

387L0153

7.3.87

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS OFFICIELLA TIDNING

Nr L 64/19

RÅDETS DIREKTIV**av den 16 februari 1987****om fastställande av riktlinjer för bedömningen av tillsatser i djurfoder**

(87/153/EEG)

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS RÅD HAR ANTAGIT
DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska ekonomiska gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fordertillsatser⁽¹⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 86/525/EEG⁽²⁾, särskilt artikel 9 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag, och

med beaktande av följande:

Direktiv 70/524/EEG föreskriver att undersökningen av tillsatserna skall utföras på grundval av dokumentation som officiellt överlämnas till medlemsstaterna och till kommissionen.

Sådan dokumentation skall göra det möjligt att kontrollera att tillsatserna, med avseende på rekommenderad användning, uppfyller direktivets allmänna principer för upptagande i direktivets bilagor.

Det har ansetts nödvändigt att föreskriva att dokumentationen skall sammanställas enligt gemensamma riktlinjer som definierar de vetenskapliga uppgifter som gör det möjligt att identifiera och karakterisera de berörda produkterna samt de undersökningar som behövs för att uppskatta i synnerhet deras effektivitet och oskadlighet för människor, djur och miljö.

Riktlinjerna är främst avsedda som en allmän vägledning. Beroende på tillsatsens art eller användningsvillkor får omfattningen variera på de undersökningar som behövs för att värdera dess egenskaper eller verkningar.

Det är absolut nödvändigt att tillämpa principerna för god labororiesed vid utveckling av tillsatser som är avsedda för användning i foder för att säkerställa att resultaten från labo-

ratorieförsök inte kan ifrågasättas. Metoder som innebär användning av laboratoriedjur för experimentella eller vetenskapliga syften bör i möjligaste mån undvikas.

Riktlinjerna har utformats på grundval av nuvarande kunskaper inom vetenskap och teknik och får vid behov anpassas till utvecklingen på området.

HÄRMED FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Medlemsstaterna skall föreskriva att den dokumentation som skall åtfölja varje begäran om registrering av en tillsats eller av ett nytt användningsområde för en tillsats i bilagorna till direktiv 70/524/EEG skall sammanställas enligt de riktlinjer som anges i bilagan till detta direktiv.

Artikel 2

Detta direktiv skall beakta bestämmelserna om

- a) god labororiesed i fråga om ömsesidigt godkännande av uppgifter för bedömning av kemiska produkter samt
- b) skydd för djur som används för experimentella eller andra vetenskapliga syften.

Artikel 3

Medlemsstaterna skall senast den 31 december 1987 sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De skall genast underrätta kommissionen om detta.

⁽¹⁾ EGT nr L 270, 14.12.1970, s. 1.

⁽²⁾ EGT nr L 310, 5.11.1986, s. 19.

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 16 februari 1987.

På rådets vägnar

L. TINDEMANS

Ordförande

BILAGA

RIKTLINJER FÖR BEDÖMNING AV FODERTILLSATSER

ALLMÄNT

Riktlinjerna är avsedda som en vägledning vid insamling av dokumentation om ämnen och preparat som begärs registrerade som fodertillsatser. Dokumentationen skall möjliggöra en bedömning av tillsatserna på grundval av nuvarande kunskaper samt säkerställa att de följer de grundläggande principer som fastställts för registreringen, enligt bestämmelserna i artikel 7.2 i rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fodertillsatser⁽¹⁾,

Alla undersökningar som anges i dessa riktlinjer kan krävas och vid behov kan ytterligare upplysningar efterfrågas. Obligatoriska är i allmänhet undersökningar som fastställer identiteten, användningsvillkor, fysikalisk-kemiska egenskaper, metoder för bestämning av tillsatsen, dess effektivitet samt dess metabolism, biologiska och toxikologiska verkningar på den djurart som tillsatsen är avsedd att användas till. De undersökningar som är nödvändiga för riskbedömning i fråga om människors hälsa eller miljön beror främst på tillsatsens art och under vilka omständigheter den används. På detta område är det inte möjligt att tillämpa strikta regler.

