

KOMMISJONSDIREKTIV 2001/79/EF

2003/EØS/49/02

av 17. september 2001

om endring av rådsdirektiv 87/153/EØF om fastsettelse av retningslinjer for vurdering av tilsetningsstoffer i fôrvarer(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til rådsdirektiv 70/524/EØF av 23. november 1970 om tilsetningsstoffer i fôrvarer⁽¹⁾, sist endret ved europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/46/EF⁽²⁾, særlig artikkel 5, og

ut fra følgende betraktninger:

1) Rådsdirektiv 87/153/EØF av 16. februar 1987 om fastsettelse av retningslinjer for vurdering av tilsetningsstoffer i fôrvarer⁽³⁾, sist endret ved direktiv 95/11/EF⁽⁴⁾, bør endres som følge av den vitenskapelige og tekniske utvikling.

2) Det er blitt tydelig at den økende forekomsten av antibiotikaresistente bakterier utgjør et stort problem for folkehelsen. Resistens som skyldes bruk av antibiotika som tilsetningsstoffer i fôrvarer, bidrar til det samlede resistensnivå. Retningslinjene for andre tilsetningsstoffer enn mikroorganismer og enzymer bør derfor utfylles ved at det innføres krav om at saksmappen skal inneholde en vurdering av risikoen for utvelging av og/eller overføring av antibiotikaresistens, og for eventuelt økt persistens og utskilling av tarmpatogener for å garantere sikkerheten ved bruk av disse tilsetningsstoffene. Det bør derfor også fastsettes hvilke opplysninger som kreves til risikovurderingen, og hvilke metoder som skal benyttes.

3) Retningslinjene bør utfylles ved at det fastsettes kriterier for å vurdere den risikoen som forbrukeren kan utsettes for ved konsum av næringsmidler som inneholder restmengder av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter. På grunnlag av undersøkelser av restmengder bør det eventuelt fastsettes grenseverdier for restmengder (MRL) og tilbakeholdelsestider.

4) Miljøvirkningene av tilsetningsstoffer i fôrvarer er viktige fordi tilsetningsstoffene normalt brukes over et langt tidsrom, og de nevnte retningslinjene bør derfor utfylles ved at det fastsettes kriterier for å vurdere risikoen for at tilsetningsstoffet har en skadevirkning på miljøet, enten direkte eller som følge av virkningene av produkter som stammer fra tilsetningsstoffet, enten direkte eller ved avføring fra dyrene. For å fastslå denne virkningen bør det benyttes en trinnvis metode basert på fase I- og fase II-undersøkelser.

5) Retningslinjene bør utfylles med flere opplysninger om hvordan arbeidstakere og brukere kan eksponeres for tilsetningsstoffet. Det bør framlegges en vurdering av eksponeringen slik at det kan treffes relevante tiltak.

6) Tilliten til saksmappens kvalitet og objektivitet ville øke dersom den ble utfylt med en kritisk vurdering fra en uavhengig person kjent for å være ekspert på det aktuelle området. Punktene som skal vurderes i denne rapporten, bør fastsettes i retningslinjene.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 267 av 6.10.2001, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 96/2002 av 12. juli 2002 om endring av EØS-avtalens vedlegg I (Veterinære og plantesanitære forhold), se EØS-tillegget til De Europeiske Fellesskaps Tidende nr. 54 av 31.10.2002, s. 1.

⁽¹⁾ EFT L 270 av 14.12.1970, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 234 av 1.9.2001, s. 55.

⁽³⁾ EFT L 64 av 7.3.1987, s. 19.

⁽⁴⁾ EFT L 106 av 11.5.1995, s. 23.

7) Erfaringen har vist at retningslinjene bør utfylles med mer spesifikke kriterier for undersøkelse av virkningene.

- 8) I artikkel 9b nr. 1 i rådsdirektiv 70/524/EØF er det fastsatt at et tilsetningsstoff nevnt i artikkel 2 bokstav aaa) i nevnte direktiv, skal godkjennes første gang for ti år, og deretter kan den som har fått godkjenningen, søke om fornyet godkjenning for nok en tiårsperiode. Det må fastsettes retningslinjer for hvilke opplysninger en slik søknad om fornyelse og den vedlagte saksmappen skal inneholde.
- 9) I artikkel 9c nr. 3 i rådsdirektiv 70/524/EØF er det fastsatt at ti år etter at et stoff ble godkjent første gang, kan resultatene av hele eller en del av vurderingen av dataene og opplysningene i saksmappen som lå til grunn for den første godkjenningen, benyttes til fordel for andre personer som søker om godkjenning til å markedsføre stoffet. Det må derfor fastsettes retningslinjer for hvilke opplysninger en søknad og den vedlagte saksmappen likevel skal inneholde.
- 10) Det bør tas hensyn til den vitenskapelige og tekniske kunnskap.
- 11) Av hensyn til klarheten bør retningslinjene inneles i retningslinjer for andre tilsetningsstoffer enn mikroorganismer og enzymer og retningslinjer for mikroorganismer og enzymer.
- 12) Disse retningslinjene er fastsatt på grunnlag av rapporten fra Vitenskapskomiteen for fôrvarer om revisjon av retningslinjene for vurdering av tilsetningsstoffer i fôrvarer (vedtatt 22. oktober 1999).
- 13) Tiltakene fastsatt i dette direktiv er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for fôrvarer —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

Artikkel 1

I vedlegget til direktiv 87/153/EØF gjøres følgende endring:

Teksten i vedlegget til dette direktiv innsettes etter overskriften.

