

I

(Rättsakter vilkas publicering är obligatorisk)

KOMMISSIONENS DIREKTIV 2001/79/EG

av den 17 september 2001

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

(Text av betydelse för EES)

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 Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/46/EG⁽²⁾, särskilt artikel 5 i detta, och

av följande skäl:

(1) Rådets direktiv 87/153/EEG av den 16 februari 1987 om fastställande av riktlinjer för bedömningen av tillsatser i djurfoder⁽³⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 95/11/EG⁽⁴⁾, bör ändras till följd av vetenskapliga och tekniska framsteg.

(2) Den ökade förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier har visat sig vara ett stort problem för folkhälsan. Resistens som förorsakats av användningen av antibiotika som fodertillsats bidrar till den allmänna resistensnivån. Riktlinjer för andra tillsatser än mikroorganismer och enzymer bör därför kompletteras genom fastställandet av ett krav på att dokumentationen innehåller en bedömning av risken för selektion och/eller överföring av antibiotikaresistens och av eventuellt ökad persistens och utsöndring av tarmpatogener, för att säkerställa att användningen av dessa tillsatser är säker. Därför bör det även fastställas vilka data som krävs för riskbedömningen och vilken metod som skall tillämpas.

(3) Riktlinjerna bör kompletteras genom fastställandet av kriterier för bedömning av de risker som konsumtionen av livsmedel innehållande rester av tillsatsen eller dess metaboliter medför för konsumenten. På grundval av resthaltstudierna bör maximalt tillåtna resthalter och, i tillämpliga fall, karenstider fastställas.

(4) Miljöeffekterna av fodertillsatser är viktiga eftersom tillsatserna vanligen används under en lång tid, och av den anledningen bör de ovannämnda riktlinjerna kompletteras genom fastställandet av kriterier för en bedömning av risken för att tillsatsen har en negativ effekt på miljön, antingen direkt och/eller som resultat av effekterna från produkter som härrör från tillsatsen, antingen direkt eller utsöndrade av djuren i miljön. Bedömningen av denna effekt bör ske stegvis på grundval av en fas I- och fas II-bedömning.

(5) Riktlinjerna bör kompletteras med mer information om hur arbetstagare och användare kan exponeras för tillsatsen. Det skall göras en exponeringsbedömning för att lämpliga åtgärder skall kunna vidtas.

(6) Förtroendet i dokumentationens kvalitet och objektivitet skulle öka om den kompletterades med en kritisk granskning av en oberoende person som är känd för att vara expert på området. De frågor som skall granskas i rapporten bör fastställas i riktlinjerna.

(7) Erfarenheten har visat att riktlinjerna bör kompletteras med mer specifika kriterier avseende undersökningar av medlens effekt.

⁽¹⁾ EGT L 270, 14.12.1970, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 234, 1.9.2001, s. 55.

⁽³⁾ EGT L 64, 7.3.1987, s. 19.

⁽⁴⁾ EGT L 106, 11.5.1995, s. 23.

- (8) I artikel 9b.1 i direktiv 70/524/EEG fastställs att de tillsatser som avses i artikel 2 aaa i det direktivet inledningsvis skall godkännas för tio år varefter innehavaren av godkännandet kan ansöka om förlängning för ytterligare en tioårsperiod. Det är nödvändigt att fastställa riktlinjer med uppgifter om vilken information som en sådan ansökan om förlängning och den bifogade dokumentationen skall omfatta.
- (9) I artikel 9c.3 i rådets direktiv 70/524/EEG fastställs att resultaten från hela eller delar av den utvärdering av data och information som ingår i den dokumentation som har legat till grund för godkännandet, får användas till förmån för någon annan som ansöker om godkännande av avyttring av substansen tio år efter det att en substans godkändes för första gången. Det är därför nödvändigt att fastställa riktlinjer med uppgifter om den information som likväl skall ingå i en ansökan och den bifogade dokumentation.
- (10) Den vetenskapliga och tekniska kunskapen bör beaktas.
- (11) För tydlighetens skull är det lämpligt att göra en uppdelning av riktlinjerna i riktlinjer som är tillämpliga på andra tillsatser än mikroorganismer och enzymer och riktlinjer som är tillämpliga på mikroorganismer och enzymer.
- (12) Dessa riktlinjer har fastställts på grundval av den rapport om översynen av riktlinjerna för bedömning av tillsatser i djurfoder som Vetenskapliga kommittén för djurfoder antog den 22 oktober 1999.
- (13) 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 ändras på följande sätt:

Bilagan till detta direktiv skall läggas till efter överskriften.

Artikel 2

Medlemsstaterna skall sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den 1 januari 2002 och 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. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

Artikel 3

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

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 17 september 2001.

På kommissionens vägnar

David BYRNE

Ledamot av kommissionen

BILAGA

DEL I

ANDRA TILLSATSER ÄN MIKROORGANISMER OCH ENZYMER

ALLMÄNT

Dokumentet är avsett som en vägledning för sammanställningen av dokumentationen av substanser och beredningar för vilka en ansökan om godkännande som fodertillsats eller av en ny användning för en godkänd tillsats lämnas in. I dessa riktlinjer avses med tillsats aktiva, kemiskt specificerade substanser eller beredningar som innehåller aktiva substanser i det tillstånd de har då de ingår i förblandningar och foder. Dokumentationen skall möjliggöra en bedömning av tillsatserna på grundval av nuvarande kunskaper samt säkerställa att de följer de grundläggande principer för godkännande som fastställts enligt bestämmelserna i artikel 3a i direktiv 70/524/EEG.

När dokumentationen avser en tillsats som består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer i enlighet med artikel 2.1 och 2.2 i rådets direktiv 2001/18/EG⁽¹⁾, skall dokumentationen förutom de uppgifter som krävs i dessa riktlinjer innehålla de kompletterande uppgifter som anges i artikel 7a.1 i direktiv 70/524/EEG.

Dokumentationen bör innehålla detaljerade rapporter om alla studier som genomförts, presenterade i den ordning och med den numrering som anges i dessa riktlinjer. Dessa bör innehålla referenser till och kopior av samtliga vetenskapliga resultat som publicerats och som är relevanta för bedömningen av tillsatsen. En elektronisk version av dokumentationen bör ställas till förfogande. Studierna är avsedda att påvisa att användningen av tillsatsen är säker i förhållande till

- a) den djurart som tillsatsen är avsedd för vid den föreslagna nivån för inblandning i fodret,
- b) de personer som sannolikt kommer att exponeras för tillsatsen genom andning, annan slemhinne-, ögon- eller hudkontakt vid hantering av tillsatsen som sådan eller då den ingår i förblandningar eller i foder,
- c) konsumenter som förtär livsmedel som härrör från djur som fått tillsatsen och som skulle kunna innehålla rester av tillsatsen eller dess metaboliter; detta kan i allmänhet säkerställas genom att maximalt tillåtna resthalter (MRL) och karenstider fastställs,
- 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.

Obligatoriska är i allmänhet undersökningar som fastställer tillsatsens identitet, användningsbetingelser, fysikalisk-kemiska egenskaper, metoder för bestämning av tillsatsen och dess effektivitet samt även dess metabolism och rests substanser, fysiologiska och toxikologiska effekter på den djurart som tillsatsen är avsedd för. När tillsatsen är avsedd för en djurkategori av en bestämd art måste effektivitets- och resthaltstudier företas på denna målkategori. De undersökningar som är nödvändiga för att bedöma eventuella risker för 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. Ytterligare uppgifter kan begäras vid behov. Om någon av de uppgifter som föreskrivs i riktlinjerna saknas skall skäl för detta uppges. Dispens för undersökningar av mutagenicitet, carcinogenicitet och reproduktionstoxicitet kan endast medges om man på grund av den kemiska sammansättningen, praxis eller andra överväganden rimligen kan utesluta sådana effekter.

Studierna bör genomföras och redovisas i enlighet med lämpliga kvalitetsstandarder (t.ex. god laboratoriesed enligt rådets direktiv 87/18/EEG av den 18 december 1986 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen⁽²⁾).

⁽¹⁾ EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 29.

Expertrappporter om kvalitet, effektivitet och säkerhet bör lämnas in. Författarna, som bör ha relevanta kvalifikationer och vara erkända experter på de berörda områdena, bör inte personligen ha medverkat i genomförandet av de tester som tas med i dokumentationen. Rapporterna skall vara kritiska granskningar av den dokumentation som sökande lämnar in. En faktsammanfattning är inte tillräcklig.

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 ⁽¹⁾, senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/33/EG ⁽²⁾, eller enligt aktualiserade metoder som erkänts av internationella vetenskapliga organ. Användningen av andra metoder måste motiveras.

Varje dokumentation skall innehålla en adekvat sammanfattning, ett förslag till bilaga och eventuellt en monografi. Dokumentation som avser antibiotika, koccidiostatika och andra läkemedel samt tillväxtbefrämjande 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 9n i direktiv 70/524/EEG. En identifieringsbeskrivning i enlighet med mönstret i avsnitt VI skall lämnas in för samtliga.

Tillsatser som enbart är avsedda för foder till sällskapsdjur behöver inte alltid genomgå ett lika omfattande program för prövning av kronisk toxicitet, mutagenicitet, reproduktionstoxicitet och cancerogenicitet som tillsatser som är avsedda för utfodring av djur av vilka det framställs produkter för human konsumtion. Det krävs inga resthaltstudier på sällskapsdjur.

Studier av tillsatsens metabolism i de livsmedelsproducerande djur som den är avsedd för och i försöksdjur som används för toxicitetsstudier krävs för att

- a) se till att det finns adekvata data om toxicitet hos modertillsatsen och eventuella metaboliter som produceras i den djurart som tillsatsen är avsedd för och som konsumenten kan tänkas bli exponerad för; därför är det viktigt att jämföra tillsatsens metabolism i den djurart som tillsatsen är avsedd för och i den försöksdjurart som används för toxicitetsstudierna.
- b) identifiera och kvantifiera lämplig(a) restmarkör(er) som skall användas för att fastställa den maximalt tillåtna resthalten för restmarkören och karenstiderna för slutprodukten.

