. Dissociationskonstant, pKa-värde, elektrostatiska egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, K_{ow} - och K_d/K_{oc} -värden, masspektrometri och absorptionsgrad, NMR-data, eventuella isomerer och andra relevanta fysiska egenskaper ska anges i tillämpliga fall.

Ämnen som framställts genom fermentering får inte innehålla någon antimikrobiell aktivitet som kan påverka antibiotikaanvändningen hos människor eller djur.

2.2.2.2 Mikroorganismer

— Toxiner och virulensfaktorer

Det ska påvisas att det inte finns några toxiner eller virulensfaktorer eller att dessa inte utgör någon risk. Bakteriestammar som ingår i en taxonomisk grupp som omfattar bakteriestammar som är kända för att kunna producera toxiner eller andra virulensfaktorer ska genomgå lämpliga tester för att fastställa att det inte finns några risker på molekylär och, vid behov, cellulär nivå.

För mikroorganismstammar där det saknas information om säker användning och vars biologi inte är tillräckligt utredd krävs det ett helt paket av toxikologiska studier.

— Framställning av antibiotika och antibiotikaresistens

Mikroorganismer som används som tillsatser eller produktionsstammar ska inte ha någon antibiotisk verkan eller kunna producera antibiotiska ämnen som kan användas som antibiotika till människor och djur.

Mikroorganismstammar som är avsedda att användas som tillsatser ska inte bidra ytterligare till den samling antibiotikaresistenta gener som redan finns i tarmfloran hos djur och i miljön. Följaktligen ska det alltid kontrolleras huruvida bakteriestammar är antibiotikaresistenta vid användning i human- och veterinärmedicin. Om så är fallet ska den genetiska grunden för resistensen och sannolikheten för att den överförs till andra tarmorganismer fastställas.

▼B

Mikroorganismstammar som bär på förvärvad resistens mot antimikrobiella medel ska inte användas som fodertillsatser såvida det inte kan påvisas att resistensen orsakats av kromosommutation och att den inte kan överföras.

2.3 **Produktionsprocess inklusive särskilda processmetoder**

Produktionsprocessen ska beskrivas för att ange de kritiska punkter i processen som kan komma att påverka föroreningsgraden hos de verksamma ämnena/medlen eller hos tillsatsen. Ett säkerhetsdatablad med de kemikalier som används i produktionsprocessen ska lämnas in.

2.3.1 *Verksamma ämnen/medel*

En beskrivning av den produktionsprocess (t.ex. kemisk syntes, fermentering, odling, extraktion ur organiskt material eller destillation) som används under beredningen av tillsatsens verksamma ämnen/medel ska lämnas in, i tillämpliga fall i form av ett flödesschema. Sammansättningen av jäsnings-/odlingsmedium ska anges. Reningsmetoder ska beskrivas utförligt.

För genetiskt modifierade mikroorganismer som används till tillsatser och tas fram under slutna förhållanden ska rådets direktiv 90/219/EG⁽⁵⁾ tillämpas. Dessutom ska fermenteringsprocessen (odlingsmedium, fermenteringsbetingelser och vidarebehandling av fermenteringsprodukter) beskrivas.

2.3.2 Tillsats

En utförlig beskrivning av tillsatsens produktionsprocess ska lämnas in. Den bör omfatta de viktigaste faserna i beredningen av tillsatsen, inbegripet vid vilka skeden de verksamma ämnena/medlen och andra beståndsdelar tillförs, och ytterligare bearbetningsled som påverkar beredningen av tillsatsen, i tillämpliga fall i form av ett flödesschema.

2.4 **Tillsatsens fysikalisk-kemiska och tekniska egenskaper**

2.4.1 *Stabilitet*

Stabiliteten mäts i regel vid en uppföljningsanalys av de verksamma ämnena/medlen eller deras aktivitet/viabilitet. För enzymer kan stabiliteten uttryckas i form av minskad katalytisk aktivitet, för mikroorganismer i form av minskad viabilitet och för aromämnen i form av minskad arom. För andra kemiska blandningar/extrakt får stabiliteten mätas genom att kontrollera koncentrationen av ett eller flera lämpliga markörämnen.

Tillsatsens stabilitet

Stabiliteten för varje formulering av tillsatsen ska studeras vid exponering för olika miljöfaktorer (ljus, temperatur, pH-värde, fukt, syre och förpackningsmaterial). Tillsatsens förväntade hållbarhet såsom den marknadsförs bör beräknas mot bakgrund av minst två exempel på sannolika användningsvillkor (t.ex. 25 °C, 60 procents relativ luftfuktighet och 40 °C, 75 procents relativ luftfuktighet).

⁽⁵⁾ EGT L 117, 8.5.1990, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens beslut 2005/174/EG (EUT L 59, 5.3.2005, s. 20).

▼ B

Stabiliteten hos tillsatser som används i förblandningar och foder

För tillsatser som används i förblandningar och foder, med undantag av aromämnen, ska stabiliteten för varje formulering av tillsatsen studeras vid vanliga produktions- och lagringsförhållanden för förblandningar och foder. Stabilitetsstudier av förblandningar ska pågå under minst ett halvår. Stabiliteten kontrolleras företrädesvis i förblandningar som innehåller spårelement och i annat fall ska tillsatsen förses med informationen ”får inte blandas med spårelement”.

Stabilitetsstudier av foder ska i regel pågå under minst tre månader. I regel ska stabilitetskontroller genomföras av blötfoder och pelleterat foder (inbegripet effekterna av pelletering eller andra typer av behandlingar) till de största djurarter som ansökan gäller.

För tillsatser som är avsedda att användas i vatten ska stabiliteten för varje formulering av tillsatsen studeras i vatten under förhållanden som motsvarar den faktiska användningen.

Vid minskad stabilitet och i tillämpliga fall ska eventuella nedbrytningsprodukter karakteriseras.

Uppgifter ska lämnas om analyser som omfattar minst en iakttagelse i början och en i slutet av lagringsperioden.

I tillämpliga fall ska studierna innehålla detaljerade uppgifter om den kvantitativa och kvalitativa sammansättningen av de förblandningar eller foder som används i försöken.

2.4.2 *Homogenitet*

Det måste påvisas att fodertillsatsen (förutom aromämnen) kan fördelas jämnt i förblandningar, foder eller vatten.

2.4.3 *Andra egenskaper*

Andra egenskaper, såsom dammrisk, elektrostatiska egenskaper eller dispersionsgrad i vätskor, ska anges.

2.4.4 *Fysikalisk-kemisk inkompatibilitet eller interaktion*

Förväntad fysikalisk-kemisk inkompatibilitet eller interaktion med foder, bärare, andra godkända tillsatser eller läkemedel ska påvisas.

2.5 **Tillsatsens användningsvillkor**

2.5.1 *Föreslaget användningssätt i foder*

Djurarter eller djurkategorier och åldersgrupp eller produktionsled ska anges i enlighet med de kategorier som anges i bilaga IV till denna förordning. Eventuella kontraindikationer ska anges. Det ska lämnas förslag till användning i foder eller vatten.

Uppgifter om föreslagen administreringsmetod och halt ska lämnas för förblandningar, foder och dricksvatten. I tillämpliga fall ska dessutom den föreslagna doseringen i helfoder, administreringstiden och karenstiden anges. Det är nödvändigt att motivera förslag till en viss användning av en tillsats i kompletteringsfoder.

▼B2.5.2 *Information om säkerheten för användare/arbetstagare*

2.5.2.1 Kemiska ämnen

Ett säkerhetsdatablad ska lämnas in som utformats i enlighet med kraven i kommissionens direktiv 91/155/EEG av den 5 mars 1991 om införandet och den närmare utformningen av ett särskilt informationssystem avseende farliga preparat (beredningar) i enlighet med artikel 10 i direktiv 88/379/EEG ⁽⁶⁾. Vid behov ska förslag till åtgärder för att förebygga arbetsmiljörisker och skyddsåtgärder under framställning, hantering, användning och bortskaffande lämnas in.

2.5.2.2 Mikroorganismer

En klassificering i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/54/EG av den 18 september 2000 om skydd för arbetstagare mot risker vid exponering för biologiska agens i arbetet (sjunde särdirektivet enligt artikel 16.1 i direktiv 89/391/EEG) ⁽⁷⁾ ska lämnas in. Kunderna ska få information om mikroorganismer som inte klassificeras i grupp 1 i detta direktiv för att kunna vidta lämpliga skyddsåtgärder för sina arbetstagare enligt artikel 3.2 i nämnda direktiv.

2.5.2.3 Märkningskrav

Utan att det påverkar märknings- och förpackningskraven i artikel 16 i förordning (EG) nr 1831/2003 ska sökanden ange alla specifika märkningskrav och, i förekommande fall, särskilda bruksanvisningar (som ska omfatta känd inkompatibilitet och kända kontraindikationer), samt anvisningar för säker användning.

2.6 **Analysmetoder och referensprover**

Sökanden ska lämna in analysmetoder som har utarbetats enligt den standardlayout som rekommenderas av ISO (dvs. ISO 78-2).

I enlighet med förordning (EG) nr 1831/2003 och förordning (EG) nr 378/2005 ska gemenskapens referenslaboratorium utvärdera de analysmetoder som omfattas av detta avsnitt. Gemenskapens referenslaboratorium ska till myndigheten överlämna en utvärderingsrapport om huruvida det är lämpligt att använda dessa metoder vid offentliga kontroller av den fodertillsats som ansökan gäller. Gemenskapens referenslaboratorium ska särskilt utvärdera de metoder som anges i punkterna 2.6.1 och 2.6.2.

Om det i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 av den 26 juni 1990 om inrättandet av ett gemenskapsförfarande för att fastställa gränsvärden för högsta tillåtna restmängder av veterinärmedicinska läkemedel i livsmedel med animaliskt ursprung ⁽⁸⁾ har fastställts ett gränsvärde för det ämne som ansökan gäller ska gemenskapens referenslaboratorium inte genomföra någon utvärdering enligt punkt 2.6.2. Sökanden ska sammanställa uppgifterna enligt punkt 2.6.2 genom att ange samma metod, information och uppgifter (inbegripet relevanta uppdateringar) och lämna dem till Europeiska läkemedelsmyndigheten (Ema) i enlighet med bilaga 5 till förordning (EEG) nr 2377/90 och "Notice to Applicants and Guidelines", volym 8 i "Rules governing medicinal products in the European Union".

Om gemenskapens referenslaboratorium, myndigheten eller kommissionen anser att det är nödvändigt får utvärderingen även omfatta de analysmetoder som beskrivs i 2.6.3.

⁽⁶⁾ EGT L 76, 22.3.1991, s. 35. Direktivet senast ändrat genom direktiv 2001/58/EG (EGT L 212, 7.8.2001, s. 24).

⁽⁷⁾ EGT L 262, 17.10.2000, s. 21.

⁽⁸⁾ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1. Förordningen senast ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 203/2008 (EUT L 60, 5.3.2008, s. 18).

▼B

I enlighet med förordning (EG) nr 378/2005 ska sökanden lämna referensprover direkt till gemenskapens referenslaboratorium före utvärderingen av den tekniska dokumentationen och nya prover före förfallodatumet.

Sökandena ska följa de detaljerade riktlinjer som gemenskapens referenslaboratorium utfärdat i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 378/2005.

2.6.1 *Analysmetoder för det verksamma ämnet*

Sökanden ska lämna in en utförlig karakterisering av de kvalitativa och, i tillämpliga fall, kvantitativa analysmetoder som tillämpas för att kontrollera att den föreslagna högsta eller lägsta koncentrationen av verksamma ämnen/medel i tillsatsen, förblandningarna, fodret och, i tillämpliga fall, vattnet inte överskrids.

2.6.1.1 Dessa metoder ska uppfylla de krav som gäller för de analysmetoder som används vid offentliga kontroller enligt artikel 11 i förordning (EG) nr 882/2004, särskilt minst ett av följande krav:

— De ska vara förenliga med relevanta gemenskapsbestämmelser (dvs. gemenskapens analysmetoder) om sådana finns.

— De ska vara förenliga med internationellt erkända bestämmelser eller protokoll, till exempel dem som antagits av Europeiska standardiseringskommittén (CEN) eller i nationell lagstiftning (t.ex. CEN:s standardmetoder).

— De ska vara lämpliga för det avsedda ändamålet, ha utarbetats i enlighet med vetenskapliga protokoll och validerats i ringtester i enlighet med ett internationellt erkänt protokoll för provningsjämförelser (t.ex. ISO 5725 eller IUPAC).

— De ska ha validerats internt i enlighet med internationella harmoniserade riktlinjer för intern validering av analysmetoder⁽⁹⁾ med avseende på de kriterier som anges i 2.6.1.2.

2.6.1.2 Den detaljerade karakteriseringen av metoderna ska omfatta de lämpliga kriterier som anges i bilaga III till förordning (EG) nr 882/2004.

2.6.1.3 Resultatkriterierna för metoder som validerats internt ska bekräftas genom att metoden testas i ett andra, officiellt godkänt och oberoende laboratorium. Resultaten från sådana tester ska lämnas in tillsammans med övrig information som visar att metoden kan överföras till ett offentligt kontrolllaboratorium. Av skäl som rör oberoende och medverkan i utvärderingen av den dokumentation som lämnas in av sökanden ska det andra laboratoriet, om det deltar i det konsortium av nationella referenslaboratorier som biträder gemenskapens referenslaboratorium enligt förordning (EG) nr 378/2005, så snart ansökan mottagits av gemenskapens referenslaboratorium överlämna en intresseförklaring till gemenskapens referenslaboratorium, i vilken laboratoriet beskriver hur det har bidragit till ansökan, samt avstå från att delta i utvärderingen av ansökan.

⁽⁹⁾ M. Thompson et al., *Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis* (IUPAC Technical Report) Pure Appl. Chem., vol 74, nr 5, s. 835–855, 2002.

▼B

- 2.6.1.4 Gemenskapens referenslaboratorium får i sin utvärderingsrapport till myndigheten välja ut lämpliga kriterier bland dem som anges i bilaga III till förordning (EG) nr 882/2004.
- 2.6.1.5 Gemenskapens referenslaboratorium får i sina detaljerade riktlinjer fastställa resultatkriterier för metoder för särskilda grupper av ämnen (t.ex. enzymer) i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 378/2005.
- 2.6.2 *Analysmetoder för att fastställa resthalter av tillsatsen eller dess metaboliter i livsmedel*
- Sökanden ska lämna in en detaljerad karakterisering av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoder som används för att fastställa tillsatsens restmarkörer och/eller metaboliter i vävnad eller produkter från den djurart som tillsatsen är avsedd för.
- 2.6.2.1 Dessa metoder ska uppfylla de krav som gäller för de analysmetoder som används vid offentliga kontroller enligt artikel 11 i förordning (EG) nr 882/2004, särskilt minst ett av de krav som anges i 2.6.1.1.
- 2.6.2.2 Den detaljerade karakteriseringen av metoderna ska omfatta lämpliga kriterier enligt bilaga III till förordning (EG) nr 882/2004 och uppfylla de krav som anges i kommissionens beslut 2002/657/EG⁽¹⁰⁾. De resultatkriterier som kommissionen fastställt i sina beslut om de analysmetoder som ska användas för att upptäcka vissa ämnen och rester av dessa i levande djur i enlighet med rådets direktiv 96/23/EG ska beaktas i tillämpliga fall.
- Kvantifieringsgränsen (LOQ) för respektive metod får inte uppgå till mer än hälften av motsvarande gränsvärde och ska valideras inom ett intervall på minst en halv till två gånger gränsvärdet.
- 2.6.2.3 Resultatkriterierna för metoder som validerats internt ska bekräftas genom att metoden testas i ett andra, officiellt godkänt och oberoende laboratorium. Resultaten från sådana tester ska lämnas in. Av skäl som rör oberoende och medverkan i utvärderingen av den dokumentation som lämnas in av sökanden ska det andra laboratoriet, om det deltar i det konsortium av nationella referenslaboratorier som bidrader gemenskapens referenslaboratorium enligt förordning (EG) nr 378/2005, så snart ansökan mottagits av gemenskapens referenslaboratorium överlämna en intresseförklaring till gemenskapens referenslaboratorium, i vilken laboratoriet beskriver hur det har bidragit till ansökan, samt avstå från att delta i utvärderingen av ansökan.
- 2.6.2.4 Gemenskapens referenslaboratorium får i sin utvärderingsrapport till myndigheten välja ut lämpliga kriterier bland dem som anges i punkt 2.6.2.2.
- 2.6.2.5 Gemenskapens referenslaboratorium får i sina detaljerade riktlinjer fastställa resultatkriterier för metoder för särskilda grupper av ämnen (t.ex. enzymer) i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 378/2005.

⁽¹⁰⁾ EGT L 221, 17.8.2002, s. 8. Direktivet senast ändrat genom beslut 2004/25/EG (EUT L 6, 10.1.2004, s. 38).

▼B2.6.3 *Analysmetoder för identifiering och karakterisering av tillsatsen*

Sökanden ska lämna in en beskrivning av de metoder som använts för att fastställa de egenskaper som anges i punkterna 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 och 2.4.4.

I enlighet med bilaga II till förordning (EG) nr 1831/2003, ändrad genom förordning (EG) nr 378/2005, kan de metoder som lämnats in enligt detta avsnitt utvärderas av myndigheten eller kommissionen om det anses relevant vid bedömningen av ansökan.

De metoder som anges i detta avsnitt bör vara internationellt erkända. De metoder som inte är internationellt erkända måste beskrivas utförligt. I sådana fall ska officiellt godkända och oberoende laboratorier genomföra studier som ska dokumenteras enligt lämpliga kvalitetsstandarder (t.ex. god laboratoriesed i enlighet med direktiv 2004/10/EG eller ISO-standarder).

Metoder för identifiering och karakterisering av tillsatsen ska uppfylla de krav som gäller för de analysmetoder som används vid offentliga kontroller enligt artikel 11 i förordning (EG) nr 882/2004, särskilt om det har fastställts rättsliga krav (t.ex. föroreningar och främmande ämnen).

3. **AVSNITT III: STUDIER AV TILLSATSENS SÄKERHET**

De studier som anges i detta avsnitt och i de särskilda bilagorna är avsedda att möjliggöra en bedömning av följande faktorer:

- Tillsatsens säkerhet för den djurart som den är avsedd för.
- Risker förknippade med selektion och/eller överföring av resistens mot antimikrobiella medel och med ökad persistens och utsöndring av tarmpatogener.
- Risker som konsumenten utsätts för genom livsmedel som härrör från djur som fått foder som innehåller eller behandlats med tillsatsen eller som konsumenten kan utsättas för genom att konsumera livsmedel som innehåller resthalter av tillsatsen eller dess metaboliter.
- Risker vid inandning, annan slemhinne-, ögon- eller hudkontakt för personer som kan tänkas hantera tillsatsen som sådan eller då den ingår i förblandningar eller foder.
- Risker för negativa effekter på miljön, från tillsatsen eller från produkter som härrör från tillsatsen, antingen direkt och/eller utsöndrade av djur.