Tillsatser som enbart är avsedda för foder till sällskapsdjur behöver inte alltid genomgå lika omfattande program för prövning av kronisk toxicitet, mutagenicitet och cancerogenicitet som tillsatser som är avsedda för utfodring av livsmedelsproducerande djur. För att bestämma kronisk toxicitet är det i allmänhet tillräckligt att undersöka två djurarter eller en djurart samt råttor under en tid av ett år. I allmänhet går det att avstå från undersökningar av mutagenicitet och cancerogenicitet om den kemiska sammansättningen, praktisk erfarenhet eller andra överväganden inte talar för att det skulle finnas någon tendens till förändring. Analys av resthalter i sällskapsdjur är inte obligatorisk.

Kunskap om tillsatsens metabolism i livsmedelsproducerande djur, om resthalter och deras biotillgänglighet är väsentlig. Den skall framför allt göra det möjligt att bestämma omfattningen av de toxikologiska undersökningar som behöver göras på laboratoriedjur för att bedöma eventuella risker för konsumenten. Denna bedömning får inte uteslutande grunda sig på uppgifter som enbart rör tillsatsernas direkta effekter på laboratoriedjur. De senare ger ingen specifik information om de faktiska effekterna av rester från metabolismen hos den djurart som tillsatsen är avsedd för.

Varje ansökan om registrering av en tillsats eller av ett nytt användningsområde för en tillsats skall åtföljas av en dokumentation som skall innefatta detaljerade rapporter, presenterade i den ordning och med den numrering som anges i dessa riktlinjer. Om någon uppgift som föreskrivs i riktlinjerna saknas skall skäl för detta uppges. Publikationer som det finns hänvisningar till skall bifogas. Rapporter från försök skall ange försökets uppläggning och referensnummer, detaljerad beskrivning av testerna, resultaten och analys därav samt namn, adress och signatur för den som är ansvarig för undersökningen. Den som ansvarar för iakttagande av "god laboratorised" skall bifoga ett uttalande till rapporten om att sådan praxis har iakttagits.

Bestämningen av de fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaperna skall ske enligt de metoder som fastlagts i kommissionens direktiv 84/449/EEG av den 25 april 1984, som för sjätte gången anpassar rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen⁽²⁾ eller enligt metoder som erkänts internationellt av vetenskapliga organ. Om andra metoder används skall skäl till detta anges.

Varje dokumentation skall innehålla en korrekt sammanfattning. Dokumentation som avser antibiotika, koccidiostatika och andra läkemedel och tillväxtbfrämjande medel skall åtföljas av en monografi, utformad i enlighet med avsnitt V, som möjliggör identifiering och karakterisering av tillsatsen i fråga, i enlighet med artikel 8.1 i direktiv 70/524/EEG.

Termen "tillsats", så som den används i dessa riktlinjer, avser aktiva ämnen eller preparat som innehåller aktiva ämnen i det tillstånd de har då de blandas i premixer och foder.

Om det sker någon ändring i tillverkningsprocessen eller i tillsatsens sammansättning, användningsområde eller användningsvillkor skall den medlemsstat som överlämnat dokumentationen inom rimlig tid underrätta kommissionen. Det kan då bli nödvändigt att framlägga lämplig dokumentation för ny bedömning. Dessa krav kommer särskilt att behövas för produkter som härrör från mikroorganismer, vilkas genetiska särdrag har förändrats eller som uppstår som naturliga mutanter.

(1) EGT nr L 270, 14.12.1970, s. 1 och

EGT nr L 319, 8.12.1984, s. 13.

(2) EGT nr L 251, 19.9.1984, s. 1.