⁽¹⁾ EGT 196, 16.8.1967, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 136, 8.6.2000, s. 90.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1.	Avsnitt I: Sammanställning av uppgifterna i dokumentationen	6
2.	Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsbetingelser; kontrollmetoder	6
2.1	Tillsatsens identitet	6
2.2	Karakterisering av aktiv(a) substans(er)	6
2.3	Karakterisering av tillsatsen: fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper	6
2.4	Tillsatsens användningsbetingelser	7
2.5	Kontrollmetoder	7
3.	Avsnitt III: Undersökningar av tillsatsens effektivitet	8
3.1	Undersökning av effekterna på foder	8
3.2	Undersökning av effekterna på djur	8
3.3	Undersökningar av animalieprodukters kvalitet	9
3.4	Studier av effekterna på det animaliska avfallets egenskaper	10
4.	Avsnitt IV: Undersökningar av säkerheten vid användning av tillsatsen	10
4.1	Undersökningar på de djurarter som tillsatsen är avsedd för	11
4.2	Undersökningar på försöksdjur	13
4.3	Värdering av säkerheten för konsumenten	15
4.4	Bedömning av arbetstagares säkerhet	17
4.5	Miljöriskbedömning	18
5.	Avsnitt V: Utformning av monografin	21
5.1	Tillsatsens identitet	21
5.2	Specifikation av den aktiva substansen	21
5.3	Tillsatsens fysikalisk-kemiska, teknologiska och biologiska egenskaper	22
5.4	Kontrollmetoder	22
5.5	Tillsatsens biologiska egenskaper	22
5.6	Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om de eventuella rester i målvävnad som återfinns i animalieprodukter efter avsedd användning av tillsatsen	22
5.7	ADI samt MRL-värden och karenstider som fastställts i tillämpliga fall	22
5.8	Övriga egenskaper av betydelse för identifieringen av tillsatsen	23
5.9	Användningsbetingelser	23
5.10	Datum	23
6.	Avsnitt VI: Formulär för identifieringsbeskrivning	23
7.	Avsnitt VII: Förnyelse av godkännande där godkännandet är knutet till den som är ansvarig för avyttringen	24
8.	Avsnitt VIII: Ny sökande som hänvisar till det första godkännandet av en tillsats vars godkännande är knutet till den som är ansvarig för avyttringen	25

1. Avsnitt I: Sammanställning av uppgifterna i dokumentationen

Sammanfattningen skall följa ordningen i riktlinjerna och omfatta samtliga delar med hänvisningar till relevanta sidor i dokumentationen. Den bör innehålla ett förslag till villkoren för det godkännande som det ansöks om.

2. Avsnitt II: Tillsatsens identitet, karakterisering och användningsbetingelser; kontrollmetoder

2.1 Tillsatsens identitet

2.1.1 Varumärke(n), förslag.

2.1.2 Typ av tillsats med avseende på dess huvudsakliga funktion. Om möjligt bör verkningsmekanismerna styrkas. Övrig användning av den aktiva substansen bör specificeras.

2.1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (aktiv substans, övriga beståndsdelar, föroreningar, variation mellan tillverkningspartier). Om den aktiva substansen utgörs av en blandning av aktiva beståndsdelar, som var och en klart kan definieras, skall de viktigaste beståndsdelarna beskrivas separat med en uppgift om proportionerna i blandningen.

2.1.4 Fysikaliskt tillstånd, partikelstorleksdistribution, partikelform, densitet, bulkdensitet; för vätskor: viskositet, ytspänning.

2.1.5 Tillverkningsprocess inklusive särskilda processmetoder.

2.2 Karakterisering av aktiv(a) substans(er)

2.2.1 Generiskt namn, kemisk namn enligt IUPAC-nomenklaturen (International Union of Pure and Applied Chemistry), andra generiska internationella namn och förkortningar. Nummer i Chemical Abstracts Service (CAS).

2.2.2 Strukturformel, molekylformel och molekylvikt.

För aktiva substanser som framställts genom fermentering: mikrobiologiskt ursprung (namn och plats för kultursamlingen erkänd som internationell deponeringsmyndighet, om möjligt i Europeiska unionen, där stammen deponeras, deponeringsnummer, alla morfologiska, fysiologiska, genetiska och molekylära egenskaper som är relevanta för identifiering). För genetiskt modifierade stammar skall upplysningar om den genetiska modifieringen lämnas.

2.2.3 Föroreningsgrad

Identifiering och kvantifiering av förekommande kemiska och mikrobiologiska orenheter och toxiska substanser, bekräftelse på frihet från organismer som härrör från tillverkningen.

2.2.4 Relevanta egenskaper

Fysikaliska egenskaper hos kemiskt specificerade substanser: dissociationskonstant, pKa-värde, elektrostatiska egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, K_{ow} - och K_{oc} -värden, massa och absorptionsgrad, NMR-data, eventuella isomerer och andra relevanta fysiska egenskaper.

2.2.5 Framställnings- och reningsmetoder, näringsmedium som använts, och för produkter som framställts genom fermentering, variation mellan tillverkningspartier.

2.3 Karakterisering av tillsatsen: fysikalisk-kemiska och teknologiska egenskaper

2.3.1 Stabilitet för varje formulering av tillsatsen vid påverkan från miljöfaktorer som ljus, temperatur, pH, fukt, syre och förpackningsmaterial. Tillsatsens förväntade hållbarhetstid såsom den marknadsförs.

- 2.3.2 Stabilitet för varje formulering av tillsatsen under beredning och lagring av förblandningar och foder, särskilt stabilitet för förväntade förhållanden under tillverkning och lagring (värme, fukt, skjuvspänning, tid och förpackningsmaterial). Eventuella nedbrytningsprodukter. Tillsatsens förväntade hållbarhetstid.
- 2.3.3 Andra lämpliga fysikalisk-kemiska eller teknologiska egenskaper för att erhålla och behålla homogena blandningar i förblandningar och foder, dammotverkande och elektrostatiska egenskaper, dispersionsgrad i vätskor.
- 2.3.4 Förväntad inkompatibilitet eller interaktion med fodermedel, bärare, andra godkända tillsatser och läkemedel.
- 2.4 *Tillsatsens användningsbetingelser*
- 2.4.1 När en tillsats har betydande såväl tekniska som djurhållningstekniska effekter skall det uppfylla villkoren i båda kraven. För varje tillsats skall kraven identifieras och motiveras.
- 2.4.2 Föreslagen teknologisk användning vid framställning av foder eller i förekommande fall i råvara.
- 2.4.3 Föreslaget användningssätt i foder (t.ex. djurart eller djurkategori och åldersgrupp/produktionsled, typ av fodermedel och kontraindikationer).
- 2.4.4 Föreslagen metod och nivå för inblandning i förblandningar och fodermedel, eller i förekommande fall råvara, uttryckt som andel av tillsats och kemiskt specificerade substanser av förblandningens, fodermedlets eller i förekommande fall råvarans vikt, med uppgift om föreslagen dosering i det slutliga fodret och föreslagen administreringstid och eventuellt karenstid.
- 2.4.5 Data från övriga kända användningsområden för den aktiva substansen (t.ex. i foder, humanmedicin eller veterinärmedicin, jordbruk och industri) skall lämnas in.
- 2.4.6 Föreslaget säkerhetsdatablad i enlighet med kommissionens direktiv 91/155/EEG⁽¹⁾ om införandet och den närmare utformningen av ett särskilt informationssystem avseende farliga preparat (beredningar) i enlighet med artikel 10 i rådets direktiv 88/379/EEG⁽²⁾, och om nödvändigt föreslagna åtgärder för att förebygga yrkesfaror och skyddsåtgärder under framställning, hantering, användning och bortskaffande.
- 2.5 *Kontrollmetoder*
- 2.5.1 Beskrivning av de metoder som använts för bestämning av kriterierna i 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 och 2.3.4.
- 2.5.2 Beskrivning av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoderna vid rutinkontroll av den aktiva substansen i förblandningar och foder. Metoden skall valideras i en ringtest där minst fyra laboratorier deltar eller internt i enlighet med internationella harmoniserade riktlinjer för intern validering av analysmetoder⁽³⁾ i fråga om följande parametrar: applicerbarhet, selektivitet, kalibrering, riktighet, precision, omfattning, detektionsgräns, kvantifieringsgräns, sensitivitet, robusthet och genomförbarhet. Genomförd bedömning av dessa egenskaper skall styrkas (2.5.4).
- 2.5.3 Beskrivning av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoderna för bestämning av restmarkör(er)⁽⁴⁾ av den aktiva substansen i mälvävnad och animalieprodukter.

⁽¹⁾ EGT L 76, 22.3.1991, s. 35.

⁽²⁾ EGT L 187, 16.7.1988, s. 14.

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

⁽⁴⁾ Restmarkören är en restsubstans vars koncentration står i ett känt förhållande till den hastighet med vilken den sammanlagda restkoncentrationen i mälvävnaden bryts ned till den maximalt tillåtna resthalten.

- 2.5.4 Metoderna i 2.5.2 och 2.5.3 bör kompletteras med upplysningar om provtagningsmetod, utbyte, specificitet, riktighet, precision, detektionsgräns, kvantifieringsgräns och valideringsmetod. Referensstandarder för den aktiva substansen och/eller restmarkör(er) skall kunna lämnas liksom information om optimala lagringsförhållanden för dessa referensstandarder. Vid utformningen av metoder skall hänsyn tas till det faktum att kvantifieringsgränserna måste ligga under de maximalt tillåtna resthalterna. Vidare bör hänsyn tas till deras lämplighet för rutinanalyser.

3. **Avsnitt III: Undersökningar av tillsatsens effektivitet**

3.1 *Undersökning av effekterna på foder*

Dessa undersökningar berör teknologiska tillsatser som antioxidanter, konserveringsmedel, bindemedel, emulgeringsmedel, stabiliseringsmedel, förtjockningsmedel, pH-regulatorer etc., som är avsedda att förbättra eller stabilisera förblandningars och fodermedels egenskaper men som inte har någon direkt biologisk effekt på animalieproduktion. All påstådd aktivitet och alla påstådda effekter hos tillsatsen skall styrkas med vetenskapliga belägg.