3.1 **Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för**

Syftet med studierna i detta avsnitt är att bedöma följande faktorer:

- Tillsatsens säkerhet för den djurart som den är avsedd för.
- Risker förknippade med selektion och/eller överföring av resistens mot antimikrobiella medel och med ökad persistens och utsöndring av tarmpatogener.

▼B3.1.1 *Toleransstudier på den djurart som tillsatsen är avsedd för*

Syftet med toleranstestet är att möjliggöra en begränsad utvärdering av tillsatsens kortsiktiga toxicitet för de djur som den är avsedd för. Det används också för att fastställa en säkerhetsmarginal om tillsatsen konsumeras i högre doser än rekommenderat. Sådana toleranstester ska genomföras för att påvisa att det är säkert att använda den tillsats som ansökan gäller för var och en av de djurarter eller djurkategorier som tillsatsen är avsedd för. I vissa fall är det tillåtet att använda sig av vissa delar av toleranstestet i en av effektivitetsstudierna, förutsatt att nedan angivna krav för dessa studier är uppfyllda. Den tillsats som anges i avsnitt II ska ligga till grund för rapporteringen av studier enligt detta avsnitt.

3.1.1.1 Toleranstestet ska minst omfatta följande tre grupper:

- En grupp som inte fått tillsatsen.
- En grupp som fått den högsta rekommenderade dosen.
- En försöksgrupp som fått en dos som är flera gånger högre än den högsta rekommenderade dosen.

Försöksgruppen ska i regel ges en dos som är tio gånger högre än den högsta rekommenderade dosen. Försöksdjuren ska undersökas regelbundet i fråga om synliga tecken på kliniska effekter, resultatkriterier, och, i tillämpliga fall, produktkvalitet, hematologi och rutinkontroll av blodkemin, samt andra faktorer som sannolikt kan härledas till tillsatsens biologiska egenskaper. Viktiga endpoints som är kända från toxikologiska studier på försöksdjur ska beaktas. Negativa effekter som upptäcks under effektivitetsstudier ska också rapporteras under detta avsnitt. Oförklarliga dödsfall under toleranstestet ska undersökas genom obduktion och, i tillämpliga fall, histologi.

Om det kan påvisas att djuren tål en dos som är hundra gånger högre än den högsta rekommenderade dosen krävs det ingen hematologisk undersökning eller rutinkontroll av blodkemin. Om djuren endast tål en dos som är mindre än tio gånger högre än den högsta rekommenderade dosen ska man utforma studien så att det går att fastställa en säkerhetsmarginal för tillsatsen och lämna in ytterligare endpoints (genom obduktion och, i tillämpliga fall, histologi, samt andra lämpliga kriterier).

Det kan hända att det inte är nödvändigt att genomföra toleranstester av en del tillsatser beroende på deras toxikologi och metabolism eller användning.

Försöken ska utformas med hänsyn till lämplig statistisk giltighet.

3.1.1.2 Toleransförsökens längd

*Tabell 1***Längden på toleransförsök på grisar**

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Diande smågrisar	14 dagar	Företrädesvis från 14 dagars ålder till avvänjningen
Avvanda smågrisar	42 dagar	42 dagar efter avvänjningen

▼B

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Slaktsvin	42 dagar	Kroppsvikt vid studiens början ≤ 35 kg
Avelssuggor	1 cykel	Från insemineringen till avvänjningsperiodens slut

Om ansökan omfattar diande och avvanda smågrisar anses en kombinerad studie (14 dagar för diande smågrisar och 28 dagar för avvanda grisar) vara tillräcklig. Om toleransen för avvanda smågrisar har påvisats krävs ingen särskild studie för slaktsvin.

Tabell 2

Toleransförsökens längd: Fjäderfän

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Slaktkycklingar/kycklingar som föds upp till värphöns	35 dagar	Från kläckning
Värphöns	56 dagar	Företrädesvis under den första tredjedelen av värpperioden
Slaktkalkoner	42 dagar	Från kläckning

Uppgifter om toleransen hos slaktkycklingar eller slaktkalkoner får användas för att påvisa toleransen hos kycklingar eller kalkoner som föds upp till värphöns respektive avelskalkoner.

Tabell 3

Toleransförsökens längd: Nötkreatur

Djur som tillsatsen är avsedd för	Försökens längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Slaktkalvar	28 dagar	Kroppsvikt vid studiens början ≤ 70 kg
Kalvar för uppfödning, slakt eller avelsdjur	42 dagar	
Mjölkkor	56 dagar	

Om ansökan omfattar kalvar för uppfödning och slaktdjur anses en kombinerad studie (28 dagar för varje period) vara tillräcklig.

Tabell 4

Toleransförsökens längd: Får

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Lamm för uppfödning och slakt	28 dagar	

Tabell 5

Toleransförsökens längd: Laxfiskar och annan fisk

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Lax och öring	90 dagar	

▼B

Som ett alternativ till en 90-dagarsstudie kan det genomgöras en studie där fiskarna minst fördubblar sin kroppsvikt i jämförelse med vikten vid studiens början.

Om tillsatsen endast är avsedd att användas hos lekmogen fisk ska toleranstesten genomföras så nära lekperioden som möjligt. Toleranstesten ska pågå under minst 90 dagar och äggens kvalitet och överlevnad ska kontrolleras.

Tabell 6

Toleransförsökens längd: Sällskapsdjur och andra icke livsmedelsproducerande djur

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Hundar och katter	28 dagar	

Tabell 7

Toleransförsökens längd: Kaniner

Djur som tillsatsen är avsedd för	Studiernas längd	Egenskaper hos de djur som tillsatsen är avsedd för
Slaktkaniner	28 dagar	
Avelskaniner	1 cykel	Från insemineringen till avvänjningsperiodens slut

Om ansökan omfattar diande och avvanda kaniner anses en period om 49 dagar (som börjar en vecka efter födseln) vara tillräcklig och ska omfatta kaninhonorna till och med avvänjningen.

Om en tillsats används för en bestämd och kortare period än som anges för djurkategorin ska tillsatsen administreras i enlighet med de föreslagna användningsvillkoren. Kontrollperioden får dock inte understiga 28 dagar och ska omfatta en relevant endpoint (för t.ex. avelsuggor antalet smågrisar som föds levande med hänsyn till dräktighetstiden eller antalet och vikten på avvanda smågrisar med hänsyn till laktationsperioden).

3.1.1.3 Försöksbetingelser

Studierna ska rapporteras separat med närmare uppgifter om alla försöksgrupper. Försöksprotokollet ska utarbetas omsorgsfullt mot bakgrund av allmänna beskrivande uppgifter. Dessa ska särskilt omfatta följande:

1. Besättning eller flock: plats och storlek, utfodrings- och uppfödningförhållanden och utfodringsmetod; för vattenlevande arter, antal och storlek på tankar eller dammar på företaget, belysningsförhållanden och vattenkvalitet, inbegripet vattentemperatur och salthalt.
2. Djur: art (för vattenlevande arter avsedda att användas som livsmedel ska identifiering ske genom deras gängse namn följt av det latinska namnet inom parentes), ras, ålder (storlek på vattenlevande arter), kön, identifieringsmetod, fysiologiskt utvecklingsstadium och allmänt hälsotillstånd.

▼ B

3. Försöksdatum och försökens exakta längd: datum för och beskrivning av de utförda undersökningarna.
4. Foder: Beskrivning av tillverkning och fodrets kvantitativa sammansättning uttryckt i ingående ingredienser, relevanta näringsämnen (analyserade värden) och energiinnehåll. Redovisning av foderintag.
5. Koncentrationen av de verksamma ämnena eller medlen (och, i förekommande fall, ämnen som använts i jämförande syfte) i fodret ska fastställas genom en kontrollanalys som utförts med hjälp av en relevant, godkänd metod: partiernas referensnummer.
6. Antal försöks- och kontrollgrupper, antal djur i varje grupp: antalet djur som ingår i försöken måste medge statistisk analys. De använda metoderna för statistisk utvärdering bör anges. Rapporten ska omfatta samtliga djur och/eller försöksenheter som ingick i försöken. Fall som inte kan bedömas på grund av avsaknad eller förlust av uppgifter ska rapporteras och deras fördelning inom djurgrupperna anges.
7. Tidpunkten för och förekomsten av oönskade följder av behandling av individer eller grupper måste rapporteras (lämna närmare uppgifter om det övervakningsprogram som använts i studien).
8. Om terapeutiska eller förebyggande behandlingar behövs ska de dokumenteras var och en för sig och inte påverka tillsatsens föreslagna verkningsmekanism.

3.1.2 Mikrobiella studier

Studier ska lämnas in för att fastställa tillsatsens förmåga att framkalla korsresistens mot antibiotika som används i human- eller veterinärmedicin, under fältförhållanden selektera resistenta bakteriestammar i den djurart som tillsatsen är avsedd för, påverka opportunistiska patogena organismer som finns i tarmkanalen och orsaka utsöndring eller utsöndra zoonotiska mikroorganismer.

Om det verksamma ämnet har antimikrobiell aktivitet på foderkoncentrationsnivå ska minsta hämmande koncentration (MIC) fastställas hos relevanta bakteriearter i enlighet med standardiserade förfaranden. Om det har påvisats att ämnet har relevant antimikrobiell aktivitet ska tillsatsens förmåga att selektera resistenta bakteriestammar *in vitro* och i den djurart som tillsatsen är avsedd för samt framkalla korsresistens mot relevanta antibiotika fastställas ⁽¹⁾.

Sökanden ska lämna in tester gjorda med den rekommenderade halten av mikrobiella tillsatser och andra tillsatser som kan förväntas påverka tarmens mikroflora. Dessa studier ska påvisa att användningen av tillsatsen inte bidrar till en alltför snabb tillväxt och spridning av potentiellt patogena mikroorganismer.

Vilka mikroorganismer som ska kontrolleras beror på den djurart som tillsatsen är avsedd för men de ska dock omfatta relevanta zoonotiska arter, oavsett om de orsakar symptom hos den djurart som tillsatsen är avsedd för eller inte.

⁽¹⁾ En icke uttömmande förteckning finns på www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

▼ B**3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter**

Syftet är att utvärdera huruvida tillsatsen är säker för konsumenten och fastställa eventuella resthalter av tillsatsen eller dess metaboliter i livsmedel som härrör från djur som fått foder eller vatten som innehåller eller behandlats med tillsatsen.

3.2.1 Studier av metabolism och resthalter

Fastställandet av tillsatsens metabolism i den djurart som den är avsedd för är ett avgörande skede i identifieringen och kvantifieringen av resthalterna i ätliga vävnad eller ätliga produkter som härrör från djur som fått foder eller vatten som innehåller tillsatsen. Studier av absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ämnet (och dess metaboliter) ska lämnas in.

Studier ska genomföras i enlighet med internationellt validerade testmetoder, gällande europeisk lagstiftning eller *OECD Guidelines for methodological details* samt principerna för god labororiesed. Vid studier ska hänsyn tas till de bestämmelser om djurs välbefinnande som fastställts i gemenskapslagstiftningen och de ska endast upprepas om det är nödvändigt.

Vid studier av metabolism och resthalter i de djur som tillsatsen är avsedd för ska det verksamma ämnet ingå i fodret (och inte tillföras genom tvångsmatning såvida det inte skäligen kan motiveras).

Det ska göras en strukturell identifiering av metaboliter som utgör mer än 10 procent av de sammanlagda resthalterna i den ätliga vävnaden och de ätliga produkterna och mer än 20 procent av de sammanlagda resthalterna i exkretet. Om det verksamma ämnets metaboliseringsväg utgör en toxikologisk risk ska metaboliter som understiger ovan nämnda halter identifieras.

Kinetiska resthaltstudier ska ligga till grund för beräkningen av konsumentexponeringen, fastställandet av en karenstid och i, tillämpliga fall, gränsvärden för resthalter. Ett förslag till restmarkör ska lämnas.

För vissa tillsatser kan det hända att det, beroende på tillsatsens beskaffenhet och användningsområde, inte alltid behöver göras några metabolism- och resthaltstudier.

3.2.1.1 Metabolismstudier

Syftet med metabolismstudier är att utvärdera tillsatsens absorption, distribution, biotransformation och utsöndring i de djurarter som tillsatsen är avsedd för.

Följande studier krävs:

1. Metabolisk balans efter administrering av en engångsdos av det verksamma ämnet motsvarande den föreslagna dosen (den sammanlagda mängd som motsvarar det dagliga intaget) och ev. en flerdubbel dos (om det är motiverat) för att uppskatta absorptionens, distributionens (plasma/blod) och utsöndringens (urin, galla, avföring, mjölk eller ägg, utandningsluft, utsöndring via gälar) takt och omfattning i han- och hondjur.

▼ B

2. Metabolisk profil, identifiering av metaboliter i exkret och vävnader och distribution i vävnader och produkter ska fastställas efter administrering av upprepad dos av den märkta föreningen till djur till jämvikt (metabolisk balans) uppnåtts i plasmanivån. Den dos som tillförs ska motsvara den högsta föreslagna dosen och ingå i fodret.

3.2.1.2 Resthaltstudier

Hänsyn ska tas till mängden och typen av resthalter som inte kan utsöndras i ätlig vävnad eller ätliga produkter.

Resthaltstudier krävs för alla ämnen som ska omfattas av metabolismstudier.

Om ämnet är en naturlig beståndsdel i kroppsvätskor eller vävnader eller en naturlig och väsentlig ingrediens i livsmedel eller foder behöver resthaltstudierna endast omfatta en jämförelse av halterna i vävnader eller produkter i en obehandlad grupp med den grupp som har fått den högsta föreslagna dosen.

Vid studier av större djur ska de sammanlagda resthalterna av toxikologisk betydelse utvärderas och restmarkören för det verksamma ämnet i ätliga vävnader (lever, njure, muskelvävnad, skinn, skinn + fettvävnad) och ätliga produkter (mjölk, ägg och honung) fastställas. Restmarkören är den resthalt som valts ut för analys och vars koncentration har ett känt samband med den sammanlagda resthalt i vävnaden som utgör en toxikologisk risk. Studierna ska dessutom visa resthalternas beständighet i vävnaden eller produkterna för att fastställa en lämplig karenstid.

För att bestämma en karenstid föreslås att det vid varje tidpunkt tas prov på följande lägsta antal djur och/eller produkter:

- Ätlig vävnad:
 - Nötkreatur, får, svin och mindre arter: fyra.
 - Fjäderfä: sex.
 - Lax och annan fisk: tio.
- Produkter:
 - Mjölk: åtta prov per tillfälle.
 - Ägg: tio ägg per tillfälle.
 - Honung: åtta prov per tillfälle.

Det ska göras en lämplig könsfördelning.

Resthalterna ska mätas när det inte finns någon karenstid (stabil tillstånd) och vid minst tre andra provtagningstillfällen.

Ett förslag till restmarkör ska lämnas.

Studier av absorption, distribution och utsöndring, inbegripet identifiering av huvudsakliga metaboliter, ska göras på den försöksdjurart där man fastställt det lägsta NOAEL-värde (*No Observed Adverse Effect Level*), eller i annat fall på råttor (båda könen). Det kan bli nödvändigt med ytterligare studier av vissa metaboliter om de produceras av den djurart som tillsatsen är avsedd för och inte bildas i försöksdjurarten i någon större omfattning.

▼B

3.2.1.3 Studier av metabolism och disposition

En metabolismstudie som omfattar den metaboliska balansen, den metaboliska profilen och identifiering av de huvudsakliga metaboliterna i urin och avföring ska genomföras. Om någon annan försöksdjurart visar sig vara uppenbart känsligare än råttan krävs det ytterligare information.

3.2.1.4 Resthalters biotillgänglighet

Vid bedömningen av de risker som konsumenterna utsätts för vad gäller bundna resthalter i animalieprodukter kan hänsyn även tas till en säkerhetsfaktor som baserar sig på bestämningen av deras biotillgänglighet med hjälp av lämpliga försöksdjur och erkända metoder.

3.2.2 *Toxikologiska studier*

Tillsatsens säkerhet bedöms mot bakgrund av toxikologiska *in vitro*- och *in vivo*-studier på försöksdjur. De omfattar i regel följande mätningar:

1. Akut toxicitet.
2. Genotoxicitet (mutagenicitet, klastogenicitet).
3. Subkronisk oral toxicitet.
4. Kronisk oral toxicitet/carcinogenicitet.
5. Reproduktionstoxicitet, inklusive teratogenicitet.
6. Andra studier.

Ytterligare studier ska genomföras för att få ytterligare upplysningar som är nödvändiga för säkerhetsbedömningen av det verksamma ämnet och dess resthalter om det finns anledning till oro.

Ett toxikologiskt NOAEL-värde ska fastställas mot bakgrund av resultaten från dessa studier.

Det kan bli nödvändigt med ytterligare studier av vissa metaboliter om de produceras av den djurart som tillsatsen är avsedd för och inte bildas i försöksdjurarten i någon större omfattning. Om det har gjorts metabolismstudier på människor ska dessa uppgifter ligga till grund för beslut om eventuella ytterligare studier.

Toxikologiska studier ska genomföras med det verksamma ämnet. Om det verksamma ämnet ingår i en fermenteringsprodukt ska denna testas. Den fermenteringsprodukt som testas ska vara identisk med den som ska användas i handelsvaran.

Studierna ska genomföras i enlighet med internationellt validerade testmetoder, gällande europeisk lagstiftning eller *OECD Guidelines for methodological details* samt principerna för god laboratoriesed. Vid studier på försöksdjur ska hänsyn tas till de bestämmelser om djurs välbefinnande som fastställts i gemenskapslagstiftningen och de ska endast upprepas om det är nödvändigt.

3.2.2.1 Akut toxicitet

Studier av akut toxicitet är nödvändiga för att klassificera och göra en begränsad karakterisering av föreningens toxicitet.

▼B

Studier av akut toxicitet ska genomföras på minst två däggdjursarter. En försöksdjurart kan i tillämpliga fall ersättas med en djurart som tillsatsen är avsedd för.

Det är inte nödvändigt att fastställa ett exakt LD₅₀-värde, ett ungefärligt värde för lägsta dödliga dos anses tillräckligt. Den maximala dosen ska inte överskrida 2 000 mg/kg kroppsvikt.

För att minska antalet djur som används och deras lidande utvecklas ständigt nya protokoll för att testa akut toxicitet. Studier som genomförs med dessa nya metoder godkänns när de validerats i vederbörlig ordning.

OECD Guideline 402 (Acute Dermal Toxicity), 420 (Fixed Dose Method), 423 (Acute Toxic Class Method) och 425 (Up-and-Down Procedure) ska följas.

3.2.2.2 Studier av genotoxicitet, inklusive mutagenicitet

För att kunna identifiera verksamma ämnen och, i tillämpliga fall, deras metaboliter och nedbrytningsprodukter som har mutagena och genotoxiska egenskaper, ska en utvald kombination av olika genotoxicitetstester utföras. Testerna ska i tillämpliga fall genomföras med och utan metabolisk aktivering av mammalieceller och hänsyn ska tas till huruvida testmaterialet är förenligt med testsystemet.