INNEHÅLL

- AVSNITT I: Sammanställning av uppgifterna i dokumentationen
- AVSNITT II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor
Kontrollmetoder
- AVSNITT III: Undersökningar av tillsatsens effektivitet
1. Undersökningar om förbättringar av fodrets kvalitet
 2. Undersökningar av tillsatsernas effekter på animalieprodukter
 3. Undersökningar av animalieprodukternas kvalitet
- AVSNITT IV: Undersökningar av säkerheten vid användning av tillsatsen
1. Undersökningar på de djurarter som tillsatsen är avsedd för
 - 1.1 Toxikologiska undersökningar av tillsatsen
 - 1.2 Mikrobiologiska undersökningar av tillsatsen
 - 1.3 Undersökningar av metabolismen och rester av den aktiva substansen
 2. Undersökningar av utsöndrade rester
 3. Undersökningar av laboratoriedjur
- AVSNITT V: Utformning av monografin

AVSNITT I

SAMMANSTÄLLNING AV UPPGIFTERNA I DOKUMENTATIONEN

AVSNITT II

TILLSATSENS IDENTITET, KARAKTERISERING OCH ANVÄNDNINGSVILLKOR
KONTROLLMETODER

1. **Tillsatsens identitet**
 - 1.1 Varumärken, förslag.
 - 1.2 Typ av tillsats med avseende på dess viktigaste funktion (t.ex. antibiotika, koccidiostatika, histomonostatika, konserveringsmedel etc.)
 - 1.3 Fysikaliskt tillstånd, partikelstorlek.
 - 1.4 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (aktiv substans, övriga beståndsdelar, föroreningar).
 - 1.5 Framställningsmetod inklusive särskilda processmetoder.
2. **Särskilda uppgifter om den aktiva substansen**
 - 2.1 Generiskt namn, kemiskt namn enligt IUPAC:s nomenklatur, övriga generiska namn och förkortningar. Nummer i Chemical Abstracts Service (CAS).
 - 2.2 Empirisk formel och strukturformel samt molekylvikt. Om den aktiva substansen är en fermentationsprodukt: de viktigaste beståndsdelarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
 - 2.3 Renhetsgrad. Föroreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
 - 2.4 Elektrostatiske egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, nedbrytningstemperatur, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, mass- och absorptionspektrum samt övriga fysikaliska egenskaper av betydelse.
 - 2.5 Framställnings- och reningsmetoder. Variation i tillverkningsstapelnas sammansättning under produktionsförloppet.

OBS! Om den aktiva substansen utgörs av en blandning av aktiva beståndsdelar, skall varje kemiskt definierbar huvudkomponent beskrivas separat med uppgift om med vilken mängd den ingår i blandningen.
3. **Tillsatsens fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper**
 - 3.1 Stabilitet vid påverkan av luft (ljus, temperatur, fukt, syre, etc.)
 - 3.2 Stabilitet vid framställningen av premixer och foder, i synnerhet mot värme, tryck och fuktighet. Eventuella nedbrytningsprodukter.
 - 3.3 Stabilitet vid lagring av premixer och foder (lagringstid).
 - 3.4 Övriga fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper av betydelse, såsom förmåga att framkalla homogen blandning i premixer och foder och dammbildande egenskaper.
 - 3.5 Fysikalisk-kemisk interaktion (oförenlighet med foder, andra tillsatser eller med läkemedel, etc.).
4. **Tillsatsens användningsvillkor**
 - 4.1 Rekommenderad användning vid utfodring av djur (djurart eller -grupp, typ av foder, period för administrering, karenstid, etc.).
 - 4.2 Kontraindikationer.
 - 4.3 Rekommenderad koncentration i premixer och foder (uttryckt i procent av den aktiva substansen efter vikt för premixer och i mg/kg för foder).
 - 4.4 Övriga kända användningsområden för den aktiva substansen eller preparatet (foder, humanmedicin eller veterinärmedicin, jordbruk, etc.). Ange varumärke, indikationer och kontraindikationer för varje användningsområde.
 - 4.5 Ange vid behov riskförebyggande åtgärder och skyddsutrustning vid tillverkning och hantering.
5. **Kontrollmetoder**
 - 5.1 Beskrivning av de metoder som använts för att bestämma de kriterier som förtecknas i 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 och 4.3.
 - 5.2 Beskrivning av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoderna vid rutinkontroll av tillsatsen i premixer och foder.

