

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2001/79/EB

2003/EES/49/02

frá 17. september 2001

um breytingu á tilskipun 87/153/EBE um að setja viðmiðunarreglur um mat á aukefnum í dýrafæðu (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA
HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun ráðsins 70/524/EBE frá 23. nóvember 1970 um aukefni í fœðri ⁽¹⁾, eins og henni var síðast breytt með tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/46/EB ⁽²⁾, einkum 5. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í ljósi framfara á sviði vísinda og tækni ber að breyta tilskipun ráðsins 87/153/EBE frá 16. febrúar 1987 um að setja viðmiðanir um mat á aukefnum í dýrafæðu ⁽³⁾, eins og henni var síðast breytt með tilskipun 95/11/EB ⁽⁴⁾.
- 2) Í ljós hefur komið að aukið algengi baktería með þol gegn sýklalyfjum er verulegt áhyggjuefni fyrir almannaheilbrigði. Þol af völdum notkunar sýklalyfja, sem aukefnis í fœðri, stuðlar að auknu þoli þegar á heildina er litið. Af þeim sökum skal bæta þeirri kröfu við viðmiðunarreglurnar um aukefni, önnur en örverur og ensím, að í málsskjölunum skuli einnig vera að finna mat á áhættunni á vali og/eða flutningi á þoli gegn sýklalyfjum og hvers kyns aukinni þrávirkni eða losun iðrasjúkdómsvalda í því skyni að tryggja öryggi þessara aukefna. Í þessu skyni skal einnig afla þeirra gagna sem nauðsynleg eru fyrir áhættumatið og aðferðafræðina sem beitt er.

- 3) Bæta skal við viðmiðunarreglurnar með því að setja viðmiðanir fyrir mat á þeirri áhættu fyrir neytendur sem fylgir neyslu matvæla sem innihalda aukefnaleifar eða umbrotsefni þeirra. Á grunni rannsókna á efnaleifum skal ákvarða leyfilegt hámarks magn leifa og útskilnaðartíma eftir því sem við á.
- 4) Umhverfisáhrif aukefna í fœðri eru mikilvæg þar sem algengt er að aukefni séu notuð á löngu tímabili og því ber að bæta við framangreindar viðmiðunarreglur með því að setja viðmiðanir fyrir áhættumat á því hvort aukefnið hafi skaðleg áhrif á umhverfið, annaðhvort með beinum hætti og/eða af völdum áhrifa afurða sem myndast annaðhvort beint úr aukefninu eða berast út í umhverfið með úrgangsefnum dýra. Við ákvörðun á þessum áhrifum skal notast við áfangaskipta aðferð sem byggist á því að rannsóknir fari fram í fyrsta og öðrum áfanga.
- 5) Bæta skal við viðmiðunarreglurnar frekari upplýsingum um hvernig starfsmenn og notendur geta orðið fyrir váhrifum frá aukefninu. Leggja skal fram mat á váhrifum svo að hægt sé að grípa til viðeigandi ráðstafana.
- 6) Tiltrú á gæði og hlutleysi málsskjálanna ykist ef bætt yrði við þau gagnrýnu mati einstaklings sem er óháður og viðurkenndur sem sérfræðingur á viðkomandi sviði. Í viðmiðunarreglunum skal fastsetja hvað skal meta í þessari skýrslu.
- 7) Reynslan hefur sýnt að við viðmiðunarreglurnar ber að bæta nákvæmari viðmiðunum varðandi tilraunir sem beinast að virkni.

(*) Þessi EB-gerð, sem birtist í Stjtið. EB L 267, 6.10.2001, bls. 1, var nefnd í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 96/2002 frá 12. júlí 2002 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) við EES-samninginn. Sjá EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópubandalaganna nr. 54, 31.10.2002, bls. 1.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 270, 14.12.1970, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 234, 1.9.2001, bls. 55.

⁽³⁾ Stjtið. EB L 64, 7.3.1987, bls. 19.

⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 106, 11.5.1995, bls. 23.

- 8) Í 1. mgr. 9. gr. b í tilskipun ráðsins 70/524/EBE er kveðið á um að aukefni, sem um getur í aaa-lið í 2. gr. í þeirri tilskipun, skuli í upphafi leyft til 10 ára en eftir þann tíma geti sá aðili, sem er handhafi leyfisins fyrir aukefnið, sótt um endurnýjun leyfisins til annarra 10 ára. Nauðsynlegt er að setja viðmiðunarreglur þar sem tilgreindar eru þær upplýsingar, sem þurfa að koma fram í slíkri umsókn um endurnýjun, og þau málsskjöl sem umsókninni skuli fylgja.
- 9) Í 3. mgr. 9. gr. c í tilskipun ráðsins 70/524/EBE er kveðið á um að 10 árum eftir að efni hefur verið leyft í fyrsta sinn sé heimilt að nota niðurstöður úr öllu eða hluta af matinu á gögnum og upplýsingum, sem er að finna í málsskjölunum sem lögð voru fram við upphaflegu leyfisveitinguna, í þágu annarra aðila sem sækjast eftir leyfi til að setja þetta efni í dreifingu. Því er nauðsynlegt að setja viðmiðunarreglur þar sem tilgreindar eru þær upplýsingar, sem þurfa samt sem áður að koma fram í umsókn, og þau málsskjöl sem umsókninni skuli fylgja.
- 10) Taka skal tillit til vísinda- og tækniþekkingar.
- 11) Til glöggvunar er rétt að skipta viðmiðunarreglunum í reglur sem eiga við um aukefni, önnur en örverur og ensím, og reglur sem eiga við um örverur og ensím.
- 12) Viðmiðunarreglur þessar hafa verið settar á grundvelli skýrslu vísindanefndarinnar um fôður sem fjallar um endurskoðun viðmiðunarreglna um mat á aukefnum í fôðri (samþykkt 22. október 1999).
- 13) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um fôður.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Viðaukanum við tilskipun 87/153/EBE er breytt sem hér segir:

Á eftir yfirskrift viðaukans er viðaukanum við þessa tilskipun bætt við.

2. gr.

Aðildarríkin skulu samþykkja nauðsynleg lög og stjórn-sýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 1. janúar 2002. Þau skulu tilkynna það framkvæmda-stjórninni þegar í stað.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þær eru birtar opinberlega.

Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópubandalaganna*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 17. september 2001.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

David BYRNE

framkvæmdastjóri.

VIÐAUKI

I. HLUTI

AUKEFNI, ÖNNUR EN ÖRVERUR OG ENSÍM

ALMENN ATRÍÐI

Í þessu skjali eru settar fram viðmiðunarreglur um samantekt málskjala um efni og efnablöndur sem sótt er um leyfi fyrir sem aukefni í fódri eða til nýrrar notkunar aukefnis sem þegar hefur verið veitt leyfi fyrir. Hugtakið „aukefni“, eins og það er notað í þessum viðmiðunarreglum, vísar til virku efnanna eða efnablöndanna sem innihalda virku efnin í sama ástandi og í forblöndum og í fódri. Með þessum málskjölum á að vera hægt að meta aukefnin með hliðsjón af þeirri þekkingu sem er fyrir hendi og tryggja að þau séu í samræmi við grundvallarreglurnar sem mælt er fyrir um vegna veitingu leyfa fyrir þeim samkvæmt ákvæðum 3. gr. a í tilskipun ráðsins 70/524/EBE.

Ef málskjöl fjalla um aukefni sem inniheldur eða samanstendur af erfðabreyttum lífverum í skilningi 1. og 2. mgr. 2. gr. tilskipunar ráðsins 2001/18/EB⁽¹⁾ skulu viðbótarupplýsingarnar, sem tilgreindar eru í 1. gr. 7. gr. a í tilskipun 70/254/EBE, koma fram í málskjölnum til viðbótar við upplýsingarnar sem krafist er í þessum viðmiðunarreglum.

Í málskjölnum skulu koma fram nákvæmar skýrslur um allar rannsóknir, sem framkvæmdar hafa verið, í þeirri röð og með númerakerfinu sem sagt er til um í þessum viðmiðunarreglum. Í þeim skal vera að finna tilvisanir og afrit af öllum vísindagögnum sem birt hafa verið og eiga við um mat á aukefninu. Rafræn útgáfa málskjálanna skal gerð tiltæk. Rannsóknunum er ætlað að sýna fram á öryggi við notkun aukefnanna með tilliti til:

- a) marktegunda, í því magni sem lagt er til að blandað sé í fóður;
- b) þeirra sem líklegt er að verði fyrir váhrifum frá aukefninu við innöndun og aðra snertingu við slímhúð, augu eða húð þegar þeir handleika efnið eða þegar því er blandað í forblöndur eða fóður;
- c) neytenda sem taka til sín fæðu úr afurðum dýra, sem fengið hafa aukefnið, sem gæti innihaldið efnaleifar aukefnisins eða umbrotsefni þess. Yfirleitt er þetta tryggt með því að fastsetja leyfilegt hámarks magn leifa og útskilnaðartíma;
- d) dýra og manna að því er varðar val og dreifingu gena sem hafa þol gegn sýklalyfjum;
- e) umhverfisins, að því er varðar aukefnið sjálft eða aukaafurðir sem myndast beint úr aukefninu og/eða eru í úrgangsefnum dýra.

Almenn regla er að leggja skuli fram niðurstöður rannsókna sem miða að því að ákvarða auðkenni aukefnisins, notkunarskilyrði, eðlisefnafræðilega eiginleika, greiningaraðferðir og virkni þess, afdrif þess í efnaskiptum og efnaleifar þess og lífeðlisfræðileg og eiturefnafræðileg áhrif á marktegundir. Þegar nota á aukefnið fyrir dýraflokk af tiltekinni tegund skulu virkni- og efnaleifarannsóknir fara fram á þeim dýraflokki. Rannsóknirnar, sem eru nauðsynlegar til að meta áhættu fyrir heilsu manna eða umhverfi, byggjast að miklu leyti á eðli aukefnisins og aðstæðum sem ríkja þar sem það er notað. Engin föst regla gildir í þessu sambandi. Ef þörf er á verður óskað eftir frekari upplýsingum. Ef gögn, sem tilgreind eru í viðmiðunarreglunum, er ekki að finna í málskjölnum skal tilgreina ástæðurnar. Einungis má sleppa rannsóknum á stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrifum og skaðlegum áhrifum á æxlun ef efnasamsetning, hagnýt reynsla eða aðrir þættir benda til þess að hægt sé með skynsamlegum hætti að útiloka þessi áhrif.

Rannsóknirnar skulu fara fram og gefin skal um þær skýrsla samkvæmt viðeigandi gæðastöðlum (t.d. um góðar starfsvenjur við rannsóknir samkvæmt tilskipun ráðsins 87/18/EBE frá 18. desember 1986 um samhæfingu ákvæða í lögum og stjórnsýslufyrirmælum um beitingu meginreglna varðandi góðar starfsvenjur við rannsóknir og sannprófun á beitingu þeirra vegna prófana á efnum⁽²⁾).

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 106, 17.4.2001, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 15, 17.1.1987, bls. 29.

Leggja skal fram sérfræðingaskýrslur um gæði, virkni og öryggi. Höfundar þeirra, en þeir skulu hafa viðeigandi menntun og hæfi og vera viðurkenndir sérfræðingar á viðkomandi sviði, skulu ekki hafa tekið þátt í framkvæmd prófananna sem er að finna í málsskjölunum. Í skýrslunum skal lagt gagnrýnið mat á skjölin sem umsækjandinn leggur fram. Yfirlit um staðreyndir er ekki fullnægjandi.

Eðlisefnafræðilegir, eiturefnafræðilegir og umhverfiseiturefnafræðilegir eiginleikar skulu ákvarðaðir í samræmi við aðferðirnar sem mælt er fyrir um í tilskipun ráðsins 67/548/EBE frá 27. júní 1967 um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnslufyrirmælum um flokkun, þökkun og merkingu hættulegra efna ⁽¹⁾, eins og henni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2000/33/EB ⁽²⁾, eða við uppfærðar aðferðir sem eru viðurkenndar af alþjóðlegum vísindastofnunum. Rökstyðja skal notkun annarra aðferða.

Í hverju málsskjali skal vera viðeigandi yfirlit, tillaga að viðauka og e.t.v. gæðalýsing efnis. Málsskjölunum um sýklalyf, hnislalyf og önnur lyf og vaxtarhvata skal fylgja gæðalýsing efnis sem er í samræmi við fyrirmyndina sem kveðið er á um í V. þætti þar sem hægt er að sanngreina og lýsa aukefninu, sem um er að ræða, í samræmi við 9. gr. n í tilskipun 70/524/EBE. Leggja skal fram auðkennisblað sem er í samræmi við fyrirmyndina í VI. þætti fyrir öll aukefni.