Dokumentation om tillsatsens effektivitet skall lämnas utifrån lämpliga kriterier enligt erkända, acceptabla metoder under de avsedda användningsbetingelserna i jämförelse med lämpliga kontrollfodermedel. Dessa undersökningar skall utformas och genomföras så att en statistisk utvärdering möjliggörs.

Fullständiga uppgifter om de aktiva substanser, preparat, förblandningar och foder som undersökts, tillverkningspartiernas referensnummer, detaljerade uppgifter om behandlings- och försöksbetingelser skall lämnas. För varje experiment skall positiva och negativa, teknologiska och biologiska effekter redovisas.

3.2 *Undersökning av effekterna på djur*

Undersökningar av tillsatser i djurhållningen skall genomföras på de djurslag/djurkategorier som tillsatsen är avsedd för och jämföras med negativa kontrollgrupper (utan antibiotika, tillväxtbefrämjande medel eller andra läkemedel) och om möjligt med grupper som får foder innehållande tillsatser som är godkända i EG med känd effektivitet i rekommenderad dosering (positiv kontroll).

De använda djuren bör vara friska och företrädesvis härröra från en homogen grupp.

Undersökningarna skall möjliggöra en utvärdering av tillsatsens effektivitet i enlighet med jordbrukspraxis inom EU. Om möjligt bör likartade försöksplaner användas för samtliga försök så att data avslutningsvis kan testas för homogenitet och slås samman (om testerna medger det) för statistisk utvärdering.

Inget särskilt protokoll rekommenderas utan flexibilitet tillåts så att undersökningarna kan utformas och genomföras utifrån vetenskapligt baserade val. Utformningen av försöken skall motiveras i överensstämmelse med kraven för tillsatsens användning och den skall ta hänsyn till lämplig statistisk giltighet.

3.2.1 Koccidiostatika och andra medicinskt verksamma substanser

Det bör huvudsakligen läggas vikt vid att verifiera specifika effekter (t.ex. kontrollerade djurslag, berörd(a) fas(er) i livscykeln) och främst profylaktiska egenskaper (t.ex. dödlighet, sjuklighet, antal oocyster och omfånget av lesioner).

Uppgifter om effekten på foderutnyttjande och tillväxt i levande vikt bör lämnas.

De effektivitetsdata som krävs omfattar tre försöksteg på djur som tillsatsen är avsedd för:

- Kontrollerade burförsök (enkel- och blandinfektioner).
- Kontrollerade studier av golvhållning (simulerade användningsbetingelser).
- Kontrollerade fältförsök (faktiska användningsbetingelser).

Samtidigt och när det verkar relevant under effektivitetsförsöken bör ytterligare/kompletterande data dokumenteras för att möjliggöra en bedömning av interferens med tillväxt och foderomvandling (slaktfjäderfä, värphöns och kaniner), effekter på ägglägningsförmåga och kläckbarhet (avelsfjäderfä).

3.2.2 Andra tillsatser i djurhållningen

Uppgifter om effekterna på foderintag, kroppsvikt, foderutnyttjande (helst på torrfoderbasis), produktkvalitet och utbyte samt andra parametrar med positiva effekter på djuret, miljön, producenten eller konsumenten. Studierna bör i förekommande fall omfatta en uppgift om dosrespons sambandet.

3.2.3 Försöksbetingelser

Försöken bör genomföras på minst två olika platser. De bör rapporteras separat med närmare uppgifter om kontrollerna och varje experimentell behandling. Försöksprotokollen bör utarbetas omsorgsfullt vad gäller följande allmänna beskrivande data:

3.2.3.1 Besättning eller flock: plats och storlek, utfodrings- och uppfödningförhållanden, utfodringsmetod; för vattenlevande arter antal och storlek på tankar eller dammar på företaget och vattenkvalitet.

3.2.3.2 Djur: art (för vattenlevande arter avsedda för human konsumtion skall identifiering ske genom deras gängse namn följt av det latinska namnet enligt Linné inom parentes), ras, ålder, kön, identifieringsmetod, fysiologiskt utvecklingsstadium och allmän hälsostatus.

3.2.3.3 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. Minst tre (3) oberoende jämförbara försök på nivån $p < 0,05$ i varje djurkategori som kraven omfattar skall lämnas in för att påvisa den effekt som det hänvisas till. För idisslare kan en lägre sannolikhet ($p < 0,10$) godtas. Rapporten bör omfatta samtliga djur eller försöksenheter som ingick i försöken. Fall som inte kan bedömas på grund av avsaknad eller förlust av data bör rapporteras och deras fördelning inom djurgrupperna anges.

3.2.3.4 Foder: Beskrivning av tillverkning och fodrets kvantitativa sammansättning uttryckt i ingående ingredienser, relevanta näringsämnen (analyserade värden) och energiinnehåll. Redovisning av foderintag.

3.2.3.5 Koncentration av den aktiva substansen (och, i förekommande fall, substanser som använts i jämförande syfte) i fodret bör fastställas genom en kontrollanalys som utförts med hjälp av en relevant, godkänd metod. Satsernas referensnummer.

3.2.3.6 Datum och försökens exakta längd. Datum för och beskrivning av de utförda undersökningarna.

3.2.3.7 Studier för att bestämma dos: syftet med dessa studier är att förklara den logiska grunden för valet av en dos eller ett dosintervall som påstås vara optimalt effektiv(t). Dosbestämningen kommer att baseras på en kontroll (utan antibiotika, tillväxtbefrämjande medel eller andra läkemedel) och minst tre icke-nollnivåer i de djur som tillsatsen är avsedd för.

3.2.3.8 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).

3.2.3.9 Alla tillsatser som studerats under lantbruksliknande förhållanden skall ha gott vetenskapligt underlag för säkerheten för användare, konsument, djur och miljö. Om en tillsats inte uppfyller kraven på konsumentens säkerhet bör varje studie som genomförs utformas för att förhindra att animalieprodukter som härrör från försöksdjuren kommer in i livsmedelskedjan.

3.3 Undersökningar av animalieprodukters kvalitet

Animalieprodukter bör i tillämpliga fall undersökas avseende organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och tekniska egenskaper.

3.4 *Studier av effekterna på det animaliska avfallens egenskaper*

Om tillsatsen är avsedd att modifiera egenskaperna hos animaliskt avfall (t.ex. kväve- eller fosforhalt, lukt, volym) krävs det studier som påvisar dessa egenskaper.

4. **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 förknippade med selektion och/eller överföring av antibiotikaresistens och med ökad persistens och utsöndring av tarmpatogener,
- risker som konsumenten kan utsättas för genom att konsumera föda som innehåller rester av tillsatsen och 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 i foder,
- risker för negativa effekter på miljön, från tillsatsen i sig själv eller från produkter som härrör från tillsatsen, antingen direkt och/eller utsöndrade av djur.

Hänsyn bör tas till känd inkompatibilitet och/eller interaktion mellan tillsatsen och veterinärmedicinska läkemedel och/eller foderbeståndsdelar som är relevanta för den avsedda djurarten.

Dessa undersökningar kommer normalt sett att krävas i sin helhet för varje tillsats såvida inte ett särskilt undantag eller en särskild ändring fastställs i direktivet.

En mindre omfattande ansökan kommer att godtas för en föreslagen utvidgning av den godkända användningen till djurarter som fysiologiskt och metaboliskt är besläktade med en av de djurarter som användningen av tillsatsen redan är godkänd för. Dessa begränsade data bör påvisa säkerheten för den nya djurarten och avsaknaden av signifikanta skillnader vad gäller metabolism och restsammansattningsämnen i vävnad. Föreslagen maximalt tillåten resthalt (MRL) och karenstid för djurarten skall motiveras.

För att kunna bedöma de risker som konsumenten kan utsättas för och följaktligen fastställa de maximalt tillåtna resthaltarna och karenstiden skall följande upplysningar lämnas:

- Den aktiva substansens kemiska struktur.
- Metabolismen hos de föreslagna djurarter som tillsatsen är avsedd för.
- Beskaffenheten hos restsammansattningsämnen i dessa djurarter som tillsatsen är avsedd för.
- Läckagestudier av restsammansattningsämnen i vävnad.
- Data om den aktiva substansens och dess metaboliters biologiska effekter.

Kunskap om restsammansattningsämnenas (både de obundna och de bundna) biotillgänglighet kan även vara nyttig, särskilt när många metaboliter produceras och inga restmarkörer kan påvisas (se avsnitt 4.1.3.3).

Dessutom är kunskap om sammansättningen och de fysikalisk-kemiska och biologiska egenskaperna hos de huvudsakliga utsöndrade resterna som härrör från tillsatsen nödvändig, för att ange omfattningen av de undersökningar som är nödvändiga för bedömning av risken för negativa effekter på miljön eller persistens i miljön (se punkt 4.5).

4.1 Undersökningar på de djurarter som tillsatsen är avsedd för

4.1.1 Toleransförsök på de djurarter/-kategorier som tillsatsen är avsedd för

Syftet är att fastställa en säkerhetsmarginal (dvs. en marginal mellan den högsta föreslagna dosen i fodermedel och den lägsta nivå som ger ogynnsamma effekter). En säkerhetsmarginal med en faktor på minst tio anses dock tillräcklig för att inga ytterligare försök skall krävas. Ett sådant toleransförsök skall helst genomföras i de djurarter/-kategorier som tillsatsen är avsedd för under hela produktionsperioden, även om en försöksperiod på en månad normalt sett skulle godtas. För detta krävs åtminstone bedömning av kliniska tecken och andra parametrar för att konstatera effekter på hälsan hos de djur som tillsatsen är avsedd för. En negativ kontrollgrupp (utan antibiotika, tillväxtbefrämjande medel eller andra läkemedel) skall ingå. Beroende på den toxikologiska profilen kan även ytterligare parametrar krävas. Eventuella negativa effekter som påvisas under undersökningarna av effekten bör även rapporteras under detta avsnitt.

