

394L0040

11.8.94

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS OFFICIELLA TIDNING

Nr L 208/15

KOMMISSIONENS DIREKTIV 94/40/EG

av den 22 juli 1994

om ändring av rådets direktiv 87/153/EEG om fastställande av riktlinjer för bedömningen av tillsatser i djurfoder

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION
HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fodertillsatser⁽¹⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 94/17/EG⁽²⁾, särskilt artikel 9.2 i detta, och

med beaktande av följande:

I enlighet med rådets direktiv 70/524/EEG skall riktlinjer fastställas för bedömning av tillsatser i djurfoder, vilket senare skedde genom rådets direktiv 87/153/EEG⁽³⁾, samt eventuella ändringar av dessa till följd av vetenskapliga och tekniska framsteg.

Dessa riktlinjer bör kompletteras genom fastställandet av kriterier för behandling av ansökningar om tillstånd att använda enzymer och mikroorganismer som fodertillsatser.

I enlighet med rådets direktiv 93/114/EG⁽⁴⁾ skall kraven i rådets direktiv 90/220/EEG av den 23 april 1990 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön⁽⁵⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 94/157/EG⁽⁶⁾, införlivas i gemenskapens förfarande för godkännande av fodertillsatser med hänsyn till en särskild bedömning av risken för miljön, så att dessa krav kan tillämpas på alla fodertillsatser som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer. Följaktligen bör direktiv 87/153/EEG ändras i överensstämmelse med direktiv 90/220/EEG.

Eftersom ett flertal ändringar har gjorts är det ändamålsenligt att i bilagan till detta direktiv sammanställa riktlinjerna.

De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från Ständiga foderkommittén.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Bilagan till direktiv 87/153/EEG skall ersättas med bilagan till det här direktivet.

Artikel 2

Medlemsstaterna skall sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den 1 oktober 1994. De skall genast underrätta kommissionen om detta.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Förfaranden för hänvisningen skall varje medlemsstat själv anta.

*Artikel 3*Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning*.

Utfärdat i Bryssel den 22 juli 1994.

På kommissionens vägnar

René STEICHEN

Ledamot av kommissionen⁽¹⁾ EGT nr L 270, 14.12.1970, s. 1.⁽²⁾ EGT nr L 105, 26.4.1994, s. 19.⁽³⁾ EGT nr L 64, 7.3.1987, s. 19.⁽⁴⁾ EGT nr L 334, 31.12.1993, s. 24.⁽⁵⁾ EGT nr L 117, 8.5.1990, s. 15.⁽⁶⁾ EGT nr L 103, 22.4.1994, s. 20.

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.

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. När tillsatsen är avsedd för en djurkategori av en bestämd art, måste undersökningarna företas på denna målkategori. 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 de skulle finnas någon tendens till förändring. Analys av resthalter i sällskapsdjur är inte obligatorisk.

Kunskap om tillsatsens metabolism i livsmedelsproducerande djur och 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 nummerering 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, datum för försöken början och slut, detaljerad beskrivning av testerna, resultaten och analys därav samt namn, adress och signatur för den som är ansvarig för undersökningen. Varje parti av de foder som används vid djurförsök skall analyseras med hjälp av lämpliga metoder för att bestämma koncentrationen av den relevanta aktiva substansen, och en rapport om analysresultaten skall tillhandahållas. Rapporten skall också innehålla uppgifter om de individuella mängder som påträffats i varje försök, datumen för försöken samt namn, adress och signatur på den som ansvarar för kontrollerna. Till rapporten skall dessutom bifogas ett intyg, utfärdat av det eller de laboratorier där försöket utfördes, om att försöket har utförts enligt principerna för god laboratoriesed i enlighet med rådets direktiv 87/18/EEG om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen⁽¹⁾.

Bestämningen av de fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaperna skall ske enligt de metoder som fastlagts i rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen⁽²⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 93/105/EG⁽³⁾, 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, tillväxtbfrämjande medel, mikroorganismer eller enzympreparat 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.