De huvudsakliga studierna omfattar följande tester:

1. Framkallande av genmutationer i bakterier och/eller i mammalieceller (företrädesvis lymfom-tymidinkinasprov på möss).
2. Framkallande av kromosomskador i mammalieceller.
3. *In vivo*-tester på däggdjur.

Ytterligare tester kan vara påkallade beroende på resultaten av ovan nämnda tester och med hänsyn till ämnets generella toxicitetsprofil och avsedda användning.

Protokollen bör överensstämma med *OECD Guideline 471 (Salmonella typhimurium Reverse Mutation Test), 472 (Escherichia coli Reverse Mutation Test), 473 (in vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test), 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test), 475 (Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test), 476 (in vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test) eller 482 (Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in vitro)* och andra relevanta riktlinjer från OECD för *in vitro*- och *in vivo*-prov.

3.2.2.3 Studier av subkronisk oral toxicitet vid upprepad dos

För att undersöka huruvida det verksamma ämnet kan framkalla subkronisk toxicitet ska minst en studie på en gnagarart som pågått under minst 90 dagar lämnas in. Om det anses nödvändigt ska en andra studie utföras på en annan djurart än gnagare. Det ämne som ska testas ska dessutom tillföras oralt i minst tre olika doser i en kontrollgrupp för att ett dosrespons samband ska erhållas. Den högsta dos som används bör normalt sett påvisa skadliga effekter. Den lägsta dosen bör inte framkalla någon påvisbar toxicitet.

▼B

Protokollen för dessa studier ska vara förenliga med *OECD Guideline 408 (rodents)* eller *409 (non-rodents)*.

3.2.2.4 Studier av kronisk oral toxicitet (inklusive carcinogenicitetsstudier)

För att undersöka huruvida ämnet kan framkalla kronisk toxicitet och är cancerogent ska en studie av kronisk oral toxicitet genomföras på minst en djurart under minst tolv månader. De lämpligaste djurarterna ska väljas ut mot bakgrund av alla tillgängliga vetenskapliga data, inbegripet resultaten från de 90 dagar långa studierna. Studien ska i första hand utföras på råttor. Om det är nödvändigt att utföra en andra studie ska en däggdjursart, antingen gnagare eller icke-gnagare, användas. Det ämne som ska testas ska dessutom tillföras oralt i minst tre olika doser i en kontrollgrupp för att ett dosrespons samband ska erhållas.

Om studien av kronisk toxicitet kombineras med en carcinogenicitetsstudie ska den förlängas till 18 månader för möss och hamstrar och till 24 månader för råttor.

Carcinogenicitetsstudier behöver inte genomföras om det verksamma ämnet och dess metaboliter

1. genomgående uppvisar negativa resultat i genotoxicitetstester,
2. inte är strukturellt besläktade med kända carcinogena ämnen,
3. inte ger upphov till effekter som visar på potentiell (pre)neoplasi vid analys av kronisk toxicitet.

Protokollen bör vara förenliga med *OECD Guideline 452 (Chronic Toxicity Study)* eller *453 (Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study)*.

3.2.2.5 Studier av reproduktionstoxicitet (inklusive utveckling av toxicitet före födseln)

För att utreda möjliga störningar av reproduktionsförmågan hos båda könen eller skadliga effekter på avkomman som uppkommer genom tillförsel av det verksamma ämnet måste följande studier av reproduktionsförmågan utföras:

1. Tvågenerationsstudier av reproduktionstoxicitet.
2. Studie av utvecklingen av toxicitet före födseln (teratogenicitetsstudie).

Vid nya försök är det tillåtet att använda validerade alternativa metoder som minskar användningen av djur.

3.2.2.5.1 Tvågenerationsstudier av reproduktionstoxicitet

Studier av reproduktionsförmågan ska genomföras och sträcka sig över minst två filialgenerationer (F1, F2) av minst en djurart, vanligtvis en gnagare, och kan kombineras med en teratogenicitetsstudie. Det ämne som undersöks ska tillföras oralt till han- och hondjur vid en lämplig tidpunkt före parning. Tillförseln ska fortsätta till och med avvänjningen av F2-generationen.

▼ B

Alla relevanta iakttagelser i fråga om fertilitet, dräktighet, förlossning, moderns beteende, laktation, F1-avkommans tillväxt och utveckling från befruktning till sexuell mognad och F2-avkommans utveckling fram till avvänjning ska observeras noggrant och rapporteras. Protokollen för att studera reproduktionstoxiciteten ska överensstämma med *OECD Guideline 416*.

3.2.2.5.2 Studie av utvecklingstoxicitet före födseln (teratogenicitetsstudie)

Syftet är att upptäcka eventuella skadliga effekter på det dräktiga honddjuret och utvecklingen av embryot och fostret till följd av exponering från och med implantation och under hela dräktighetstiden. Sådana effekter omfattar ökad toxicitet i dräktiga hondjur, embryo- och fosterdöd, ändrad fostertillväxt samt strukturella fostermissbildningar och fosteravvikelser.

I regel görs den första studien på råttor. Vid ett negativt eller tvetydigt resultat från en teratogenicitetsstudie ska ytterligare en studie av utvecklingstoxicitet genomföras på en andra djurart, företrädesvis kaniiner. Om råttstudien visar prov på teratogenicitet är det inte nödvändigt att genomföra en studie på en andra djurart såvida en granskning av de huvudsakliga studierna inte visar att det acceptabla dagliga intaget (ADI) skulle baseras på teratogeniciteten i råttan. I så fall krävs det en studie på en andra djurart för att fastställa vilken djurart som är känsligast med avseende på denna endpoint. Protokollen bör vara förenliga med *OECD Guideline 414*.

3.2.2.6 Övriga specifika toxikologiska och farmakologiska studier

Ytterligare studier för att få ytterligare upplysningar som är nödvändiga för säkerhetsbedömningen av det verksamma ämnet och dess resthalter ska genomföras om det finns anledning till oro. Sådana studier kan omfatta undersökning av farmakologiska effekter, effekter på ungdjur (före könsmognad), immunotoxicitet eller neurotoxicitet.

3.2.2.7 Bestämning av nivåer där ingen skadlig effekt observeras (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*)

NOAEL baseras i regel på toxikologiska effekter men ibland kan de farmakologiska effekterna vara lämpligare.

Lägsta NOAEL ska väljas ut. Alla resultat från ovanstående avsnitt tillsammans med alla andra relevanta uppgifter (inklusive eventuella relevanta uppgifter om det verksamma ämnets effekt på människor) och, i tillämpliga fall, information som publicerats om nära besläktade kemiska strukturer ska beaktas vid fastställandet av lägsta NOAEL uttryckt i mg/kg kroppsvikt per dag.

3.2.3 *Bedömning av konsumentssäkerheten*

Konsumentssäkerheten bedöms genom en jämförelse av det fastställda ADI-värdet (acceptabelt dagligt intag) och det beräknade teoretiska intaget av tillsatsen eller dess metaboliter genom livsmedel. Vad beträffar vitaminer och spårelement kan en övre gräns för intag (UL) tillämpas istället för ADI.

▼B

3.2.3.1 Förslag till acceptabelt dagligt intag (ADI) av verksamma ämnen

ADI (uttryckt i mg av tillsatsen eller det tillsatsliknande ämnet per person och dag) beräknas genom att dividera lägsta NOAEL-värde (mg per kg kroppsvikt) med en lämplig säkerhetsfaktor och multiplicera med en genomsnittlig kroppsvikt för människor på 60 kg.

Förslag till ADI ska lämnas i tillämpliga fall. Vid låg toxicitet vid djurförsöken behöver det ibland inte specificeras något ADI-värde. Förslag till ADI ska inte lämnas om ämnet uppvisar genotoxiska eller carcinogena egenskaper av betydelse för människor.

För att fastställa ADI måste det i regel finnas likheter mellan det verksamma ämnets metabolism i de djur som tillsatsen är avsedd för och i försöksdjuren (se 3.2.1.4 Resthalters biotillgänglighet), vilket garanterar att konsumenterna exponeras för samma resthalter som de försöksdjur som användes i de toxikologiska studierna. Om detta inte är fallet kan det likväl vara möjligt att fastställa ADI genom ytterligare studier på en annan försöksdjurart eller av de metaboliter som är utmärkande för den djurart som tillsatsen är avsedd för.

Vid valet av den säkerhetsfaktor som används för att fastställa ADI för en viss tillsats ska hänsyn tas till vilken typ av biologiska effekter och kvaliteten på de uppgifter som används för att fastställa NOAEL, effekternas reversibilitet och relevans för människor samt eventuell kunskap om resthalternas direkta effekter på människor.

En säkerhetsfaktor på minst 100 ska användas vid beräkningen av ADI (om ett fullständigt paket av toxikologiska studier har lämnats in). Om det finns uppgifter om det verksamma ämnets effekt på människor kan en lägre säkerhetsfaktor godtas. Högre säkerhetsfaktorer kan tillämpas om det finns ytterligare osäkra uppgifter eller om NOAEL har fastställts mot bakgrund av en viss avgörande endpoint såsom teratogenicitet.

3.2.3.2 Övre gräns för intag (UL)

För en del tillsatser kan det vara lämpligare att basera säkerhetsbedömningen på den övre gränsen för intag (UL), som är det högsta, totala, långvariga, dagliga intag av näringsämnen (från samtliga källor) som (enligt nationella och internationella vetenskapliga organ) bedöms som osannolikt att utgöra en risk för negativa hälsoeffekter hos konsumenter eller särskilda konsumentgrupper.

Dokumentationen ska innehålla uppgifter som påvisar att användningen av tillsatsen inte leder till en situation där det högsta intaget (UL) skulle kunna överskridas med hänsyn till näringsämnets alla källor.

Om resthalterna av näringstillsatsen eller dess metaboliter i produkter av animaliskt ursprung är högre än vad som anses normalt eller väntat för dessa produkter ska detta tydligt anges.

3.2.3.3 Konsumentexponering

Konsumentens totala intag av tillsatsen och/eller dess metaboliter från alla källor ska understiga ADI eller UL.

▼B

Det teoretiska intaget genom livsmedel av animaliskt ursprung ska beräknas med hänsyn till den koncentration (sammanlagda resthalter som aritmetiskt medelvärde och det högsta enskilda värdet) som uppmättes i vävnader och produkter när tillsatsen slutade användas. Dessutom ska intaget genom människors dagliga konsumtion av livsmedel vid behov beräknas utifrån det värsta tänkbara scenariot vid olika karenstider.

För tillsatser som är avsedda för flera djurarter ska det göras enskilda beräkningar av exponeringen från vävnader för däggdjur, fåglar respektive fisk och det högsta värdet tas. I tillämpliga fall ska exponering genom mjölk och ägg läggas till detta värde. Om en tillsats används för mjölkproducerande däggdjur och äggläggande fåglar läggs till exempel det högsta värdet för deras respektive ätliga vävnad ihop med värdet för mjölk- och äggkonsumtion. Om en tillsats används för fisk, äggläggande fåglar och mjölkproducerande däggdjur läggs till exempel det högsta värdet för deras respektive ätliga vävnad ihop med värdet för ägg- och mjölkkonsumtion. Andra kombinationer ska anges på samma sätt.

I vissa fall (t.ex. vissa näringstillsatser och organoleptiska tillsatser eller tillsatser som är avsedda för mindre djurarter) kan det vara lämpligt att senare göra en noggrannare bedömning av den mänskliga exponeringen med mer realistiska konsumtionssiffror, dock utifrån samma försiktighetsprincip. Denna ska i tillämpliga fall baseras på gemenskapsuppgifter.

Tabell 1

Teoretisk daglig konsumtion av livsmedel (i g vävnad eller produkt)

	Däggdjur	Fågel	Fisk	Övrigt
Muskelvävnad	300	300	300 (*)	
Lever	100	100	—	
Njure	50	10	—	
Fettvävnad	50 (**)	90 (***)	—	
+ Mjölk	1 500	—	—	
+ Ägg	—	100	—	
+ Honung				20

(*) Muskelvävnad och skinn i naturliga proportioner.

(**) För svin: 50 g fettvävnad och svål i naturliga proportioner.

(***) Fettvävnad och skinn i naturliga proportioner.

3.2.3.4 Förslag till gränsvärden för resthalter (MRL, *Maximum Residue Limit*)

Med gränsvärde för resthalter avses den högsta koncentration av resthalter (som anges i µg restmarkör per kg ätlig vät vävnad eller produkt) som enligt gemenskapslagstiftningen kan tillåtas eller accepteras i livsmedel. Den fastställs mot bakgrund av den typ och mängd av resthalt som, uttryckt i ett acceptabelt dagligt intag (ADI), inte anses utgöra någon toxikologisk risk för människors hälsa. Ett gränsvärde kan inte fastställas om det inte finns något ADI-värde.

▼B

Vid fastställandet av gränsvärden för fodertillsatser beaktas även resthalter från andra källor (t.ex. livsmedel av vegetabiliskt ursprung). Gränsvärdet kan dessutom minskas för att överensstämna med användningsvillkoren för fodertillsatser och i den utsträckning det finns praktiska analysmetoder.

I tillämpliga fall ska enskilda gränsvärden (uttryckta i mg restmarkör/kg ätlig vävnad eller produkt) fastställas för olika slags vävnad eller produkter från den djurart som tillsatsen är avsedd för. Enskilda gränsvärden i olika vävnad eller produkter ska återspegla nedbrytningens kinetik för resthalterna och hur dessa varierar inom denna vävnad eller dessa produkter i den djurart som tillsatsen är avsedd för. Variationen ska i regel återspeglas genom att tillämpa ett konfidensintervall på 95 procent av medelvärdet. Om konfidensintervallet inte kan beräknas på grund av ett lågt antal prover uttrycks variationen istället genom det högsta enskilda värdet.

Studier av gränsvärden för koccidiostatika och histomonostatika ska genomföras enligt lämpliga gällande regler för veterinärmedicinska läkemedel (volym 8 *The rules governing medicinal products in European Union – Notice to applicants and guidelines. Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin*, oktober 2005).

Ev. studier för att fastställa gränsvärden för andra tillsatskategorier än koccidiostatika och histomonostatika ska lämnas in i enlighet med denna bilaga.

För att fastställa konsumenternas exponering för de sammanlagda resthalterna (enligt beräkningen i 3.2.3.3) ska föreslagna gränsvärden för olika vävnader eller produkter ta hänsyn till andelen restmarkörer i förhållande till den sammanlagda resthalten (tabell 2).

Tabell 2

Definitioner som används för att fastställa ett gränsvärde

i - j	Enskild vävnad/enskilda produkter (lever, njure, muskelvävnad, skinn + fettvävnad, mjölk, ägg, honung) vid olika tidpunkter
MRL_{i-j}	Gränsvärde för resthalter i vävnad/produkter (mg markörsubstans kg^{-1})
Q_{t-i-j}	Människors dagliga konsumtion av enskild vävnad/enskilda produkter (i kg) enligt tabell 1 eller en förfining av detta
TRC_{i-j}	Sammanlagd koncentration av resthalter i enskild vävnad/enskilda produkter (mg kg^{-1})
MRC_{i-j}	Koncentration av restmarkören i enskild vävnad/enskilda produkter (mg kg^{-1})
$RMTR_{i-j}$	Förhållandet mellan MRC_{i-j} och TRC_{i-j} i enskild vävnad/enskilda produkter
$DITR_{i-j}$	Intag via kosten av enskild vävnad/enskilda produkter beräknat utifrån sammanlagda resthalter (i mg) $DITR_{i-j} = Q_{t-i-j} \times TRC_{i-j}$
$DITR_{MRLi-j}$	Intag via kosten beräknat utifrån gränsvärdet (i mg) för enskild vävnad/enskilda produkter $DITR_{MRLi-j} = Q_{t-i-j} \times MRL_{i-j} \times RMTR_{i-j}^{-1}$

▼B

De uppmätta TRC- och MRC-värdena ska föras in på respektive plats i mallen i tabell 3 och de andra värdena beräknas. Om inte alla uppgifter är tillgängliga på grund av att en del värden ligger under detektionsgränsen (LOD) kan det vara tillåtet att extrapolera RMTR-värdet.

Det är endast möjligt att fastställa ett gränsvärde om summan av de enskilda DITR-värdena understiger ADI. Om de överstiger ADI går det även att använda uppgifter från en längre karenstid eller lägre dosering. Ett första förslag till gränsvärde kan räknas fram genom att använda MRC-värdet som riktlinje och ta hänsyn till analysmetodens kvantifieringsgräns (LOQ). Summan av det DITR_{MRL}-värde som räknas fram utifrån de föreslagna gränsvärdena ska ligga under ADI och nära summan av de enskilda DITR-värdena. Om ADI överstigs ska ett lägre gränsvärde föreslås och jämförelsen upprepas.

För vissa tillsatser kan det i mjölk, ägg eller kött finnas resthalter som trots att de ligger under gränsvärdena kan påverka livsmedelskvaliteten vid vissa livsmedelsförädlingsmetoder. För sådana tillsatser kan det vara lämpligt att förutom att fastställa gränsvärden även införa en högsta resthalt som är förenlig med förädlingen (av livsmedelsprodukter).

Tabell 3

Mall för att ta fram ett förslag till ett gränsvärde

	Lever	Njure	Muskel- vävnad	Skinn + fettväv- nad	Mjölk	Ägg	Honung	Totalt
TRC ⁽¹⁾ (i mg kg ⁻¹)								—
MRC ⁽²⁾ (i mg kg ⁻¹)								—
RMTR ⁽²⁾								—
DITR ⁽³⁾ (i mg)								
Föreslaget gränsvärde (i mg kg ⁻¹)								—
DITR _{MRL} (i mg)								

⁽¹⁾ Med hänsyn till den föreslagna karenstiden.

⁽²⁾ Fastställs med fördel samtidigt som TRC-värdet.

⁽³⁾ Beräknas mot bakgrund av TRC-värden.

3.2.3.5 Förslag till karenstid

Karenstiden omfattar den tid som krävs för att resthalterna ska sjunka under gränsvärdena när tillsatsen slutat administreras.

3.3 Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare

Arbetstagare kan exponeras främst genom inandning eller lokal exponering under tillverkning, hantering eller användning av tillsatsen. Detta gäller till exempel jordbruksarbetare vid hantering och blandning av tillsatsen. Ytterligare uppgifter måste lämnas om hur ämnena ska hanteras.

▼ B

En bedömning av risken för arbetstagare ska också lämnas. Erfarenheter från produktionsanläggningen är ofta en viktig informationskälla då man bedömer arbetstagarnas risk för att exponeras för en tillsats genom inandning och lokal exponering. Särskilt problematiska är tillsatser eller foder som behandlats med tillsatser och/eller exkret från djur och som förekommer i torr pulverform eller som kan ge upphov till torrt pulver samt fodertillsatser som kan vara allergiframkallande.