Ekki verður ætíð þörf á að gera jafnstrangar prófanir á langvinnum eiturhrifum, stökkbreytingum, eiturhrifum við æxlun og krabbameinsmyndun aukefna, sem eingöngu eru ætluð til nota í gæludýrafóður, og krafist er fyrir aukefni sem ætluð eru í fóður handa búfænaði sem gefur af sér afurðir til manneldis. Ekki er krafist efnaleifarannsóknna á gæludýrum.

Krafist er rannsóknna á afdrifum aukefnisins í markdýrum, sem gefa af sér afurðir til manneldis, og í tilraunadýrategundum, sem notaðar eru til eiturhrifaprófunar, í því skyni að:

- a) tryggja að til séu fullnægjandi gögn um eiturhrif móðurefnis aukefnisins og hvers kyns umbrotsefna sem myndast í marktegundinni og neytandinn gæti orðið fyrir váhrifum frá. Í þessu skyni er mikilvægt að bera saman afdrif aukefnisins í marktegundinni og í tilraunadýrategundinni sem notuð er til eiturhrifaprófunarinnar;
- b) sanngreina og magngreina eitt eða fleiri viðeigandi leifamerki sem nota á til að fastsetja leyfilegt hámarksmagn leifa fyrir leifamerkið og útskilnaðartíma fyrir fullunnu vöruna.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 196, 16.8.1967, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 136, 8.6.2000, bls. 90.

EFNISYFIRLIT

1.	I. þáttur: Yfirlit yfir gögnin í málsskjölunum	11
2.	II. þáttur: Auðkenni, lýsing á eiginleikum og notkunarskilyrði aukefnis; eftirlitsaðferðir	11
2.1.	Auðkenni aukefnisins	11
2.2.	Lýsing á eiginleikum virka efnisins/efnanna	11
2.3.	Lýsing á eiginleikum aukefnisins: Eðlisefnafræðilegir og tæknilegir eiginleikar	12
2.4.	Notkunarskilyrði aukefnisins	12
2.5.	Eftirlitsaðferðir	12
3.	III. þáttur: Rannsóknir á virkni aukefnisins	13
3.1.	Rannsóknir á áhrifum á fôður	13
3.2.	Rannsóknir á áhrifum á dýr	13
3.3.	Rannsóknir á gæðum dýraafurða	14
3.4.	Rannsóknir á áhrifum á eiginleika úrgangs dýra	15
4.	IV. þáttur: Rannsóknir á öryggi við notkun aukefnisins	15
4.1.	Rannsóknir á marktegundum	16
4.2.	Rannsóknir á tilraunadýrum	18
4.3.	Öryggismat að því er varðar neytendur	20
4.4.	Mat á öryggi starfsmanna	22
4.5.	Mat á umhverfishættu	23
5.	V. þáttur: Framsetning á gæðalýsingu efnis	26
5.1.	Auðkenni aukefnisins	26
5.2.	Forskriftir varðandi virka efnið	27
5.3.	Eðlisefnafræðilegir, tæknilegir og líffræðilegir eiginleikar aukefnisins	27
5.4.	Eftirlitsaðferðir	27
5.5.	Líffræðilegir eiginleikar aukefnisins	27
5.6.	Nákvæmar upplýsingar um magn og eiginleika efnaleifa í markvefjum, ef einhverjar eru, sem finnast í dýraafurðum eftir að aukefnið hefur verið notað með fyrirhuguðum hætti	27
5.7.	Tilgreina skal viðtekinn dagskammt, leyfilegt hámarks magn leifa, sem fastsett hefur verið, og útskilnaðartímann ef við á	27
5.8.	Önnur einkenni sem henta til að sanngreina aukefnið	28
5.9.	Notkunarskilyrði	28
5.10.	Dagsetning	28
6.	VI. þáttur: Uppsetning auðkennisblaðsins	28
7.	VII. þáttur: Endurnýjun á leyfi fyrir aukefni sem eru háð leyfi sem er bundið þeim sem ber ábyrgð á dreifingu þeirra	29
8.	VIII. þáttur: Nýr umsækjandi sem styðst við fyrsta leyfið fyrir tiltekin aukefni en leyfið er bundið þeim aðila sem er ábyrgur fyrir að setja þau í dreifingu	30

1. I. þáttur: Yfirlit yfir gögnin í málsskjölunum

Yfirlitið verður að fylgja sömu röð og viðmiðunarreglurnar og taka til allra mismunandi hluta þeirra með tilvísun í viðeigandi blaðsíðutal í málsskjölunum. Í því skal vera að finna tillögu sem tekur til allra skilyrðanna sem gilda um leyfið sem sótt er um.

2. II. þáttur: Auðkenni, lýsing á eiginleikum og notkunarskilyrði aukefnis; eftirlitsaðferðir**2.1. Auðkenni aukefnisins****2.1.1. Fyrirhugað (fyrirhuguð) vöruheiti**

2.1.2. Tegund aukefnis með tilliti til meginvirkni þess. Ef mögulegt er skal tilgreina vísbendingar um verkunarhátt/-hætti. Tilgreina skal hvers kyns aðra notkun virka efnisins.

2.1.3. Efnisleg og töluleg samsetning (virkt efni, aðrir efnisþættir, óhreinindi, frávik frá einni framleiðslulotu til annarrar). Ef virka efnið er blanda virkra efnisþátta sem allir eru skilgreinanlegir skal helstu efnisþáttum lýst sérstaklega og hlutföll blöndunnar gefin.

2.1.4. Eðlisástand, dreifing kornastærðar, kornalögun, eðlismassi og búlkamassi. Að því er varðar vökva: seigja og yfirborðsspenna.

2.1.5. Framleiðsluferli, þ.m.t. allar sérhæfðar vinnsluáðferðir.

2.2. Lýsing á eiginleikum virka efnisins/efnanna

2.2.1. Almenn heiti, efnaheiti samkvæmt IUPAC-nafnakerfinu (Alþjóðasamtök um hreina og hagnýta efnafræði), önnur almenn alþjóðleg heiti og skammstafanir. CAS-númer.

2.2.2. Byggingarformúla, sameindaformúla og mólmassi.

Fyrir virk efni sem eru gerjunarafurðir: örverufræðilegur uppruni (heiti og söfnunarstaður ræktunar, viðurkenndur sem alþjóðlegur vörsluáðili, í Evrópusambandinu ef mögulegt er, þar sem stofninn er í vörslu, ásamt vörslunúmeri og öllum útlitslegum, lífeðlisfræðilegum, erfðafræðilegum og sameindalegum eiginleikum sem gera kleift að sanngreina efnið). Að því er erfðabreytta stofna varðar verður að leggja fram upplýsingar varðandi breytinguna á erfðaefninu.

2.2.3. Hreinleiki

Sanngreining og magnákvörðun efnafræðilegra og örverufræðilegra óhreininda og eiturefna og staðfesting á því að engar framleiðslulífverur séu til staðar.

2.2.4. Eiginleikar sem skipta máli

Efniseiginleikar efnafræðilega skilgreindu efnanna: klofnunarstuðull, pKa, rafstöðueiginleikar, bræðslumark, suðumark, þéttleiki, gufuþrýstingur, leysni í vatni og lífrænir leysar, K_{ow} og K_{oc}, massi og gleypnislitróf, NMR-gögn, möguleg myndbrigði og hvers kyns aðrir viðeigandi efniseiginleikar.

2.2.5. Framleiðslu- og hreinsunarferli, vaxtarefni sem eru notuð og, að því er gerjunarafurðir varðar, frávik frá einni framleiðslulotu til annarrar.

2.3. Lýsing á eiginleikum aukefnisins: Eðlisefnafræðilegir og tæknilegir eiginleikar

2.3.1. Stöðugleiki hvernir efnasamsetningar aukefnisins gagnvart umhverfisaðstæðum, svo sem ljósi, hita, sýrustigi, raka, súrefni og umbúðaefni. Áætlað geymsluþol aukefnisins eins og það er markaðssett.

- 2.3.2. Stöðugleiki hvernar samsetningar aukefnisins við framleiðslu og geymslu forblandna og fódurs, einkum stöðugleiki gagnvart vinnslu-/geymsluaðstæðum sem gert er ráð fyrir (hita, raka, þrýstingi/tilfærslu, tíma og umbúðaefni). Hugsanleg niðurbrotsefni. Áætlað geymsluþol aukefnisins.
- 2.3.3. Aðrir eðlisefnafræðilegir eða tæknilegir eiginleikar sem skipta máli í því skyni að ná fram og viðhalda einsleitum blöndum í forblöndum og fódri, rykvarnar- og rafstöðueiginleikar og dreifanleiki í vöknum.
- 2.3.4. Ósamrýmanleiki eða víxlverkun sem búast má við gagnvart fódri, burðarefni og öðrum samþykktum aukefnum eða lyfjum.
- 2.4. *Notkunarskilyrði aukefnisins*
- 2.4.1. Ef aukefni hefur veruleg tæknileg áhrif, svo og dýraræktaráhrif, þarf það að uppfylla kröfurnar sem settar eru fram að því er varðar hvor áhrif um sig. Tilgreina skal kröfurnar fyrir hvert aukefni og rökstyðja þær.
- 2.4.2. Fyrirhuguð tæknileg notkun við fódurframleiðslu eða, ef við á, í hráefnum.
- 2.4.3. Fyrirhugaður notkunaráttur í fódri (t.d. dýrategund eða flokkur og aldurshópur/framleiðslustig dýra, tegund fódurs og frábendingar).
- 2.4.4. Fyrirhuguð aðferð við íblöndun og magn í forblöndum og fódri eða hráefni, ef við á, gefið upp sem hlutfall aukefnisins og efnafræðilega skilgreindra efna, miðað við þyngd, fyrir forblöndur og fódur eða hráefni, ef við á, ásamt fyrirhuguðum skammti í fullunnu fódri og fyrirhugað tímabil, sem efnið er gefið, og útskilnaðartíma ef við á.
- 2.4.5. Leggja skal fram gögn varðandi aðra þekkta notkun virka efnisins (t.d. í fódri, til lækninga manna eða dýra, í landbúnaði og iðnaði).
- 2.4.6. Fyrirhugaðar öryggisleiðbeiningar um efnið, eins og gert er ráð fyrir í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 91/155/EBE ⁽¹⁾ þar sem mælt er fyrir um sérstök upplýsingakerfi er varða hættulegar efnablöndur við framkvæmd 10. gr. tilskipunar 88/379/EBE ⁽²⁾, og, ef nauðsyn krefur, fyrirhugaðar ráðstafanir varðandi forvarnir gegn áhættu við störf og leiðir til verndar við framleiðslu, meðhöndlun, notkun og förgun.
- 2.5. *Eftirlitsaðferðir*
- 2.5.1. Lýsingar á aðferðunum sem notaðar eru við ákvörðun á viðmiðununum sem tilgreindar eru í liðum 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 og 2.3.4.
- 2.5.2. Lýsing á efnislegum og tölulegum greiningaraðferðum við venjubundið eftirlit með virka efninu í forblöndum og fódri. Aðferðina verður að fullgilda með hringprófun sem a.m.k. fjórar rannsóknarstofur taka þátt í eða hana verður að fullgilda innanhúss samkvæmt alþjóðlegum, samhæfðum viðmiðunarreglum um fullgildingu greiningaraðferða ⁽³⁾ með tilliti til eftirfarandi færðreytna: nothæfis, sértækni, kvörðunar, nákvæmni, samkvæmni, mælisviðs, greiningarmarkna, magngreiningarmarkna, næmis, þols og framkvæmanleika. Sannanir þess efnis, að þessir eiginleikar hafi verið metnir, skulu gerðar tiltækar (2.5.4).
- 2.5.3. Lýsing á efnislegum og tölulegum greiningaraðferðum við að ákvarða leifamerki ⁽⁴⁾ virka efnisins í markvefjum og dýraafurðum.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 76, 22.3.1991, bls. 35.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 187, 16.7.1988, bls. 14.

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

⁽⁴⁾ Leifamerkið er efnaleið með styrk sem er í þekktu sambandi við hraðann á falli samanlagðs styrks efnaleifarinnar í markvefnum niður í leyfilegt hámarksmagn leifa.