När produkten är avsedd för användning i djur som eventuellt kan användas för avel, bör studier genomföras för att utreda möjliga störningar av den allmänna reproduktionsförmågan hos hanne eller hona eller skadliga effekter på avkomman som uppkommer genom tillförsel av den tillsats som undersöks.

4.1.2 Tillsatsens mikrobiologiska säkerhet.

4.1.2.1 Samtliga studier bör genomföras med den högsta föreslagna dosen.

4.1.2.2 Om den aktiva substansen har antimikrobiell aktivitet vid foderkoncentrationsnivån, bör minsta hämmande koncentration (MIC) fastställas hos lämpliga patogena och apatogena, endogena och exogena bakterier i enlighet med standardiserade förfaranden.

4.1.2.3 Tester för att bestämma tillsatsens förmåga att

- framkalla korsresistens mot relevanta antibiotika,
- under fältförhållanden selektera resistenta bakteriestammar i den djurart som tillsatsen är avsedd för och, om så är fallet, undersökningar av de genetiska mekanismerna för överföring av resistensgener.

4.1.2.4 Tester för att bestämma tillsatsens effekt

- på ett antal opportunistiska patogena organismer som finns i tarmkanalen (t.ex. *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* och *Clostridia*),
- på utsöndring eller exkretion av relevanta zoonotiska mikroorganismer, t.ex. *Salmonella* spp. *Campylobacter* spp.

4.1.2.5 Om den aktiva substansen uppvisar antimikrobiell aktivitet, bör fältstudier för kartläggning av bakterier som är resistenta mot tillsatsen genomföras.

4.1.3 Undersökningar av metabolism och resthalter

4.1.3.1 Syftet med studierna är att

- fastställa den aktiva substansens metaboliseringsvägar som utgångspunkt för den toxikologiska bedömningen av den,
- identifiera restsustanser och fastställa deras kinetik i ätlig vävnad och ätliga produkter (mjölk, ägg),
- identifiera utsöndrade substanser som en förutsättning för att bedöma deras effekt på miljön.

Emellanåt, t.ex. för tillsatser som härrör från fermentering, kan det vara nödvändigt att utvidga dessa studier till andra substanser som tillsätts eller härrör från fermenteringsprocessen. Toxicitet som är signifikant i förhållande till toxiciteten hos tillsatsens aktiv(a) beståndsdel(ar) skulle vara ett exempel på en sådan omständighet.

4.1.3.2 Farmakokinetik

Vid planeringen och utformningen av studierna måste hänsyn tas till målpopulationens anatomiska, fysiologiska (ålder, typ, kön) och miljömässiga kännetecken samt djurkategorin. I tillämpliga fall skall inverkan från tarm- och magfloran, den enterohepatiska kretsloppet eller cecotrofi beaktas. Den dosregim som testas skall vara den som är avsedd för användning och om möjligt en flerdosregim om det är motiverat. Den aktiva substansen (inklusive den märkta substansen) skall blandas i fodret såvida inte något godtagbart skäl kan lämnas för att detta inte sker.

Följande studier krävs:

- Ämnesomsättningsbalans och kinetik i plasma/blod efter tillförsel av en engångsdos för att bedöma hastighet och omfattning på absorption, distribution och utsöndring (urin, faeces, gälar, galla, utandningsluft, mjölk och ägg).
- Identifiering av huvudsakliga (> 10 %) metaboliter i avföring, förutom om en mindre viktig (< 10 %) metabolit skulle visa sig vara toxikologiskt oroväckande.
- Distribution av märkt material i vävnad och produkter efter engångstillförsel till djur hos vilka jämviktskoncentration redan uppnåtts med omärkt tillsats.

Studierna under 4.1.3.1 och 4.1.3.2 bör ske enligt spårmetod med isotopt spårämne eller alternativa relevanta metoder.

4.1.3.3 Resthaltstudier

- Identifiering av de restsubstanser (modersubstanser, metaboliter, nedbrytningsprodukter, bundna restsubstanser⁽¹⁾) som utgör mer än 10 % av de sammanlagda restsubstanserna (utom om en mindre viktig metabolit skulle visa sig vara toxikologiskt oroväckande) i ätlig vävnad och ätliga produkter (mjölk, ägg) vid metabolisk balans, dvs. efter flergångstillförsel av den märkta substansen. Andelen restmarkörer i förhållande till den sammanlagda restkoncentrationen.
- Kinetiska studier av restsubstanserna i vävnaden (inklusive mjölk och ägg i tillämpliga fall) under den läckageperiod som följer efter att jämviktskoncentration uppnåtts och vid användning av högsta föreslagna nivå, upprättande av metabolisk profil, identifiering av målvävnad⁽²⁾ och av restmarkör.
- Läckagestudier av restmarkör från målvävnad (inklusive mjölk och ägg i tillämpliga fall) efter att tillförseln av tillsatsen upphört efter upprepade tillförsel enligt föreslagna användningsbetingelser och i tillräcklig mängd för att uppnå jämviktskoncentration, i syfte att fastställa en karenstid på grundval av den fastställda maximalt tillåtna resthalten.
- Karenstiden för tillsatsen skall inte vara kortare än den tid som krävs för koncentrationen av den restmarkör som påvisats i målvävnad att sjunka under gränsvärdet (95 % konfidensintervall). Tidpunkter med intervaller som valts med hänvisning till den aktiva substansens och dess metaboliters läckagefas samt åtminstone fyra djur per tidpunkt beroende på arten (storlek, genetisk variabilitet) bör anses vara ett minimikrav⁽³⁾.

⁽¹⁾ Bundna restsubstanser utgör den kvarvarande andelen restsubstanser i vävnad som inte kan extraheras på fysikalisk-kemisk eller biologisk väg. De härrör från kovalent bindning av en av föreningens metaboliter med cellulära makromolekyler.

⁽²⁾ Målvävnaden är den ätliga vävnad som valts ut för kontroll av den sammanlagda restkoncentrationen i det djur som tillsatsen är avsedd för.

⁽³⁾ För att bestämma en karenstid föreslås att det vid varje slakt eller tidpunkt tas prov på följande lägsta antal friska djur:

- Mjolkproducerande nötkreatur, åtta, omfattar djur under andra eller senare laktationen (fyra högmjölkkande kor i början på laktationen och fyra lågmjölkkande kor i slutet av laktationen).
- Andra större djur, fyra per provtagningstillfälle.
- Fjäderfä, sex per provtagningstillfälle.
- Värphöns, tio ägg per tidpunkt.
- Fisk, tio per provtagningstillfälle.

4.2 *Undersökningar på försöksdjur*

Studierna skall genomföras med den aktiva substansen medelst de internationellt erkända standardiserade försöksmetoder som beskrivs i OECD:s "Guidelines for methodological details" eller i direktiv 67/548/EEG, och i enlighet med principerna för god laboratoriesed (GLP). Ytterliga studier av särskilda metaboliter som produceras av den djurart som tillsatsen är avsedd för kan bli nödvändiga om dessa inte bildas i försöksdjurarterna i någon signifikant omfattning. Om humandata finns tillgängliga kan dessa även behöva beaktas vid beslut om vilka ytterligare tester som skall genomföras.

4.2.1 Akut toxicitet

Studier av akut oral toxicitet bör utföras på minst två däggdjursarter. En försöksdjurart kan i tillämpliga fall ersättas med den djurart som tillsatsen är avsedd för. Det är inte nödvändigt att fastställa ett exakt LD50-värde, ett ungefärligt värde för lägsta letala dos är vanligen fullt tillräckligt. För att minska antalet djur som används och deras lidande bör den maximala dosen inte överskrida 2 000 mg/kg kroppsvikt och alternativa metoder (s.k. limit-test, metod för bestämning av särskiljande dos, metod för bestämning av akut toxicitetsklass) rekommenderas.

Riskerna för arbetstagare bör bedömas i en serie studier av produkten (den aktiva substansen plus bärare i den form som kommer att finnas i handeln). Hudirritationstestning skall utföras och om resultatet är positiva bör bedömning av slemhinneirritation (t.ex. ögon) ske. Allergiframkallande förmåga/hudsensibiliseringsförmåga bör bestämmas. Testning av akut inhalationstoxicitet bör ske om produkten kan bilda damm eller gaser som kan inandas.

4.2.2 Studier av genotoxicitet inklusive mutagenicitet

För att kunna identifiera aktiva substanser och i tillämpliga fall de metaboliter och nedbrytningsprodukter som har mutagena och genotoxiska egenskaper, skall en utvald kombination av minst tre olika genotoxicitetstester utföras. Testbatteriet bör i normala fall omfatta tester av prokaryotiska och eukaryotiska system samt in vitro- och in vivo-tester med mammalieceller. Testerna bör i tillämpliga fall genomföras med och utan metabolisk aktivering av mammalieceller.

Skälen för valet av tester avseende deras tillförlitlighet vad gäller att fastställa genotoxiska effekter på olika genetiska endpoints på gen-, kromosom- och genomnivå bör anges. Ytterligare tester kan vara påkallade beroende på resultaten av testerna och med hänsyn till substansens generella toxicitetsprofil och avsedda användning. Testerna skall utföras enligt etablerade och aktualiserade validerade förfaranden. Om testobjektet är benmärg och om resultatet är negativt krävs belägg för att cellen exponerats för testsubstansen.

4.2.3 Studier av subkronisk (90 dagars) oral toxicitet

Testning skall pågå under minst 90 dagar. För tillsatser som är avsedda för användning i livsmedelsproducerande djurarter bör studierna utföras på två djurarter, av vilka en bör vara icke-gnagare, som kan vara den djurart som tillsatsen är avsedd för. För tillsatser som är avsedda för användning i djur som inte är avsedda för human konsumtion är studier på den djurart som tillsatsen är avsedd för tillräckliga. Den aktiva substansen skall dessutom administreras oralt på minst tre doseringsnivåer till en kontrollgrupp för att ett dosrespons samband skall erhållas.

Maximaldosen bör normalt sett påvisa skadliga effekter. Den lägsta dosen bör inte framkalla någon påvisbar toxicitet.