3.3.1 *Toxikologisk riskbedömning av säkerheten för användare/arbetstagare*

Riskerna för arbetstagare ska bedömas i en rad studier där tillsatsen används i den form som ansökan gäller. Studier av akut inhalationstoxicitet ska genomföras om produkten kan bilda damm eller gaser som kan inandas. Hudirritationsstudier ska genomföras och om resultaten är negativa ska det göras en bedömning av risken för slemhinneirritation (t.ex. ögon). Det ska även bedömas huruvida tillsatsen är allergiframkallande eller kan orsaka en sensibilisering av huden. De uppgifter om toxicitet som tagits fram för att uppfylla kraven på konsumentssäkerhet (se 3.2.2) ska användas för att bedöma tillsatsens eventuella systemiska toxicitet. Alla dessa uppgifter ska vid behov bedömas genom direkt mätning och särskilda studier.

3.3.1.1 Påverkan på andningsorganen

Man måste kunna påvisa att halterna av luftburet damm eller gaser från tillsatsen inte utgör en hälsorisk för användare/arbetstagare. Detta ska vid behov styrkas på följande sätt:

- Inandningstester med försöksdjur.
- Offentliggjorda epidemiologiska uppgifter och/eller den sökandes egna uppgifter om arbetsplatsen och/eller irritation.
- Tester av sensibiliseringen av andningsorganen.

Studier av akut inhalationstoxicitet ska genomföras om partiklar eller små droppar med en diameter på mindre än 50 µm utgör mer än 1 viktprocent av produkten.

Protokollen för studier av akut inhalationstoxicitet ska vara förenliga med *OECD Guideline 403*. Om det anses nödvändigt att genomföra studier av subkronisk toxicitet ska de göras enligt *OECD Guideline 412 (Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28-day or 14-day study)* eller *413 (Sub-chronic Inhalation Toxicity: 90-day study)*.

3.3.1.2 Påverkan på ögon och hud

Om möjligt ska man direkt kunna påvisa att irritation och/eller sensibilisering hos människor inte förekommer i kända situationer. Detta ska kompletteras med resultaten från validerade djurförsök där man undersökt om den aktuella tillsatsen ger upphov till hud- och ögonirritation samt sensibilisering. Det ska även bedömas huruvida tillsatsen är allergiframkallande eller kan orsaka en sensibilisering av huden. Protokollen för dessa studier ska vara förenliga med *OECD Guideline 404 (Dermal Irritation/Corrosion)*, *405 (Eye Irritation/Corrosion)*, *406 (Skin Sensitisation)* och *429 (Skin Sensitisation – local lymph-node assay)*.

▼B

Om det, antingen genom publicerade data eller särskilda *in vitro*-tester, är känt att tillsatsen har korrosionsegenskaper ska inga ytterligare *in vivo*-tester genomföras.

Hudtoxicitet måste beaktas om tillsatsen är toxisk vid inandning. Studierna ska utföras i enlighet med *OECD Guideline 402 (Acute Dermal Toxicity)*.

3.3.1.3 Systemisk toxicitet

Uppgifter om toxicitet som insamlas för att uppfylla kraven på konsumentssäkerhet och andra krav (inbegripet toxicitet vid upprepad dos, mutagenicitet, carcinogenicitet, reproduktionstestning och metabolism) ska användas för att bedöma den systemiska toxiciteten.

3.3.1.4 Exponeringsbedömning

Uppgifter ska lämnas om hur användningen av tillsatsen sannolikt kan leda till exponering via alla exponeringsvägar (inandning, genom huden eller förtäring). Uppgifterna ska, i förekommande fall, inbegripa en kvantitativ bedömning, såsom typisk luftburen koncentration, hudkontamination eller förtäring. Om kvantitativa uppgifter inte finns att tillgå ska tillräckligt mycket information ges för att det ska vara möjligt att göra en adekvat bedömning av exponeringen.

3.3.2 Åtgärder för att begränsa exponeringen

Med hjälp av uppgifterna från den toxikologiska bedömningen och exponeringsbedömningen ska slutsatser dras om hälsoriskerna för användarna/arbetstagarna (inandning, irritation, sensibilisering och systemisk toxicitet). Förebyggande åtgärder får föreslås för att minska exponeringen eller få den att upphöra helt. Användningen av personlig skyddsutrustning ska dock endast ses som en sista utväg för att skydda sig mot eventuella kvarstående risker efter det att kontrollåtgärder har vidtagits. Det är till exempel bättre att överväga en omformulering av produkten.

3.4 Studier av tillsatsens säkerhet för miljön

Det är viktigt att ta hänsyn till tillsatsernas miljöpåverkan eftersom tillsatserna vanligen administreras under lång tid, ofta ges till ett stort antal djur och de verksamma ämnena i stor utsträckning kan utsöndras i form av antingen modersubstans eller dess metaboliter.

För att fastställa tillsatsernas miljöpåverkan bör man gå stegvis tillväga. Alla tillsatser ska bedömas under fas I för att fastställa vilka tillsatser som inte behöver testas ytterligare. För övriga tillsatser behövs det en andra bedömningsfas (fas II) för att få fram ytterligare information och utifrån denna avgörs om det behövs ytterligare studier som ska genomföras i enlighet med direktiv 67/548/EEG.

3.4.1 Fas I-bedömning

Syftet med fas I-bedömningen är att fastställa om det är sannolikt att en tillsats eller dess metaboliter avsevärt kommer att påverka miljön och huruvida det krävs en fas II-bedömning (se beslutsträdet).

▼ B

Om det inte finns några vetenskapligt grundade skäl till oro kan undantag från fas II-bedömningen göras om ett av följande två kriterier är uppfyllt:

a) Tillsatsen och dess användningsvillkor är till sina kemiska egenskaper och sin biologiska effekt sådana att miljöpåverkan med största sannolikhet är obetydlig, dvs. om tillsatsen är

— ett fysiologiskt eller naturligt ämne som inte avsevärt kommer att öka koncentrationen i miljön,

— avsedd för icke livsmedelsproducerande djur.

b) Den sämsta tänkbara förväntade koncentrationen i miljön (PEC, *Predicted Environmental Concentration*) är för låg för att ge anledning till oro. PEC-värdet ska beräknas för varje berört delområde (se nedan) under antagande att 100 procent av den intagna dosen utsöndras i form av modersubstans.

Om sökanden inte kan påvisa att tillsatsen omfattas av något av dessa undantag ska en fas II-bedömning göras.

3.4.1.1 Tillsatser avsedda för landlevande djur

Om exkret från husdjur sprids i jorden kan användningen av fodertillsatser leda till föroreningar av jord, grundvatten och ytvatten (genom dränering och avrinning).

Det sämsta tänkbara PEC-värdet i jorden (PEC_{jord}) uppstår om alla utsöndrade föreningar sprids på marken. Om PEC_{jord} (ett standarddjup på 5 cm) är mindre än 10 µg/kg behövs ingen ytterligare bedömning.

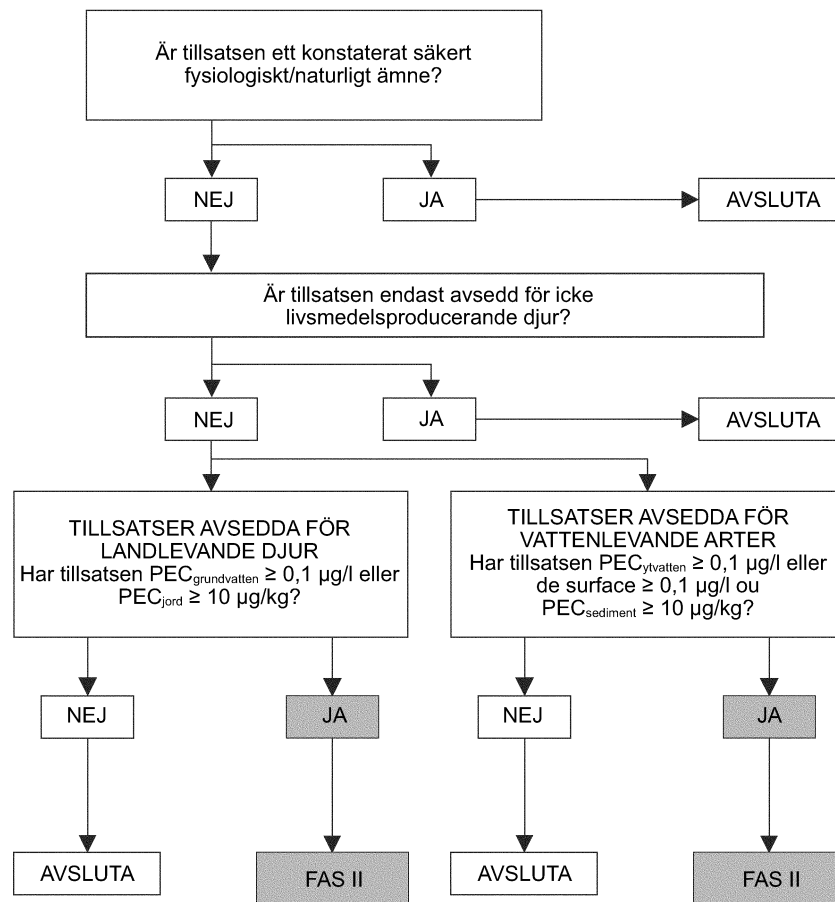
Om PEC-värdet för grundvattenföroreningar ($PEC_{grundvatten}$) är mindre än 0,1 µg/l är det inte nödvändigt att göra någon fas II-bedömning av tillsatsens miljöpåverkan på grundvattnet.

3.4.1.2 Tillsatser som är avsedda för vattenlevande djur

Fodertillsatser som används inom vattenbruket kan leda till föroreningar av sediment och vatten. Vid miljöriskbedömningen för fiskodling i bur anses sedimentet vara det främsta riskområdet. För landbaserade fiskodlingssystem anses de utsläpp som stiger till ytvattnet utgöra den största miljörisken.

Det sämsta tänkbara PEC-värdet i sediment ($PEC_{sediment}$) uppstår om alla utsöndrade föreningar lagras i sedimentet. Om $PEC_{sediment}$ (ett standarddjup på 20 cm) är mindre än 10 µg/kg våtvikt behövs ingen ytterligare bedömning.

Om PEC-värdet i ytvatten ($PEC_{ytvatten}$) är lägre än 0,1 µg/l behövs ingen ytterligare bedömning.

▼ **B***Fas I – Beslutsträd*3.4.2 *Fas II-bedömning*

Syftet med fas II är att bedöma huruvida tillsatserna kan påverka andra djurarter i miljön, både vattenlevande och landlevande arter, än dem som tillsatserna är avsedda för eller komma ut i grundvattnet i oacceptabelt höga halter. Det är inte praktiskt möjligt att utvärdera tillsatsernas effekter på varje djurart i miljön som riskerar att exponeras för tillsatsen när tillsatsen administrerats till de djurarter som den är avsedd för. De taxonomiska halter som testas är avsedda att fungera som ställföreträdare eller indikatorer för alla de djurarter som finns i miljön.

Fas II-bedömningen görs med hjälp av riskkvoter där det för varje område ska göras en jämförelse av det beräknade PEC-värdet och den högsta koncentration som inte har skadlig effekt på miljön (PNEC, *Predicted No Effect Concentration*). PNEC-värdet beräknas genom att dela endpoints som fastställts genom försök med en lämplig bedömningsfaktor. Ett PNEC-värde ska beräknas för varje område.

Fas II-bedömningen inleds med att om möjligt göra en noggrannare beräkning av PEC-värdet och miljöriskbedömningen görs i två steg.

Under det första steget, fas IIA, görs en försiktig riskbedömning mot bakgrund av ett begränsat antal utvecklings- och effektstudier av exponering och effekter på det berörda miljöområdet. Om förhållandet mellan PEC- och PNEC-värdet är lägre än 1 behövs ingen ytterligare bedömning såvida inte bioackumulering förväntas förekomma.

▼B

Om förhållandet mellan PEC- och PNEC-värdet förväntas utgöra en oacceptabel risk (> 1) ska sökanden gå vidare till fas IIB för att göra en noggrannare miljöriskbedömning.

3.4.2.1 Fas IIA

Förutom de områden som avses i fas I ska PEC-värdet för ytvatten beräknas med hänsyn till avrinning och dränering.

En noggrannare beräkning av PEC-värdet kan göras för varje berört miljöområde baserad på uppgifter som inte beaktats under fas I. Vid fastställandet av ett noggrannare PEC-värde ska hänsyn tas till följande punkter:

- a) Koncentrationen av de berörda verksamma ämnena eller dess metaboliter i gödsel eller fiskavföring när den föreslagna dosen av tillsatsen administrerats till djur. Vid beräkningen ska hänsyn tas till dosering och mängden exkret.
- b) Den potentiella nedbrytningen av de berörda verksamma ämnena eller deras metaboliter vid tillämpning av normala metoder för hantering och lagring av gödsel före gödselspridning på marken.
- c) Adsorption eller desorption av de berörda verksamma ämnena eller deras metaboliter i jorden eller i sediment inom vattenbruket som med fördel fastställs genom jord- eller sedimentstudier (OECD 106).
- d) Nedbrytning i jorden och i vatten- eller sedimentsystem (OECD 307 respektive 308).
- e) Andra faktorer som hydrolys, fotolys, avdunstning och utspädning på grund av plöjning.

I riskbedömningen under fas II ska man använda det högsta PEC-värdet som fås med dessa beräkningar för alla miljöområden.

Om man räknar med en hög persistens i jorden eller i sediment (nedbrytningstiden för 90 procent av den ursprungliga koncentrationen av föreningen: $DT_{90} > 1$ år) ska hänsyn tas till risken för bioackumulering.

De koncentrationer av tillsatser (eller metaboliter) som orsakar allvarliga skadliga effekter för olika trofiska nivåer i de aktuella miljöområdena ska fastställas. Dessa tester är för det mesta akuta och ska göras enligt OECD:s eller liknande godtagna riktlinjer. Jordmiljöstudier ska omfatta toxicitet för dagmaskar, tre landlevande växter och mikroorganismer i jorden (t.ex. effekter på kvävefixering). Studier av sötvattenmiljön ska omfatta toxicitet för fisk, *Daphnia magna*, alger och en sedimentlevande organism. Om det rör sig om havsburar ska studierna omfatta tre olika taxa av sedimentlevande organismer.

PNEC-värdet ska beräknas för varje miljöområde. PNEC får man i regel genom att ta det lägsta observerade toxicitetsvärdet i ovan nämnda tester och dela detta med en säkerhetsfaktor på minst 100 beroende på endpoint och antal använda testarter.

▼ B

Risken för bioackumulering kan uppskattas mot bakgrund av värdet av fördelningskoefficienten för n-oktanol/vatten, $\text{Log } K_{ow}$. Värdet som är ≥ 3 anger att ämnet kan bioackumuleras. För att bedöma risken för sekundär förgiftning ska man överväga att genomföra en studie av biokoncentrationsfaktorn (BCF) under fas IIB.

3.4.2.2 Fas II B (mer utförliga ekotoxikologiska studier)

Om det efter en fas IIA-bedömning inte går att utesluta att en tillsats utgör en miljörisk krävs ytterligare information om effekterna på biologiska arter i miljöområden där det kan uppstå problem enligt fas IIA-studierna. I detta läge behövs ytterligare tester för att fastställa kroniska och mera specifika effekter på berörda mikroorganismer och växt- och djurarter. Denna ytterligare information gör det möjligt att använda en lägre säkerhetsfaktor.

Andra lämpliga ekotoxicitetstester beskrivs i ett antal publikationer, t.ex. i OECD:s riktlinjer. Det är viktigt att noggrant välja vilka tester som används eftersom hänsyn måste tas till under vilka omständigheter tillsatsen och/eller dess metaboliter kan hamna i miljön och spridas där. En noggrannare bedömning av effekten i jorden ($\text{PNEC}_{\text{jord}}$) kan baseras på studier av de kroniska effekterna på daggmaskar, ytterligare studier av mikrofloran i jorden och ett antal relevanta växtarter samt studier på ryggradslösa djur (inklusive insekter) och vilda fåglar i gräsmarker.

En noggrannare bedömning av effekten på vatten eller sediment kan baseras på kroniska toxicitetstester på de känsligaste vattenorganismerna eller bentiska organismerna i fas IIA-bedömningen.

Bioackumuleringsstudier ska i tillämpliga fall genomföras enligt *OECD Guideline 305*.

4. **AVSNITT IV: STUDIER AV TILLSATSENS EFFEKTIVITET**

Studier ska genomföras för att påvisa att tillsatsen är effektiv för varje föreslaget användningsområde och har minst en av de egenskaper som anges i artikel 5.3 i förordning (EG) nr 1831/2003 i enlighet med de kategorier och funktionella grupper av fodertillsatser som anges i artikel 6 i och bilaga I till nämnda förordning. Sådana studier ska desutom möjliggöra en utvärdering av tillsatsens effektivitet i enlighet med gemensam jordbrukspraxis inom EU.

Utformningen av försöken ska motiveras mot bakgrund av användningen av tillsatsen, djurart och djurkategori. Om djur används ska försöken genomföras så att djurens hälsa och uppfödningförhållanden inte påverkar tolkningen av resultaten negativt. De positiva och negativa effekterna, såväl tekniska som biologiska, ska anges för varje försök. Det ska även påvisas att det inte uppstår några negativa effekter på animalieprodukternas särskilda egenskaper. Försöken bör uppfylla de kriterier som fastställts genom ett erkänt, externt granskat, kvalitetssäkringssystem. Om det inte finns något sådant system ska det påvisas att arbetet har utförts på lämpliga inrättningar och med lämplig utrustning av kvalificerad personal som svarar inför en namn-given försöksledare.

▼ B

Försöksledaren ska omsorgsfullt utarbeta försöksprotokollet med avseende på allmänna beskrivande uppgifter, till exempel vilka metoder, verktyg och ämnen som använts, detaljerade uppgifter om antalet djur, djurens art, ras och stam samt djurhållnings- och uppfödningförhållanden. För alla studier på djur ska försöksbetingelserna beskrivas i enlighet med 3.1.1.3. Slutrapporter, rådata, studieplaner och noggrant karakteriserade och identifierade testämnen ska arkiveras för framtiden.

Studierna ska utformas för att påvisa tillsatsens effektivitet vid den lägsta rekommenderade dosen genom att fokusera på känsliga faktorer i förhållande till en negativ och, om man vill, en positiv kontrollgrupp. Dessa studier ska även omfatta den högsta rekommenderade dosen om någon sådan har föreslagits. Ingen särskild utformning rekommenderas och valfrihet råder för att kunna utforma och genomföra studierna utifrån vetenskapligt baserade val.

Hänsyn ska även tas till känd eller eventuell biologisk eller kemisk interaktion mellan tillsatsen, andra tillsatser och/eller veterinärmedicinska läkemedel och/eller foderbeståndsdelar om detta har betydelse för den aktuella tillsatsens effektivitet (t.ex. huruvida en mikrobiell tillsats är förenlig med koccidiostatika och histomonostatika eller organisk syra).

4.1 ***In vitro*-studier**

För alla tekniska tillsatser och en del organoleptiska tillsatser som påverkar fodrets egenskaper ska effektiviteten påvisas genom en laboriebaserad studie. Studien ska omfatta en representativ mängd ämnen som tillsatsen ska användas i. Resultaten ska företrädesvis utvärderas genom parameterfria tester och förväntade ändringar ska påvisas med en sannolikhet på $P \leq 0,05$.