I dessa riktlinjer avses med *tillsats* aktiva ämnen eller preparat som innehåller aktiva ämnen i det tillstånd de har då de blandas i förblandningar och foder. Ett aktivt ämne kan vara en kemiskt specificerad substans, en mikroorganism eller ett enzympreparat.

I dessa riktlinjer avses med *kemiskt specificerad substans* kemiska substanser för vilka ett kemiskt namn fastställts i enlighet med IUPAC-nomenklaturen.

⁽¹⁾ EGT nr L 15, 17.1.1987, s. 29.

⁽²⁾ EGT nr L 196, 16.8.1967, s. 1.

⁽³⁾ EGT nr L 294, 30.11.1993, s. 21.

Om en ändring sker 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.

INNEHÅLL

- AVSNITT I: Sammanfattning av uppgifterna i dokumentationen
- AVSNITT II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsvillkor
Kontrollmetoder
- AVSNITT III: Undersökningar av tillsatsens effektivitet
1. Undersökningar om förbättringar av fodrets egenskaper
 2. Undersökningar av tillsatsernas effekter på animalieproduktionen
 3. Undersökningar av animalieprodukternas kvalitet
- AVSNITT IV: Undersökningar av säkerheten vid användning av tillsatsen
1. Undersökningar på 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
 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.

1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (aktiv substans, övriga beståndsdelar, föroreningar).

1.4 Fysikaliskt tillstånd, partikelstorlek.

1.5 Framställningsmetod inklusive särskilda processmetoder.

OBS! Om den verksamma delen utgörs av en blandning av aktiva beståndsdelar, som var och en klart kan definieras, skall de viktigaste beståndsdelarna beskrivas separat och med en uppgift om med vilken mängd de ingår i blandningen.

2. Särskilda uppgifter om den aktiva substansen

2.1 För kemiskt specificerade substanser: generiskt namn, kemiskt namn enligt IUPAC:s nomenklatur, övriga generiska internationella namn och förkortningar. Nummer i Chemical Abstracts Service (CAS).

För mikroorganismer: namn och systematisk beskrivning i enlighet med den internationella nomenklaturkoden. Andra internationellt erkända klassificeringshandböcker får också användas⁽¹⁾.

För enzympreparat: namn enligt den viktigaste enzymaktiviteten enligt vad som beskrivs i IUB/IUPAC. Einecs och CAS-nummer.

2.2 Empirisk formel och strukturformel samt molekylvikt. De viktigaste beståndsdelarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning, om den aktiva substansen är en jäsningsprodukt.

För mikroorganismer: namn och plats för kultursamling, helst från en EG-samling där stammen är deponerad och deponeringsnummer, genetisk modifikation och alla relevanta egenskaper som krävs för identifiering av organismen. Dessutom, ursprung, lämpligt morfologiska och fysiologiska egenskaper, utvecklingsstadier, relevanta faktorer som kan ha samband med dess biologiska aktivitet (i dess egenskap av tillsats) och andra genetiska data för identifikation. Antal kolonibildande enheter (CFU) per gram.

För enzympreparat: biologiskt ursprung (vid mikrobiologiskt ursprung: namn och plats för kultursamling, helst från en EG-samling, där stammen är deponerad och deponeringsnummer, genetisk modifikation och alla relevanta egenskaper som krävs för identifiering av organismen inklusive genetiska data), aktiviteter mot relevanta kemiska modellsubstrat och andra fysikalisk-kemiska egenskaper.

2.3 Renhetsgrad.

Föroreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.

För mikroorganismer: genetisk stabilitet och renhetsgrad hos odlade stammar.

För enzympreparat:

— renhetsgrad, genom kontroll av nivån av smittande mikroorganismer, tungmetaller, frånvaron av toxiner härledda från källorganismen (t.ex. mykotoxin) visat genom lämpliga metoder.

— frånvaron av antimikrobiell aktivitet vid foderkoncentrationsnivå, vilket bestäms enligt en lämplig metod.

— sammansättning av icke-enzymatiska beståndsdelar (särskilt Total Organic Solids TOS⁽²⁾).