- 2.5.4. Aðferðunum, sem um getur í lið 2.5.2 og 2.5.3, skulu fylgja upplýsingar um sýnatökuaðferðina sem notuð er, hlutfall endurheimtar, sérhæfni, nákvæmni, samkvæmni, greiningarmörk, magngreiningarmörk og fullgildingaraðferð sem notuð er. Viðmiðunarstaðlar um virka efnið og/eða leifamerki skulu vera tiltækir sem og upplýsingar varðandi kjörgeymsluskilyrði að því er varðar þessa viðmiðunarstaðla. Við hönnun nýrra aðferða skal taka tillit til þeirrar staðreyndar að magngreiningarmörk þeirra verða að vera undir leyfilegu hámarks magni leifa. Enn fremur verður að taka tillit til hentugleika þeirra að því er varðar venjubundnar greiningar.

3. III. þáttur: Rannsóknir á áhrifum aukefnisins

3.1. Rannsóknir á áhrifum á fôður

Þessar rannsóknir varða tæknileg aukefni, svo sem þrávarnarefni, rotvarnarefni, bindiefni, ýruefni, varðveisluefni, hleypiefni, sýrustigsbreytiefni o.s.frv., sem ætlað er að bæta eða styrkja eiginleika forblöndna og fôðurs en hafa engin bein, líffræðileg áhrif á búfjárframleiðslu. Rökstyðja verður með vísindagögnum allar fullyrðingar um virkni og áhrif aukefnisins.

Færa skal sönnur á virkni aukefnisins með samanburði við viðeigandi samanburðarfôður þar sem notaðar eru viðeigandi viðmiðanir samkvæmt viðurkenndum, ásættanlegum aðferðum við fyrirhugaðar notkunaraðstæður. Tilhögun og framkvæmd þessara rannsókna skal vera með þeim hætti að kleift sé að gera tölfræðilegt mat.

Leggja skal fram tæmandi upplýsingar um virku efnin, efnablöndurnar, forblöndurnar og fôðrið, sem hafa verið rannsökuð, tilvísunarnúmer lotnanna, nákvæma meðhöndlun og prófunarskilyrði. Lýsa skal jákvæðum og neikvæðum áhrifum, bæði tæknilegum og líffræðilegum, fyrir hverja tilraun.

3.2. Rannsóknir á áhrifum á dýr

Rannsóknir á dýraræktaraukefnum skulu fara fram á marktægundum/dýraflokkum, sem aukefnið er ætlað, með samanburði við neikvæða samanburðarhópa (án sýklalyfja, vaxtarhvata eða annarra lyfja) og hugsanlega við hópa sem fá fôður sem inniheldur aukefni sem samþykkt hafa verið af Evrópusambandinu, hafa þekkt áhrif og eru notuð í ráðlögðum skömmtum (jákvæður samanburður).

Dýr ættu að vera heilbrigð og helst úr einsleitum hópi.

Rannsóknir verða að gera kleift að meta áhrif aukefnisins í samræmi við starfsvenjur í landbúnaði í Evrópusambandinu. Nota skal svipaðar aðferðalýsingar, ef mögulegt er, fyrir allar prófanir þannig að hægt sé að prófa hvort gögnin séu einsleit og safna þeim saman (ef prófanir gefa það til kynna) til tölfræðilegs mats.

Ekki er mælt með því að nota eina, ákveðna aðferð fremur en aðra heldur er gefinn kostur á sveigjanleika til að val á tilhögun og framkvæmd rannsókna sé byggt á vísindalegum grunni. Rökstyðja verður tilhögun tilraunarinnar í samræmi við fyrirhugaða notkun aukefnisins og skal í rökstuðningnum sýna fram á fullnægjandi tölfræðilegt gildi hennar.

3.2.1. Hnislalyf og önnur lyf

Fyrst og fremst skal leggja áherslu á að sanna tiltekin áhrif (t.d. tegundir sem eftirlit er haft með og æviskeið þar sem áhrifa gætir) og einkum eiginleika að því er varðar sjúkdómsvarnir (t.d. sjúkdómstíðni, dánartíðni, fjöldi eggblaðra og umfang vefjaskemmda).

Leggja skal fram upplýsingar varðandi áhrif á fôðurgildi og aukningu lífþyngdar.

Gögnin um virkni, sem krafist er, fela í sér þrjá áfangar í dýratilraunum:

- tilraunir í búi undir eftirliti (stakar og blandaðar sýkingar);
- rannsóknir í stíum undir eftirliti (líkt eftir notkunaraðstæðum);
- vettvangsprófun undir eftirliti (raunverulegar notkunaraðstæður).

Þegar um er að ræða rannsóknir er varða virkni skal samtímis, þegar við á, skrá viðbótargögn til að gera kleift að meta vaxtartruflanir og fæðuummyndun (eldisfluglar, staðgengilsvarphænur og kanínur), áhrif á frjósemi og útungun eggja (fluglar til undaneldis).

3.2.2. Önnur dýraræktaraukefni

Leggja skal fram upplýsingar um áhrif á inntöku fòðurs, líkamsþyngd, fòðurgildi (helst miðað við þurr efni), vörugæði og afrakstur og hvers kyns aðrar færðbreytur sem koma dýrinu, umhverfinu, framleiðandanum eða neytandanum til góða. Þessar rannsóknir skulu fela í sér upplýsingar um hlutfallið milli skammta og svörunar ef við á.

3.2.3. Tilraunaaðstæður

Prófanir skulu fara fram á a.m.k. tveimur mismunandi stöðum. Gefa skal skýrslu um hverja fyrir sig þar sem fram koma upplýsingar um eftirlit og sérhverja meðhöndlun í rannsókninni. Vanda skal til aðferðarlýsingar prófunarinnar með tilliti til almennra, lýsandi gagna sem eru eftirfarandi:

3.2.3.1. Hjörð eða flokkur: staðsetning og stærð; fòðrun og uppeldisaðstæður, fòðrunaraðferð. Fyrir lagartegundir, stærð og fjöldi bura eða kvía í eldisstöðinni og vatnsgæði.

3.2.3.2. Dýr: tegundir (að því er varðar lagartegundir, sem ætlaðar eru til manneldis, skal tilgreina þær með því heiti sem er notað yfir þær í daglegu máli en á eftir fylgi, innan sviga, lýsing á latínu eða samkvæmt tvínafnakerfinu), ætt, aldur, kynferði, sanngreiningaraðferð, lífeðlisfræðilegt stig og almennt heilsufar.

3.2.3.3. Fjöldi prófunar- og viðmiðunarhópa og fjöldi dýra í hverjum hópi. Fjöldi dýra í prófununum verður að ná þeirri stærð að tölfræðileg greining sé möguleg. Tilgreina skal aðferðirnar sem notaðar eru við tölfræðilegt mat. Leggja verður fram a.m.k. þrjár óháðar samanburðarrannsóknir þar sem $p < 0,05$ fyrir hverja dýrategund, sem sótt er um, til að sýna áhrifin sem vísað er til. Að því er jörturdýr varðar er hægt að taka til greina minni líkur ($p < 0,10$). Í skýrslunni ber að tilgreina öll dýr eða tilraunaeyningar sem eru hluti prófunarinnar. Gefa skal skýrslu um tilvik sem ekki er hægt að meta vegna þess að gögn vantar eða þau hafa glatast og dreifingu þeirra innan dýrahópa sem flokkaðir hafa verið.

3.2.3.4. Fæði: lýsing á framleiðslu og magnbundinni samsetningu fæðunnar að því er varðar innihaldsefni sem notuð eru, viðeigandi næringarefni (gildi sem greind hafa verið) og orku. Skýrslur um inntöku fòðurs.

3.2.3.5. Fastsetja ber styrk virka efnisins (og, þar sem það á við, efna sem eru notuð til samanburðar) í fòðri með samanburðargreiningu þar sem notuð er viðeigandi, viðurkennd aðferð. Tilvísunarnúmer framleiðslu- lotnanna.

3.2.3.6. Dagsetning og nákvæm tímalengd prófunar. Dagsetning og eðli rannsóknanna sem eru gerðar.

3.2.3.7. Rannsóknir til að ákvarða skammtastærðir: tilgangur þessarar rannsókna er að útskýra forsendur fyrir vali á skammti eða því bili sem skammtur er á og haldið er fram að hafi mesta virkni. Ákvörðun skammtastærðar grundvallast á samanburðarskammti (án sýklalyfja, vaxtarhvata eða annarra lyfja) og a.m.k. þremur stærðum skammta, þar sem gildið er ekki núll, sem gefnir eru markdýrum.

3.2.3.8. Gefa skal skýrslu um tímasetningu og algengi hvers kyns óæskilegra afleiðinga sem meðferð einstaklinga eða hópa hefur í för með sér (gefa upplýsingar um eftirlitsáætlunina sem notuð er í rannsókninni).

3.2.3.9. Fyrir öll aukefni, sem eru rannsökuð við aðstæður sem eru eins og þær á býlinu þar sem þau eru notuð, skulu vera fyrir hendi haldgóðar rannsóknarniðurstöður að því er varðar öryggi notenda, neytenda, dýrsins og umhverfisins. Ef aukefni uppfyllir ekki kröfurnar varðandi öryggi neytenda skulu hvers kyns rannsóknir vera þannig úr garði gerðar að þær komi í veg fyrir að dýraafurðir af tilraunadýrunum komist í matvælaferlið.

3.3. Rannsóknir á gæðum dýraafurða

Dýraafurðir ber að rannsaka með tilliti til eiginleika, sem varða bragð, næringu og hreinlæti, og með tilliti til tæknilegra eiginleika eftir því sem við á.

3.4. *Rannsóknir á áhrifum á eiginleika úrgangs dýra*

Ef aukefninu er ætlað að breyta einhverjum eiginleikum úrgangs dýra (t.d. köfnunarefni, fosfór, lykt eða magni) er krafist rannsókna sem sýna fram á þessa eiginleika.

4. **IV. þáttur: Rannsóknir á öryggi við notkun aukefnisins**

Rannsóknunum, sem er lýst í þessum þætti, er ætlað að gera kleift að meta:

- örugga notkun aukefnisins í marktegundunum,
- hvers kyns hættu sem tengist vali og/eða flutningi á þoli gegn sýklalyfjum og aukinni þrávirkni og losun iðrasjúkdómsvalda,
- hættu sem neytendum gæti stafað af neyslu matvæla sem innihalda leifar aukefnisins eða umbrotsefni þess,
- hættu við innöndun og aðra snertingu við slímhúð, augu eða húð þeirra sem líklegt er að handleiki aukefnið eða þegar því er blandað í forblöndur eða fóður,
- hættu á skaðlegum áhrifum á umhverfið af völdum aukefnisins sjálfs eða af völdum aukaafurða sem myndast beint úr aukefninu og/eða eru í úrgangsefnum dýra.

Taka skal tillit til þekkts ósamrýmanleika og/eða víxlverkunar milli aukefnisins og lyfja sem eru notuð í dýralækningum og/eða fæðuþátta sem eiga við um viðkomandi tegund.

Þessara rannsókna er að öllu jöfnu krafist í heild sinni fyrir hvert aukefni nema sérstök útilokun eða breyting sé tilgreind í tilskipuninni.

Að öllu jöfnu er tekið við takmarkaðri umsókn um fyrirhugaða rýmkun leyfðrar notkunar þannig að hún nái til tegundar sem er, í lífeðlisfræðilegu tilliti og að því er varðar efnaskipti, lík tegund sem notkun aukefnisins hefur verið leyfð fyrir. Þetta takmarkaða gagnasafn skal sýna fram á öryggi, að því er nýju tegundina varðar, og að ekki sé verulegur munur á afdrifum í efnaskiptum og efnaleifum í ætum vefjum. Tilgreina skal fyrirhugað, leyfilegt hámarksmagn leifa og útskilnaðartíma fyrir tegundina.

Í því skyni að meta áhættuna fyrir neytandann og í framhaldi af því að ákvarða leyfilegt hámarksmagn leifa og útskilnaðartímann skal leggja fram eftirfarandi upplýsingar um:

- efnafræðilega byggingu virka efnisins,
- efnaskipti fyrirhugaðrar marktegundar,
- eðli efnaleifanna í marktegundinni,
- rannsókn á eyðingu efnaleifa í vefjum,
- gögn varðandi líffræðileg áhrif virka efnisins ásamt umbrotsefnum þess.

Þekking á líffræðilegum aðgengileika efnaleifanna (bæði bundinna og óbundinna) getur einnig verið nytsamleg, þ.e.a.s. þegar mörg umbrotsefni myndast og engin leifamerki finnast (sjá lið 4.1.3.3).