- 5.3 Beskrivning av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoderna för bestämning av tillsatsrester i animalieprodukter.

OBS! De angivna metoderna bör kompletteras med upplysningar om utbyte i procent, specificitet, känslighet, möjlig interferens, detektionsgräns, reproducerbarhet och använd provtagningsmetod. Referensstandarder för preparatet och för den aktiva substansen skall kunna lämnas.

AVSNITT III

UNDERSÖKNINGAR AV TILLSATSENS EFFEKTIVITET

1. Undersökningar om förbättringar av fodrets kvalitet

Dessa undersökningar berör teknologiska tillsatser som antioxidanter, konserveringsmedel, emulgeringsmedel, förtjockningsmedel etc., som är avsedda att förbättra premix- och foderkvaliteten eller att förlänga hållbarheten.

Tillsatsens effektivitet vid avsedd användning bör styrkas med hjälp av lämpliga kriterier och jämföras med en negativ kontrollgrupp samt eventuellt foder som innehåller teknologiska tillsatser med känd effektivitet.

För varje försök skall i detalj anges art av undersökt aktiv substans, preparat, premix eller foder, satsernas referensnummer, den aktiva substansens koncentration i premixer och foder, försöksbetingelser (temperatur, fuktighet etc.), datum och varaktighet för försöket samt negativa effekter som inträffat under försöksperioden.

2. Undersökningar av tillsatsernas effekter på animalieprodukter

Dessa undersökningar berör tillsatser som påverkar aveln såsom antibiotika, tillväxtbefrämjande medel, koccidiostatika samt andra läkemedel som dessutom har effekt på animalieproduktionen. Följande undersökningar bör göras på varje djurart som tillsatsen är avsedd för och jämföras med negativa kontrollgrupper samt, om möjligt, grupper som får foder som innehåller tillsatser med känd effektivitet.

- 2.1 För antibiotika och tillväxtbefrämjande medel: undersökning av effekterna på näringsupptagning, djurets tillväxt och animalieproduktionens storlek. Bestämning av förhållandet mellan dos och verkan.

- 2.2 I fråga om koccidiostatika och andra läkemedel skall vikten i första hand läggas vid att styrka särskilda effekter och framför allt profylaktiska egenskaper (t.ex. sjuklighet, antalet oocyster, bedömning av försämrad verkan etc). Upplysningar skall bifogas om effekten på foderutnyttjande, djurens tillväxt samt mängd och kvalitet i fråga om animalieprodukter.

- 2.3 Försöksbetingelser:

Försöket skall beskrivas individuellt och i detalj. Testprotokollet skall möjliggöra statistisk analys. Följande uppgifter är obligatoriska:

- 2.3.1 Djurart, ras, ålder och kön för djuren, metod för identifikation.
- 2.3.2 Antal försöks- och kontrollgrupper, antal djur i varje grupp. Antalet utvalda försöksdjur av båda könen skall vara tillräckligt för statistiska ändamål.
- 2.3.3 Koncentration av aktiv substans i fodret, fastställd genom kontrollanalys. Satsernas referensnummer. Näringsmässig sammansättning av dagsbehovet, kvalitativt och kvantitativt uttryckt.
- 2.3.4 Plats där försöket utförts, djurens fysiologiska och hälsomässiga tillstånd, utfodrings- och uppfödningförhållanden enligt gällande praxis i gemenskapen.
- 2.3.5 Datum och exakt varaktighet för försöket, datum för utförda undersökningar.
- 2.3.6 Negativa effekter som inträffat under försöket samt uppgift om när dessa visat sig.

3. Undersökningar av animalieprodukternas kvalitet

Undersökningar av den organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och teknologiska kvaliteten på ätliga produkter från djur som utfodrats med foder som innehåller tillsatsen i fråga.