In vitro-studier, särskilt sådana som omfattar simulering av delar av det gastrointestinala systemet, får användas för att påvisa effektiviteten hos andra typer av tillsatser. Det ska vara möjligt att göra en statistisk utvärdering av dessa studier.

4.2 **Kortsiktiga effektivitetsstudier på djur**

Biotillgänglighetsstudier får användas för att påvisa i vilken utsträckning det är möjligt att ersätta en redan godkänd eller etablerad tillsats med en motsvarande ny typ av näringsämne eller färgämne eller ett närings- eller färgämne från en ny källa.

Matsmältnings- eller balansstudier får användas under de studier av djurkvaliteten som genomförs för att styrka verkningsmekanismen. I vissa fall kan det vara bättre, särskilt för miljön, att påvisa effektiviteten genom balansstudier som är att rekommendera i stället för långsiktiga effektivitetsstudier. Sådana försök ska omfatta ett lämpligt antal lämpliga djurarter eller djurkategorier med hänsyn till de föreslagna användningsvillkoren.

Andra kortsiktiga effektivitetsstudier på djur kan föreslås vid behov och får ersätta långsiktiga effektivitetsstudier på djur förutsatt att en fullgod motivering lämnas.

▼ B**4.3 Långsiktiga effektivitetsstudier på djur**

Studierna bör genomföras på minst två olika platser.

Försöken ska utformas med hänsyn till lämplig statistisk giltighet och typ 1- och typ 2-risker. Protokollet måste vara tillräckligt känsligt för att upptäcka tillsatsens eventuella effekter vid den lägsta rekommenderade dosen (typ 1 α -risk, $P \leq 0,05$ i allmänhet och $P \leq 0,1$ för idisslare, mindre djurarter, sällskapsdjur och icke livsmedelsproducerande djur) och ha så stor statistisk giltighet att man kan garantera att försöksprotokollet uppfyller syftet med studien. Typ 2 β -risken får i regel inte överstiga 20 procent, eller 25 procent vid försök med idisslare, mindre djurarter, sällskapsdjur och icke livsmedelsproducerande djur, vilket innebär att giltigheten ($1-\beta$) inte får understiga 80 procent (75 procent för idisslare, mindre djurarter, sällskapsdjur och icke livsmedelsproducerande djur).

Det är känt att en del tillsatsers beskaffenhet gör det svårt att fastställa försöksbetingelser för att uppnå optimala resultat. Om det finns möjlighet att genomföra fler än tre försök ska hänsyn därför tas till möjligheten att använda metaanalyser. Av den anledningen ska likartade försöksprotokoll användas för samtliga försök så att resultaten avslutningsvis kan testas för homogenitet och slås samman (om testerna medger det) för statistisk utvärdering på nivån $P \leq 0,05$.

4.4 Längden på långsiktiga effektivitetsstudier på djur som tillsatsen är avsedd för

Effektivitetsstudierna ska i regel ha samma varaktighet som den användningstid som föreslås i ansökan.

Effektivitetsstudierna ska genomföras i enlighet med jordbrukspraxis inom Europeiska unionen och får inte ha kortare varaktighet än den minimilängd som anges i bilaga IV.

Om en tillsats används för en bestämd och kortare period än som anges för djurkategorin ska tillsatsen användas i enlighet med de föreslagna användningsvillkoren. Kontrollperioden får dock inte understiga 28 dagar och ska omfatta relevanta endpoints (för avelssuggor t.ex. antalet smågrisar som föds levande med hänsyn till dräktighetstiden eller antalet och vikten på avvanda smågrisar med hänsyn till laktationsperioden).

För andra djurarter eller djurkategorier där det inte har fastställts någon minimilängd för studierna i bilaga IV ska hänsyn tas till administreringstiden i enlighet med de föreslagna användningsvillkoren.

4.5 Effektivitetskrav för kategorier och funktionella grupper av tillsatser

In vivo-studier ska genomföras av alla tillsatser som är avsedda att ha en effekt på djur.

För kategorierna zootekniska tillsatser, koccidiostatika och histomono-statika ska effektiviteten påvisas genom minst tre långsiktiga effektivitetsstudier. För en del zootekniska tillsatser och andra tillsatskategorier som har en effekt på djur är det dock tillåtet att genomföra kortsiktiga effektivitetsstudier om det därigenom tydligt går att påvisa effektiviteten.

För andra tillsatskategorier som inte har någon direkt effekt på djur ska minst en *in vitro*-studie av effektiviteten lämnas.

▼B**4.6 Studier av animalieprodukters kvalitet om detta inte är den eftersträvade effekten**

För att påvisa att tillsatsen inte har någon negativ effekt eller någon annan oönskad effekt på de organoleptiska och näringsmässiga (i tillämpliga fall hygieniska och tekniska) egenskaperna hos livsmedel som härrör från djur som utfodrats med tillsatsen (om detta inte är den önskade effekten) ska det tas lämpliga prover under en av effektivitetsstudierna. Två grupper ska kontrolleras, en obehandlad grupp och en grupp som får den högsta föreslagna dosen av tillsatsen. Det ska vara möjligt att göra en statistisk utvärdering av dessa uppgifter. Om dessa studier inte genomförs ska giltiga skäl anges.

5. AVSNITT V: PLAN FÖR ÖVERVAKNING EFTER FÖRSÄLJNING

I enlighet med artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003 ska ett förslag till plan för övervakning efter försäljning lämnas in för vissa tillsatskategorier i syfte att spåra och fastställa eventuella direkta eller indirekta, omedelbara, kommande eller oförutsedda effekter på människors eller djurs hälsa eller miljön till följd av användningen av tillsatsen i enlighet med den aktuella produktens egenskaper.

En utförlig övervakningsplan ska utformas för varje enskilt fall, i vilken det ska anges vem (t.ex. sökanden eller användarna) som ska utföra de olika uppgifterna i planen, vem som ansvarar för att anta och genomföra den på lämpligt sätt, samt se till att det finns kanaler genom vilka de behöriga myndigheterna får meddelande om alla nya uppgifter som rör säkerheten i samband med användning av tillsatsen. Utan att det påverkar tillämpningen av övervakningsbestämmelserna i artikel 12 i förordning (EG) nr 1831/2003 ska kommissionen och myndigheten informeras om eventuella negativa effekter.

Om det verksamma ämnet även är ett erkänt antibiotikum och det har påvisats att ämnet vid användningen i foder selekterat resistent bakteriestammar ska övervakningen efter försäljning även omfatta fältstudier för kartläggning av bakterier som är resistent mot tillsatsen.

För koccidiostatika och histomonostatika ska det genomföras fältkontroller av resistens mot *Eimeria* spp. respektive *Histomonas meleagridis*, helst i den senare delen av godkännandeperioden.

▼B*BILAGA III***SÄRSKILDA KRAV PÅ DOKUMENTATION ENLIGT ARTIKEL 3
AVSEENDE VISSA KATEGORIER AV TILLSATSER ELLER VISSA
SÄRSKILDA SITUATIONER ENLIGT ARTIKEL 7.5 I FÖRORDNING
(EG) NR 1831/2003**

I förordning (EG) nr 1831/2003 föreskrivs vid behov extra stöd vid utarbetandet av dokumentation för varje kategori av tillsatser eller för andra särskilda mål enligt artikel 7.5 i förordning (EG) nr 1831/2003.

Förteckning över de särskilda kraven för upprättande av dokumentation för följande:

1. Tekniska tillsatser.
2. Organoleptiska tillsatser.
3. Näringstillsatser.
4. Zootekniska tillsatser.
5. Koccidiostatika och histomonostatika.
6. Extrapolering från större till mindre djurarter.
7. Sällskapsdjur och andra icke livsmedelsproducerande djur.
8. Tillsatser som redan har godkänts för användning i livsmedel.
9. Ändring av godkännanden.
10. Förlängning av godkännanden.
11. Omprövning av vissa tillsatser som redan har godkänts enligt direktiv 70/524/EEG.

En ansökan får omfatta fler än ett av de särskilda krav som anges ovan.

Allmänna villkor

Om någon av de uppgifter som föreskrivs i dessa avsnitt saknas i dokumentationen ska skäl för detta uppges.

1. TEKNISKA TILLSATSER**1.1 Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen**

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

1.2 Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

- För tillsatser där godkännandet inte utfärdats till någon bestämd innehavare ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.
- För andra tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

▼B**1.3 Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet**

Punkterna 3.1, 3.2 och 3.4 i bilaga II gäller inte ensileringstillsatser om det kan styrkas att

- det inte finns några märkbara mängder verksamma ämnen, relevanta metaboliter eller verksamma medel kvar i det slutliga fodret,
- de aktiva ämnena och medlen utgör normala beståndsdelar i ensilage och att användningen av tillsatsen inte innebär någon väsentlig ökning av koncentrationen av dessa jämfört med ensilage som framställs utan att tillsatsen används (dvs. där det inte finns någon väsentligt ökad exponering).

I andra fall ska hela avsnitt III i bilaga II tillämpas.

1.3.1 Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för

Följande gäller för xenobiotiska ⁽¹⁾ ämnen: Hela punkt 3.1 i bilaga II ska tillämpas.

1.3.1.1 Toleransstudier på den djurart som tillsatsen är avsedd för

Följande gäller för ensileringstillsatser:

- Produkten ska tillföras ett basfoder och resultaten ska jämföras med en negativ kontrollgrupp som får samma foder. Basfodret får innehålla en enda ensileringskälla som framställts utan tillsatser.
- Den dos som används till toleransstudierna ska vara flera gånger högre än den koncentration som vid normal användning förekommer i det ensilerade materialet om denna med säkerhet kan fastställas. Särskild hänsyn ska tas till produkter som innehåller livskraftiga mikroorganismer och till deras förmåga att överleva och föröka sig under ensileringen.

Toleransstudier kan i regel begränsas till en idisslande art, i regel mjölkkor. Studier som omfattar andra djurarter krävs endast om det ensilerade materialets beskaffenhet gör det mer lämpat för icke-idisslare.

Följande gäller för andra ämnen:

När det gäller ansökningar om att få andra ämnen, som inte redan har godkänts för användning i foder, godkända som tekniska tillsatser måste det styrkas att djuren inte tar någon skada vid den högsta föreslagna halten. Det kan då räcka med ett försök på en av de känsligaste målarterna eller på en försöksdjurart.

1.3.1.2 Mikrobiella studier

Hela punkt 3.1.2 i bilaga II ska tillämpas.

1.3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter**1.3.2.1 Studier av metabolism och resthalter**

Det behöver inte göras några studier av metabolism och resthalter om

1. ämnet eller dess metaboliter inte förekommer i fodret när utfodringen sker, eller

⁽¹⁾ Ett xenobiotiskt ämne är ett kemiskt ämne som inte är en naturlig beståndsdel i den organism som exponeras för det. Det kan även omfatta ämnen som förekommer i mycket högre koncentrationer än normalt.

▼B

2. det kan styrkas att ämnet utsöndras i oförändrat tillstånd eller att dess metaboliter inte absorberas i någon större utsträckning, eller
3. ämnet absorberas i form av fysiologiska föreningar, eller
4. tillsatsens verksamma komponenter endast består av mikroorganismer eller enzymer.

Det behöver inte heller göras några metabolismstudier om ämnet är en naturlig och väsentlig ingrediens i livsmedel eller foder eller om ämnet är en naturlig beståndsdel i kroppsvätskor eller vävnader. I dessa fall krävs det dock resthaltstudier, men det räcker att jämföra halterna i vävnader eller produkter i en obehandlad grupp med den grupp som utsätts för den högsta rekommenderade dosen.

1.3.2.2 Toxikologiska studier

Det behöver inte göras några toxikologiska studier om

1. ämnet eller dess metaboliter inte förekommer i fodret när utfodringen sker, eller
2. ämnet absorberas i form av fysiologiska föreningar, eller
3. produkten består av mikroorganismer som vanligtvis förekommer i ensilerade material eller redan används i livsmedel, eller
4. produkten består av enzymer med en låg föroreningsgrad som härrör från mikroorganismer med dokumenterad säker användning under lång tid.

För mikroorganismer och enzymer som inte undantas ovan krävs det genotoxicitetsstudier (inklusive mutagenicitet) och en subkronisk oral toxicitetsstudie. Genotoxicitetsstudier ska inte göras i närvaro av levande celler.

När det gäller xenobiotiska ämnen som inte undantas ovan ska hela punkt 3.2.2 i bilaga II tillämpas.

När det gäller andra ämnen ska det göras en individuell bedömning utifrån exponeringsnivå och exponeringsätt.

1.3.2.3 Bedömning av konsumentsäkerheten

Hela punkt 3.2.3 i bilaga II ska tillämpas för ansökningar om tillsatser för livsmedelsproducerande djur.

1.3.3 *Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare*

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas. Tillsatser som innehåller enzymer och mikroorganismer antas medföra en sensibilisering av andningsorganen, såvida det inte finns övertygande bevis på motsatsen.

1.3.4 *Studier av tillsatsens säkerhet för miljön*

Hela punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas. När det gäller ensileringstillsatser ska hänsyn tas till tillsatsens effekter på vätskeproduktionen från stukor och silor vid ensilering.

▼B

1.4 Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet

Tekniska tillsatser är avsedda att förbättra eller stabilisera foderegenskaperna men har i regel inte någon direkt biologisk effekt på animalieproduktionen. Evidens på tillsatsens effektivitet ska lämnas utifrån lämpliga kriterier enligt erkända, acceptabla metoder under de avsedda användningsvillkoren i jämförelse med lämpligt kontrollfoder.

Effektiviteten bedöms genom *in vitro*-studier, med undantag för ämnen för kontroll av kontamination av radionuklider. I följande tabell anges lämpliga endpoints för de olika funktionella grupperna.

Endpoints för olika tekniska tillsatser

Funktionell grupp	Endpoints för att styrka tillsatsens effektivitet
a) Konserveringsmedel	Hämmande av den mikrobiella tillväxten, särskilt för biotiska och nedbrytande organismer. Konserveringseffektens påstådda varaktighet ska styrkas.
b) Antioxidanter	Skydd mot oxidativ skada på viktiga näringsämnen eller komponenter under bearbetning och/eller förvaring av fodret. Den skyddande effektens påstådda varaktighet ska styrkas.
c) Emulgeringsmedel	Bildande eller bevarande av stabila emulsioner av foderingsredienser som annars inte lämpar sig eller inte alls går att blanda.
d) Stabiliseringsmedel	Bevarande av fodrets fysikalisk-kemiska egenskaper.
e) Förtjockningsmedel	Fodrets eller foderråvarans viskositet.
f) Geleringsmedel	Gelbildning som förändrar fodrets konsistens.
g) Bindemedel	Pelletsens hållbarhet eller pelleteringsresultat.
h) Ämnen för kontroll av radionuklider	Belägg för minskad kontamination av livsmedel av animaliskt ursprung.
i) Klumpförebyggande medel	Rinnförmåga. Den klumpförebyggande effektens påstådda varaktighet ska styrkas.
j) pH-regulatorer	Fodrets pH-värde och/eller buffringskapacitet.
k) Ensileringsmedel	— Förbättrad ensilageproduktion. — Hämmande av oönskade mikroorganismer. — Minskad ensilagevätska. — Ökad aerobisk stabilitet.
l) Denatureringsmedel	Outplånlig identifiering av foderråvaror.

Ensileringsmedel

Separata tester ska utföras för att visa den påstådda effekten på ensileringsprocessen⁽²⁾. Försöken ska utföras med ett exempel ur var och en av följande kategorier (som innehåller alla eller ospecificerade foder):

⁽²⁾ I denna förordning avses med *ensileringsprocess* en process där den naturliga nedbrytningen av organiska material kontrolleras genom acidifiering under anaeroba förhållanden till följd av naturlig fermentering och/eller tillförsel av ensileringsmedel.

▼B

- Foder som är lättensilerat: > 3 procent lösliga kolhydrater i färskvaror (t.ex. hel majsplanta, rajgräs, losta eller sockerbetsmassa).
- Foder som är relativt svårensilerat: 1,5–3,0 procent lösliga kolhydrater i färskvaror (t.ex. ängsgröe, svingel eller förtorkad lusern).
- Foder som är svårensilerat: < 1,5 procent lösliga kolhydrater i färskvaror (t.ex. hundäxing eller baljväxter).

Om ansökningar endast omfattar underkategorier av foder som beskrivs i termer av torrsubstans ska sorten torrsubstans tydligt anges. Tre tester ska sedan genomföras med varor som är representativa för sorten, om möjligt med exempel med olika botaniskt ursprung.

Det krävs särskilda tester för varje fodersort.

Studien ska i regel pågå under minst 90 dagar vid konstant temperatur (rekommenderad temperatur 15–25 °C). Kortare perioder ska motiveras.

I regel ska mått anges för följande faktorer jämfört med en negativ kontrollgrupp:

- Torrsubstans och beräknad torrsubstansförlust (korrigerad för flyktiga ämnen).
- pH-minskning.
- Koncentration av flyktiga fettsyror (t.ex. ättiksyror, smörsyror och propionsyror) och mjölksyra.
- Koncentration av alkohol (etanol).
- Koncentration av ammoniak (g/kg av totalt kväve).
- Halten vattenlösliga kolhydrater.

Dessutom ska andra relevanta mikrobiologiska och kemiska faktorer tas med för att underbygga ansökan (t.ex. antal laktatassimilerande jäster, klostridier, listeriabakterier och biogena aminer).

Den effekt som eftersträvas i form av minskad ensilagevätska ska bedömas mot bakgrund av den totala mängden ensilagevätska som produceras under hela försöksperioden, med beaktande av trolig miljöpåverkan (t.ex. vätskans ekotoxicitet eller biologiskt syrebehov). Minskad ensilagevätskeproduktion ska styrkas direkt. Silon ska ha tillräcklig kapacitet för att under tryck frigöra ensilagevätska. Studien ska i regel pågå under 50 dagar. Om en annan period används ska detta motiveras.

Ökad aerobisk stabilitet ska styrkas jämfört med en negativ kontrollgrupp. Stabilitetsstudier ska pågå under minst sju dagar efter luftexponering och det ska styrkas att tillsatsen är stabil minst två dagar längre än vad som framgår av den obehandlade kontrollgruppen. Försöket bör genomföras vid en omgivande temperatur på 20 °C och en temperaturhöjning på 3 °C eller mer över bakgrundsnivån ses som ett tecken på instabilitet. Temperaturmätningar får ersättas av mätningar av koldioxidproduktionen.

1.5 **Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning**

Detta avsnitt ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003. Det innebär att det endast behövs en plan för övervakning efter försäljning för tillsatser som är eller framställs av genetiskt modifierade organismer.

▼B**2. ORGANOLEPTISKA TILLSATSER****2.1 Färgämnen***2.1.1 Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen*

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

2.1.2 Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

— För tillsatser där godkännandet inte utfärdats till någon bestämd innehavare ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.

— För andra tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

2.1.3 Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas för varje tillsats.

1. För ämnen som när de ges till djur tillför färg på livsmedel av animaliskt ursprung ska hela punkterna 3.1, 3.2 och 3.4 i bilaga II tillämpas.