⁽¹⁾ Såsom "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology", "The Yeasts, a taxonomic study" av Lodder och Kreger van Rij, "Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi" av Hawksworth, Sutton och Ainsworth eller "The Genus Aspergillus" av Raper och Fennel.

⁽²⁾ TOS (%) = 100 - (% aska + vatten + % förtunningsmedel eller tillsatser och råvaror).

2.4 Relevanta egenskaper

För kemiskt definierade substanser: elektrostatiska egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, nedbrytningstemperatur, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, massa och absorptionsomfång och andra relevanta fysiska egenskaper.

För mikroorganismer: egenskaper som är relevanta för identifikation och avsedd användning (t.ex. vegetativ form eller sporform, CFU/g)

För enzympreparat: optimalt pH-värde, optimal temperatur och andra relevanta egenskaper.

2.5 Framställnings- och reningsmetoder samt använda växtmedier

Variation i tillverkningsatsernas sammansättning under produktionsförloppet.

3. Tillsatsens fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper

3.1 Stabilitet (för mikroorganismer: förlust av biologisk aktivitet, t. ex. livslängd) vid påverkan av miljöfaktorer som ljus, temperatur, pH, fukt och syre. Hållbarhet.

3.2 Stabilitet (för mikroorganismer: förlust av biologisk aktivitet, t. ex. livslängd) vid framställning av förblandningar och foder, i synnerhet stabilitet mot värme, tryck och fuktighet. Eventuella nedbrytningsprodukter.

3.3 Stabilitet (för mikroorganismer: förlust av biologisk aktivitet, t. ex. livslängd) vid lagring av förblandningar och foder under bestämda förhållanden. Hållbarhet.

För enzympreparat: uppgifter om förekomsten av oförutsedda reaktionsprodukter bildade antingen genom enzymatiska eller kemiska reaktioner mellan enzympreparatet och foderbeståndsdelar eller genom nedbrytning av enzympreparatet under fodrets lagring.

3.4 Andra relevanta fysikalisk-kemiska, teknologiska eller biologiska egenskaper, såsom förmåga att framkalla homogen blandning i förblandningar och foder och dammbildande egenskaper och, vad gäller mikroorganismer eller enzympreparat, bedömning av resistens mot nedbrytning eller förlust av biologisk aktivitet i matsmältningssystemet eller simuleringssystem in vitro.

3.5 Fysikalisk-kemisk eller biologisk oförenlighet eller interaktion (t.ex. med foder, andra godkända tillsatser eller med läkemedel).

4. Tillsatsens användningsvillkor

4.1 Rekommenderad användning vid utfodring av djur (djurart och -grupp, typ av foder, period för administrering och karenstid).

4.2 Kontraindikationer

4.3 Rekommenderad mängd i förblandningar och foder uttryckt i

— procent av den aktiva substansen efter vikt för förblandningar och i mg/kg för foder, vad gäller kemiskt specificerade substanser.

— relevanta enheter av biologisk aktivitet, såsom CFU per gram produkt vad gäller mikroorganismer eller relevanta aktivitetseenheter vad gäller enzympreparat.

4.4 Övriga kända användningsområden för den aktiva substansen eller preparatet (t.ex. foder, humanmedicin eller veterinärmedicin, jordbruk och industri). 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 1.3, 2.3, 2.4, 2.5, 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 förblandningar 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, specificering, känslighet, detektionsgräns, möjlig interferens, reproducerbarhet och använd provtagningsmetod. Referensstandarder för preparatet och för den aktiva substansen skall kunna lämnas.

Vad gäller mikroorganismer anges metoder för påvisande, räkning, identifikation och relevanta markörer.

AVSNITT III

UNDERSÖKNINGAR AV TILLSATSENS EFFEKTIVITET

1. Undersökningar om förbättringar av fodrets egenskaper

Dessa undersökningar berör teknologiska tillsatser som antioxidanter, konserveringsmedel, bindemedel, emulgeringsmedel, stabilisatorer, förtjockningsmedel etc., som är avsedda att förbättra eller stabilisera förblandningars och foders egenskaper. Vissa mikroorganismer eller enzympreparat kan också betraktas som teknologiska tillsatser om de förbättrar relevanta foderegenskaper.