AVSNITT IV

UNDERSÖKNINGAR AV SÄKERHETEN VID ANVÄNDNING AV TILLSATSEN

De undersökningar som anges i detta avsnitt är avsedda att möjliggöra bedömning av

- säkerheten vid användning av tillsatsen till den djurart som den är avsedd för,
- risker som konsumenten kan utsättas för genom att konsumera föda som innehåller rester av tillsatsen,
- risker vid inandning eller hudkontakt för personer som kan tänkas hantera tillsatsen som sådan eller då den ingår i premixer eller i foder,
- risker för förorening av omgivningen genom tillsatsens omvandling i djurens avföring.

Dessa undersökningar kommer att krävas, i sin helhet eller delvis, beroende på tillsatsens art och avsedda användningssätt. Kunskap om den aktiva substansens metabolism hos de olika djurarter som den är avsedd för samt om sammansättning och biotillgänglighet för rester i vävnad kommer att vara väsentlig för att bestämma omfattningen av de undersökningar på laboratoriedjur som är nödvändiga för att bedöma riskerna för konsumenten. Dessutom är kunskap om sammansättningen och de fysikalisk-kemiska och biologiska egenskaperna hos utsöndrade rester som härrör från tillsatsen absolut nödvändig för att ange omfattningen av de undersökningar som är nödvändiga för bedömning av riskerna för miljöförorening.

1. Undersökningar på de djurarter som tillsatsen är avsedd för

1.1 *Toxikologiska undersökningar av tillsatsen*

Toleranstester. Undersökning av de biologiska, toxikologiska, makroskopiska och histologiska effekterna. Bestämning av säkerhetsfaktorn (marginal mellan den högsta rekommenderade dosen och den dos som ger negativa effekter). Det kan vara tillräckligt att ange ett minimivärde eller ett ungefärligt värde för denna faktor om det kan visas att den nivå som ger negativa effekter ligger mycket högre än högsta rekommenderade dos.

1.2 *Mikrobiologiska undersökningar av tillsatsen*

1.2.1 Undersökning av tillsatsens mikrobiologiska verkningsområde genom bestämning av minsta inhiberande koncentration (MIC) hos olika patogena och inte patogena gramnegativa och grampositiva bakteriearter.

1.2.2 Undersökning av korsresistens mot terapeutisk antibiotika genom bestämning av minsta inhiberande koncentration (MIC) i mutanter som framställts *in vitro* och som uppvisar kromosomal resistens mot tillsatsen.

1.2.3 Försök för att utröna om tillsatsen förmår selektera resistensfaktorer. Dessa försök skall utföras under fältförhållanden på den djurart som tillsatsen främst är avsedd för. Därefter bör undersökas om eventuellt påvisade resistensfaktorer är multiresistenta och överförbara.

1.2.4 Försök för att bestämma tillsatsens effekt på den normala tarmfloran och på koloniseringen av tarmkanalen samt utsöndringen av sjukdomsframkallande mikroorganismer.

1.2.5 Fältstudier för att bestämma procentsatsen för bakterier som är resistenta mot tillsatsen. Studierna skall utföras med längre mellanrum före och efter användning av tillsatsen (övervakning).

1.3 *Undersökningar av metabolismen och rester av den aktiva sustansen⁽¹⁾(²)*

1.3.1 Studium av den metaboliska balansen: den aktiva substansens elimination via urin och avföring och eventuellt genom utandning — hastighet och omfattning. Resthalter hos den djurart som tillsatsen är avsedd för.

1.3.2 Studium av metabolismen: absorption, distribution, biotransformation och elimination. I tillämpliga fall, uppskattning av omfattningen av utsöndringen via gallan, förekomst av entero-hepatiskt kretslopp, påverkan från blindtarm.

1.3.3 Analytiska studier av rester: resternas kvalitativa och kvantitativa sammansättning (aktiv substans, metaboliter) i djurets olika organ och vävnader och i ätliga produkter som härrör från djuret, när metabolisk jämvikt har uppnåtts och under praktiska förhållanden för användning av tillsatsen.