Enn fremur er krafist þekkingar á samsetningu og eðlisefnafræðilegum og líffræðilegum eiginleikum helstu efna í úrgangi, sem eiga rætur að rekja til aukefnisins, til að skilgreina umfang rannsókna sem nauðsynlegar eru til að meta hættu á skaðlegum áhrifum á umhverfið eða þrávirkni í umhverfinu (sjá lið 4.3).

4.1. *Rannsóknir á marktegundum*

4.1.1. Þolprófanir á marktegundum/dýraflokkum

Markmiðið er að ákvarða öryggismörk (þ.e. mörk milli fyrirhugaðs hámarksskammts í fóðri og lágmarksmagns sem hefur óæskileg áhrif). Öryggismörk, þar sem stuðullinn er a.m.k. 10, teljast hins vegar vera nægileg til að ekki sé krafist frekari prófana. Slíka þolprófun á marktegundunum/dýraflokkunum skal helst framkvæma á öllu framleiðslutímabilinu þó að prófunartími, sem nemur einum mánuði, sé að öllu jöfnu fullnægjandi. Þetta krefst a.m.k. mats á klínískum einkennum og öðrum færíbreytum til að komast að raun um áhrif á heilsu markdýra. Neikvæður samanburðarhópur (án sýklalyfja, vaxtarhvata eða annarra lyfja) verður að vera til staðar. Það ræðst af því hverjir eiturefnafræðilegu eiginleikarnir eru hvort krafist er viðbótarfæríbreytna. Í þessum þætti skal tilgreina hvers kyns skaðleg áhrif sem greinast á meðan á prófunum á virkni stendur.

Þegar vara er ætluð til notkunar á dýrum sem heimilt er að nota til undaneldis skal gera rannsóknir til að sanngreina möguleikann á skertri æxlunargetu karl- eða kvendýra eða skaðleg áhrif á afkvæmi sem hljótast af því að þeim er gefið aukefnið sem verið er að rannsaka.

4.1.2. Örveruftæðilegt öryggi aukefnisins.

4.1.2.1. Við allar rannsóknir skal nota stærstu fyrirhuguðu skammta.

4.1.2.2. Ef virka efnið býr yfir örverueyðandi virkni í því magni sem það fyrirfinnst í fóðri skal ákvarða lágmarkslatastyrk í viðeigandi sjúkdómsvaldandi og ósmithæfum, innrænum og útrænum bakteríum samkvæmt staðlaðri málsmeðferð.

4.1.2.3. Prófanir til að ákvarða getu aukefnisins til að:

— mynda víxlþol gegn viðkomandi sýklalyfjum,

— velja þolna bakteríustofna við raunverulegar aðstæður í marktegundunum og, ef svo er, rannsóknir á erfðafræðilegum ferlum við flutning á þolnu genunum.

4.1.2.4. Prófanir til að ákvarða áhrif aukefnisins á:

— allmarga tækifærissýkla sem finnast í meltingarvegi (t.d. iðrabakteríur, saurkokka, og snældugerla),

— losun eða úthreinsun viðkomandi örvera sem valda sjúkdómum í dýrum, t.d. *salmonella* spp, *campylobacter* spp.

4.1.2.5. Sýni virka efnið örverueyðandi virkni skal gera vettvangsrannsóknir til að fylgjast með hvort bakteríur mynda þol gegn aukefninu.

4.1.3. Rannsóknir á efnaskiptum og efnaleifum

4.1.3.1. Markmið þessara rannsókna er að:

— fastsetja efnaskiptaferli virka efnisins sem grundvöll að eiturefnafræðilegu mati þess,

— sanngreina efnaleifar og fastsetja hvarfafræði þeirra í ætum vefjum og afurðum (mjólk, eggjum),

— sanngreina efni í úrgangi sem er forsenda fyrir því að unnt sé að meta áhrif þeirra á umhverfið.

Í einstökum tilfellum, t.d. að því er varðar aukefni sem fengin eru með gerjun, gæti reynt nauðsynlegt að vikka þessar rannsóknir út þannig að þær nái til annarra efna sem bætt er við eða fást meðan á gerjunarferlinu stendur. Dæmi um slíkt tilvik væru eiturhrif sem eru marktæk með tilliti til virks efnisþáttar aukefnisins.

4.1.3.2. Lyfjahvarfafraeði

Skipulag og tilhögun tilrauna verður að miðast við líffærafræðileg og lífeðlisfræðileg sérkenni (aldur, stofn, kyn) og sérkenni dýraræktarflokks og umhverfis markþýðisins. Ef við á skal taka tillit til áhrifa af völdum gerlaflóru í þörmum eða vömbum jörturdýra, garna- og lifrarhringrásar eða endurmeltningar (caecotrophy). Skammturinn, sem prófaður er, skal vera sá sem er fyrirhugaður til notkunar og e.t.v. margfeldi hans ef ástæða þykir til. Virka efninu (þ.m.t. merкта efnid) skal bætt í föðrið nema ástæða sé til að gera það ekki.

Eftirfarandi rannsókn er krafist:

- rannsókn á efnaskiptajafnvægi og hvarfafraeði í blóði/blóðvökva eftir að stakur skammtur hefur verið gefinn, í því skyni að meta hraða og umfang gleypni, dreifingar og útskilnaðar (þvag, saur, tálkn, gall, útöndunarloft, mjólk eða egg),
- sanngreining helstu (> 10%) umbrotsefna í úrgangsefnum, nema minniháttar (< 10%) umbrotsefni virðist skipta máli í eiturefnafræðilegu tilliti,
- dreifing á merktu efni í vefjum og afurðum eftir að stakur skammtur hefur verið gefinn dýrum sem þegar eru í stöðugu jafnvægisástandi sem náðst hefur fram með ómerkту aukefni.

Rannsóknirnar, sem um getur í liðum 4.1.3.1 og 4.1.3.2, skulu fela í sér samsætusporaðferð eða aðrar viðeigandi aðferðir.

4.1.3.3. Rannsókn á efnaleifunum

- sanngreining á þeim efnaleifum (móðurefnasambandi, umbrotsefnum, niðurbrotsefnum, bundnum efnaleifum⁽¹⁾) sem eru meira en 10% af heildarmagni efnaleifa (nema ef minniháttar umbrotsefni virðist skipta máli í eiturefnafræðilegu tilliti) í ætum vefjum og afurðum (mjólk og eggjum) við efnaskiptajafnvægi, t.d. eftir að margir skammtar af merкта efninu hafa verið gefnir; hlutfall leifamerkja af heildarmagni efnaleifa,
- hvarfafraeðileg rannsókn á efnaleifunum í vefjunum (þ.m.t. mjólk og egg ef við á) á eyðingartímabilinu eftir að stöðugt ástand hefur náðst og með því að styðjast við hæsta fyrirhugaða styrk, efnaskiptalýsingu, sanngreiningu á markvef⁽²⁾ og leifamerki,
- rannsókn á eyðingu leifamerkis úr markvefjum (þ.m.t. mjólk og eggjum ef við á) eftir útskilnað aukefnisins eftir að það hefur verið gefið nokkrum sinnum samkvæmt fyrirhuguðum notkunarskilyrðum og í nægilegu magni til að hafa náð stöðugu ástandi, í því skyni að fastsetja útskilnaðartíma á grundvelli fastsetts leyfilegs hámarks magns leifa,
- útskilnaðartíminn fyrir aukefnið skal ekki vera styttri en sá tími sem það tekur fyrir styrk leifamerkisins, sem ákvarðaður var í markvefnum, að falla niður fyrir gildið fyrir leyfilegt hámarks magn leifa (95% öryggismörk). Sem lágmarkskröfu skal miða við tímamark með ákveðnu millibili, sem eru valdir með hliðsjón af eyðingartímabili virka efnisins og umbrotsefnum þess, og a.m.k. fjögur dýr á hvern punkt eftir því um hvaða tegund er að ræða (stærð og erfðafræðilegur breytileiki)⁽³⁾.

⁽¹⁾ Bundnar efnaleifar samsvara þeim hluta efnaleifarinnar í vef sem ekki er aðgreinanleg með eðlisefnafræðilegum eða líffræðilegum leiðum. Þær eru leiddar af samgildum tengslum umbrotsefnis efnasambandsins við stórsameindir sem hafa skipulag frumu.

⁽²⁾ Markvefur er ætur vefur sem er valinn til að fylgjast með heildarmagni efnaleifa í markdýrinu.

⁽³⁾ Við ákvörðun á útskilnaðartíma er lagt til að lágmarksfjöldi heilbrigðra dýra, sem sýni eru tekin úr við hverja slátrun eða á hverjum tímamarki, sé eftirfarandi:

- mjólkandi kýr, átta, þ.m.t. dýr á öðru mjólkurskeiði eða seinni mjólkurskeiðum (fjórar kýr sem mjólka mikið snemma á mjólkurskeiðinu og fjórar kýr sem mjólka lítið seint á mjólkurskeiðinu),
- önnur stór dýr, fjögur á hvern sýnatökutíma,
- alifuglar, sex á hvern sýnatökutíma,
- varpfluglar, tíu egg á hverjum tímamarki,
- fiskar, tíu á hvern sýnatökutíma.

4.2. *Rannsóknir á tilraunadýrum*

Þessar rannsóknir skulu gerðar á virka efninu og nota skal alþjóðlega viðurkenndar og staðlaðar prófunaraðferðir eins og lýst er í viðmiðunarreglum varðandi aðferðafræðilegar upplýsingar frá Efnahags- og framfarastofnuninni (OECD) eða í tilskipun 67/548/EBE og samkvæmt meginreglum um góðar starfsvenjur við rannsóknir. Viðbótarannsóknir á ákveðnum umbrotsefnum, sem marktegundirnar mynda, geta verið nauðsynlegar ef þessi efni myndast ekki í verulegu magni í tilraunategundinni á rannsóknarstofunni. Einnig getur reynst nauðsynlegt að taka tillit til gagna er varða fólk þegar ákveðið er hvaða viðbótarannsóknir skuli fara fram.

4.2.1. Bráð eiturhrif

Rannsóknir á bráðum eiturhrifum við inntöku skulu fara fram á a.m.k. tveimur spendýrategundum. Ef við á getur marktegund komið í stað tilraunategundar. Ekki er nauðsynlegt að sanngreina nákvæmt LD50-gildi (miðgildisbanaskammt). Áætluð ákvörðun á minnsta, banvæna skammtinum er að öllu jöfnu fullnægjandi. Í því skyni að draga úr fjölda og þjáningum dýra í tilrauninni ætti hámarksskammtur ekki að fara yfir 2 000 mg/kg líkamsþyngdar og mælt er með annars konar aðferðum (markprófun, skammtaáferð, aðferð með flokkun bráðra eiturhrifa).

Áhættu starfsmanna skal meta í röð rannsókna þar sem varan er notuð (virkt efni ásamt burðarefni í því formi sem fyrirhugað er að setja það á almennan markað). Rannsóknir á ertingu á húð skulu fara fram og ef þær gefa jákvæðar niðurstöður skal meta ertingu í slímhúð (t.d. í auga). Ofnæmi sem efnið kann að valda — einnig skal meta hvort efnið kunni að valda húðnæmingu. Rannsóknir á bráðum eiturhrifum við innöndun skulu fara fram ef líklegt er að varan myndi ryk eða úða sem hægt er að anda að sér.

4.2.2. Rannsóknir á erfðaeiturhrifum ásamt stökkbreytandi áhrifum

Í því skyni að sanngreina virku efnin og, ef við á, umbrotsefni þeirra og niðurbrotsefni sem hafa stökkbreyti- og erfðaeiturhrifaefninleika skal gera að minnsta kosti þrjár mismunandi erfðaeiturhrifaþrófanir þar sem samsetning hefur verið valin sérstaklega. Prófunarlotan ætti að öllu jöfnu að fela í sér dreifkjörnunga- og heilkjarnaprófunarkerfi ásamt prófunarkerfum fyrir spendýr í glasi og í lífi. Ef við á skulu þrófanir fara fram með og án virkjun efnaskipta í spendýrafrumum.

Tilgreina skal ástæður fyrir vali á prófunum með tilliti til áreiðanleika þeirra við mat á áhrifum erfðaeiturs á mismunandi erfðafræðilegum lokastigum að því er varðar gen, litninga og genamengi. Það ræðst af niðurstöðum úr prófununum og með hliðsjón af eiturhrifalýsingu efnisins í heild sem og fyrirhugaðri notkun hvort tilgreina skal viðbótarþrófanir. Þrófanir skulu fara fram samkvæmt viðteknum og nýjustu fullgiltu aðferðum. Ef markvæfurinn er beinmergur er krafist sannanna á því að frumurnar hafi komist í snertingu við prófunarefnið ef niðurstaða prófunarinnar er neikvæð.