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, förblandning eller foder, satsernas referensnummer, den aktiva substansens koncentration i förblandningar och foder, försöksbetingelser (temperatur, fuktighet etc.), datum och varaktighet för försöket samt negativa effekter som inträffat under försöksperioden.

2. Undersökningar av tillsatsernas effekter på animalieproduktionen

Dessa undersökningar berör tillsatser som påverkar aveln och uppfödning som har effekt på animalieproduktionen. Följande undersökningar, däribland bestämning av förhållandet mellan dos och verkan, 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.

Om den aktiva substansen är en blandning av aktiva beståndsdelar skall närvaron av varje beståndsdel motiveras.

2.1 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, omfånget av lesion). Upplysningar får läggas till om effekten på foderutnyttjande, djurens tillväxt samt mängd och kvalitet i fråga om animalieprodukter.

2.2 I fråga om andra tillsatser som påverkar aveln och uppfödningen (däribland, om tillämpligt, mikroorganismer eller enzympreparat) bör upplysningar lämnas om verkningar på näringsvärdet, djurens tillväxt, animalieprodukternas egenskaper och avkastning, djurens välbefinnande och andra faktorer som har en positiv inverkan på animalieproduktionen.

2.3 Försöksbetingelser:

Försöket och resultaten skall beskrivas individuellt och i detalj. Den statistiska utvärderingen och de använda metoderna bör rapporteras. 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 (och, i förekommande fall, substanser som använts i jämförande syfte) i fodret, fastställd genom en kontrollanalys som utförts med hjälp av en relevant, godkänd metod. Satsernas referensnummer. Fodrets näringsmässiga sammansättning, kvalitativt och kvantitativt uttryckt.

2.3.4 Plats där försöket utförts. Djurens hälsomässiga tillstånd, fysiologiska förhållanden, utfodrings- och uppfödningförhållanden enligt gällande praxis i gemenskapen. Foderkontroll och åtgärder som vidtagits för att förhindra nedsmittning av kontrollgrupper under försöket (särskilt beträffande mikroorganismer genom förorening mellan mikroorganismer i fodret).

2.3.5 Datum och exakt varaktighet för försöket. Datum för och beskrivning av utförda undersökningar.

2.3.6 Negativa effekter och andra incidenter 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 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 vid inandning, annan mucosal-, ögon- eller hudkontakt för personer som kan tänkas hantera tillsatsen som sådan eller då den ingår i förblandningar eller i foder,
- risker som konsumenten kan utsättas för genom att konsumera föda som innehåller rester av tillsatsen, eller dess metaboliter,
- risker för förorening eller svårnedbrytbarhet i omgivningen genom tillsatsen i sig själv eller genom tillsatsens omvandling i djurens avföring.
- möjliga risker för andra djurarter än den tillsatsen är avsedd för.

Dessa undersökningar kommer att krävas, i sin helhet eller delvis, beroende på tillsatsens art och avsedda användningssätt.

Generellt skall mikroorganismer eller enzympreparat i sig själva vara eller härrör från mikroorganismer som inte är sjukdomsframkallande eller giftiga för målgrupper och människor under de avsedda användningsvillkoren.

Vad gäller mikroorganismer eller enzympreparat skall lämpliga tester vad avser säkerheten utföras, såvida inte godtagbar dokumentation framläggs om säkerheten vid användningen. Vad gäller mikroorganismer skall det minst utföras toleranstester på den djurart tillsatsen är avsedd för.

För enzymer som kommer från ätliga delar av djur eller växter krävs det principiellt inga toxikologiska tester. Om sådana ätliga delar inte anses utgöra en normal del av en allmänt använd diet kan vissa toxikologiska tester krävas.

Om den aktiva substansen är kemiskt specificerad kommer kunskap om dess metabolism hos de olika djurarter som den är avsedd för samt om sammansättning och biotillgänglighet för rester i vävnad 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 och uthållighet.

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 säkerhetsmarginalen mellan den högsta rekommenderade dos och den dos som ger ogynnsamma effekter. Det kan vara tillräckligt att ange ett minimivärde eller ett ungefärligt värde för denna marginal om det kan visas att den nivå som ger ogynnsamma effekter ligger mycket högre än högsta rekommenderade dos.