(1) De undersökningar som avses i 1.3.1, 1.3.2, 1.3.4 och 1.3.5 bör helst utföras med märkta molekyler. Märkningen bör vara anpassad till ändamålet.

(2) Om den aktiva substansen är en fermentationsprodukt bör dessa undersökningar utvidgas till biprodukter från tillverknigen.

- 1.3.4 Farmakokinetisk undersökning av resterna (efter upprepad administrering av tillsatsen enligt rekommendation): den aktiva substansens och huvudmetaboliternas persistens i de olika organen och vävnaderna efter det att utfodringen med tillskottsfodret upphört.
- 1.3.5 Studium av resters biotillgänglighet i vävnad och produkter från den djurart tillsatsen är avsedd för (se 3.8).
- 1.3.6 Övervakningsmetoder: kvalitativa och kvantitativa bestämningsmetoder som använts vid de undersökningar som anges i 1.3.1 till 1.3.5 med uppgifter om utbyte i procent, specificitet och detektionsgräns. Bestämningsmetoderna för resterna skall vara så känsliga att det är möjligt att påvisa toxikologiskt försumbara resthalter.

2. Undersökningar av utsöndrade rester

- 2.1 Art och koncentration av rester som härrör från tillsatsen (aktiv substans, metaboliter) i avföringen.
- 2.2 Persistens (halveringstid) och eliminationskinetik för dessa rester i flytgödsel, fastgödsel och strö.
- 2.3 Effekter på metanbildningen.
- 2.4 Nedbrytning, persistens (halveringstid) och eliminationskinetik i mark (kontrasterande marktyper).
- 2.5 Effekter på jordfaunan och mikrobiella omvandlingsprocesser (nedbrytning av växt- och djurrester, kväveomvandling, etc.).
- 2.6 Effekter på markväxter (grobarhet hos fröer, planttillväxt, upptag i växter, etc.). Dessa undersökningar bör utföras både under kontrollerade förhållanden och under fältförhållanden, med användning av olika växtarter.
- 2.7 Löslighet och stabilitet i vatten för produkter som härrör från tillsatsen (aktiv substans, metaboliter).
- 2.8 Effekter på levande organismer i vatten.
- 2.8.1 Effekter på floran (t.ex. *Chlorella*).
- 2.8.2 Toxicitet hos ryggradslösa djur (t.ex. *Daphnia magna*).
- 2.8.3 Toxicitet hos fisk (minst två vilda arter som förekommer på gemenskapens territorium).

3. Undersökningar av laboratoriedjur

Dessa studier skall utföras med den aktiva substansen och dess huvudmetaboliter, om de senare också förekommer i ätliga animalieprodukter och är biotillgängliga. I möjligaste mån bör sådana laboratoriedjur väljas som kan förväntas metabolisera tillsatsen på ett likartat sätt som människan.

Noggranna beskrivningar skall lämnas av de försök som gjorts. Dessa skall omfatta använda djurarter och djurstammar, storlek och antal för försöks- och kontrollgrupper, administrerade doser, dietsammansättning och resultat av foderanalyser, uppfödning villkor, exakt varaktighet för försöken, datum för de olika undersökningar som gjorts samt dödlighet. Alla detaljer skall uppges beträffande de makroskopiska patologiska och histopatologiska fenomen som observerats hos försöksdjuren, med angivande av tidpunkt för uppträdande för alla patologiska förändringar. Resultaten, inklusive statistisk bedömning, skall presenteras utförligt.

3.1 Akut toxicitet

- 3.1.1 Undersökningar av akut oral toxicitet skall utföras på två djurarter (varav rätta bör vara den ena). Den högsta doseringen bör inte vara högre än 2 000 mg/kg kroppsvikt. Noggranna observationer bör lämnas om de biologiska effekter som konstaterats under en period på minst två veckor efter intagandet.
- 3.1.2 Undersökningar av akut toxicitet vid inandning, hudirritation och, vid behov, slemhinneirritation samt allergena egenskaper skall utföras genom lämpliga provningar för riskbedömning med avseende på hantering av tillsatsen.