4.2.4 Studier av kronisk oral toxicitet (inklusive carcinogenicitetsstudier)

En studie av kronisk toxicitet, som kan omfatta undersökning av carcinogenicitet, skall genomföras på minst en gnagare.

Carcinogenicitetsstudier behöver inte genomföras om den aktiva substansen och dess metaboliter

- genomgående uppvisar negativa resultat i ett lämpligt antal genotoxicitetstest,
- inte är strukturellt besläktade med kända karcinogena ämnen och
- inte ger upphov till effekter som visar på potentiell (pre)neoplasi i prövningar av kronisk toxicitet.

4.2.5 Studier av reproduktionstoxicitet inklusive teratogenicitet

4.2.5.1 Tvågenerationsstudier av reproduktionstoxicitet

- Studier av reproduktionsförmågan skall genomföras och sträcka sig över minst två filialgenerationer (F1, F2) och de kan kombineras med en teratogenicitetsstudie. Den substans som undersöks skall administreras till hannar och honor vid en lämplig tidpunkt före parning. Tillförseln skall fortsätta till och med avvänjningen av F2-generationen.
- 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 skall observeras noggrant och rapporteras.

4.2.5.2 Studier av teratogenicitet

Teratogenicitetsstudien omfattar embryo- och fostertoxicitet. Den skall företas på minst två djurarter.

4.2.6 Studier av metabolism och disposition

Studier av absorption, distribution i kroppsvätska och kroppsvävnad och utsöndringsvägar skall genomföras. En metabolismstudie som omfattar ämnesomsättningsbalansen och identifiering av huvudmetaboliterna i urin och faeces bör genomföras i djur av båda könen och av samma stammar som de djur som används i de toxikologiska undersökningarna. En engångsdos av den märkta molekylen (se 4.1.3) bör tillföras vid jämviktskoncentration som uppnåtts genom användning av den omärkta föreningen i en dos som motsvarar den föreslagna maximaldosen för det djur som tillsatsen är avsedd för.

4.2.7 Restsubstansers biotillgänglighet

Vid bedömningen av risken som konsumenterna utsätts för vad gäller vissa, främst bundna, restsubstanser som finns i animalieprodukter kan hänsyn tas till en säkerhetsfaktor som baserar sig på bestämningen av deras biotillgänglighet med hjälp av lämpliga försöksdjur och erkända metoder.

4.2.8 Övriga specifika toxikologiska och farmakologiska studier

Ytterligare studier som tillhandahåller ytterliga upplysningar som kan vara av betydelse för säkerhetsbedömningen av den aktiva substansen och dess restsubstanser bör genomföras om det finns anledning till oro.

4.2.9 Bestämning av en högsta dos som inte framkallar någon effekt (No Observed Effect Level, NOEL)

Alla ovanstående resultat tillsammans med alla relevanta data (inklusive eventuella relevanta uppgifter om den aktiva substansens effekt på människa) och i tillämpliga fall information som publicerats om nära besläktade kemiska strukturer bör beaktas när en nolleffektdos (NOEL) uttryckt i mg/kg kroppsvikt per dag fastställs. Den lägsta nolleffektdosen bör väljas.

Den nolleffektdos som används för beräkningen av acceptabelt dagligt intag (ADI) bör emellertid väljas ut på grundval av toxikologiska eller farmakologiska effekter. För vissa tillsatser, t.ex. antibakteriella medel, är det bättre att fastställa ADI på grundval av effekterna på tarmens mikroflora hos människa. I avsaknad av internationellt vedertagna och validerade metoder för att beskriva tarmflora kan det vara lämpligare att utgå från effekterna på utvalda och känsliga tarmbakteriestammar hos människa.

4.3 Värdering av säkerheten för konsumenten

4.3.1 Förslag till acceptabelt dagligt intag (ADI) för tillsatsen

Ett ADI-värde bör i förekommande fall föreslås.

ADI-värdet (uttryckt i mg av tillsatsen eller det tillsatsliknande ämnet per person och per dag) beräknas genom division av nolleffektdosen (NOEL) med en lämplig säkerhetsfaktor och multiplikation med en genomsnittlig kroppsvikt för människa på 60 kg. Denna nolleffektdos uttryckt i mg/kg kroppsvikt/dag kan väljas ut med hjälp av toxikologiska eller farmakologiska resultat. I vissa fall kan ett ADI-värde som grundar sig på tillsatsens mikrobiologiska egenskaper vara mer relevant. Valet kommer att bero på vilken egenskap som är mest relevant i fråga om hälsorisker för konsumenten.

Den säkerhetsfaktor som används för att fastställa ADI-värdet för en särskild tillsats bör väljas ut med hänsyn tagen till följande:

- Arten av biologisk effekt som används för att identifiera nolleffektdosen.
- Effektens relevans för människa och effektens reversibilitet.
- Omfattningen och kvaliteten på data som används för att identifiera nolleffektdosen.
- Eventuell kunskap om restsubstansbeståndsdelarnas effekt(er).

Vanligen används en säkerhetsfaktor på minst 100 vid beräkning av ADI-värdet (dvs. en faktor på 10 för att väga in eventuell variation mellan arter och ytterligare en faktor på 10 för eventuella skillnader i respons mellan människor). Om humandata om den aktiva substansen är tillgängliga kan en lägre säkerhetsfaktor godtas.

4.3.2 Förslag till maximalt tillåtna resthalter (MRL) av tillsatsen

Vid beräkningen av den maximalt tillåtna resthalten utgår man från antagandet att intaget av ätlig vävnad, mjölk- och äggprodukter är den enda potentiella exponeringskällan för människa. Om detta inte är fallet skall andra källor beaktas.

Ett antal av dessa substanser har använts som fodertillsatser och för andra ändamål. I sådana fall kan den beräknade maximalt tillåtna resthalten förväntas vara densamma. Det kan även finnas fall då man på strängt vetenskapliga grunder beräknar olika maximalt tillåtna resthalter för varje användning, nämligen när administreringsväg, dosering, doseringsfrekvens och behandlingslängd skiljer sig tillräckligt från dem som gäller för användning som fodertillsats, för att det skall finnas uppgifter som visar på att kinetik och/eller metabolism kan leda till olika profiler för restsubstanserna. Under sådana omständigheter förväntas det att den strängaste maximalt tillåtna resthalten tillämpas.

För fastställandet av en maximalt tillåten resthalt skall de kemiska egenskaperna bestämmas hos det läkemedelsliknande ämne som är avsett för att användas för specifiering av resthalterna i vävnaden. Detta ämne kallas restmarkör. Denna restsubstansbeståndsdel behöver inte nödvändigtvis vara den toxikologiskt relevanta restsubstansen, men skall väljas som lämplig indikator för att representera den sammanlagda signifikanta restkoncentrationen. Andelen restmarkör i förhållande till sammanlagd restkoncentration i förbindelse med ADI (dvs. andelen restmarkör i förhållande till den sammanlagda koncentration radioaktiva restsubstanser, andelen restmarkör i förhållande till koncentrationen av samtliga biologiskt aktiva restsubstanser) bör fastställas vid samtliga tidpunkter under läckagestudierna. Förhållandet bör i synnerhet vara känt för den tidpunkt som har valts för fastställande av maximalt tillåtna resthalter. Det skall finnas en lämplig analysmetod för denna restmarkör för att säkerställa att den maximalt tillåtna resthalten inte överskrids.

När maximalt tillåtna resthalter (uttryckta som g/kg av restmarkören per kg ätlig våt vävnad eller produkt) fastställs på grundval av ett ADI, skall följande värden för människors dagliga födointag tillämpas:

	Däggdjur	Fågel	Fisk
Muskelvävnad	300 g	300 g	300 g (*)
Lever	100 g	100 g	
Njure	50 g	10 g	
Fettvävnad	50 g (**)	90 g (***)	
+ Mjolk	1 500 g		
+ Ägg		100 g	

(*) Muskelvävnad och hud i naturliga proportioner.

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

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

Individuella MRL-värden i olika vävnad bör återspegla läckagets kinetik för rests substanserna inom denna vävnad i den djurart som är avsedd för användning. Härtill krävs en analysmetod med en kvantifieringsgräns som ligger under den maximalt tillåtna resthalten (se punkt 2.5.3 i avsnitt II).

Om en substans skulle kunna leda till en rests substans i vävnad eller produkter, bör sådana maximalt tillåtna resthalter föreslås att den sammanlagda mängd toxikologiskt (eller mikrobiologiskt) signifikanta rests substanser som dagligen intas⁽¹⁾ är lägre än ADI (se tabell ovan).

Vid fastställandet av den maximalt tillåtna resthalten bör eventuella andra källor till konsumenternas exponering för rests substansernas beståndsdelar beaktas och tas med i beräkningen.

För vissa tillsatser kan resthalter påvisas som ligger under gränsvärdet i mjölk, ägg eller kött, men som ändå påverkar livsmedelskvaliteten främst inom livsmedelsförädlingen, t.ex. vid användning av mjöl vid ystning. För sådana tillsatser kan det vara lämpligt att förutom att gränsvärden för maximalt tillåtna resthalter fastställs införa en högsta resthalt som är förenlig med (livsmedels)förädlingen.

I följande fall kommer ingen maximalt tillåten resthalt att krävas:

- Ingen biotillgänglighet för rests substansen och ingen skadlig effekt på tarm hos människa inklusive dess mikroflora.
- Fullständig nedbrytning till näringsämnen eller harmlösa substanser i den djurart som tillsatsen är avsedd för.
- ADI "inte specificerat" på grund av låg toxicitet i djurförsök.
- Användning begränsad till utfodring av sällskapsdjur.
- När en substans även är godkänd som livsmedelstillsats⁽²⁾ krävs normalt sett ingen maximalt tillåten resthalt om restmarkören primärt är modersubstansen och den endast utgör en obetydlig fraktion av livsmedelstillsatsens ADI.

4.3.3 Förslag till karenstid för tillsatsen

Karenstiden kommer att fastställas på grundval av maximalt tillåtna resthalter. Karenstiden omfattar den tid som krävs för att resthalterna skall kunna sjunka under den maximalt tillåtna resthalten (95 % konfidensintervall) efter att administrering av den föreslagna formuleringen av tillsatsen upphört.