1.2 Mikrobiologiska undersökningar av tillsatsen

1.2.1 Om den aktiva substansen är kemiskt specificerad och har antimikrobiell aktivitet vid foderkoncentrationsnivån måste studier göras av tillsatsens antibakteriella verkningsområde genom bestämning av minsta inhiberande koncentration (MIC) hos olika patogena och inte patogena gramnegativa och grampositiva bakteriearter.

1.2.2 Undersökningar 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. Vad gäller mikroorganismer som är resistenta mot terapeutisk antibiotika bör den genetiska grunden till denna resistens visas.

1.2.3 Tester för att utröna om tillsatsen förmår selektera resistensfaktorer. Dessa tester 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 Tester för att bestämma tillsatsens effekt

- på mikrofloran i tarmkanalen,
- på koloniseringen av tarmkanalen, om det gäller en mikroorganism eller en blandning av flera stammar av mikroorganismer,
- på utfällningen eller utsöndringen av sjukdomsframkallande mikroorganismer om den aktiva substansen är kemiskt specificerad och har antimikrobiell aktivitet.

1.2.5 Om den aktiva substansen uppvisar antimikrobiell aktivitet, bör fältstudier för att övervaka procentuatsatsen för bakterier som är resistenta mot tillsatsen utföras. Studierna skall utföras med längre mellanrum före, under och (en månad) efter användning av tillsatsen.

1.2.6 Om den aktiva substansen är en mikroorganism bör det fastställas om den är resistent mot antibiotika.

1.2.7 Om den aktiva substansen (t.ex. enzympreparat) tillverkas av mikroorganismer bör mängden av den levande producentorganismen fastställas.

1.2.8 Om fodertillsatsen innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer enligt artikel 2.1 och 2.2 i rådets direktiv 90/220/EEG skall följande information tillhandahållas:

- En kopia av varje skriftligt medgivande från de behöriga myndigheterna i fråga om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer för forsknings- och utvecklingsändamål, i enlighet med artikel 6.4 i direktiv 90/220/EEG och en sammanfattning av det meddelande som avses i artikel 9 i direktiv 90/220/EEG i enlighet med den mall som föreskrivs i rådets direktiv 91/596/EEG⁽¹⁾.
- Fullständig teknisk dokumentation innehållande de upplysningar som krävs enligt bilaga 2 till direktiv 90/220/EEG, eventuellt kompletterad med hänsyn till tillsatsens olika användningsområden, inklusive information om data och resultat från forskning och försöksutsättning i samband med ekosystem, som skulle kunna påverkas av tillsatsen användning, och en bedömning av eventuella risker för människors och djurs hälsa samt miljön med hänsyn till de genetiskt modifierade organismerna i produkten, inbegripet upplysningar från forsknings- och utvecklingsstadiet om utsättningens inflytande på människors hälsa och på miljön.
- Villkoren för saluföring av tillsatsen, inbegripet särskilda villkor för användning och hantering och ett förslag till märkning och förpackning, som minst skall omfatta kraven i bilaga 3 till direktiv 90/220/EEG.

Om den person som ansvarar för dokumentationen på grundval av en utsättning, anmäld i enlighet med del B i direktiv 90/220/EEG, eller på en solid, vetenskapligt motiverad grund anser att saluföringen eller användningen av tillsatsen inte innebär någon risk för människors och djurs hälsa eller för miljön, kan denna person föreslå att ett eller flera av kraven i bilaga 2 inte behöver uppfyllas.

Information om data eller resultat av utsättningar av samma genetiskt modifierade organismer eller samma kombination av genetiskt modifierade organismer som tidigare har varit eller nu är anmälda, eller som utförs av den som ansvarar för dokumentationen antingen i eller utanför gemenskapen.

Det kan också hänvisas till andra data eller resultat i samband med anmälningar som tidigare skickats in av andra, när de sistnämnda har lämnat sitt skriftliga samtycke därtill.