3.2 Mutagenicitet

För att kunna identifiera aktiva substanser eller sådana metaboliter som har mutagena egenskaper skall en utvald kombination av mutagenitetstester utföras, baserade på olika genetiska mekanismer ("end-points"). Testerna skall utföras både med och utan förekomst av ett mikrosomalt däggdjurspreparat för aktivering av metabolismen.

Följande försöksgrupp rekommenderas:

- a) Test för genmutationer i ett prokaryotiskt system.
- b) Test för genmutationer i ett *in vitro* evkaryotiskt system eller en könsbunden recessiv letal test på *Drosophila melanogaster*.
- c) Test för kromosomskador *in vitro* och *in vivo*.

Att dessa tester föreslås betyder emellertid inte att andra tester är olämpliga eller att andra tester, i synnerhet *in vivo*-tester, inte skulle godtas som alternativ.

I samtliga fall skall skäl anges till valet av tester. Testerna skall utföras enligt etablerade och validerade tillvägagångssätt. Beroende på resultaten av testerna och med hänsyn till substansens generella toxicitetsprofil samt avsedda användning kan ytterligare undersökningar vara påkallade.

3.3 *Metaboliska och farmakokinetiska aspekter*

Balansundersökningar och identifiering av metaboliter skall utföras med lämpliga märkta molekyler och bör omfatta både engångs- och flergångsdosering av den aktiva substansen under lämpliga perioder. Studier av metabolismen skall också innefatta undersökning av farmakokinetiken för den aktiva substansen och huvudmetaboliterna. Då de djurarter väljs ut som bäst lämpar sig för efterföljande toxikologiska undersökningar skall hänsyn tas till artbestämda skillnader i fråga om metabolism av den aktiva substansen.

3.4 *Subkronisk toxicitet*

Dessa undersökningar skall i allmänhet utföras på två djurarter (varav råttor bör vara den ena). Den andra djurarten kan i vissa fall vara en djurart som tillsatsen är avsedd för.

Testsubstansen får ges oralt och ett förhållande mellan dos och resultat skall fastställas. Försöksperioden skall för gnagare vara minst 90 dagar.

I vissa fall kan det vara önskvärt att undersökningarna pågår i sex månader till två år, på hundar eller andra icke-gnagare, för att fastställa variationen i olika djurarters känslighet mot testsubstansen.

3.5 *Kronisk toxicitet/cancerogenicitet*

Kroniska toxicitetsundersökningar skall utföras på en djurart (helst råttor), cancerogenicitetsundersökningar företrädesvis på två arter av gnagare. Substansen skall ges oralt med flera olika doser. En kombinerad kronisk toxicitets-/cancerogenicitetsundersökning med exponering *in utero* kan också godtas. Försöksperioden skall sträcka sig över minst två år för råttor och 80 veckor för möss. Om försöken fortsätter under längre tid skall de avbrytas när överlevnaden sjunkit till 20 procent i alla utom de grupper som fått den högsta dosen. Fullständiga klinisk-kemiska och hematologiska undersökningar samt urinundersökningar skall utföras med lämpliga mellanrum under hela försöksperioden. Fullständiga makroskopiska och histologiska undersökningar skall utföras på alla djur som dör under försöket och på alla djur som fortfarande lever vid undersökningens slut.

3.6 *Reproduktionstoxicitet*

Reproduktionsundersökningar skall utföras företrädesvis på råttor. De skall sträcka sig över minst två filialgenerationer och kan kombineras med undersökningar av embryonal toxicitet som innefattar teratogenicitet. Alla parametrar av betydelse som rör fertilitet, dräktighet, nedkomst samt den peri- och postnatale situationen skall observeras noggrant och rapporteras. Specifika undersökningar av teratogenicitet skall företas på minst två lämpliga djurarter.