4.2.3. Rannsóknir á hálflangvinnum (90-daga) eiturhrifum við inngjöf um munn

Þrófanirnar skulu vara í a.m.k. 90 daga. Fyrir aukefni, sem ætluð eru til nota fyrir dýrategundir sem gefa af sér afurðir til mannelis, skulu þrófanirnar fara fram á tveimur dýrategundum, önnur þeirra skal ekki vera nagdýrategund en getur þó verið marktegundin. Fyrir aukefni, sem fyrirhugað er að nota fyrir dýr sem ekki eru ætluð til mannelis, eru rannsóknirnar á marktegundinni fullnægjandi. Virka efnið verður auk þess að gefa samanburðarhópi um munn í a.m.k. þremur skammtastærðum til að fá skammtasvör.

Hámarksskammturinn ætti að öllu jöfnu að færa sönnur á skaðleg áhrif. Minnsta skammtastærðin ætti ekki að kalla fram nein merki um eiturhrif.

4.2.4. Rannsóknir á langvinnum eiturhrifum við inngjöf um munn (ásamt rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum)

Rannsókn á langvinnum eiturhrifum, sem getur falið í sér rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum, verður að fara fram á a.m.k. einni nagdýrategund.

Ekki er nauðsynlegt að rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum fari fram ef virka efnið og umbrotsefni þess:

— gefa án undantekninga neikvæðar niðurstöður á viðeigandi sviði eiturhrifaþrófana,

— eru ekki skyld þekktum krabbameinsvöldum að byggingu, og

— valda engum áhrifum sem benda til mögulegrar (forstigs)æxlismyndunar í rannsóknum á langvinnum eiturhrifum.

4.2.5. Rannsóknir á eiturrhifum við æxlun og vansköpun

4.2.5.1. Rannsókn á eiturrhifum við æxlun hjá tveimur kynslóðum

— Rannsóknir á æxlun skulu fara fram og ná yfir a.m.k. tvær kynslóðir (F1, F2) og má tengja þær rannsóknnum á vansköpun. Efnið, sem verið er að prófa, skal gefa kven- og karldýrum á viðeigandi tíma áður en mökun á sér stað. Halda skal áfram að gefa efnið þar til F2-kynslóðin er vanin undan.

— Fylgjast skal vandlega með og gefa skýrslu um allt er varðar frjósemi, þungun, got, hegðun móður, ungvíði meðan það er á spena, vöxt og þroskun F1-afkvæmisins frá frjóvgun þar til það er fullþroskað og þroska F2-afkvæmisins þar til það er vanið undan.

4.2.5.2. Rannsókn á vansköpun

Rannsóknin á vansköpun tekur til eiturrhifa í fósturvísi og fóstri. Hún skal fara fram á a.m.k. tveimur tegundum.

4.2.6. Rannsóknir á efnaskiptum og losun

Rannsóknir skulu fara fram á uppsogi, dreifingu í líkamsvökvum og -vefjum og úthreinsunarleiðum. Gera skal rannsókn á efnaskiptum sem einnig tekur til efnaskiptajafnvægis og sanngreiningar á helstu umbrotsefnum í þvagi og saur í dýrum af báðum kynjum og sömu stofnum og notaðir voru í eiturefnarannsóknunum. Gefa skal stakan skammt af merktu sameindinni (sjá lið 4.1.3) við stöðugt jafnvægisástand sem næst með því að nota skammt af ómerktu efnasambandinu sem er svipaður og mesta fyrirhugaða magn sem fyrirhugað er að gefa markdýrinu.

4.2.7. Líffræðilegur aðgengileiki efnaleifa

Við mat á áhættu fyrir neytendur, sem tengist ákveðnum efnaleifum sem er að finna í dýraafurðum, þ.e. bundnum efnaleifum, má taka tillit til viðbótaröryggisþáttar, sem byggist á ákvörðun á líffræðilegum aðgengileika þeirra, með því að nota viðeigandi tilraunadýr og viðurkenndar aðferðir.

4.2.8. Aðrar sérstakar eiturefna- og lyfjafræðilegar rannsóknir

Frekari rannsóknir, sem veita viðbótarupplýsingar sem eru gagnlegar við mat á öryggi virka efnisins og efnaleifum þess, skulu fara fram ef einhver ástæða er til að ætla að ekki sé allt með felldu.

4.2.9. Ákvörðun á mesta magni sem hefur engin merkjanleg áhrif (NOEL)

Taka skal tillit til allra framangreindra niðurstaðna og einnig allra viðeigandi gagna, sem gefin hafa verið út (þ.m.t. viðeigandi upplýsinga um áhrif virka efnisins á menn), og upplýsinga, eftir því sem við á, um náskylda efnafræðilega byggingu við sanngreiningu á mesta magni sem hefur engin merkjanleg áhrif, gefið upp í mg/kg líkamsþyngdar á dag. Velja skal lægsta gildi fyrir mesta magn sem hefur engin merkjanleg áhrif.

Gildið fyrir mesta magn, sem hefur engin merkjanleg áhrif, sem nota skal til að reikna út viðtekinn dagskammt, skal valið á grundvelli eiturefnafræðilegra og lyfjafræðilegra áhrifa eftir því sem við á. Fyrir sum aukefni, t.d. sýkladrepandi aukefni, getur verið betra að ákvarða viðtekinn dagskammt á grundvelli áhrifa á þarmaflóru manna. Þar sem alþjóðlega viðurkenndar og fullgildar aðferðir við að lýsa þarmaflóru eru ekki fyrir hendi gæti átt betur við að lýsa áhrifum á sérstaklega valda og næma bakteríustofna í þörmum manna.

4.3. Öryggismat að því er varðar neytendur

4.3.1. Tillaga að viðteknum dagskammti aukefnisins

Gera skal tillögu að viðteknum dagskammti þar sem við á.

Viðtekinn dagskammtur (gefinn upp sem mg af aukefni eða efni, skyldu aukefninu, á einstakling á dag) fæst með því að deila í mesta magn, sem hefur engin merkjanleg áhrif, gefið upp í mg/kg líkamsþyngdar, með viðeigandi öryggisstuðli og margfalda með meðallíkamsþyngd manna sem er 60 kg. Þetta mesta magn, sem hefur engin merkjanleg áhrif, gefið upp í mg/kg líkamsþyngdar á dag, má velja með því að nota eiturefnafræðilegar eða lyfjafræðilegar niðurstöður. Í sumum tilvikum getur viðtekinn dagskammtur, sem grundvallast á örverufræðilegum eiginleikum aukefnisins, átt betur við. Valið byggist á því hvaða eiginleikar eiga best við með tilliti til þeirrar heilsufarshættu sem neytandanum stafar af efninu.

Öryggisstuðulinn, sem er notaður til að ákvarða viðtekinn dagskammt fyrir ákveðið aukefni, skal velja með eftirfarandi í huga:

- eðli líffræðilegra áhrifa sem notuð eru til að sanngreina mesta magn sem hefur engin merkjanleg áhrif,
- mikilvægi þessara áhrifa á menn og hvort áhrifin gangi til baka,
- umfang og gæði gagna sem notuð eru til að sanngreina mesta magn sem hefur engin merkjanleg áhrif,
- hvers kyns þekkingu á áhrifum innihaldsefna efnaleifarinnar.

Venjan er að nota öryggisstuðul, sem nemur a.m.k. 100, við að reikna út viðtekna dagskammtinn (þ.e. stuðulinn 10 fyrir möguleg frávik milli tegunda og stuðulinn 10 til viðbótar til að gera ráð fyrir mögulegum mun á svörum milli manna). Þegar til eru gögn um virka efnið, að því er varðar menn, getur lægri öryggisstuðull verið fullnægjandi.

4.3.2. Tillaga að leyfilegu hámarksmagni leifa aukefnisins

Við útreikning á leyfilegu hámarksmagni leifa er gert ráð fyrir því að váhrif, sem menn verða fyrir, séu einungis af völdum neyslu æts vefjar, mjólkur- og eggjaafurða. Ef sú er ekki raunin verður að gera ráð fyrir því að váhrifin séu af öðrum orsökum.

Allmörg þessara efna hafa verið notuð sem aukefni í fóðri og til annarra nota. Í slíkum tilvikum er gert ráð fyrir því að reiknað leyfilegt hámarksmagn leifa sé hið sama. Einnig geta komið upp tilvik, þar sem sterk vísindaleg rök hafa verið fyrir því að reikna út mismunandi leyfilegt hámarksmagn leifa fyrir hverja notkun þegar leiðin, magnið, skömmtunartíðnin og lengd skömmtunartímabilsins eru nægilega frábrugðin því sem hæfilegt er að nota sem aukefni í fóðri, um að sannanir bendi til þess að hvarfafræði og/eða efnaskipti geti leitt til mismunandi efnaleifamynstra. Við þessar aðstæður er gert ráð fyrir því að nota þröngstu mörk fyrir leyfilegt hámarksmagn leifa.

Til að fastsetja leyfilegt hámarksmagn leifa verður að skilgreina efnafræðilegt eðli efnisins sem skylt er aukefninu og nota á til að tilgreina magn leifa í vefjum. Þetta efni er nefnt leifamerki. Ekki er nauðsynlegt að þessi þáttur efnaleifarinnar sé eiturefnafræðilega mikilvæg efnaleif heldur skal hann valinn sem hentug vísindaleg um marktækt heildarmagn efnaleifar. Hlutfall leifamerkisins/heildarmagns efnaleifa, að því er varðar viðtekna dagskammtinn (t.d. hlutfall leifamerkisins/heildarmagns geislavirkra efnaleifa, leifamerkisins/allra líffræðilega virkra efnaleifa), skal fastsetja á öllum tímupunktum meðan á rannsókn á eyðingu stendur. Einkum skal þetta hlutfall vera þekkt fyrir þann tímupunkt sem valinn er til að ákvarða leyfilegt hámarksmagn leifa. Einnig verður að vera fyrir hendi hentug greiningaraðferð fyrir þetta leifamerki til að tryggja að ekki sé farið yfir leyfilegt hámarksmagn leifa.

Við ákvörðun á leyfilegu hámarks magni leifa (gefið upp sem g/kg af leifamerki á kg af ætum, blautum vef eða afurð) á grundvelli viðtekens dagskammts skal notast við eftirfarandi gildi fyrir daglega matvælaneyslu manna:

	Spendýr	Fuglar	Fiskur
Vöðvi	300 g	300 g	300 g (*)
Lifur	100 g	100 g	
Nýru	50 g	10 g	
Fita	50 g (**)	90 g (***)	
+ Mjólki	1 500 g		
+ Egg		100 g	

(*) Vöðvar og húð í náttúrulegum hlutföllum.

(**) Svin: 50 g af fitu og húð í náttúrulegum hlutföllum.

(***) Fita og húð í náttúrulegum hlutföllum.

Einstök gildi fyrir leyfilegt hámarks magn leifa ættu að endurspeglar hvarfafræði eyðingar efnaleifanna úr þeim vefjum í dýrategundunum sem fyrirhugað er að nota. Kraftur er greiningaraðferðar sem er með magngreiningarmörk sem eru lægri en leyfilegt hámarks magn leifa (sjá lið 2.5.3 í II. þætti).

Ef leifar efnis geta orðið eftir í vefjum og afurðum skal leggja til að leyfilegt hámarks magn leifa sé ákvarðað þannig að heildarmagn leifa, sem neytt er á dag og er eiturefnafræðilega (eða örverufræðilega) marktækt⁽¹⁾, sé minna en viðtekinn dagskammtur (sjá töflu hér að framan).

Einungis skal fastsetja leyfilegt hámarks magn leifa eftir að aðrar mögulegar orsakir váhrifa, sem neytendur verða fyrir af völdum efnisþátta efnaleifarinnar, hafa verið skoðaðar og tekið hefur verið tillit til þeirra.

Að því er ákveðin aukefni varðar gætu efnaleifar verið minni en leyfilegt hámarks magn leifa í mjólki, eggjum eða kjöti en gætu engu að síður haft áhrif á gæði matvæla, einkum í matvinnslu, t.d. notkun mjólkur við ostagerð. Að því er slík aukefni varðar kann að vera rétt að fastsetja „leyfilegt hámarks magn efnaleifa í matvælavinnslu“ auk þess að fastsetja gildi fyrir leyfilegt hámarks magn leifa.