1.3 Undersökningar av metabolismen och rester⁽²⁾/⁽³⁾ (om den aktiva substansen är kemiskt specificerad)

1.3.1 Undersökning av metabolism,

- omsättningsbalans: den aktiva substansens upptagningsförmåga och eliminering,
- identifiering av metaboliska reaktionsvägar och huvudsakliga metaboliter,
- metaboliternas fördelning och utsöndring (via galla, urin och avföring),
- i tillämpliga fall, inverkan av tarm- och magfloran, den enterohepatiska cykeln eller caecotrofi på metabolismen.

1.3.2 Analytiska studier av rester: resternas kvalitativa och kvantitativa sammansättning (aktiv substans, metaboliter) i de olika ätliga produkterna, vid metabolisk jämvikt och under praktiska förhållanden för användning av tillsatsen.

⁽¹⁾ EGT nr L322, 23.11.1991, s. 1.

⁽²⁾ De undersökningar som avses i 1.3.1, 1.3.3 och 1.3.4 bör utföras med märkta molekyler eller andra lämpliga metoder, och valet av den använda metoden bör motiveras. Märkningen bör vara anpassad till ändamålet.

⁽³⁾ Om den aktiva substansen är en jäsningsprodukt skall dessa undersökningar utvidgas till biprodukter från tillverkningen.

1.3.3 Kinetisk undersökning av resterna (efter upprepad administrering av tillsatsen enligt den avsedda användningen): den aktiva substansens och huvudmetaboliternas persistens i de olika organen och vävnaderna efter det att utfodringen med tillsatsen upphört.

1.3.4 Undersökning av resters biotillgänglighet i animaliska produkter (se 3.7).

1.3.5 Kontrollmetoder: kvalitativa och kvantitativa bestämningsmetoder som använts vid de undersökningar som anges i 1.3.1-1.3.4 med uppgifter om utbyte i procent, specificitet och detektionsgräns. Bestämningsmetoderna för resterna skall vara så känsliga att det är möjligt att påvisa toxikologiskt försumbara reshalter.

2. Undersökningar av utsöndrade rester (om den aktiva substansen är kemiskt specificerad)

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 (t.ex. nedbrytning av växt- och djurrester).

2.6 Effekter på markväxter (t.ex. grobarhet hos fröer, planttillväxt, upptag i växter). 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 eller produkter, om de senare också förekommer i ätliga animalieprodukter och är biotillgängliga. I möjligaste mån bör sådana laboratoriedjur väljas som kan förväntas smälta och metabolisera tillsatsen på ett likartat sätt som människan eller den djurart tillsatsen är avsedd för.

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, foderblandningens sammansättning 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 (inte relevant för mikroorganismer)

3.1.1 Undersökningar av akut oral toxicitet skall utföras på två djurarter (varav råtta 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. Dessa undersökningar är inte relevanta för enzympreparat.

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

3.2.1 Om den aktiva substansen är kemiskt specificerad

För att kunna identifiera aktiva substanser eller sådana metaboliter eller produkter som har mutagena egenskaper skall en utvald kombination av mutagenicitetstester utföras, baserade på olika genetiska mekanismer. Testerna skall utföras både med och utan förekomst av ett mikrosomalt daggdjurspreparat för aktivering av metabolismen.

Följande försöksgrupp rekommenderas:

- Test för genmutationer i ett prokaryotiskt system.
- Test för genmutationer i ett *in vitro* evkaryotiskt system eller en könsbunden recessiv letal test på bananfluga.
- Test för kromosomskador *in vitro* och *in vivo*.

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

I sällsynta 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.

3.2.2 För enzympreparat framställt av mikroorganismer krävs normalt följande tester:

- a) En test för genmutationer i bakterier.
- b) En test för kromosomskador (helst *in vitro*).

De toxikologiska testerna skall, när det är möjligt, utföras på ett parti av den slutligt renade jäsningsprodukten före tillsättning av bärare, förtunningsmedel eller andra substanser. Generellt utförs de efter riktlinjer⁽¹⁾ som fastställts av erkända, internationella institut eftersom det på grund av de verkningar som bestämda substanser till följd av deras proteininnehåll eller enzymaktivitet har på cellnivå, kan vara nödvändigt att företa vissa ändringar av standardförsöksprotokollen, särskilt vad gäller tester *in vitro*. Sådana undantag är godtagbara om det föreligger tillfredsställande argumentation för det.