3.7 *Biotillgänglighet*

För att undersöka vad som händer med rester av den märkta aktiva substansen i vävnad och produkter från den djurart substansen är avsedd för, krävs undersökningar av biotillgänglighet som minst skall omfatta en balansundersökning av resthalter vid administrering till laboratoriedjur.

3.8 *Metaboliternas toxicologi*

Uppgifter för beräkning av restkoncentrationen skall lämnas som underlag för en bedömning av riskerna för människor.

Beräkningsunderlaget för den föreslagna perioden för tillbakadragande skall anges.

3.9 *Övriga relevanta undersökningar*

Alla andra undersökningar som ger ytterligare upplysningar av betydelse för bedömningen av testsubstansen får lämnas, t.ex. undersökningar av foticitet vid förändringar av testsubstansen ("relay toxicity").

AVSNITT V

UTFORMNING AV MONOGRAFIN

1. **Tillsatsens identitet**
 - 1.1 Typ av tillsats med avseende på huvudfunktion (antibiotika, koccidiostatika, histomonostatika, tillväxtbefrämjande medel etc.).
 - 1.2 Fysikaliskt tillstånd, partikelstorlek.
 - 1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (aktiv substans, övriga beståndsdelar, föroreningar).
 - 1.4 Eventuell särskild framställningsmetod.
 2. **Särskilda uppgifter om den aktiva substansen**
 - 2.1 Generiskt namn, kemiskt namn enligt IUPAC:s nomenklatur, övriga generiska namn och förkortningar. Nummer i Chemical Abstracts Service (CAS).
 - 2.2 Empirisk formel och strukturformel samt molekylvikt. Om den aktiva substansen är en fermentationsprodukt – de viktigaste beståndsdelarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
 - 2.3 Renhetsgrad. Föroreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
 - 2.4 Relevanta fysikaliska egenskaper såsom elektrostatiske egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, nedbrytnings-temperatur, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, absorptionsspektrum etc.
OBS! Om den aktiva substansen utgörs av en blandning av aktiva beståndsdelar skall varje kemiskt definierbar huvudkomponent beskrivas separat och med uppgift om med vilken mängd den ingår i blandningen.
 3. **Tillsatsens fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper**
 - 3.1 Stabilitet vid påverkan av luft (ljus, temperatur, fukt, syre, etc.).
 - 3.2 Stabilitet vid framställning av premixer och foder, i synnerhet stabilitet mot värme, tryck och fukt. Eventuella nedbrytningsprodukter.
 - 3.3 Stabilitet vid lagring av premixer och foder (lagringstid).
 - 3.4 Övriga relevanta fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper såsom förmåga att framkalla homogena blandningar i premixer och foder, dammbildande egenskaper.
 - 3.5 Fysikalisk-kemisk interaktion (oförenlighet med foder, andra tillsatser eller läkemedel etc.).
 4. **Kontrollmetoder**
 - 4.1 Beskrivning av de metoder som använts för bestämningen av de kriterier som anges i 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 och 3.4 i detta avsnitt.
 - 4.2 Beskrivning av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoderna för bestämning av tillsatsrester i animalieprodukter.
 - 4.3 Om ovanstående metoder varit föremål för publicering kan referenser vara tillräckliga.
 5. **Tillsatsens biologiska egenskaper**
 - 5.1 Uppgifter om profylaktisk effekt för koccidiostatika och andra läkemedel (sjuklighet, antal oocyster etc.).
 - 5.2 Uppgifter om effekterna på foderutnyttjande, tillväxt och kvaliteten på animalieprodukter för antibiotika och tillväxtbefrämjande medel.
 - 5.3 Kontraindikationer eller varningar, inklusive biologisk inkompatibilitet tillsammans med uppgifter som styrker detta.
 6. **Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om de rester som kan återfinnas i animalieprodukter efter avsedd användning av tillsatsen.**
 7. **Övriga karakteristika som har betydelse för identifiering av tillsatsen.**
-