⁽¹⁾ Föreslagen beräkning: (500 g kött [bestående av 300 g muskelvävnad, 100 g lever, 50 g njure, 50 g fettvävnad] eller 500 g fjäderfä [bestående av 300 g muskelvävnad, 100 g lever, 10 g njure, 90 g fettvävnad] eller 300 g fisk) + 1 500 g mjölk + 100 g ägg.

⁽²⁾ I enlighet med rådets direktiv 89/107/EEG av den 21 december 1988 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om livsmedelstillsatser som är godkända för användning i livsmedel (EGT L 40, 11.2.1989, s. 27).

För att fastställa en karenstid kan en bestämd ätlig vävnad identifieras som ställföreträdande för andra, ofta kallad målvävnad.

4.4 *Bedömning av arbetstagares säkerhet*

Arbetstagare kan exponeras främst genom inandning eller lokal exponering under tillverkning, hantering eller användning av tillsatsen. Exempelvis kan jordbruksarbetare exponeras för en tillsats då de hanterar eller blandar den. Närmare uppgifter om hur ämnen skall hanteras måste ges. En bedömning av risken för arbetstagare skall ingå.

Erfarenheter från produktionsanläggningen är ofta en viktig informationskälla då man bedömer arbetstagarens risk för att exponeras för en tillsats genom inandning och genom lokal exponering. Särskilt problematiska är tillsatser/foder som innehåller tillsatser och/eller exkret från djur, som förekommer i torr pulverform eller som kan ge upphov till torrt pulver och fodertillsatser som kan vara allergiframkallande.

4.4.1 Toxikologisk riskbedömning med tanke på arbetstagarens säkerhet

4.4.1.1 Påverkan på andningsorganen

Man måste kunna påvisa att nivåerna av luftburet damm inte utgör en hälsorisk för arbetstagare. Detta skall vid behov påvisas med följande metoder: inandningstester med försöksdjur, offentliggjorda epidemiologiska data och/eller den sökandes egna uppgifter om arbetsplatsen och/eller tester om irriterbarhet och sensibilisering av andningsorganen.

4.4.1.2 Påverkan på ögon och hud

Om möjligt skall man direkt kunna påvisa att irritation och/eller sensibilisering hos människor inte förekommer i kända situationer. Detta skall kompletteras av resultat från validerade hud- och ögonirritationstester på djur och för utredning av tillsatsens sensibiliseringsförmåga.

4.4.1.3 Systemisk toxicitet

Toxicitetsdata som insamlas för att uppfylla säkerhetskraven (inbegripet toxicitet vid upprepad dos, mutagenicitet, carcinogenicitet och reproduktionstestning) skall användas för bedömning av andra arbetsmiljöaspekter. I detta sammanhang är det viktigt att minnas att den mest sannolika exponeringsvägen är kontamination av huden och/eller inandning av tillsatsen.

4.4.2 Exponeringsbedömning

Uppgifter skall lämnas om hur användningen av tillsatsen sannolikt kan leda till exponering via alla exponeringsvägar – inandning, genom huden eller förtäring. Uppgifterna skall inbegripa en kvantitativ bedömning, om en sådan är tillgänglig, såsom typisk luftburen koncentration, dermal kontaminering eller förtäring. Om kvantitativa uppgifter inte finns att tillgå skall tillräckligt mycket information ges för att det skall vara möjligt att göra en adekvat bedömning av exponeringen.

4.4.3 Åtgärder för att begränsa exponeringen

Med hjälp av uppgifterna från den toxikologisk bedömningen och exponeringsbedömningen skall slutsatser dras om hälsoriskerna för användarna (systemisk toxicitet, irritation eller sensibilisering) vid tillämpning av begränsande åtgärder som under omständigheterna är rimliga. Om risken är oacceptabelt stor skall förebyggande åtgärder vidtas för att begränsa eller eliminera exponeringen. Problemet löses bäst genom omformulering av produkten, ändringar i produktionsförfarandet eller användningen och/eller bortskaffande av tillsatsen. Användningen av personlig skyddsutrustning skall ses som en sista lösning för skydd mot risker som fortfarande finns efter det att begränsande skyddsåtgärder har vidtagits.

4.5 Miljöriskbedömning

Det är även viktigt att ta hänsyn till vilken effekt fodertillsatser har på miljön, eftersom fodertillsatser typiskt används under lång tid (till och med under en hel livstid) och ofta ges åt ett stort antal djur. Många tillsatsämnen absorberas dåligt och utsöndras därför i stor utsträckning i nästan oförändrat tillstånd. Behovet av att göra en miljöbedömning kan trots det ofta vara begränsat. Det är inte lämpligt att fastslå strikta bestämmelser i dessa allmänna riktlinjer. För att fastställa miljöpåverkan av en fodertillsats bör man gå stegvis tillväga (se beslutsträdet), så att tillsatser som inte behöver ytterligare testning kan identifieras i den första fasen. För andra tillsatser behövs en andra studiefas (fas II A) för att få fram ytterligare information. På grundval av denna information kan det fastslås om ytterligare studier behövs (fas II B). Om möjligt skall studierna utföras enligt direktiv 67/548/EEG.

4.5.1 Fas I-bedömning

Syftet med fas I-bedömningen är att fastställa om det är sannolikt att en tillsats eller dess metaboliter kommer att ha en miljöpåverkan. Här använder man sig främst av uppgifter som redan tagits fram för andra syften.

Undantag från fas II-bedömningen kan göras enligt ett av följande två kriterier:

- a) Tillsatsen och dess användning är till sin kemiska natur och biologiska effekt sådan att effekten med största sannolikhet är obetydlig, dvs. tillsatsen och/eller dess främsta metabolit(er) (mer än 20 % av de totala restmängderna i utsöndringen) är
 - ett fysiologiskt/naturligt ämne (t.ex. en vitamin eller ett mineralämne) som inte kommer att ändra koncentrationen i miljön, utom om det finns uppenbara skäl till oro (t.ex. koppar),
 - tillsatser avsedda för sällskapsdjur (utom hästar).
- b) I värsta fall är den beräknade (förväntade) koncentrationen av ett ämne i den yttre miljön (PEC-värdet) så låg att det inte ger anledning till oro.

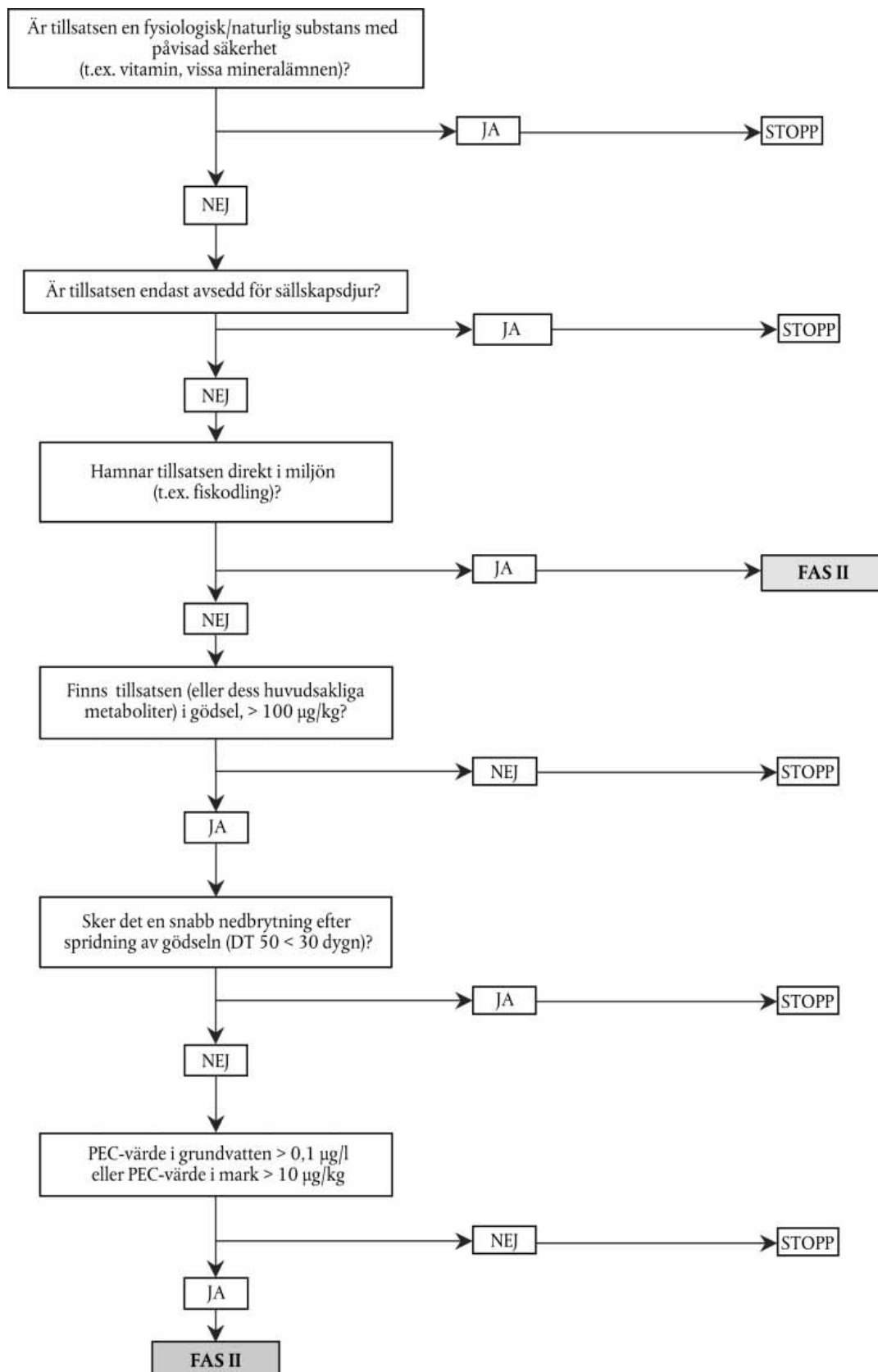
Det värsta fallet av beräknad koncentration (PEC) i marken orsakas troligen av gödsel som uppstått när de främsta restkomponenterna (tillsatsen och/eller dess främsta metaboliter) utsöndras maximalt och sprids på marken. PEC-värdet bör beräknas för varje betydande beståndsdel i gödseln och för varje berört delområde. När det gäller jordmänen behövs inte ytterligare bedömningar om PEC-värdet inte överstiger 100 µg/kg för summan av de främsta restkomponenterna i gödseln, eller om de främsta restkomponenterna är lätt nedbrytbara (nedbrytningstid DT 50 < 30 dygn) (om uppgifter om detta är tillgängliga) till naturliga beståndsdelar eller till koncentrationer mindre än 100 µg/kg, eller om PEC-värdet i marken (på ett djup av 5 cm) är mindre än 10 µg/kg.