2. För ämnen som tillför fodret färg eller återställer fodrets färg ska de studier som avses i punkt 3.1 i bilaga II utföras på djur som får den rekommenderade dosen av tillsatsen. Befintlig vetenskaplig litteratur kan också anges som evidens. Punkterna 3.2 och 3.4 i bilaga II ska tillämpas.

3. För ämnen som har en positiv inverkan på färgen på akvariefiskar eller burfåglar ska de studier som avses i punkt 3.1 i bilaga II utföras på djur som får den rekommenderade dosen av tillsatsen. Befintlig vetenskaplig litteratur kan också anges som evidens. Punkterna 3.2 och 3.4 i bilaga II behöver dock inte tillämpas.

2.1.4 Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet

Hela avsnitt IV i bilaga II ska tillämpas.

a) Följande gäller för ämnen som när de ges till djur tillför färg på livsmedel av animaliskt ursprung:

Färgförändringar på produkter som kommer från djur som får tillsatsen enligt de rekommenderade användningsvillkoren ska mätas med lämpliga metoder. Det ska styrkas att användningen av tillsatsen inte har någon negativ inverkan på produktstabiliteten eller den organoleptiska och näringsmässiga kvaliteten på livsmedlet. Om ett visst ämnes effekter på animaliska produkters sammansättning eller egenskaper är väldokumenterade kan andra studier (t.ex. studier om biotillgänglighet) i regel ge tillräckliga evidens för ämnets effektivitet.

b) Följande gäller för ämnen som tillför fodret färg eller återställer fodrets färg:

Effektiviteten ska styrkas genom lämpliga laboratoriestudier under de avsedda användningsvillkoren i jämförelse med kontrollfoder.

▼B

- c) Följande gäller för ämnen som har en positiv inverkan på färgen på akvariefiskar eller burfåglar:

Effekterna ska styrkas med hjälp av studier på djur som får den rekommenderade dosen av tillsatsen. Färgförändringar ska mätas med lämpliga metoder. Effektiviteten kan även styrkas med hjälp av andra experimentella studier (t.ex. biotillgänglighet) eller genom hänvisning till den vetenskapliga litteraturen.

2.1.5 *Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning*

Detta avsnitt ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003. Det innebär att det endast behövs en plan för övervakning efter försäljning för tillsatser som är eller framställs av genetiskt modifierade organismer.

2.2 **Aromämnen**

2.2.1 *Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen*

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

2.2.2 *Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder*

När det gäller gruppen ”naturliga produkter” ska hela växter, djur och andra organismer och delar av dessa eller produkter av dessa som uppstår efter mycket begränsad bearbetning, såsom krossning, malning eller torkning (t.ex. många örter och kryddor), i regel inte anses tillhöra den funktionella gruppen aromämnen i kategorin organoleptiska tillsatser.

Vid utvärderingen av ansökningar för dessa produkter ska aromämnen klassificeras enligt följande:

1. Naturliga produkter:

1.1 Naturliga produkter – botaniskt definierade.

1.2 Naturliga produkter – som inte är av vegetabiliskt ursprung.

2. Naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen.

3. Artificiella ämnen.

Grupptillhörigheten ska anges för den produkt som ansökan gäller. Om produkten inte passar in i någon av ovannämnda grupper ska detta anges och motiveras.

2.2.2.1 *Karakterisering av verksamma ämnen/medel*

Hela punkt 2.2 i bilaga II ska tillämpas.

Dessutom gäller följande:

Identifieringsnummer (såsom Flavis⁽³⁾, Europarådet⁽⁴⁾, JECFA, CAS⁽⁵⁾ eller andra internationellt godkända identifieringssystem) som särskilt används för att identifiera aromämnen i foder och livsmedel ska, om sådana finns, alltid anges för samtliga grupper av aromämnen.

⁽³⁾ Identifieringsnummer för kemiskt definierade aromämnen som används i EU:s informationssystem för aromämnen, Flavis, den databas som används inom ramen för kommissionens förordning (EG) nr 1565/2000 av den 18 juli 2000 (EGT L 180, 19.7.2000, s. 8) om fastställande av de åtgärder som är nödvändiga för antagandet av ett utvärderingsprogram i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 2232/96 (EGT L 299, 23.11.1996, s. 1).

⁽⁴⁾ CoE-nummer är Europarådets nummer som används för botaniskt definierade aromämnen i Europarådets rapport nr 1 ”*Natural sources of flavourings*”, volym I, Strasbourg, 2000 och följande volymer.

⁽⁵⁾ CAS-nummer är *Chemical Abstracts Services* registreringsnummer som är ett unikt identifieringsnummer för kemiska ämnen som ofta används i kemikalieförteckningar.

▼B

1. Naturliga produkter – botaniskt definierade

Karaktiseringen av de naturliga och botaniskt definierade produkterna ska innehålla ursprungsväxtens vetenskapliga namn, dess botaniska indelning (familj, släkte, art och i tillämpliga fall underart och sort) deras gängse benämning och synonymer på så många europeiska språk som möjligt eller, i tillämpliga fall, andra språk (t.ex. språk som talas i odlings- eller ursprungslandet). Det ska anges vilka delar av växten som används (blad, blommor, frön, frukter, knölar osv.) och för mindre kända växter ska odlingsplatsen, identifieringskriterierna och andra för växterna relevanta aspekter anges. Extraktets största beståndsdelar ska identifieras och kvantifieras och extraktets sort eller variabilitet anges. Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt sådana föroreningar som nämns i punkt 2.1.4 i bilaga II. De koncentrationer av ämnen som utgör en toxikologisk risk⁽⁶⁾ för människor eller djur och som kan finnas i den växt som extraktet härrör från ska också redovisas.

De farmakologiska eller liknande egenskaperna hos ursprungsväxten, delar av denna eller produkter som härrör från denna, ska noga undersökas och redovisas.

2. Naturliga produkter – som inte är av vegetabiliskt ursprung

Ovanstående förfarande får användas.

3. Naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen

Förutom de allmänna kraven i punkt 2.2.1.1 i bilaga II ska aromämnets ursprung specificeras.

2.2.2 Produktions- och framställningsmetod

Hela punkt 2.3 i bilaga II ska tillämpas.

Om den naturliga produkten inte är kemiskt väldefinierad, i regel komplicerade blandningar av många föreningar som framställts genom extraktion, ska en utförlig beskrivning av extraktionsprocessen lämnas. I beskrivningen bör rätt terminologi användas, såsom eterisk olja, absolut, tinktur, extrakt och liknande termer⁽⁷⁾ som ofta används för att beskriva extraktionsprocessen för botaniskt definierade aromämnen. De extraktionsmedel som används ska specificeras, liksom de försiktighetsåtgärder som vidtas för att undvika rester av extraktionsmedel och mängden resthalter som inte kan undvikas och som utgör en toxikologisk risk. De termer som används för att karakterisera extraktet får innehålla en referens till extraktionsmetoden.

2.2.2.3 Analyismetoder

1. För naturliga produkter (antingen botaniskt definierade eller som inte är av vegetabiliskt ursprung) som inte innehåller ämnen som utgör toxikologiska risker för människor eller djur får standardkravet för analysmetoderna i punkt 2.6 i bilaga II ersättas med en enklare kvalitativ analysmetod som är lämplig för större eller karakteristiska beståndsdelar av produkten.

⁽⁶⁾ I detta avsnitt i denna förordning avses med *ämne som utgör en toxikologisk risk* ett ämne med ett tolerabelt dagligt intag eller tolerabelt veckointag (TDI eller TWI), ett acceptabelt dagligt intag (ADI), med användningsbegränsningar eller en aktiv princip såsom det definieras i rådets direktiv 88/388/EEG om aromer för användning i livsmedel och om ursprungsmaterial vid framställning av sådana aromer, eller ett önskat ämne.

⁽⁷⁾ Definieras i tillägg 4 till Europarådets rapport nr 1 "Natural sources of flavourings" volym 1, Strasbourg, 2000.

▼B

2. För naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen som inte utgör någon toxikologisk risk för människor eller djur får standardkravet för analysmetoderna i punkt 2.6 i bilaga II ersättas med en enklare kvalitativ analysmetod som passar för ändamålet.

Hela punkt 2.6 i bilaga II ska tillämpas för alla andra aromämnen, såsom de naturliga extrakt som innehåller ämnen som utgör en toxikologisk risk, naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen som i sig utgör en toxikologisk risk samt artificiella aromämnen.

2.2.3 *Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet*

För samtliga aromämnen ska det göras en beräkning av djurens exponering och intag, både från naturlig exponering och efter det att aromämnet tillsatts i fodret.

För aromämnen som tillhör gruppen artificiella ämnen ska hela avsnitt III i bilaga II tillämpas.

2.2.3.1 Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för

1. Naturliga produkter (antingen botaniskt definierade eller som inte är av vegetabiliskt ursprung)

Dessa produkters säkerhet kan bedömas utifrån deras större och karakteristiska beståndsdelar och även utifrån kända ämnen som utgör en toxikologisk risk. Om de större eller karakteristiska beståndsdelarna inte redan är godkända som kemiskt definierade aromämnen eller som fodertillsatser måste det kontrolleras om ämnena utgör en toxikologisk risk för människor eller djur och deras toxikologiska egenskaper anges enligt punkt 3.1 i bilaga II.

2. Naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen

Om dessa aromämnen är godkända för människor kan säkerheten för den djurart som tillsatsen är avsedd för bedömas genom att jämföra målartens intag genom foder enligt ansökan med människors intag genom kosten. De uppgifter om metabolism och toxicitet som användes vid säkerhetsbedömningen för människor ska lämnas.

Om människors och djurs intag skiljer sig åt, till exempel om målartens intag enligt sökandens förslag är väsentligt högre än människors intag genom kosten eller om ämnet inte är godkänt i livsmedel, får säkerheten för målarten bedömas utifrån följande uppgifter: Principen om gränsvärden för toxikologiska risker⁽⁸⁾, tillgängliga uppgifter om toxicitet och metabolism för besläktade föreningar och hänsyn till kemiska strukturella risker (i analogi med kommissionens förordning (EG) nr 1565/2000 av den 18 juli 2000 om fastställande av de åtgärder som är nödvändiga för antagandet av ett utvärderingsprogram i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 2232/96)⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ JECFA:s (FAO/WHO, 1996, Food additive series 35, IPCS, WHO Genève) motsvarande gränsvärde för det djur som tillsatsen är avsedd för bör justeras med hänsyn till djurets vikt och foderintag.

⁽⁹⁾ EGT L 180, 19.7.2000, s. 8.

▼ B

Toleransstudier behöver endast göras om gränsvärdena har överskridits eller inte kan fastställas.

2.2.3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter

Det ska styrkas att aromämnets metaboliter inte resulterar i att produkter som utgör en toxikologisk risk för människor bioackumuleras i djuret. Om det aromämne som ansökan gäller används i foder och därmed resulterar i resthalter i livsmedel av animaliskt ursprung ska det lämnas en detaljerad beräkning av konsumenternas exponering.

a) Studier av metabolism och resthalter

1. Naturliga produkter (antingen botaniskt definierade eller som inte är av vegetabiliskt ursprung)

Vid användning av dessa produkter som aromämnen i foder får säkerheten för människor, när det gäller deras metabolism, baseras på studier av metabolism (i det djur som tillsatsen är avsedd för) och resthalter i produkternas större och karakteristiska beståndsdelar samt på avsaknaden av ämnen i extraktet som utgör en toxikologisk risk.

Om de större eller karakteristiska beståndsdelarna inte redan är godkända som kemiskt definierade aromämnen eller om målartens intag genom foder är väsentligt högre än människors intag genom kosten, ska hela punkt 3.2.1 i bilaga II tillämpas.

2. Naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen

Om produkterna inte är godkända som aromämnen för människor eller om målarternas intag genom foder är väsentligt högre än människors intag genom kosten, ska tillgängliga metabolismuppgifter lämnas och användas för att bedöma risken för bioackumulering i åtlig vävnad och åtliga produkter enligt punkt 3.2.1 i bilaga II.

b) Toxikologiska studier

1. Naturliga produkter (antingen botaniskt definierade eller som inte är av vegetabiliskt ursprung)

Säkerheten för människor när dessa produkter används som aromämnen i foder får baseras på toxikologiska uppgifter från deras större eller karakteristiska beståndsdelar och avsaknaden av ämnen i extraktet som utgör en toxikologisk risk.

Det krävs ett helt paket av toxikologiska studier när metabolismstudierna av de större eller karakteristiska föreningarna visar att bioackumulering förekommer i djurvävnader eller animaliska produkter och gränsvärdet för toxikologiska risker för måldjuret har överskridits. Paketet av toxikologiska studier ska bestå av genotoxicitetsstudier, inklusive mutagenicitetsstudier och en subkronisk oral toxicitetsstudie, enligt punkt 3.2.2 i bilaga II.

▼ B

2. Naturliga eller motsvarande syntetiska och kemiskt definierade aromämnen

Det krävs ett paket av toxikologiska studier som består av genotoxicitetsstudier, inklusive mutagenitetsstudier och en subkronisk oral toxicitetsstudie, enligt punkt 3.2.2 i bilaga II när metabolismstudierna av dessa produkter visar att bioackumulering förekommer i djurvävnader eller animaliska produkter och gränsvärdet för toxikologiska risker för måldjuret har överskridits.

2.2.3.3 Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

2.2.3.4 Studier av tillsatsens säkerhet för miljön

Hela punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas.

2.2.4 *Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet*

Aromämnets egenskaper ska styrkas, i regel utifrån publicerad forskning. De kan även styrkas genom erfarenhet från praktisk användning, i den mån sådan finns, i annat fall kan det krävas djurstudier.

Om den produkt som ansökan gäller har andra funktioner i fodret, djuret eller livsmedlet av animaliskt ursprung än den som anges i definitionen av aromämnen i bilaga I i förordning (EG) nr 1831/2003 ska en fullständig undersökning genomföras och resultaten av denna redovisas.

2.2.5 *Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning*

Detta avsnitt ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003. Det innebär att det endast behövs en plan för övervakning efter försäljning för tillsatser som är eller framställs av genetiskt modifierade organismer.

3. **NÄRINGSTILLSATSER**3.1 **Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen**

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

3.2 **Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder**

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

— För tillsatser där godkännandet inte utfärdats till någon bestämd innehavare ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.

— För andra tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

3.3 **Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet**3.3.1 *Studier av tillsatsens säkerhet för den djurart som den är avsedd för*

3.3.1.1 Toleransen hos den djurart som tillsatsen är avsedd för

1. Det behöver inte göras några studier av urinämnen, aminosyror, deras salter och analoger som är godkända enligt direktiv 82/471/EEG eller föreningar av spårelement och vitaminer, provitaminer, samt kemiskt väldefinierade ämnen med likartad effekt som inte är potentiellt bioackumulerande och som redan är godkända som fodertillsatser enligt direktiv 70/524/EEG.

▼B

2. När det gäller tillsatser som tillhör den funktionella gruppen ”vitaminer, provitaminer och kemiskt väldefinierade ämnen med likartad effekt” och som är potentiellt bioackumulerande behöver toleransen endast styrkas för föreningar som har en annan förväntad eller observerad verkan än väletablerade vitaminer. I vissa fall kan delar av toleranstestet (utformning eller kriterier) kombineras med en av effektivitetsstudierna.
3. Toleransen ska styrkas för derivat av urinämnen, analoger av aminosyror och föreningar av spårelement som inte godkänkts tidigare. Toleransen ska styrkas för fermenteringsprodukter, såvida det verk samma ämnet inte är skilt från den råa fermenteringsprodukten och har genomgått omfattande rening eller om produktionsorganismen har inneburit säker användning under lång tid och har välkända biologiska egenskaper så att risken för produktion av toxiska metaboliter kan uteslutas.
4. Om ansökan gäller samtliga djurarter eller djurkategorier räcker det att genomföra en toleransstudie av den känsligaste arten (eller till och med ett lämpligt försöksdjur) enligt de senaste rönen.

3.3.1.2 Mikrobiella studier

Hela punkt 3.1.2 i bilaga II ska tillämpas.

3.3.2 *Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter*

3.3.2.1 Studier av metabolism och resthalter

Det behöver i regel inte genomföras några metabolismstudier. När det gäller derivat av urinämnen ska metabolismen i magen studeras under effektivitetsstudierna.

Det behöver endast göras resthalts- eller deponeringsstudier för tillsatser som ingår i den funktionella gruppen ”vitaminer, provitaminer och kemiskt väldefinierade ämnen med likartad effekt” och som är potentiellt bioackumulerande i kroppen och för den funktionella gruppen föreningar av spårelement med förhöjd biotillgänglighet. I så fall ska förfarandet i punkt 3.2.1 i bilaga II inte tillämpas. Kravet är begränsat till en jämförelse av halterna i vävnader eller produkter i en grupp som utsätts för den högsta dosen av det ämne som ansökan gäller och en positiv kontrollgrupp (referensförening).

3.3.2.2 Toxikologiska studier

Dessa krävs för fermenteringsprodukter och tillsatser som inte redan är godkända. När det gäller fermenteringsprodukter krävs det studier av genotoxicitet och subkronisk toxicitet, dock med följande undantag:

1. Om det verksamma ämnet är skilt från den råa fermenteringsprodukten och har genomgått omfattande rening.
2. Om produktionsorganismen har inneburit säker användning under lång tid och det finns tillräckligt med kunskap om dess biologiska egenskaper för att utesluta risken för produktion av toxiska metaboliter.

Om produktionsorganismen tillhör en grupp där vissa stammar är kända för att producera toxiner ska dessa särskilt uteslutas.

3.3.2.3 Bedömning av konsumentens säkerhet

Hela punkt 3.2.3 i bilaga II ska tillämpas.

▼B3.3.3 *Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare*

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

3.3.4 *Studier av tillsatsens säkerhet för miljön*

Hela punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas för nya verksamma ämnen som tillhör gruppen föreningar av spårelement.

3.4 **Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet**

Det behöver inte göras några effektivitetsstudier för urinämnen, aminosyror samt salter och analoger av aminosyror som redan är godkända som fodertillsatser, föreningar av spårelement som redan är godkända som fodertillsatser samt vitaminer, provitaminer och kemiskt väldefinierade ämnen med likartad effekt som redan är godkända som fodertillsatser.

En kortsiktig effektivitetsstudie krävs för derivat av urinämnen och salter och analoger av aminosyror som inte redan är godkända som fodertillsatser, föreningar av spårelement som inte redan är godkända som fodertillsatser samt vitaminer, provitaminer och kemiskt väldefinierade ämnen med likartad effekt som inte redan är godkända som fodertillsatser.

För andra ämnen som i ansökan påstås ha en näringseffekt ska det göras minst en långsiktig effektivitetsstudie enligt bestämmelserna i avsnitt IV i bilaga II.

Vid behov ska studierna visa att tillsatsen kan tillgodose djurens näringsbehov. Testerna ska innefatta en testgrupp som får ett foder som innehåller lägre halter av näringsämnet än djuren behöver. Försök med en väldigt bristfällig kontrollgrupp ska dock undvikas. I regel räcker det att styrka effektiviteten hos en enda djurart eller djurkategori, inklusive försöksdjur.