Við vissar kringumstæður er ekki krafist leyfilegs hámarks magns leifa, svo sem þegar:

- ekki er um að ræða líffræðilegan aðgengileika efnaleifanna og engin skaðleg áhrif á þarma manna, þ.m.t. þarmaflóran,
- þær brotna fullkomlega niður í næringarefni eða skaðlaus efni í marktegundunum,
- viðtekinn dagskammtur er „ekki tilgreindur“ vegna lítilla eiturhrifa í prófunum á dýrum,
- notkun er eingöngu bundin við fôður fyrir gæludýr,
- efni er einnig samþykkt sem aukefni í matvælum⁽²⁾ en þá er að öllu jöfnu ekki krafist leyfilegs hámarks magns leifa ef leifamerkið er fyrst og fremst móðurefnið og það er einungis óverulegt brot af viðteknum dagskammti aukefnisins í matvælum.

4.3.3. Tillaga um útskilnaðartíma aukefnisins

Útskilnaðartíminn verður fastsettur á grundvelli leyfilegs hámarks magns leifa. Útskilnaðartíminn er sá tími sem það tekur magn leifa að fara niður fyrir leyfilegt hámarks magn leifa (95% öryggismörk) eftir að hætt hefur verið að gefa inn fyrirhugaða samsetningu aukefnisins.

⁽¹⁾ Tillaga að útreikningi: (500 g kjöt (samanstendur af 300 g vöðvum, 100 g lifur, 50 g nýru og 50 g fitu) eða 500 g alifuglar (samanstendur af 300 g vöðvum, 100 g lifur, 10 g nýru og 90 g fitu) eða 300 g fiskur) + 1 500 g mjólk + 100 g egg.

⁽²⁾ Í samræmi við tilskipun ráðsins 89/107/EBE frá 21. desember 1988 um samræmingu laga aðildarríkjanna varðandi notkun leyfilegra aukefna í matvælum (Stjóð. EB L 40, 11.2.1989, bls. 27).

Til að fastsetja útskilnaðartímann er heimilt að tilgreina tiltekinn ætan vef sem kemur í stað annarra vefja og er oft kallaður markvefur.

4.4. *Mat á öryggi starfsmanna*

Starfsmenn geta einkum orðið fyrir váhrifum við innöndun eða af staðbundnum áhrifum við framleiðslu eða meðhöndlun eða notkun aukefnisins, t.d. kunna starfsmenn í landbúnaði að verða fyrir váhrifum þegar þeir meðhöndla eða blanda aukefnið. Leggja skal fram frekari upplýsingar um það hvernig efnið er meðhöndlað. Mat á áhættu fyrir starfsmenn skal fylgja með.

Reynsla innan framleiðslustöðvarinnar veitir oft mikilvægar upplýsingar við mat á þeirri áhættu fyrir starfsmenn að verða fyrir váhrifum frá sjálfu aukefninu, bæði við innöndun og snertingu. Sérstaklega skal huga að aukefnum/fóðri, meðhöndluðu með aukefnum og/eða úrgangsefnum dýra, sem eru eða geta orðið að þurru dufti og aukefni í fóðri sem hugsanlega valda ofnæmi.

4.4.1. Eiturefnafræðilegt áhættumat að því er varðar öryggi starfsmanna

4.4.1.1. Áhrif á öndunarfæri

Færa skal sönnur á að magn ryks, sem berst í lofti, stofni ekki heilsu starfsmanna í hættu. Ef nauðsyn krefur skulu þessar sannanir fela í sér: innöndunarprófanir á tilraunadýrum, faraldsfræðileg gögn sem birt hafa verið og/eða eigin gögn umsækjanda varðandi vinnslustöðina og/eða prófanir á ertingu og næmingu í öndunarfærum.

4.4.1.2. Áhrif á augu og húð

Ef fyrir liggja beinar sannanir um að ekki sé um að ræða ertingu og/eða næmingu við þekktar aðstæður manna skal leggja þær fram. Við þetta skal bæta niðurstöðum úr fullgildum prófunum á ertingu í húð og augum dýra og hvort efnið valdi næmingu og er viðeigandi aukefni notað í þessum prófunum.

4.4.1.3. Allsherjareiturhrif

Gögnin um eiturhrif, sem er aflað til að uppfylla öryggiskröfur (þ.m.t. prófanir á eiturhrifum við endurtekna skammta, prófanir á stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrifum og prófanir á æxlun) skal nota til að meta aðra þætti er varða öryggi starfsmanna. Þegar það er gert skal hafa í huga að snerting við húð og/eða innöndun aukefnisins eru líklegustu leiðir til að verða fyrir váhrifum.

4.4.2. Mat á váhrifum

Leggja skal fram upplýsingar um hvers konar notkun á aukefninu er líkleg til að valda váhrifum varðandi allar leiðir — innöndun, í gegnum húð og við inntöku. Þessar upplýsingar skulu fela í sér magnbundið mat, þar sem það liggur fyrir, eins og t.d. á dæmigerðum styrk í lofti, snertingu við húð eða inntöku. Ef magnbundnar upplýsingar liggja ekki fyrir skal gefa upp nægar upplýsingar til að kleift sé að framkvæma fullnægjandi mat á váhrifum.

4.4.3. Ráðstafanir til að takmarka váhrif

Með því að nota upplýsingarnar úr eiturefnafræðilega matinu og matinu á váhrifum skal komast að niðurstöðu um heilsufarslega hættu fyrir notendur (hættu fyrir öll kerfi líkamans, eiturhrif, ertingu eða næmi) þegar ráðstafanirnar, sem eru notaðar til að takmarka váhrif, eru skynsamlegar miðað við þessar aðstæður. Ef áhættan er óásættanleg skal gera varúðarráðstafanir til að takmarka eða útiloka váhrif. Endurbliðndun vörunnar eða breyting á framleiðsluaðferðunum, notkun og/eða förgun aukefnisins eru æskilegar aðferðir. Einungis skal líta á notkun á hlífðarbúnaði sem síðasta úrræði til marknaðar gegn hvers kyns áhættu af völdum efnaleifa þegar ráðstafanir til að takmarka váhrif hafa verið gerðar.

4.5. *Mat á umhverfishættu*

Mikilvægt er að tekið sé tillit til umhverfisáhrifa aukefna í föðri þar sem aukefni í föðri eru að jafnaði gefin yfir langt tímabil (jafnvel ævilangt), um getur verið að ræða stóra hópa dýra og upptaka margra aukefna er léleg þannig að þau skiljast út með úrgangsefnum í því sem næst óbreyttu ástandi. Engu að síður er í allmörgum tilvikum takmörkuð nauðsyn á mati á umhverfisáhrifum. Ekki er við hæfi að setja strangar reglur í þessum almennu viðmiðunarreglum. Til að auðvelda ákvörðun á umhverfisáhrifum aukefna í föðri skal notast við áfangaskipta aðferð (sjá ákvörðunartré) þar sem hægt er með skýrum hætti að sanngreina í fyrsta áfanga aukefni sem ekki þarf að prófa frekar. Fyrir önnur aukefni er annar áfangi prófana (II. áfangi A) nauðsynlegur til að veita frekari upplýsingar og á grundvelli þeirra geta frekari rannsóknir (II. áfangi B) talist nauðsynlegar. Rannsóknir, þegar þær eiga við, skulu fara fram samkvæmt tilskipun ráðsins 67/548/EBE.

4.5.1. Mat í I. áfanga

Tilgangur mats í I. áfanga er að ákvarða hvort líklegt sé að umhverfisáhrif aukefnis eða umbrotsefna þess séu veruleg eða ekki og er byggt að mestu leyti á gögnum sem þegar hefur verið aflað í öðrum tilgangi.

Hægt er að gera undanþágu á mati í II. áfanga samkvæmt annarri af tveimur viðmiðunum:

a) Efnafraðilegt eðli og líffraðileg áhrif aukefnisins og notkun þess benda til þess að áhrif séu óveruleg: þ.e. ef aukefnið og/eða helsta eða helstu (yfir 20% heildarmagns efnaleifa í úrgangsefni) umbrotsefni:

— lífeðlisfræðileg/náttúrleg efni (t.d. vítamín eða steinefni) sem breyta ekki styrknum í umhverfinu, nema augljós ástæða sé til að ætla það (t.d. kopar),

— aukefni sem ætluð eru gæludýrum.

b) Mesti hugsanlegi styrkur aukefnisins í umhverfinu er minni en svo að hann sé áhyggjuefni.

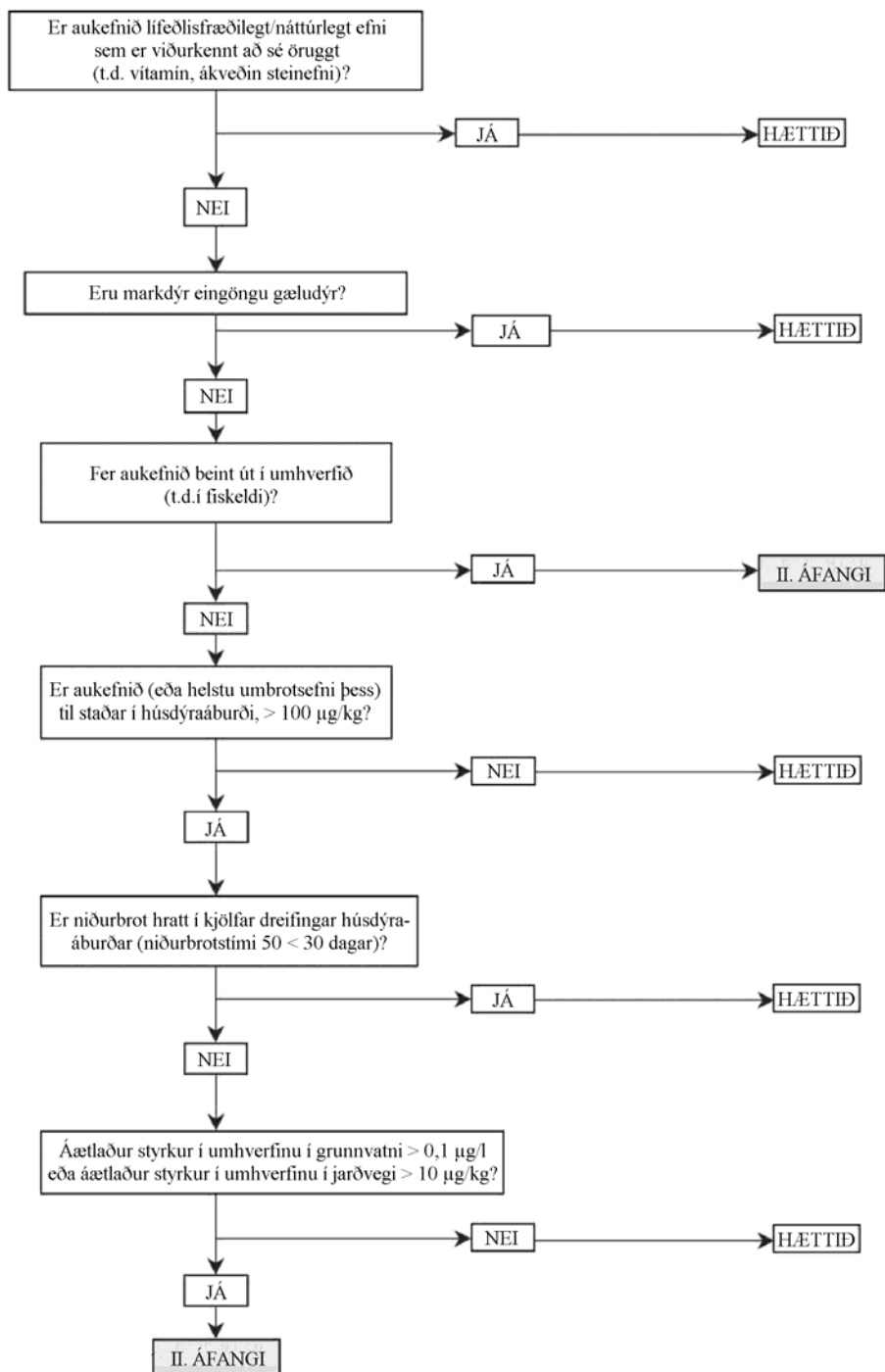
Líklegt er að mesti, hugsanlegi styrkur aukefnisins í jarðvegi komi fram þegar dreift er á land húsdýraáburði sem fellur til á þeim tíma þegar helstu innihaldsefni efnaleifarinnar (aukefnisins og/eða umbrotsefna þess) skiljast út í mestum mæli. Meta skal áætlaðan styrk í umhverfinu fyrir öll helstu innihaldsefni efnaleifa í húsdýraáburði og fyrir alla viðeigandi umhverfisþætti. Ekki er nauðsynlegt að frekara mat fari fram að því er landþáttinn varðar ef áætlaður styrkur í umhverfinu fer ekki yfir 100 µg/kg fyrir helstu innihaldsefni efnaleifarinnar í húsdýraáburði eða ef helstu innihaldsefni efnaleifarinnar í húsdýraáburði brotna auðveldlega niður (niðurbrotstími DT 50 < 30 dagar (ef þessi gögn liggja fyrir) í náttúrlega efnisþætti eða niður í styrk sem er minni en 100 µg/kg eða ef áætlaður styrkur í umhverfinu í jarðvegi (5 cm dýpt) er minni en 10 µg/kg.