Det värsta fallet av beräknad koncentration (PEC) i vattendrag kan uppstå antingen till följd av att foder eller exkret som innehåller tillsatser eller deras metaboliter hamnar direkt i vattendrag eller om beståndsdelar i exkretet eller marken läcker ut i grundvatten. Om man anser att PEC-värdet för kontaminering av vattendrag eller grundvatten enligt tillförlitliga källor beräknas vara mindre än 0,1 µg per liter behöver man inte göra en fas II A-bedömning av miljöpåverkan av tillsatsen på vatten.

Om den sökande inte kan påvisa att den föreslagna tillsatsen hör till någon av dessa undantagskategorier eller om tillsatsen släpps direkt i omgivningen (t.ex. vattenbruk) skall en fas II-bedömning vanligtvis göras.

MILJÖRISKER SOM UTGÅR FRÅN FODERTILLSATSER

Beslutsträd fas I



4.5.2 Fas II-bedömning

Fas II-bedömningen består av två delar – fas II A och fas II B.

Tillsatsens och/eller dess huvudmetaboliters potential för bioackumulering och effekt på den beräknade säkerhetsmarginalen bör bedömas. Bioackumuleringen anses inte vara betydande t.ex. om K_{ow} (delningskoefficient) är < 3 . Om sådana säkerhetsmarginaler inte kan fastställas, är det vanligtvis nödvändigt att utföra ändamålsenliga fas II B-studier.

4.5.2.1 Fas II A

Syftet med en fas II A-bedömning är att fastställa om en miljörisk föreligger med följande metoder:

- En noggrannare beräkning av PEC-värdet/-värdena.
- Fastställande av förhållandet mellan exponering, nivåerna av tillsatser och/eller betydande metaboliter och negativa effekter på kort sikt hos relevanta surrogatdjur eller surrogatväxter för den berörda miljötypen eller de berörda miljötyperna.
- Resultaten används för att fastställa den koncentration vid vilken ingen effekt observeras (PNEC-värdet/värdena).

För fastställande av risken rekommenderas följande förfarande:

- a) Ett noggrannare PEC-värde för varje aktuellt miljöområde skall beräknas, om man inte redan har gjort det under fas I. Då PEC-värdet fastställs skall hänsyn tas till följande punkter:
 - Koncentrationen av en tillsats och/eller dess betydande metaboliter i gödsel efter administrering av föreslagen dos av tillsatsen till djur. Vid beräkningen skall hänsyn tas till utsöndringsmängder och dosrater.
 - Den potentiella utspädningen av material som innehåller utsöndrade tillsatser till följd av normala metoder för hantering och lagring av gödsel före gödselspridning på mark.
 - Adsorption och desorption av tillsatsen och dess metaboliter i marken, persistens av tillsatsämnen i marken (DT_{50} och DT_{90}); sediment om det rör sig om vattenbruk.
 - Andra faktorer som fotolys, hydrolys, avdunstning, nedbrytning i mark eller i sediment i vatten, utspädning på grund av plöjning osv.

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

Om man i stabilt tillstånd räknar med en hög persistens i marken ($DT_{90} > 1$ år) vid koncentrationer som är högre än 10 g/kg mark, kan det vara nödvändigt att göra en fas II B-bedömning.

- b) Därefter måste man fastställa vilka nivåer som orsakar allvarliga skadliga effekter för olika trofiska nivåer i de aktuella miljöområdena (mark, vatten). Prövningarna skall följa OECD:s riktlinjer för testning av kemikalier⁽¹⁾ eller liknande godtagna riktlinjer. Lämpliga tester för jordmiljö är bl.a. toxicitet för dagmaskar (50 % letal koncentration, LC_{50} -värde), fytotoxicitet (50 % effektkoncentration, EC_{50} -värde) i markfloran, effekter på mikroorganismer i marken (t.ex. EC_{50} för effekter på metanogenes och kvävefixering). För vattenmiljön: studie på fisk: LC_{50} (96t); studie på *Daphnia magna*: EC_{50} (48t); studie på alger: LC_{50} och en toxicitetsstudie på sedimentorganismer.
- c) PNEC-värdet skall beräknas för varje miljöområde. Värdet får man vanligtvis genom att ta det lägsta observerade värdet (dvs. resultaten för de mest känsliga arterna) för skadliga effekter i de ovan nämnda ekotoxicitetstesterna och dela detta med en säkerhetsfaktor på minst 100 beroende på indikator och antal använda testarter.
- d) De beräknade PEC- och PNEC-värdena skall jämföras. Godtagbar nivå av PEC-värdet i förhållande till PNEC-värdet beror på vilken typ av testresultat man använt för att fastställa PNEC-värdet. Vanligtvis ligger det mellan 1 och 0,1. Om man kommer fram till värden som är betydligt lägre än dessa kommer man sannolikt inte att behöva ytterliga ekotoxikologiska tester, förutom om bioackumulering förväntas förekomma. Omvänt är det nödvändigt att göra fas II B-tester om värdena är högre.

⁽¹⁾ OECD Guidelines for Testing of Chemicals.

4.5.2.2 Fas II B (mera utförliga toxikologiska studier)

Om man fortfarande har tvivel om en tillsats miljöpåverkan efter en fas II A-bedömning, krävs mera utförliga studier om effekten på biologiska arter i det miljöområde där det enligt fas II A-studien eventuellt finns problem. I detta läge behövs ytterligare tester för att fastställa kroniska och mera exakta effekter på berörda djur, växter och mikroorganismer. Det är möjligt att PEC-värdet har uppskattats för högt i fas II A-bedömningen. För att påvisa detta måste man eventuellt mäta koncentrationerna i miljön och tillsatsens och/eller de mest betydande metaboliternas persistens i fältförhållanden.

Andra lämpliga ekotoxicitetstester anges i ett antal publikationer, t.ex. i OECD:s riktlinjer. Tre kategorier av arter i miljön måste eventuellt beaktas, nämligen djur, växter och mikroorganismer. 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.

Bedömningen av effekten på mark kan omfatta följande studier:

- En subletal studie om effekterna på dagmaskar, ytterligare studier om effekten på mikroflora i marken, fytotoxicitetstester på ekonomiskt betydande växtarter, studier om ryggradslösa djur som insekter och vilda fåglar i grässlätter.
- Anm.: Man behöver inte nödvändigtvis göra en särskild bedömning av toxiciteten för däggdjur, eftersom denna fråga sannolikt tas upp i de toxicitetstester för däggdjur som ingår i provningarna för fastställande av ADI.

Bedömningen av effekten på vatten kan omfatta följande studier:

- Kroniska toxicitetstester på de mest känsliga vattenorganismerna i fas II A-bedömningen, t.ex. tester på fisk i tidiga utvecklingsstadier, reproduktionstester på Daphnia, tester på alger (72 t) och bioackumuleringsstudier.
- Om man inte kan fastställa en tillräcklig säkerhetsmarginal mellan PEC-värdet och PNEC-värdet, måste man få fram effektiva dämpande åtgärder med vilka miljöpåverkan kan begränsas.

5. Avsnitt V: Utformning av monografier

5.1 Tillsatsens identitet

5.1.1 Varumärke(n), förslag.

5.1.2 Typ av tillsats med avseende på dess huvudsakliga funktion. Övrig användning av den aktiva substansen bör specificeras.

5.1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning (aktiv substans, övriga beståndsdelar, föroreningar, variation mellan tillverkningspartier). Om den aktiva substansen utgörs av en blandning av aktiva beståndsdelar, som var och en klart kan definieras, skall de viktigaste beståndsdelarna beskrivas separat med en uppgift om proportionerna i blandningen.

5.1.4 Fysikaliskt tillstånd, partikelstorleksdistribution, partikelform, densitet, bulkdensitet; för vätskor: viskositet, ytspänning.

5.1.5 Tillverkningsprocess inklusive särskilda processmetoder.

5.2 Specifikation av den aktiva substansen

5.2.1 Generiskt namn, kemiskt namn enligt IUPAC:s nomenklatur, andra generiska internationella namn och förkortningar. Nummer i Chemical Abstracts Service (CAS).

5.2.2 Strukturformel, molekylformel och molekylvikt. De viktigaste beståndsdelarnas kvalitativa och kvantitativa sammansättning, mikrobiologiskt ursprung (namn och plats för kultursamlingen där stammen deponeras), om den aktiva substansen framställts genom fermentering.