3.5 **Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning**

Detta avsnitt ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

4. **ZOOTEKNISKA TILLSATSER**4.1 **Andra zootekniska tillsatser än enzymer och mikroorganismer**4.1.1 *Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen*

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

4.1.2 *Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder*

Hela avsnitt II i bilaga II ska tillämpas.

4.1.3 *Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet*

4.1.3.1 Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för

Hela punkt 3.1 i bilaga II ska tillämpas.

▼B

4.1.3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter

1. Studier av metabolism och resthalter

Dessa studier behövs inte om

- det kan styrkas att ämnet eller dess metaboliter utsöndras i oförändrat tillstånd och inte absorberas i någon större utsträckning,
- ämnet absorberas i fysiologisk form och fysiologiska föreningar.

Det behöver inte göras några metabolismstudier om ämnet är en naturlig och väsentlig ingrediens i livsmedel eller foder eller om ämnet är en naturlig beståndsdel i kroppsvätskor eller vävnader. I dessa fall krävs det dock resthaltstudier, men det räcker att jämföra halterna i vävnader eller produkter i en obehandlad grupp med den grupp som utsätts för den högsta rekommenderade dosen.

I alla andra fall ska hela punkt 3.2.1 i bilaga II tillämpas.

2. Toxikologiska studier

Det behöver inte göras några toxikologiska studier om ämnet absorberas i form av fysiologiska föreningar.

När det gäller xenobiotiska ämnen ska hela punkt 3.2.2 i bilaga II tillämpas.

När det gäller andra ämnen ska det göras en individuell bedömning utifrån exponeringsnivå och exponeringsätt och fullgoda skäl ska uppges om någon av de uppgifter som föreskrivs i detta avsnitt saknas.

3. Bedömning av konsumentens säkerhet

Hela punkt 3.2.3 i bilaga II ska tillämpas på livsmedelsproducerande djur.

4.1.3.3 Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

4.1.3.4 Studier av tillsatsens säkerhet för miljön

Hela punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas.

4.1.4 *Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet*

Hela avsnitt IV i bilaga II ska tillämpas.

1. Tillsatser som har en positiv inverkan på djurens produktion, prestanda eller välbefinnande samt den funktionella gruppen ”andra zootekniska tillsatser”.

Effekterna kan endast styrkas i relation till varje djurart eller djurkategori som tillsatsen är avsedd för. Beroende på tillsatsens egenskaper kan resultatåtgärder baseras på antingen resultatkriterier (t.ex. fodernyttjande, genomsnittlig daglig tillväxt, ökning av animalieprodukter), slaktkroppens sammansättning, besättningens prestanda, reproduktionsfaktorer eller djurens välbefinnande. Verkningsmekanismen kan styrkas med hjälp av kortsiktiga effektivitetsstudier eller laboriestudier som mäter relevanta endpoints.

▼B

2. Tillsatser som har en positiv inverkan på animalieproduktionens miljökonsekvenser.

För tillsatser som har en positiv inverkan på miljön (t.ex. minskade kväve- eller fosforutsläpp eller minskad metanproduktion, mindre främmande lukt och smak) kan effektiviteten för målarten styrkas med hjälp av tre kortsiktiga effektivitetsstudier med djur som uppvisar betydande positiva resultat. Studierna ska beakta möjligheten av en anpassning till tillsatsen.

4.1.5 *Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning*

Detta avsnitt ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

4.2 **Zootekniska tillsatser: Enzymer och mikroorganismer**

4.2.1 *Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen*

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

4.2.2 *Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder*

Hela avsnitt II i bilaga II ska tillämpas.

4.2.3 *Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet*

4.2.3.1 Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för

Hela punkt 3.1.1 i bilaga II ska tillämpas.

De sökande uppmuntras att om möjligt använda en minst hundra gånger högre dos i försöksgruppen och följaktligen minska det antal endpoints som krävs. En koncentrerad form av tillsatsen kan användas för detta ändamål. Koncentrationen ska anpassas genom att minska mängden bärare i koncentrationen men andelen verksamma medel/ämnen i förhållande till andra fermenteringsprodukter måste vara samma som i slutprodukten. För enzymer ska fodret utgöra lämpligt underlag.

Hela punkt 3.1.2 i bilaga II ska tillämpas för samtliga mikroorganismer och för de enzymer som har en direkt katalytisk inverkan på delar av mikrobiota eller som på annat sätt sägs påverka tarmfloran.

Vid ny eller väsentligt ökad exponering för mikroorganismer kan det behövas ytterligare studier för att visa att de inte har någon negativ inverkan på de kommensala floran i tarmkanalen. När det gäller idisslare behöver det endast göras en direkt räkning av mikrobiota om det finns evidens på en negativ förändring av idisslingsfunktionen (mätt *in vitro* som en förändring i flyktiga fettsyrekoncentrationer, en minskning i propionatkoncentrationen eller minskad hydrolys av cellulosa).

4.2.3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter

1. Det behöver inte göras några studier av metabolism och resthalter.

2. Toxikologiska studier enligt punkt 3.2.2 i bilaga II.

▼B

Enzymer och mikroorganismer utgör endast en del av hela tillsatsen som i de flesta fall kan inbegripa andra beståndsdelar som uppstår vid fermenteringen. Det är således nödvändigt att testa tillsatsen för att kontrollera att den inte innehåller några mutagena ämnen eller andra ämnen som kan skada människor som konsumerar livsmedel som härrör från djur som fått foder eller vatten som behandlats med dessa tillsatser.

De flesta livskraftiga bakterier som är avsedda att direkt eller indirekt intagas av däggdjur (inbegripet människor) väljs dock ur grupper av organismer som har inneburit säker användning under lång tid eller ur grupper med väldefinierade toxiska risker. Likaledes är riskerna förenade med de mikroorganismer som för närvarande används för att producera enzymer i regel väldokumenterade och har minskat avsevärt till följd av moderna produktionsmetoder. Det anses därför inte behövas några toxicitetstester (t.ex. orala toxicitetstester eller genotoxicitetstester) för enzymer från mikrobiella källor och för mikroorganismer som inneburit säker användning under lång tid och där beståndsdelarna från fermenteringsprocessen är väldefinierade och kända. De särskilda riskerna i punkt 2.2.2.2 i bilaga II ska dock alltid beaktas, både när det gäller levande organismer och när det gäller organismer som används i produktionen av enzymer.

När en organism eller dess tillämpning är ny och det inte finns tillräcklig kunskap om organismens (produktionsorganismens) biologiska egenskaper för att utesluta risken för produktion av toxiska metaboliter, genotoxicitet och oral toxicitet ska studier genomföras med tillsatser som innehåller livskraftiga mikroorganismer eller enzymer. Studierna ska i så fall vara i form av genotoxicitetsstudier, däribland studier av mutagenicitet och subkronisk oral toxicitet. Sådana studier bör genomföras med den cellfria fermenteringslösningen eller, vid fermentering i fast fas, ett lämpligt extrakt.

4.2.3.3 Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas med följande undantag:

- Enzymer och mikroorganismer, såsom proteinhaltiga ämnen, antas medföra en sensibilisering av andningsorganen, såvida det inte finns övertygande bevis på motsatsen. Därför krävs det inga direkta tester.
- Formuleringen av produkten (t.ex. mikroinkapsling) kan undanröja behovet av vissa eller samtliga tester. I sådana fall ska lämplig motivering ges.

4.2.3.4 Studier av tillsatsens säkerhet för miljön

Hela punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas på mikroorganismer som inte härrör från tarmen eller är allmänt förekommande i miljön.

4.2.4 *Avsnitt IV: Studier av tillsatsernas effektivitet*

Hela avsnitt IV i bilaga II ska tillämpas.

1. Tillsatser som har en positiv inverkan på djurens produktion, prestanda eller välbefinnande samt den funktionella gruppen ”andra zootekniska tillsatser”.

▼B

Effekterna kan endast styrkas i relation till varje djurart eller djurkategori som tillsatsen är avsedd för. Beroende på tillsatsens egenskaper kan resultatåtgärder baseras på antingen resultatkriterier (t.ex. foderutnyttjande, genomsnittlig daglig tillväxt, ökning av animalieprodukter), slaktkroppens sammansättning, besättningens prestanda, reproduktionsfaktorer eller djurens välbefinnande. Verkningsmekanismen kan styrkas med hjälp av kortsiktiga effektivitetsstudier eller laboratoriestudier som mäter relevanta endpoints.

2. Tillsatser som har en positiv inverkan på animalieproduktionens miljökonsekvenser.

För tillsatser som har en positiv inverkan på miljön (t.ex. minskade kväve- eller fosforutsläpp eller minskad metanproduktion, mindre främmande lukt och smak) kan effektiviteten för målarten styrkas med hjälp av tre kortsiktiga effektivitetsstudier med djur som uppvisar betydande positiva effekter. Studierna ska beakta möjligheten av en anpassning till tillsatsen.

4.2.5 *Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning*

Detta avsnitt ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

5. **KOCCIDIOSTATIKA OCH HISTOMONOSTATIKA**

5.1 **Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen**

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

5.2 **Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder**

Hela avsnitt II i bilaga II ska tillämpas.

5.3 **Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet**

5.3.1 *Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för*

Hela punkt 3.1 i bilaga II ska tillämpas.

5.3.2 *Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter*

Hela punkt 3.2 i bilaga II ska tillämpas.

5.3.3 *Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare*

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

5.3.4 *Studier av tillsatsens säkerhet för miljön*

Hela punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas.

5.4 **Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet**

Dessa tillsatser skyddar djuren från följderna av ett utbrott av *Eimeria* spp. eller *Histomonas meleagridis*. Det bör läggas vikt vid att verifiera tillsatsens specifika effekter (t.ex. kontrollerade djurarter) och dess profylaktiska egenskaper (t.ex. lägre dödlighet, sjuklighet, antal oocyster och omfånget av lesioner). Uppgifter om effekten på tillväxt och foderomvandling (slaktfåglar, värphöns och kaniner) samt kläckbarhet (avelsfåglar) ska lämnas efter behov.

▼ B

De uppgifter om effektivitet som krävs ska härröra från tre typer av försök på måldjur:

- Artificiella enkel- och blandinfektioner.
- Naturliga eller artificiella infektioner för att simulera användningsvillkor.
- Faktiska användningsvillkor i fältstudier.

Försök med artificiella enkel- och blandinfektioner (t.ex. burstudier av fjäderfä) är avsedda att påvisa den relativa effektiviteten mot parasiterna och behöver inte upprepas. Det krävs tre väsentliga resultat för studier med simulerade användningsvillkor (t.ex. studier av golvhållning för fjäderfä och burstudier av kaniner). Det krävs även tre fältstudier där det finns ett visst mått av naturlig infektion.

5.5 **Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning**

Detta avsnitt i bilaga II ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

6. **EXTRAPOLERING FRÅN STÖRRE TILL MINDRE DJURARTER**

Mindre djurarter definieras i artikel 1.2 i denna förordning.

En mindre omfattande ansökan godtas i regel för ansökningar om att låta ett godkännande för en tillsats som redan har godkänts för en djurart även omfatta en annan fysiologiskt jämförbar art.

Följande krav gäller endast ansökningar om godkännande för mindre djurarter av tillsatser som redan har godkänts för större djurarter. Samtliga avsnitt ska tillämpas för ansökningar om godkännande av nya foder-tillsatser som uteslutande avser mindre djurarter, beroende på vilken kategori eller funktionell grupp som tillsatsen tillhör (se de specifika kraven i bilaga III).

6.1 **Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen**

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

6.2 **Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder**

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

- För tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.
- För andra tillsatser ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.

6.3 **Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet**

6.3.1 *Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för*

6.3.1.1 Toleransen hos den djurart som tillsatsen är avsedd för

Kraven för de olika kategorierna eller funktionella grupperna av tillsatser ska tillämpas.

I princip behöver det inte göras några toleransstudier för mindre djurarter om tillsatsen uppvisat en bred säkerhetsmarginal (med en faktor på minst tio) i den aktuella större och fysiologiskt liknande arten.

▼B

Om tre större målarterna (inbegripet enkelmagade och idisslande däggdjur samt fjäderfä) uppvisade en liknande och bred säkerhetsmarginal behöver det inte göras några ytterligare toleransstudier för mindre, fysiologiskt avvikande arter (t.ex. hästar eller kaniner). Om det krävs toleransstudier ska de för mindre arter (förutom kaniner) pågå under minst 28 dagar för växande djur och 42 dagar för vuxna djur. För kaniner gäller följande längder: slaktkaniner: 28 dagar, avelskaniner: en cykel (från insemineringen till avvänjningsperiodens slut). Om ansökan avser diande och avvanda kaniner anses en period om 49 dagar (från en vecka efter födseln) vara tillräcklig och måste omfatta kaninhonorna till och med avvänjningen. För fisk (förutom laxfiskar) krävs det 90 dagar.

6.3.2 *Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter*

6.3.2.1 Metabolismstudier

Kraven för de olika kategorierna och funktionella grupperna av tillsatser ska tillämpas.

Det behöver dock inte göras några metabolismstudier om tillsatsen redan är godkänd för att användas i en art som är fysiologiskt jämförbar med den mindre art som ansökan om godkännande gäller. Om det inte finns någon fysiologisk likhet anses en jämförelse av den metaboliska profilen på grundval av *in vitro*-studier (t.ex. i hepatocyter med hjälp av märkta föreningar) tillräcklig för att bedöma den metaboliska likheten.

Om det inte finns någon fysiologisk likhet mellan den mindre djurarten och en större art ska uppgifter förvärfvas om tillsatsens metabolism i den mindre arten.

6.3.2.2 Resthaltstudier

Det räcker att göra en kvantifiering av restmarkörer i ätlig vävnad och ätliga produkter när det föreligger en känd eller påvisad metabolisk likhet. I alla andra fall ska hela punkt 3.2.1.2 i bilaga II tillämpas.

6.3.2.3 Bedömning av konsumentens säkerhet

Förslag till gränsvärden för resthalter

Vid fastställande av gränsvärden för resthalter kan man utgå ifrån att de resthalter som förekommer i ätlig vävnad från mindre arter inte avsevärt skiljer sig från dem i ätlig vävnad från liknande större arter.

Gränsvärden kan extrapoleras inom olika djurkategorier enligt följande:

- Från större växande idisslare till samtliga växande idisslare.
- Från mjölk från mjölkkor till mjölk från andra mjölkgivande idisslare.
- Från svin till samtliga enkelmagade däggdjur, dock ej hästar.
- Från kycklingar eller kalkoner till andra fjäderfän.
- Från värphöns till andra äggläggande fåglar.
- Från laxfiskar till samtliga fiskarter.

▼B

Gränsvärden för hästar kan extrapoleras när det finns gränsvärden för en större idisslare och ett större enkelmagat däggdjur.

Om samma gränsvärde fastställs för nötkreatur (eller får), svin och kycklingar (eller fjäderfä), som utgör större arter med olika metabolisk kapacitet och vävnadssammansättning, kan samma gränsvärde även fastställas för får, hästdjur och kaniner, vilket innebär att en extrapolering är möjlig till alla livsmedelsproducerande djur förutom fiskar. Med beaktande av kommittén för veterinärmedicinska läkemedels (CVMP) riktlinjer⁽¹⁰⁾ om fastställande av gränsvärden för resthalter för laxfiskar och andra fiskarter, som redan tillåter en extrapolering från gränsvärdet i muskel från större arter till laxfiskar och andra fiskarter, förutsatt att modersubstansen godkänns som restmarkör för gränsvärdet i muskel och skinn, kan gränsvärdena extrapoleras till samtliga livsmedelsproducerande djur.

Det ska finnas analysmetoder för att kontrollera resthalterna i ätlig vävnad och ätliga produkter från samtliga livsmedelsproducerande djur.

6.3.3 *Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare*

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

6.3.4 *Studier av tillsatsens säkerhet för miljön*

En miljöriskbedömning kan extrapoleras från den bedömning som gjorts för fysiologiskt jämförbara större arter. När det gäller tillsatser som ska användas för kaniner ska hela avsnittet tillämpas, dock med hänsyn till kraven för respektive kategorier och funktionella grupper av tillsatser.

6.4 **Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet**

Om tillsatsen redan har godkänts för samma funktion i en fysiologiskt jämförbar större art och har en känd eller påvisad verkningsmekanism kan bevis på samma verkningsmekanism i en mindre art tas som bevis på effektivitet. Om det inte finns något sådant samband ska effektiviteten styrkas enligt de allmänna bestämmelserna i avsnitt IV i bilaga II. I vissa fall kan det vara lämpligt att kombinera djurarter i samma produktionsstadium (t.ex. getter och får som används för mjölkproduktion). Signifikansen bör styrkas i varje studie ($P \leq 0,1$) eller, om möjligt, genom metaanalys ($P \leq 0,05$).

Om effektiviteten behöver styrkas ska effektivitetsstudiernas längd motsvara de jämförbara produktionsstadierna hos den fysiologiskt jämförbara större arten. I andra fall ska studiernas minimilängd överensstämma med tillämpliga bestämmelser i punkt 4.4 i bilaga II och bilaga IV.

6.5 **Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning**

Detta avsnitt i bilaga II ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

⁽¹⁰⁾ Note for guidance of the establishment of maximum residue limits for Salmonidae and other fin fish. Europeiska läkemedelsmyndigheten (Ema). Enheten för veterinärmedicinsk utvärdering. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

▼B**7. SÄLLSKAPSDJUR OCH ANDRA ICKE LIVSMEDELSPRODUCERANDE DJUR**

Sällskapsdjur och andra icke livsmedelsproducerande djur definieras i artikel 1.1 i denna förordning.

7.1 Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

7.2 Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

— För tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

— För andra tillsatser ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.

7.3 Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet**7.3.1 Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för**

Kraven för de olika kategorierna eller funktionella grupperna av tillsatser ska tillämpas. Om det krävs en toleransstudie ska den pågå under minst 28 dagar.

Det behöver inte göras någon toleransstudie om tillsatsen har uppvisat en jämförbar och bred säkerhetsmarginal hos tre större djurarter (inbegripet enkelmagade och idisslande däggdjur samt fjäderfä).

7.3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter

Denna punkt behöver i regel inte tillämpas. Hänsyn ska tas till ägarens säkerhet.

7.3.3 Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

7.3.4 Studier av tillsatsens säkerhet för miljön

Punkt 3.4 i bilaga II behöver inte tillämpas.

7.4 Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet

Kraven för de olika kategorierna eller funktionella grupperna av tillsatser ska tillämpas.

Om djurstudier krävs för en tillsats som tidigare har godkänts för andra fysiologiskt liknande arter behöver effektiviteten inte styrkas ytterligare, förutsatt att den begärda effekten och verkningsmekanismen är densamma. Om tillsatsen inte tidigare har godkänts eller om den effekt som anges i ansökan eller verkningsmekanismen skiljer sig från det tidigare godkännandet ska effektiviteten styrkas enligt de allmänna bestämmelserna i avsnitt IV i bilaga II.

De långsiktiga effektivitetsstudierna ska pågå under minst 28 dagar.