Mesti hugsanlegi umhverfisstyrkur í vatni getur annaðhvort komið fram við það að föður, sem hellist niður, eða úrgangsefni, sem inniheldur aukefnið og umbrotsefni þess, berast í vatn eða efnið skolast út í grunnvatn með úrgangi eða jarðvegi. Ef áætlaður styrkur í umhverfinu, að því er varðar mengun vatns eða grunnvatns, er með óyggjandi hætti metinn minni en 0,1 µg í hverjum lítra er ekki nauðsynlegt að mat á umhverfisáhrifum aukefnisins á vatnaþáttinn í II. áfanga A fari fram.

Ef umsækjandi getur ekki sýnt fram á að fyrirhugað aukefni falli undir einhvern þessara undanþáguflokka eða ef aukefnið er losað beint út í umhverfið (t.d. í eldi og ræktun í sjó og vatni) er að öllu jöfnu krafist þess að mat í II. áfanga fari fram.

UMHVERFISHÆTTA AF VÖLDUM AUKEFNA Í FÓÐRI

Ákvarðanatré I. áfangi



4.5.2. Mat í II. áfanga

Mat í II. áfanga er í tveimur hlutum: II. áfangi A og II. áfangi B.

Meta skal hugsanlega uppsöfnun aukefnisins og/eða helstu umbrotsefna þess í lifverum og áhrif hennar á áætluð öryggismörk. Uppsöfnun í lifverum er ekki talin veruleg ef t.d. K_{ow} (deilistuðullinn) er < 3 . Viðeigandi rannsóknir í II. áfanga B eru yfirleitt nauðsynlegar ef ekki er hægt að sýna fram á slík öryggismörk.

4.5.2.1. II. áfangi A

Tilgangurinn með mati í II. áfanga A er að sanngreina áhættuna fyrir umhverfið með því að:

- gera útreikninginn á áætluðum styrk í umhverfinu nákvæmari,
- ákvarða tengsl milli váhrifa, magns aukefnis og/eða helstu umbrotsefna og skaðleg skammtímaáhrif á viðkomandi staðgöngudýr eða -plöntutegund að því er varðar umhverfisþáttinn eða -þættina sem um er að ræða,
- nota þessar niðurstöður til að ákvarða gildi fyrir styrk sem áætlað er að hafi engin áhrif.

Mælt er með eftirfarandi runubundinni aðferð við að ákvarða áhættuna:

a) Reikna skal út nákvæmari áætlaðan styrk í umhverfinu fyrir hvern umhverfisþátt sem um er að ræða ef það hefur ekki þegar verið gert í I. áfanga. Þegar áætlaður styrkur í umhverfinu er ákvarðaður skal taka tillit til:

- styrks aukefnisins og/eða helstu umbrotsefna þess í húsdýraáburði eftir að fyrirhugaður skammtur af aukefninu hefur verið gefinn dýrum. Þessir útreikningar ættu að taka tillit til magns úrgangsefna og skömmtunartíðni,
- mögulegar þynningar á efnunum í úrgangi, sem tengjast aukefninu, af völdum viðtekinna aðferða við vinnslu húsdýraáburðar og geymslu hans áður en hann er notaður á jarðveg,
- aðsogs/afsogs aukefnisins og umbrotsefna þess í jarðveg, þrávirkni efnaleifa í jarðvegi (DT_{50} og DT_{90}), botnfall ef um eldi og ræktun í sjó og vatni er að ræða,
- annarra þátta svo sem ljósrofs, vatnsrofs, uppgufunar, niðurbrots í jarðvegi eða setlaga í vatni, þynningar vegna plægingar o.s.frv.

Við mat á áhættu í II. áfanga A skal nota hæsta gildið fyrir áætlaðan styrk í umhverfinu, sem fæst með þessum útreikningum, fyrir hvern umhverfisþátt sem um er að ræða.

Ef búist er við mikilli þrávirkni í jarðvegi ($DT_{90} > 1$ ár), með styrk sem er meiri en 10g/kg í jarðvegi við stöðugt ástand, getur reynst þörf á mati samkvæmt II. áfanga B.

b) Þessu næst skal ákvarða magnið, sem veldur alvarlegum skaðlegum skammtímaáhrifum, fyrir mismunandi fæðuþrep í umhverfisþáttunum sem um er að ræða (jarðvegi, vatni). Þessar prófanir skulu fara fram samkvæmt viðmiðunarreglum Efnahags- og framfarastofnunarinnar ⁽¹⁾ eða svipuðum, viðurkenndum viðmiðunarreglum. Viðeigandi prófanir á jarðvegi fela í sér: eiturhrif á ánamaðka (50% banvænn styrkur, LC_{50} -gildi), plöntueiturhrif (50% raunstyrkur, EC_{50} -gildi) í plöntum, áhrif á örverur í jarðvegi (t.d. EC_{50} -gildi fyrir áhrif á myndun metans og bindingu köfnunarefnis). Fyrir lífríki í vatni: 96 klukkustunda LC_{50} rannsókn á fiski; 48 klukkustunda EC_{50} rannsókn á halafloím (*daphnia magna*); LC_{50} rannsókn á þörungum og eiturhrifarannsókn á lifverum í setlögum.

c) Reikna skal út gildi fyrir styrk, sem áætlað er að hafi engin áhrif, fyrir hvern þátt sem um er að ræða. Það er venjulega ákvarðað með því að taka lágsta gildið, sem fundist hefur (þ.e. lágstu niðurstöður í viðkvæmstu tegundinni), fyrir skaðleg áhrif í framangreindri eiturhrifaþrófun og deila í þá tölu með öryggisstuðli sem er a.m.k. 100 eftir því hvaða vísir og hversu margar tilraunadýrategundir eru notaðar.

d) Bera skal saman gildin fyrir reiknaðan, áætlaðan styrk í umhverfinu og reiknaðan, áætlaðan styrk sem hefur engin áhrif. Ásættanlegt hlutfall milli gildanna fyrir áætlaðan styrk í umhverfinu og styrk, sem áætlað er að hafi engin áhrif, fer eftir eðli prófunarniðurstöðunnar sem notuð er til að ákvarða styrk sem áætlað er að hafi engin áhrif. Að öllu jöfnu er það á bilinu 1 til 0,1. Ef greind eru hlutföll sem eru verulega lægri en þessi er ólíklegt að frekari visteiturefnafræðilegar prófanir séu nauðsynlegar nema búist sé við uppsöfnun í lifverum. Hærrí hlutföll útheimta hins vegar einhverjar prófanir samkvæmt II. áfanga B.

⁽¹⁾ Viðmiðunarreglur Efnahags- og framfarastofnunarinnar um prófun iðefna.

4.5.2.2. II. áfangi B (nákvæmari eiturefnarannsóknir)

Að því er varðar þau aukefni sem enn ríkir vafi um varðandi umhverfisáhrif eftir mat í II. áfanga A er nákvæmari rannsókn krafist á áhrifum á tegundir lífvera í þeim umhverfisþáttum ef rannsóknir, sem eru gerðar í II. áfanga A, benda til að hugsanlega sé ástæða til að ætla að ekki sé allt með felldu. Við þessar aðstæður er nauðsynlegt að gera frekari prófanir til að ákvarða langvinn og sértæk áhrif á viðeigandi dýra-, plöntu- og örverutegundir. Hugsanlegt er að í mati í II. áfanga A hafi gildið fyrir áætlaðan styrk í umhverfinu verið ofmetið. Til að sýna fram á að svo sé kann að reynast nauðsynlegt að gera mælingar á styrk í umhverfinu og á þrávirkni aukefnisins og/eða helstu umbrotsefna þess við notkun við raunverulegar aðstæður.

Allmargar lýsingar á fleiri viðeigandi visteiturhrifaprófunum hafa verið birtar, t.d. í viðmiðunarreglum Efnahags- og framfarastofnunarinnar. Nauðsynlegt getur reynst að fjalla um þrjár tegundir í umhverfinu, dýr, plöntur og örverur. Vanda ber mjög valið á slíkum prófunum til að tryggja að þær eigi við um þær aðstæður sem ríkja þegar aukefnið og/eða umbrotsefni þess eru losuð eða þeim dreift út í umhverfið.

Matið á áhrifum á landi getur tekið til eftirfarandi:

- rannsókn á næstum banvænum áhrifum á ánamaðka, frekari rannsóknir á áhrifum á örflóru í jarðvegi, plöntueiturhrifaprófanir á ýmsum plöntutegundum sem eru efnahagslega mikilvægar og rannsóknir á hryggleysingjum í graslendi, þ.m.t. skordýr og villtir fuglar,
- ath.: ekki er víst að sérstakt mat á eiturhrifum í spendýrum sé nauðsynlegt þar sem líklegt er að tekið verði á þeim þætti í eiturhrifaprófunum sem gerðar eru á spendýrum til að ákvarða viðtekinn dagskammt.

Mat á áhrifum á vatnaþáttinn getur falið í sér:

- prófun á langvinnu eiturhrifum á viðkvæmstu vatnalífverurnar sem sanngreindar eru í mati í II. áfanga A, t.d.: prófun á fiski á fyrsta þroskastigi, æxlunarprófun á halaflóum, 72 klukkustunda prófanir á þörungum og rannsókn á uppsöfnun í lífverum,
- að tilgreina skuli virkar, árangursríkar ráðstafanir til úrbóta til að takmarka umhverfisáhrif ef ekki er hægt að fastsetja fullnægjandi öryggisbil milli gildanna fyrir áætlaðan styrk í umhverfinu og áætlaðan styrk sem hefur engin áhrif.

5. **V. þáttur: Framsetning á gæðalýsingu efnis**5.1. *Auðkenni aukefnisins*

5.1.1. Fyrirhugað (fyrirhugað) vöruheiti

5.1.2. Tegund aukefnis með tilliti til meginvirkni þess. Tilgreina skal hvers kyns aðra notkun virka efnisins.

5.1.3. Efnisleg og töluleg samsetning (virkt efni, aðrir efnisþættir, óhreinindi, frávik frá einni framleiðslulotu til annarrar). Ef virka efnið er blanda virkra efnisþátta sem allir eru skilgreinanlegir skal helstu efnisþáttum lýst sérstaklega og hlutföll blöndunnar gefin.

5.1.4. Eðlisástand, dreifing kornastærðar, kornalögun, eðlismassi og búlkamassi. Að því er vökva varðar: seigja og yfirborðsspenna.

5.1.5. Framleiðsluferli, þ.m.t. allar sérhæfðar vinnsluáðferðir.

5.2. *Forskriftir varðandi virka efnið*

5.2.1. Almenn heiti, efnaheiti samkvæmt IUPAC-nafnakerfinu, önnur almenn, alþjóðleg heiti og skammstafanir. CAS-númer.

5.2.2. Byggingarformúla, sameindaformúla og mólmassi. Ef virka efnið er gerjunarafurð skal tilgreina efnislega og tölulega samsetningu helstu efnisþátta og örverufræðilegan uppruna (heiti og söfnunarstaður þar sem stofninn er í vörslu).