- 5.2.3 Föreningensgrad
- Den aktiva substansens kvalitativa och kvantitativa sammansättning och förekommande orenheter och toxiska substanser, bekräftelse på frihet från organismer som härrör från tillverkningen.
- 5.2.4 Relevanta egenskaper
- Fysikaliska egenskaper hos kemiskt specificerade substanser: dissociationskonstant, pKa-värde, elektrostatiska egenskaper, smältpunkt, kokpunkt, densitet, ångtryck, löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, K_{ow} - och K_{oc} -värden, massa och absorptionsgrad, NMR-data, eventuella isomerer och andra relevanta fysiska egenskaper.
- 5.3 *Tillsatsens fysikalisk-kemiska, teknologiska och biologiska egenskaper*
- 5.3.1 Tillsatsens stabilitet vid påverkan av miljöfaktorer som ljus, temperatur, pH, fukt och syre. Föreslagen hållbarhetstid.
- 5.3.2 Stabilitet under beredning av förblandningar och foder, särskilt stabilitet för förväntade tillverkningsförhållanden (värme, fukt, skjuvspänning och tid). Eventuella nedbrytningsprodukter.
- 5.3.3 Stabilitet under lagring av förblandningar och bearbetat foder under definierade förhållanden. Föreslagen hållbarhetstid.
- 5.3.4 Andra lämpliga fysikalisk-kemiska, teknologiska eller biologiska egenskaper såsom dispersionsgrad under gynnsamma förhållanden för att erhålla och behålla homogena blandningar i förblandningar och foder, dammotverkande och elektrostatiska egenskaper, dispersionsgrad i vätskor.
- 5.4 *Kontrollmetoder*
- 5.4.1 Beskrivning av de metoder som använts för bestämning av kriterierna i 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 och 2.3.4.
- 5.4.2 Beskrivning av de kvalitativa och kvantitativa analysmetoderna för bestämning av den aktiva substansens restmarkör i mälvävnad och animalieprodukter.
- 5.4.3 Om ovanstående metoder har offentliggjorts kan litteraturreferenser vara tillräckliga och motsvarande särtryck bör inges.
- 5.4.4 Uppgifter om optimala lagringsförhållanden för referensstandarderna.
- 5.5 *Tillsatsens biologiska egenskaper*
- 5.5.1 Uppgifter om profylaktiska effekter för koccidiostatika och andra läkemedel (t.ex. sjuklighet, dödlighet, antal oocyster och omfånget av lesioner).
- 5.5.2 För andra tillsatser inom djurhållningen än de som upptas i 5.5.1, uppgifter om effekterna på foderintag, kroppsvikt, foderutnyttjande, produktkvalitet och utbyte samt andra parametrar med positiva effekter på djuret, miljön, producenten eller konsumenten.
- 5.5.3 För teknologiska tillsatser relevanta teknologiska effekter.
- 5.5.4 Eventuella biverkningar, kontraindikationer eller varningar (för djur som tillsatsen är avsedd för, konsumenten, miljön), inklusive biologisk inkompatibilitet tillsammans med uppgifter som styrker detta. ADI och MRL som fastställts för övrig användning av den aktiva substansen bör specificeras.
- 5.6 *Kvalitativa och kvantitativa uppgifter om de eventuella rester i mälvävnad som återfinns i animalieprodukter efter avsedd användning av tillsatsen*
- 5.7 *ADI samt MRL-värden och karenstider som fastställts i tillämpliga fall*

5.8 Övriga egenskaper av betydelse för identifieringen av tillsatsen

5.9 Användningsbetingelser

5.10 Datum

6. **Avsnitt VI: Formulär för identifieringsbeskrivning**

1. *Tillsatsens identitet*

1.1 Typ av tillsats

1.2 Fysikaliskt tillstånd

1.3 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1.4 Analysmetod för tillsatsen och rests substanserna

1.5 Gemenskapens registreringsnummer (EG-nummer)

1.6 Förpackning

2. *Specifikation av den aktiva substansen*

2.1 Generisk benämning, kemisk benämning, CAS-nummer

— Generisk benämning

— Kemisk benämning (IUPAC)

— CAS-nummer

2.2 Empirisk formel

3. *Tillsatsens fysikalisk-kemiska, teknologiska och biologiska egenskaper*

3.1 Tillsatsens stabilitet

3.2 Stabilitet under beredning av förblandningar och foder

3.3 Stabilitet under lagring av förblandningar och foder

3.4 Övriga egenskaper

4. *Användningsbetingelser*

4.1 Djurart eller djurkategori, eventuellt fastställd maximiålder

4.2 Minimi- och maximiinnehåll i fodermedel

4.3 Kontraindikationer, interaktioner

4.4 Varningar

5. *Person som är ansvarig för försäljningen*

5.1 Namn

- 5.2 Adress
- 5.3 Registreringsnummer

- 6. *Tillverkare*
- 6.1 Namn
- 6.2 Adress
- 6.3 Företagets eller mellanhandens godkännandenummer eller registreringsnummer

- 7. *Datum*

7. **Avsnitt VII: Förnyelse av godkännande där godkännandet är knutet till den som är ansvarig för avyttringen**

1. *Allmänt*

Uppdaterade handlingar och en monografi skall sammanställas enligt de senaste riktlinjerna, samt en förteckning över alla typer av ändringar sedan godkännandet för avyttring eller den senaste förnyelsen.

Det måste påvisas att monografin och säkerhetshandlingarna innehåller all ny information som är av betydelse för tillsatsen eller som behövs på grund av ändringar i riktlinjerna.

Uppgifter måste även lämnas om godkännanden av tillsatsen runt om i världen och om försäljningsvolymerna.

2. *Identifiering av det verksamma ämnet och tillsatsen*

Det måste påvisas att den godkända tillsatsens sammansättning, renhet eller aktivitet inte har ändrats. Alla ändringar i tillverkningsprocessen måste rapporteras.

3. *Effektivitet*

Det måste påvisas att tillsatsen vid tidpunkten för inlämnande av ansökan om förnyelse av godkännande och under nuvarande förhållanden i animalieproduktionen i Europeiska unionen fortfarande är lika effektiv som den var i den tidigare ansökan om godkännande. I detta sammanhang måste man bland annat redogöra för allmänna erfarenheter av användningen av tillsatsen och övervakning av effektiviteten.

4. *Mikrobiologi*

Särskilt bör man uppmärksamma om resistens mot antimikrobiella medel utvecklas under långvarigt bruk i praktiken. Därför måste testerna göras under fältförhållanden på gårdar där tillsatserna har använts rutinmässigt under en så lång tid som möjligt. Ett urval av vanliga tarmbakterier skall användas som testorganismer och omfatta relevanta endogena och exogena både Grampositiva och Gramnegativa organismer.

Om testerna visar att det förekommer ändringar i resistensmönstret jämfört med de ursprungliga uppgifterna, måste de resistenta bakterierna undersökas för korsresistens mot antibiotika som används vid behandling av infektionssjukdomar hos människor och djur. De viktigaste grupperna av antibiotika är de som hör till samma grupp som tillsatsen, men även andra grupper av antibiotika skall ingå i undersökningen.

Resultaten av lämpliga övervakningsprogram skall rapporteras.

5. *Säkerhet*

Det måste påvisas att tillsatsen, mot bakgrund av senaste vetenskapliga rön, under godkända förhållanden fortfarande är säker för de djurarter som intar tillsatsen och för konsumenterna, användarna och miljön. Uppdaterad säkerhetsinformation för perioden efter det att tillsatsen godkändes för avyttrande eller sedan den senaste förnyelsen skall lämnas om följande punkter:

- Rapporterna om negativa effekter, också olyckor, (tidigare okända effekter, alla typer av allvarliga effekter, ökad förekomst av kända effekter) hos de djur som intar tillsatsen, användarna och miljön. Rapporterna om negativa effekter skall inbegripa typ av effekt, antal berörda individer/organismer, resultat, användningsvillkor och orsakssamband.
- Rapporterna om tidigare okända fall av växelverkan och korskontamination.
- Vid behov uppgifter från kontroller av resthalter.
- Andra uppgifter som är av betydelse för tillsatsens säkerhet.

Om ytterligare information inte ges om någon av dessa punkter skall man redogöra för orsakerna till detta.

8. **Avsnitt VIII: Ny sökande som hänvisar till det första godkännandet av en tillsats vars godkännande är knutet till den som är ansvarig för avyttringen**

Eftersom man kan stödja sig på utvärderingen av de uppgifter som lämnats för det ursprungliga godkännandet behöver de handlingar som skall sammanställas för den ansökan som avses i artikel 9c.3 uppfylla endast följande krav.

En tillsats kan anses vara identisk för detta ändamål om den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen och de aktiva och inaktiva komponenternas föroreningsgrad i väsentliga hänseenden är likadana, beredningen är lika och användningsomständigheterna är exakt lika.

För dessa produkter är det vanligtvis inte nödvändigt att upprepa farmakologiska och toxikologiska studier och effektivitetsstudier, utan en förkortad ansökan kan lämnas in. Denna ansökan skall innehålla expertutlåtanden.

- Alla delar i avsnitt II och en monografi skall lämnas in.
- Uppgifterna i ansökan skall visa att tillsatsens fysiska och kemiska karakterisering till väsentliga delar är lika som för den produkt som redan är godkänd.
- Ansökan måste innehålla uppgifter som bekräftar att nya vetenskapliga rön i tillgänglig litteratur om tillsatsen inte har påverkat den ursprungliga effektivitetsbedömningen efter det att den ursprungliga tillsatsen godkändes för avyttrande.
- Särskilt bör man uppmärksamma om resistens mot antimikrobiella medel utvecklas under långvarigt bruk av den verksamma substansen i praktiken. Därför måste testerna göras under fältförhållanden på gårdar där tillsatserna har använts rutinmässigt under en så lång period som möjligt. Ett urval av vanliga tarmbakterier skall användas som testorganismer och omfatta relevanta endogena och exogena både Grampositiva och Gramnegativa organismer.
- Om testerna visar att det förekommer ändringar i resistensmönstret jämfört med de ursprungliga uppgifterna, måste de resistenta bakterierna undersökas för korsresistens mot antibiotika som används vid behandling av infektionssjukdomar hos människor och djur. De viktigaste grupperna av antibiotika är de som hör till samma grupp som tillsatsen, men även andra grupper av antibiotika skall ingå i undersökningen.
- Det måste påvisas att tillsatsen, mot bakgrund av senaste vetenskapliga rön, under godkända förhållanden fortfarande är säker för de djurarter som intar tillsatsen och för konsumenterna, användarna och miljön.
- Det måste påvisas att karenstiden motsvarar värdet för maximalt tillåtna resthalter.

DEL II

MIKROORGANISMER OCH ENZYMER⁽¹⁾

⁽¹⁾ Se kommissionens direktiv 94/40/EG (EGT L 208, 11.8.1994, s. 15), ändrat genom direktiv 95/11/EG.