▼B**7.5 Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning**

Detta avsnitt i bilaga II ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

8. TILLSATSER SOM REDAN HAR GODKÄNTS FÖR ANVÄNDNING I LIVSMEDEL**8.1 Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen**

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

8.2 Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

— För tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

— För andra tillsatser ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.

8.3 Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet

Studierna ska innehålla den senaste formella säkerhetsbedömningen av livsmedelstillsatsen som ska kompletteras med senare uppgifter.

Det är i allmänhet inte nödvändigt att undersöka säkerheten för konsumenter och arbetstagare när det gäller tillsatser som utan restriktioner är godkända som livsmedelstillsatser eller beståndsdelar i livsmedel i Europeiska unionen.

Punkterna 3.1, 3.2 och 3.3 i bilaga II ska tillämpas mot bakgrund av de senaste vetenskapliga rönen om hur säkra dessa ämnen är vid användning i livsmedel. Sådana ämnen som även används i livsmedel kan därför klassificeras enligt följande:

— Inget acceptabelt dagligt intag (ADI) specificerat (explicit övre gräns för intag (UL) saknas, gäller ämnen med mycket låg toxicitet).

— ADI eller UL fastställt.

— Inget ADI fastställt (gäller ämnen vars säkerhet inte kan fastställas på grund av bristfällig information).

8.3.1 Studier av tillsatsens säkerhet för de djur som den är avsedd för

Om tillsatsen används i ungefär lika stor utsträckning i foder som i livsmedel kan säkerheten för målarten bedömas utifrån befintliga toxikologiska *in vivo*-uppgifter, den kemiska strukturen och målartens metaboliska kapacitet. Om tillsatsen används i betydligt större utsträckning i foder än i livsmedel kan det, beroende på ämnets beskaffenhet, krävas en toleransstudie av måldjuret.

8.3.2 Studier av tillsatsens säkerhet för konsumenter

Om användningen som fodertillsats leder till att konsumenter utsätts för en större exponering eller ett annat metabolitmönster än vid användning i livsmedel krävs det ytterligare uppgifter om toxicitet och resthalter.

▼B

8.3.2.1 Livsmedelstillsatser för vilka inget ADI specificerats

Det behöver endast göras en bedömning av konsumentsäkerheten om användningen av tillsatsen i foder leder till ett annat metabolitmönster än vid användning i livsmedel.

8.3.2.2 Livsmedelstillsatser för vilka ADI eller UL fastställts

En bedömning av konsumentsäkerheten måste ske som tar hänsyn till den extra exponering som det innebär att använda tillsatserna i foder eller den särskilda exponeringen för metaboliter från målarten. Detta kan göras genom extrapolering av uppgifter om resthalter i litteraturen.

När det är nödvändigt att genomföra resthaltstudier räcker det att jämföra halterna i vävnader eller produkter i en obehandlad grupp med den grupp som utsätts för den högsta föreslagna dosen.

8.3.2.3 Livsmedelstillsatser för vilka inget ADI fastställts

Det ska tydligt anges varför det inte fastställts något acceptabelt dagligt intag. Om detta ger upphov till oro och om användningen av tillsatsen i foder bidrar till att konsumenter utsätts för en betydligt större exponering krävs det en fullständig toxikologisk utvärdering.

Den extra exponering som det innebär att använda tillsatserna i foder kan extrapoleras ur uppgifter om resthalter i litteraturen.

När det är nödvändigt att genomföra resthaltstudier räcker det att jämföra halterna i vävnader eller produkter i en obehandlad grupp med den grupp som utsätts för den högsta föreslagna dosen.

8.3.3 *Studier av tillsatsens säkerhet för användare/arbetstagare*

Hela punkt 3.3 i bilaga II ska tillämpas.

Vid en bedömning av fodertillsatsens användarsäkerhet ska hänsyn tas till de försiktighetsåtgärder som vidtas vid hanteringen av dessa ämnen i livsmedel.

8.3.4 *Studier av tillsatsens säkerhet för miljön*

Punkt 3.4 i bilaga II ska tillämpas.

8.4 **Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet**

Om tillsatsen ska ha samma funktion i foder som i livsmedel behöver effektiviteten eventuellt inte styrkas ytterligare. Annars gäller de effektivitetskrav som anges i avsnitt IV i bilaga II.

8.5 **Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning**

Detta avsnitt i bilaga II ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

9. **ÄNDRING AV GODKÄNNANDEN**

Eftersom det är möjligt att stödja sig på utvärderingen av de uppgifter som lämnats för tidigare godkännanden behöver den dokumentation som ska sammanställas för den ansökan som avses i artikel 13.3 i förordning (EG) nr 1831/2003 endast uppfylla de krav som anges nedan.

▼B

I en ansökan om ändring av villkoren i en befintlig godkännandeförordning, till exempel när det gäller tillsatsens identitet, karakterisering eller användningsvillkor, ska sökanden styrka att ändringen inte har någon skadlig inverkan på de djurarter som tillsatsen är avsedd för eller för konsumenten, användaren eller miljön. En tillsats kan anses vara identisk för detta ändamål om de verksamma ämnena eller medlen och användningsvillkoren är desamma, dess föroreningsgrad i väsentliga hänseenden är likadan och inga nya beståndsdelar har tillförts. För dessa produkter kan en förkortad ansökan lämnas in eftersom det vanligtvis inte är nödvändigt att upprepa studier för att visa att tillsatsen är effektiv och säker för de djurarter som den är avsedd för och för konsumenterna och miljön.

Ansökan ska uppfylla följande krav:

1. Hela bilaga I ska tillämpas – detta inbegriper uppgifter om den begärda ändringen.
2. Hela avsnitt II i bilaga II ska tillämpas.
3. Uppgifterna i ansökan ska visa att tillsatsens kemiska eller biologiska egenskaper till väsentliga delar är desamma som för den produkt som redan är godkänd.
4. Bioekvivalensen ska i förekommande fall kunna styrkas, antingen genom specifikation, publicerad litteratur eller särskilda studier. Om bioekvivalensen inte är styrkt måste det påvisas att karenstiden motsvarar gränsvärdet för resthalter.
5. Det måste påvisas att tillsatsen, mot bakgrund av de senaste vetenskapliga rönen, under godkända förhållanden fortfarande är säker för de djurarter som tillsatsen är avsedd för och för konsumenterna, arbetstagarna och miljön.
6. En rapport ska lämnas över resultatet av övervakningen efter försäljning om det förra godkännandet innehöll ett sådant övervakningskrav.
7. De särskilda uppgifter som ligger till grund för begäran om ändring ska lämnas in i enlighet med tillämpliga delar av avsnitten III, IV och V i bilaga II.

10. FÖRLÄNGNING AV GODKÄNNANDEN

Ansökningar om förlängning av godkännanden enligt artikel 14 i förordning (EG) nr 1831/2003 ska uppfylla följande krav:

10.1 Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas. En kopia ska lämnas på gemenskapens ursprungliga godkännande för utsläppande av fodertillsatsen på marknaden eller på den senaste förlängningen av godkännandet. Dokumentationen ska uppdateras enligt de senaste kraven och en lista ska lämnas in över alla förändringar som skett sedan det ursprungliga godkännandet eller den senaste förlängningen av godkännandet. Sökanden måste lämna in en sammanfattning av dokumentationen med uppgift om ansökans omfattning samt all ny identitets- och säkerhetsinformation som tillkommit sedan det förra godkännandet eller den förra förlängningen av godkännandet.

10.2 Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

- För tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

▼B

- För andra tillsatser ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.

Det ska styrkas att tillsatsen inte har genomgått betydande förändringar i fråga om sammansättning, föroreningsgrad eller aktivitet jämfört med den godkända tillsatsen. Samtliga ändringar i produktionsprocessen ska redovisas.

10.3 Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet

Det måste påvisas att tillsatsen, mot bakgrund av de senaste vetenskapliga rönen, under godkända förhållanden fortfarande är säker för de djurarter som tillsatsen är avsedd för och för konsumenterna, arbetstagarna och miljön. Uppdaterad säkerhetsinformation för perioden sedan det ursprungliga godkännandet eller sedan den senaste förlängningen av godkännandet ska lämnas om följande punkter:

- Rapporter om negativa effekter, också olyckor, (tidigare okända effekter, alla typer av allvarliga effekter, ökad förekomst av kända effekter) på de djur som tillsatsen är avsedd för och på konsumenter, användare och miljön. Rapporten om negativa effekter ska inbegripa typ av effekt, antal berörda individer eller organismer, resultat, användningsvillkor och orsakssamband.
- Rapporter om tidigare icke kända fall av växelverkan och korskontamination.
- Eventuella uppgifter från kontroller av resthalter.
- Uppgifter från epidemiologiska och/eller toxikologiska studier.
- Andra uppgifter om tillsatsens säkerhet och riskerna för djur, människor och miljön.

Om det inte lämnas någon ytterligare information om någon av dessa punkter ska orsakerna till detta uppges.

En rapport ska lämnas över resultatet av planen för övervakning efter försäljning om det förra godkännandet innehöll ett sådant övervakningskrav.

Om ansökan om förlängning av godkännandet enligt artikel 14.2 d i förordning (EG) nr 1831/2003 innehåller ett förslag till ändring eller komplettering av villkoren i det ursprungliga godkännandet, bland annat villkor som rör framtida övervakning, måste de särskilda uppgifter som ligger till grund för förslaget om ändring lämnas in i enlighet med tillämpliga delar av avsnitten III, IV och V i bilaga II.

11. OMRÖVNING AV VISSA TILLSATSER SOM REDAN HAR GODKÄNTS ENLIGT DIREKTIV 70/524/EEG

De tillsatser som berörs av föreliggande punkt 11 är tillsatser som godkänts enligt direktiv 70/524/EEG, som ska omprövas enligt artikel 10.2 i förordning (EG) nr 1831/2003 och som tillhör följande grupper:

- Antioxidationsmedel.
- Aromämnen och smakförhöjande ämnen.
- Emulgeringsmedel och stabiliseringsmedel, förtjockningsmedel och geleringsmedel.
- Färgämnen, inbegripet pigment.

▼B

- Konserveringsmedel.
- Vitaminer, provitaminer och kemiskt väldefinierade ämnen med likartad effekt.
- Spårelement.
- Bindemedel, klumpförebyggande medel och koaguleringsmedel.
- pH-regulatorer.
- Bindemedel för radionuklider.

Riskbedömningen av dessa tillsatser ska vara av samma omfattning och kvalitet som för andra tillsatser. Till följd av långvarig säker användning av tillsatserna får dock uppgifter från redan publicerade studier, enligt bestämmelserna i denna förordning, användas för att visa att tillsatserna, under godkända förhållanden, även är säkra för de djurarter som tillsatsen är avsedd för och för konsumenter, användare och miljön.

11.1 Avsnitt I: Sammanfattning av dokumentationen

Hela avsnitt I i bilaga II ska tillämpas.

11.2 Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor – analysmetoder

Avsnitt II i bilaga II ska tillämpas enligt följande:

- För tillsatser där godkännandet inte utfärdats till någon bestämd innehavare ska punkterna 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 och 2.6 tillämpas.
- För andra tillsatser där godkännandet utfärdats till en bestämd innehavare ska hela avsnitt II tillämpas.

11.3 Avsnitt III: Studier av tillsatsens säkerhet

Om en tillsats har genomgått en säkerhetsbedömning för de djurarter som tillsatsen är avsedd för och för konsumenter, användare/arbetstagare och miljön ska sökanden lämna in en sammanfattning av de säkerhetsstudier som lämnades in vid det förra godkännandet samt all ny information som tillkommit sedan det förra godkännandet. Om ämnet inte har genomgått någon formell säkerhetsbedömning för användning som foder tillsats får studier och uppgifter ur den vetenskapliga litteraturen användas, förutsatt att de uppfyller de krav som skulle ställas på en ny ansökan. I annat fall ska ett fullständigt antal säkerhetsstudier tillhandahållas.

11.4 Avsnitt IV: Studier av tillsatsens effektivitet

I förekommande fall får efterlevnaden av effektivitetskraven i artikel 5.3 i förordning (EG) nr 1831/2003, särskilt med avseende på långvarig användning av tillsatsen, styrkas med hjälp av annat material än studier.

11.5 Avsnitt V: Plan för övervakning efter försäljning

Detta avsnitt i bilaga II ska tillämpas enligt artikel 7.3 g i förordning (EG) nr 1831/2003.

Kategorier och definitioner av djur som tillsatsen är avsedd för och angivelse av effektivitetsstudiernas minimilängd

Tabell 1. Djurkategorier: Svin

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period/ålder	Ålder	Vikt	
Smågrisar (diande)	Ungsvin som får mjölk från suggor	Från födseln	Upp till 21–42 dagar	Upp till 6–11 kg	14 dagar
Smågrisar (avvanda)	Ungsvin som har avslutat avvänjningsperioden och som föds upp till avelssvin eller för köttproduktion	Från 21–42 dagar	Upp till 120 dagar	Upp till 35 kg	42 dagar
Smågrisar (diande och avvanda smågrisar)	Ungsvin som från födseln föds upp till avelssvin eller för köttproduktion	Från födseln	Upp till 120 dagar	Upp till 35 kg	58 dagar
Slaktsvin	Svin som har avslutat avvänjningsperioden och som är avsedda för köttproduktion fram till dagen för transport till slakteriet	Från 60–120 dagar	Upp till 120–250 dagar (eller enligt lokal sedvänja)	80–150 kg (eller enligt lokal sedvänja)	Tills djuret uppnått slaktvikt, dock minst 70 dagar
Avelssugor	Honsvin som inseminerats/parats minst en gång	Från första insemineringen			Från insemineringen till den andra avvänjningsperiodens slut (två cykler)
Sugor för smågrisarnas skull	Honsvin som inseminerats/parats minst en gång				Minst två veckor före födseln till avvänjningsperiodens slut

▼B

Tabell 2. Djurkategorier: Fjäderfä

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Slaktkycklingar	Fåglar som föds upp till slakt	Från kläckning	Upp till 35 dagar	Upp till ca 1 600 g (upp till 2 kg)	35 dagar
Kycklingar som föds upp till värphöns	Honfåglar som föds upp för produktion av konsumtionsägg eller för avel	Från kläckning	Upp till ca 16 veckor (upp till 20 veckor)	—	112 dagar (om effektivitetsuppgifter saknas för slaktkycklingar)
Värphöns	Produktiva honfåglar som hålls för äggproduktion	Från 16–21 veckor	Upp till ca 13 månader (upp till 18 månader)	Från 1 200 g (vita) 1 400 g (bruna)	168 dagar
Slaktkalkoner	Fåglar som föds upp till slakt	Från kläckning	Upp till ca 14 veckor (upp till 20 veckor) Upp till ca 16 veckor (upp till 24 veckor)	Hönor: upp till ca 7 000 g (upp till 10 000 g) Tuppar: upp till ca 12 000 g (upp till 20 000 g)	84 dagar
Avelskalkoner	Hon- och hanfåglar som hålls för avel	Hela perioden	Från 30 veckor upp till ca 60 veckor	Hönor: från ca 15 000 g Tuppar: från ca 30 000 g	Minst sex månader
Kalkoner som föds upp för avel	Unga hon- och hanfåglar som föds upp för avel	Från kläckning	Upp till 30 veckor	Hönor: upp till ca 15 000 g Tuppar: upp till ca 30 000 g	Hela perioden (om effektivitetsuppgifter saknas för slaktkalkoner)

▼B

Tabell 3. Djurkategorier: Nötkreatur (tama nötkreatur, inbegripet bubalus- och bisonarter)

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Kalvar för uppfödning	Kalvar som föds upp till avelsdjur eller för nötköttsproduktion	Från födseln	Upp till 4 månader	Upp till 60–80 kg (upp till 145 kg)	56 dagar
Gödkalvar	Kalvar för kalvköttsproduktion	Från födseln	Upp till 6 månader	Upp till 180 kg (upp till 250 kg)	Fram till slakt, dock minst 84 dagar
Slaktdjur	Nötkreatur som har avslutat avvänjningsperioden och som är avsedda för köttproduktion fram till dagen för transport till slakteriet	Från det att idisslingen är fullt utvecklade	Upp till 10–36 månader	Upp till 350–700 kg	168 dagar
Mjölkkor för mjölkproduktion	Hondjur av nötkreatur som har fött minst en kalv				84 dagar (den totala laktationsperioden ska redovisas)
Avelskor	Hondjur av nötkreatur som inseminerats/parats minst en gång	Från den första insemineringen till den andra avvänjningsperiodens slut			Två cykler (vid begäran om reproduktionsfaktorer)

Tabell 4. Djurkategorier: Får

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Lamm för uppfödning	Lamm som föds upp för framtida avel	Från födseln	Upp till 3 månader	15–20 kg	56 dagar

▼B

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Slaktlamm	Lamm som föds upp för lammköttproduktion	Från födseln	Upp till 6 månader (eller äldre)	Upp till 55 kg	Tills djuret uppnått slaktvikt, dock minst 56 dagar
Mjölkfår (för mjölkproduktion)	Får som har fött minst ett lamm				84 dagar (den totala laktationsperioden ska redovisas)
Avelstackor	Hondjur av får som inseminerats/parats minst en gång	Från den första insemineringen till den andra avvänjningsperiodens slut			Två cykler (vid begäran om reproduktionsfaktorer)

Tabell 5. Djurkategorier: Getter

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Killingar för uppfödning	Unggetter som föds upp för framtida avel	Från födseln	Upp till 3 månader	15–20 kg	Minst 56
Slaktkillingar	Unggetter som föds upp för getköttproduktion	Från födseln	Upp till 6 månader		Minst 56 dagar
Mjölkgetter (för mjölkproduktion)	Getter som har fött minst en killing				84 dagar (den totala laktationsperioden ska redovisas)
Avelsgetter	Hondjur av get som inseminerats/parats minst en gång	Från den första insemineringen till den andra avvänjningsperiodens slut			Två cykler (vid begäran om reproduktionsfaktorer)

▼B

Tabell 6. Djurkategorier: Fisk

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Lax och öring				200–300 g	90 dagar eller tills den ursprungliga kroppsvikten fördubblats
Lax och öring	Lekmogen fisk	Så nära lektiden som möjligt			90 dagar

Tabell 7. Djurkategorier: Kaniner

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Diande och avvanda kaniner		Från en vecka efter födseln			56 dagar
Slaktkaniner	Kaniner som föds upp för köttproduktion	Efter avvänjningsperioden	Upp till 8–11 veckor		42 dagar
Avelskaniner (för reprod)	Kaninhonor som inseminerats/parats minst en gång	Från insemineringen till den andra avvänjningsperioden slut			Två cykler (vid begäran om reproduktionsfaktorer)
Avelskaniner (för unganinernas skull)	Kaninhonor som inseminerats/parats minst en gång	Från första insemineringen			Minst två veckor före födseln till avvänjningsperiodens slut (t.ex. för mikroorganismprodukter)

▼B

Tabell 8. Djurkategorier: Hästar

Kategori	Definition av djurkategori	Ungefärlig längd (vikt/ålder)			Minimilängd för långsiktiga effektivitetsstudier
		Period	Ålder	Vikt	
Hästar	Samtliga kategorier				56 dagar