Testsystemet y har för syfte att avtäckas ospecificerade toxiska reaktioner och avslöja gentoxiska reaktioner. Upplysningarna från de allmänna specifikationerna och dessa undersökningspaket i förening gör det möjligt att utvärdera produkten vad gäller närvaron av såväl specifika, välkända toxiner som okända, toxiska föreningar.

Den toxikologiska rapporten skall innehålla tillfredsställande dokumentation om att undersökningarna har utförts på det material som utgör basen för handelsvaran enligt beskrivningen i den tekniska dokumentationen.

3.3 Farmakokinetiska aspekter

Om den aktiva substansen är kemiskt specificerad skall balansundersökningar och identifiering av metaboliter utföras med lämpliga märkta molekyler eller andra lämpliga metoder och dessa 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 icke-gnagare, för att fastställa variationen av olika djurarters känslighet mot testsubstansen.

Dessa undersökningar är inte relevanta för mikroorganismer. När det gäller enzympreparat som derivateras från mikroorganismer kan en 90-dagars oral toxicitetsundersökning på gnagare vara tillräcklig.

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 24 månader för råttor och 18 månader 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.

Dessa undersökningar är inte relevanta för mikroorganismer och enzympreparat.

(¹) Såsom:

— Föreläggande av en ansökan om värdering av livsmedelstillsatser innan de godkänns. 1989. (ISBN 92-826-0135-B).
— Rapport från Vetenskapliga kommittén för livsmedel för värdering av säkerheten vid användning av livsmedelstillsatser. 1980. 10:e serien, (EUR 6892).

3.6 *Reproduktionstoxicitet* (om den aktiva substansen är kemiskt specificerad)

Reproduktionsundersökningar skall utföras företrädesvis på rått. 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 *Metaboliternas toxikologi* (om den aktiva substansen är kemiskt specificerad)

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

Underlaget för beräkningen av de föreslagna väntetiderna skall tillhandahållas. De undersökningar som nämns under 1.3.4 skall utföras på laboratoriedjur.

3.8 *Övriga relevanta undersökningar*

Alla andra specialundersökningar som ger ytterligare upplysningar av betydelse för bedömningen av testsubstansen får lämnas (t.ex. undersökningar av bio-tillgänglighet, neurotoxicitet eller immunotoxicitet).

AVSNITT V

UTFORMNING AV MONOGRAFIN

1. Tillsatsens identitet

1.1 Varumärken, förslag

1.2 Typ av tillsats med avseende på dess viktigaste funktion

1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (aktiv substans, övriga beståndsdelar, föroreningar)

1.4 Fysikaliskt tillstånd, partikelstorlek.

1.5 Eventuell särskild framställningsmetod.

OBS! Om den aktiva substansen är en blandning av aktiva beståndsdelar, som var och en klart kan definieras, skall de viktigaste beståndsdelarna beskrivas separat och deras proportion i blandningen anges.

2. Särskilda uppgifter om den aktiva substansen

2.1 För kemiskt specificerade substanser: generiskt namn, kemiskt namn enligt IUPAC:s nomenklatur, övriga generiska internationella namn och förkortningar. Nummer i Chemical Abstracts Service (CAS).

För mikroorganismer: namn och taxonomisk beskrivning i enlighet med den internationella nomenklaturkodexen. Andra internationellt erkända klassificeringshandböcker får också användas⁽¹⁾.

För enzympreparat: namn enligt viktigaste enzymaktiviteter enligt vad som beskrivs i IUB/IUPAC. Eines och CAS-nummer.

2.2 Empirisk formel och strukturformel samt molekylvikt. De viktigaste beståndsdelarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning, om den aktiva substansen är en fermentationsprodukt.