- 5.2.3. Hreinleiki
- Efnisleg og töluleg samsetning virka efnisins og óhreininda sem fylgja og eiturefna sem eru til staðar, staðfesting á því að engar framleiðslulífverur séu til staðar.
- 5.2.4. Eiginleikar sem skipta máli
- Efniseiginleikar efnafræðilega skilgreindu efnanna: klofnunarstuðull, pKa, rafstöðueiginleikar, bræðslumark, suðumark, eðlismassi, gufuþrýstingur, leysni í vatni og lífrænum leysum, K_{ow} og K_{oc} , massa- og gleypnilitróf, NMR-gögn, hugsanleg myndbrigði og hvers kyns aðrir efniseiginleikar.
- 5.3. *Eðlisefnafræðilegir, tæknilegir og líffræðilegir eiginleikar aukefnisins*
- 5.3.1. Stöðugleiki aukefnisins gagnvart umhverfisaðstæðum, svo sem ljósi, hita, sýrustigi, raka og súrefni. Tillaga að geymsluþoli.
- 5.3.2. Stöðugleiki við framleiðslu forblandna og fódurs, einkum stöðugleiki gagnvart vinnsluáðstæðum sem gert er ráð fyrir (hiti, raki, þrýstingur/tilfærsla og tími). Hugsanleg niðurbrotsefni.
- 5.3.3. Stöðugleiki við geymslu forblandna og unnins fódurs við skilgreindar aðstæður. Tillaga að geymsluþoli.
- 5.3.4. Aðrir viðeigandi eðlisefnafræðilegir, tæknilegir eða líffræðilegir eiginleikar, svo sem dreifing við hagstæðar aðstæður í því skyni að ná fram og halda einsleitum blöndum í forblöndum og fódri og rykvarnar- og afrafmögnunareiginleikar.
- 5.4. *Eftirlitsaðferðir*
- 5.4.1. Lýsingar á aðferðunum sem notaðar eru við ákvörðun á viðmiðunum sem tilgreindar eru í liðum 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 og 2.3.4.
- 5.4.2. Lýsing á efnislegum og tölulegum greiningaraðferðum við að ákvarða leifamerki virka efnisins í markvefjum og dýraafurðum.
- 5.4.3. Ef framangreindar aðferðir hafa verið birtar getur verið nægilegt að vísa í viðkomandi rit og tilgreina samsvarandi endurprentanir.
- 5.4.4. Upplýsingar varðandi kjörgeymsluskilyrði að því er varðar viðmiðunarstaðlana.
- 5.5. *Líffræðilegir eiginleikar aukefnisins*
- 5.5.1. Upplýsingar um sjúkdómsvarnaráhrif að því er varðar hníslalyf og önnur lyf (sjúkdómstíðni, dánartíðni, fjöldi eggblaðra og umfang vefjaskemmda).
- 5.5.2. Upplýsingar um áhrif á inntöku fódurs, líkamsþyngd, föðurgildi, vörugæði og afrakstur og hvers kyns aðrar færðbreytur sem koma dýrinu, umhverfinu, framleiðandanum eða neytandanum til góða fyrir aukefni til dýraræktar, önnur en tilgreind eru í lið 5.5.1.
- 5.5.3. Tæknileg aukefni, tæknileg áhrif sem skipta máli.
- 5.5.4. Hvers kyns skaðleg áhrif, frábendingar eða viðvaranir (markdýr, neytandi, umhverfi), þ.m.t. líffræðilegar víxlverkanir ásamt einstökum atriðum er lúta að rökstuðningi þess efnis. Tilgreina skal viðtekn dagskammta eða leyfilegt hámarks magn leifa sem fastsett hafa verið fyrir aðra notkun virka efnisins.
- 5.6. *Nákvæmar upplýsingar um magn og eiginleika efnaleifa í markvefjum, ef einhverjar eru, sem finnast í dýraafurðum eftir fyrirhugaða notkun aukefnisins*
- 5.7. *Tilgreina skal viðtekinn dagskammt, leyfilegt hámarks magn leifa, sem fastsett hefur verið, og útskilnaðartímann ef við á*

-
- 5.8. *Önnur einkenni sem henta til að sanngreina aukefnið*
 - 5.9. *Notkunarskilyrði*
 - 5.10. *Dagsetning*
 - 6. **VI. þáttur: Uppsetning auðkennisblaðsins**
 - 1. *Auðkenni aukefnisins*
 - 1.1. Tegund aukefnis
 - 1.2. Eðlisástand
 - 1.3. Efnisleg og töluleg samsetning
 - 1.4. Greiningaraðferð fyrir aukefnið og efnaleifarnar
 - 1.5. EB-skráningarnúmer (EB-númer)
 - 1.6. Umbúðir
 - 2. *Forskriftir varðandi virka efnið*
 - 2.1. Almenn heiti, efnaheiti, CAS-númer
 - Almenn heiti
 - Efnaheiti (IUPAC)
 - CAS-númer
 - 2.2. Hlutfallsformúla
 - 3. *Eðlisefnafræðilegir, tæknilegir og líffræðilegir eiginleikar aukefnisins*
 - 3.1. Stöðugleiki aukefnisins
 - 3.2. Stöðugleiki við framleiðslu forblandna og fódurs
 - 3.3. Stöðugleiki við geymslu forblandna og fódurs
 - 3.4. Aðrir eiginleikar
 - 4. *Notkunarskilyrði*
 - 4.1. Tegund eða flokkur dýra, hámarksaldur ef hann er tilgreindur
 - 4.2. Lágmarks- og hámarksinnihald í fódri
 - 4.3. Frábendingar, víxlverkanir
 - 4.4. Viðvaranir
 - 5. *Aðili sem ber ábyrgð á að setja í dreifingu*
 - 5.1. Heiti

- 5.2. Heimilisfang
- 5.3. Skráningarnúmer
- 6. *Framleiðandi*
- 6.1. Heiti
- 6.2. Heimilisfang
- 6.3. Viðurkenningarnúmer og skráningarnúmer sem starfsstöðinni eða milliliðnum er úthlutað.
- 7. *Dagsetning*

7. **VII. þáttur: Endurnýjun á leyfi fyrir aukefni sem tengt er þeim aðila sem er ábyrgur fyrir að setja þau í dreifingu**

1. *Almennt*

Útbúa skal uppfærð málsskjöl og gæðalýsingu efnis samkvæmt nýjustu viðmiðunarreglum og leggja fram skrá yfir hvers konar breytingar frá því að leyfi var veitt til dreifingar eða frá síðustu endurnýjun.

Staðfesta skal að gæðalýsingu efnis og öryggisskránni hafi verið breytt þannig að þær feli í sér allar nýjar upplýsingar varðandi efnið eða þær sem nú er krafist í kjölfar breytinga á þessum viðmiðunarreglum.

Einnig skal leggja fram upplýsingar varðandi stöðu leyfisveitinga alls staðar í heiminum og sölumagn.

2. *Auðkenni virka efnisins og aukefnisins*

Leggja skal fram sannanir sem sýna að efnasamsetningu, hreinleika eða virkni aukefnisins hafi ekki verið breytt með tilliti til aukefnisins sem leyft er. Gefa skal skýrslu um hvers kyns breytingar á framleiðsluferlinu.

3. *Virkni*

Leggja skal fram sannanir sem sýna fram á að aukefnið varðveiti þá virkni, sem haldið er fram, við þær aðstæður í búfjárframleiðslu sem eru fyrir hendi í Evrópusambandinu þegar sótt er um endurnýjun á leyfinu. Þetta skal einnig fela í sér lýsingu á almennri reynslu af notkun aukefnisins og vöktun á afköstum.

4. *Örverufræði*

Sérstaklega skal huga að þeirri þróun sem kann að verða á þoli gegn sýklalyfjum við langtímanotkun við raunverulegar aðstæður. Prófanirnar verða því að fara fram við raunverulegar aðstæður á býlum þar sem aukefnið hefur verið notað á venjubundinn hátt í eins langan tíma og mögulegt er. Úrval af algengum bakteríum í þörmum skal notað sem prófunarlífverur og skal þetta úrval innihalda viðeigandi innrænar og útrænar gram-jákvæðar sem og gram-neikvæðar lífverur.

Ef prófanirnar sýna fram á breytingu í þolmynstri samanborið við upphaflegar tölur skal rannsaka þolnu bakteríuna með tilliti til víxlþols gegn viðkomandi sýklalyfjum sem notuð eru við meðferð á smitsjúkdómum í mönnum og dýrum. Mikilvægust eru sýklalyfin sem tilheyra sama hópi og aukefnið en aðra hópa sýklalyfja ætti einnig að hafa með í rannsókninni.

Gefa skal skýrslu um niðurstöður viðeigandi eftirlitsáætlana.

5. Öryggi

Leggja skal fram sannanir þess efnis að í ljósi þeirrar þekkingar, sem fyrir hendi er, sé aukefnið öruggt við samþykktu aðstæðurnar að því er varðar marktægundina, neytendur, notendur og umhverfið. Leggja skal fram endurskoðun á öryggisþáttum fyrir tímabilið frá því að dreifingarleyfi var veitt eða frá síðustu endurnýjun ásamt upplýsingum varðandi eftirfarandi atriði:

- skýrslur um skaðleg áhrif, þ.m.t. slys (áður óþekkt áhrif, hvers kyns alvarleg áhrif, aukið nýgengi þekktra áhrifa), að því er varðar markdýr, notendur og umhverfið. Í skýrslunni um skaðleg áhrif skulu koma fram eðli áhrifanna, fjöldi einstaklinga/lífvera sem fyrir þeim verða, afleiðingarnar, notkunarskilyrðin og mat á orsakatengslum;
- skýrslur um áður óþekktar víxlverkun og víxlmengun;
- gögn úr vöktun á efnaleifum ef við á;
- hvers kyns frekari upplýsingar varðandi öryggi aukefnisins.

Ef frekari upplýsingar eru ekki lagðar fram að því er varðar einhvern þessara þátta skal tilgreina ástæðu þess með skýrum hætti.

8. **VIII. þáttur: Nýr umsækjandi sem styðst við fyrsta leyfið fyrir tiltekin aukefni en leyfið er bundið þeim aðila sem er ábyrgur fyrir að setja þau í dreifingu**

Þar sem hægt er að treysta matinu á gögnunum sem lögð voru fram við upphaflegu leyfisveitinguna þurfa málsskjöl, sem útbúin eru með tilliti til umsóknar skv. 3. mgr. 9. gr. c, einungis að uppfylla eftirfarandi kröfur.

Aukefni getur talist vera sams konar í þessu skyni ef efnisleg og töluleg samsetning og hreinleiki virkra og óvirkra efnisþátta eru í grundvallaratriðum svipuð, efnablandan er eins og notkunarskilyrðin eru sams konar.

Fyrir slíkar vörur er að öllu jöfnu ekki nauðsynlegt að endurtaka lyfjafræðilegar og eiturefnafræðilegar rannsóknir og rannsóknir á virkni og leggja má fram umsókn sem er umfangsminni. Þar skal vera að finna sérfræðingaskýrslur.

- Leggja skal fram II. þátt og gæðalýsingu efnisins í heild sinni.
- Leggja skal fram gögn þar sem tilgreint er að forskrifurnar varðandi eðlis- og efnafræðilega eiginleika aukefnisins eru í grundvallaratriðum jafnumfangsmiklar og fyrir vöru sem hefur öðlast viðurkenningu.
- Staðfesta skal að frekari vísindapekking í ritum, sem til eru um aukefnið, hefur ekki breytt upprunalega matinu á virkni síðan leyft var að setja upprunalega aukefnið í dreifingu.
- Sérstaklega skal huga að hugsanlegri þróun á þoli gegn sýklalyfjum við langtímanotkun virkra efnisins við raunverulegar aðstæður. Prófanirnar verða því að fara fram við raunverulegar aðstæður á býlum þar sem virka efnið hefur verið notað á venjubundinn hátt í eins langan tíma og mögulegt er. Úrval af algengum bakteríum í þörmum skal nota sem prófunarlífverur og skal þetta úrval innihalda viðeigandi innrænar og útrænar gram-jákvæðar sem og gram-neikvæðar lífverur.
- Ef prófanirnar sýna fram á breytingu í þolmynstri samanborið við upphaflegar tölur verður að rannsaka þolnu bakteríuna með tilliti til víxlþols gegn viðkomandi sýklalyfjum sem notuð eru við meðferð á smitsjúkdómum í mönnum og dýrum. Mikilvægust eru sýklalyfin sem tilheyra sama hópi og aukefnið en einnig ætti að hafa aðra hópa sýklalyfja með í rannsókninni.
- Leggja skal fram sannanir þess efnis að í ljósi þeirrar vísindapekkingar, sem fyrir hendi er í ritum, sé aukefnið öruggt við samþykktu aðstæðurnar að því er varðar marktægundina, neytendur, notendur og umhverfið.
- Sýna verður fram á að útskilnaðartíminn sé í samræmi við leyfilegt hámarks magn leifa.

II. HLUTI

ÖRVERUR OG ENSÍM ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Sjá tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 94/40/EB (Stjtið. L 208, 11.8.1994, bls. 15), eins og henni var breytt með tilskipun 95/11/EB.