För mikroorganismer: namn och plats för kultursamling, helst från en EG-samling, där stammen är deponerad och deponeringsnummer, genetisk modifikation och alla relevanta egenskaper som krävs för identifiering av organismen.

För enzympreparat: biologiskt ursprung (vid mikrobiologiskt ursprung: namn och plats för kultursamling, helst från en EG-samling, där stammen är deponerad och deponeringsnummer, genetisk modifikation och alla relevanta egenskaper som krävs för identifiering av organismen inklusive genetiska data), aktiviteter mot relevanta kemiskt rena modellsubstrat och andra fysikalisk-kemiska egenskaper.

2.3 *Renhetsgrad.*

Föroreningarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning.

För mikroorganismer: genetisk stabilitet och renhetsgrad hos odlade stammar.

För enzympreparat:

⁽¹⁾ Såsom "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology", "The Yeasts, a taxonomic study" av Lodder och Kreger van Rij, "Ainsworth and Bisby's Dictionary of the Fungi" av Hawksworth, Sutton och Ainsworth, Sutton och Ainsworth eller "The Genus Aspergillus" av Raper och Fennel.

- renhetsgrad, (genom kontroll av nivån av förorenande mikroorganismer, tungmetaller, frånvaron av toxiner härledda från källorganismen [t.ex. mykotoxinen] visat genom lämpliga metoder.)
- frånvaron av antimikrobiell aktivitet vid foderkoncentrationsnivå, bestämt genom en lämplig metod,
- sammansättning av icke-enzymatiska beståndsdelar (särskilt Total Organic Solids T.O.S.).

2.4 Relevanta egenskaper

För kemiskt specificerade substanser: Elektrostatiska egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, nedbrytningstemperatur, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, massa- och absorptionsspektrum samt andra relevanta fysikaliska egenskaper.

För mikroorganismer: egenskaper som är relevanta för identifiering och avsedd användning (t.ex. vegetativ eller sporform CFU/g).

För enzympreparat: optimalt pH-värde, optimal temperatur och andra lämpliga egenskaper.

3. Tillsatsens fysikalisk-kemiska, teknologiska och biologiska egenskaper

- 3.1 Stabilitet (för mikroorganismer: förlust av biologisk aktivitet, t.ex. livslängd) vid påverkan av miljöfaktorer som ljus, temperatur, pH, fukt och syre. Hållbarhet.
- 3.2 Stabilitet (för mikroorganismer: förlust av biologisk aktivitet, t.ex. livslängd) vid framställningen av förblandningar och foder, i synnerhet stabilitet mot värme, tryck och fuktighet. Eventuella nedbrytningsprodukter.
- 3.3 Stabilitet (för mikroorganismer: förlust av biologisk aktivitet, t.ex. livslängd) vid lagring av förblandningar och foder under definierade förhållanden. Hållbarhet.
- 3.4 Övriga relevanta fysikalisk-kemiska teknologiska eller biologiska egenskaper såsom förmåga att framkalla homogena blandningar i förblandningar och foder, dammbildande egenskaper, och för mikroorganismer eller enzympreparat: bedömning av resistens mot nedbrytning eller förlust av biologisk aktivitet i tarmkanalen eller simuleringsystem in vitro.
- 3.5 Fysikalisk-kemisk eller biologisk oförenlighet eller interaktion (t.ex. med foder, andra godkända tillsatser eller med läkemedel).

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 ovarstående metoder har offentliggjorts kan referenser vara tillräckliga och motsvarande särtryck bör inges.

5. Tillsatsens biologiska egenskaper

- 5.1 Uppgifter om profylaktisk effekt för koccidiostatika och andra läkemedel (t. ex. sjuklighet, antal oocyster och omfånget av lesion).
 - 5.2 För andra tillsatser som påverkar djuret än de som anges i 5.1, i tillämpliga fall inbegripet mikroorganismer eller enzympreparat: uppgifter om verkningar på näringsvärdet, djurens tillväxt och animalieprodukternas karakteristika och avkastning, djurens välbefinnande och andra faktorer som har gynnsam inverkan på animalieproduktionen.
 - 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 egenskaper som har betydelse för identifiering av tillsatsen.**
-