Artikkel 2

Medlemsstatene skal innen 1. januar 2002 sette i kraft de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv. De skal umiddelbart underrette Kommisjonen om dette.

Disse bestemmelsene skal, når de vedtas av medlemsstatene, inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

Artikkel 3

Dette direktiv trer i kraft den 20. dag etter at det er kunngjort i *De Europeiske Fellesskaps Tidende*.

Artikkel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 17. september 2001.

For Kommisjonen

David BYRNE

Medlem av Kommisjonen

VEDLEGG

DEL I

ANDRE TILSETNINGSSTOFFER ENN MIKROORGANISMER OG ENZYMER

ALMINNELIGE BETRAKTNINGER

Dette dokumentet er ment som en veiledning ved utarbeiding av saksmapper om stoffer og preparater i forbindelse med søknad om godkjenning som tilsetningsstoff i fôrvarer eller av en ny bruk av et godkjent tilsetningsstoff. I disse retningslinjene menes med «tilsetningsstoff» aktive, kjemisk spesifiserte stoffer eller preparater som inneholder aktive stoffer, i den form de har når de blandes i premikser og fôrvarer. Ved hjelp av disse saksmappene skal det være mulig å vurdere tilsetningsstoffene ut fra det eksisterende kunnskapsnivået og sikre at de tilfredsstillende grunnleggende prinsippene for godkjenning fastsatt i artikkel 3a i rådsdirektiv 70/524/EØF.

Dersom saksmappen gjelder et tilsetningsstoff som består av eller inneholder genmodifiserte organismer som definert i artikkel 2 nr. 1 og 2 i rådsdirektiv 2001/18/EF⁽¹⁾, skal den i tillegg til opplysningene som kreves i disse retningslinjene, inneholde tilleggsopplysningene som er angitt i artikkel 7a nr. 1 i direktiv 70/524/EØF.

Saksmappene bør inneholde detaljerte rapporter om alle undersøkelser som er gjort, framlagt i den rekkefølgen og med den nummereringen som er foreslått i disse retningslinjer. De bør inneholde henvisninger til og kopier av alle offentliggjorte vitenskapelige data som er relevante for vurderingen av tilsetningsstoffet. En elektronisk utgave av saksmappen bør stilles til rådighet. Hensikten med undersøkelsene er å påvise at tilsetningsstoffet er sikkert å bruke for:

- a) måltartene med de nivåene for iblanding i fôrvaren som er foreslått,
- b) de personene som kan komme til å bli eksponert for tilsetningsstoffet ved innånding eller annen form for kontakt med slimhinner, øyne eller hud ved håndtering av selve tilsetningsstoffet eller når det er blandet i premikser eller fôrvarer,
- c) forbrukere som inntar næringsmidler framstilt av dyr som har fått tilsetningsstoffet, og som kan inneholde rester av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter; dette kan normalt sikres ved å fastsette grenseverdier for restmengder (MRL) og tilbakeholdelsestider,
- d) dyr og mennesker som følge av utvelgning og spredning av gener med antimikrobiell resistens,
- e) miljøet som følge av selve tilsetningsstoffet eller produkter som stammer fra tilsetningsstoffet, enten direkte og/eller ved avføring fra dyr.

Som en generell regel skal det foreligge undersøkelser som bestemmer tilsetningsstoffets identitet, bruksvilkår, fysisk-kjemiske egenskaper, kontrollmetoder og virkning, hvordan det oppfører seg i stoffskiftet, samt dets restmengder hos og fysiologiske og toksikologiske virkninger på måltartene. Dersom tilsetningsstoffet er beregnet på en gruppe dyr som tilhører en bestemt art, skal det foretas undersøkelser av virkning og restmengder på denne målgruppen. Hvilke undersøkelser som må foretas for å vurdere risikoen for menneskers helse eller miljøet, er først og fremst avhengig av tilsetningsstoffets art og under hvilke omstendigheter det brukes. Det gjelder ingen faste regler for dette. Om nødvendig vil det bli krevd tilleggsopplysninger. Dersom noen av de opplysningene som er fastsatt i retningslinjene, er utelatt i saksmappen, skal dette være begrunnet. Undersøkelser av mutagenitet, kreftframkallende egenskaper og reproduksjonstoksitet kan bare utelates dersom det på grunn av den kjemiske sammensetningen, praktiske erfaringer eller av andre grunner er rimelig å utelukke slike virkninger.

Undersøkelsene skal utføres og framlegges i samsvar med relevante kvalitetsstandarder (f.eks. god laboratoriepraksis (GLP) i henhold til rådsdirektiv 87/18/EØF av 18. desember 1986 om tilnærming av lover og forskrifter om bruk av prinsippene for god laboratoriepraksis og kontroll av deres bruk ved prøving av kjemiske stoffer⁽²⁾).

⁽¹⁾ EFT L 106 av 17.4.2001, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 15 av 17.1.1987, s. 29.

Det bør framlegges ekspertrapporter om kvalitet, virkning og sikkerhet. Forfatterne av rapportene, som bør ha relevante kvalifikasjoner og være anerkjente eksperter på vedkommende område, bør ikke ha medvirket personlig ved gjennomføringen av de undersøkelsene som inngår i saksmappen. Rapportene skal gi en kritisk vurdering av den dokumentasjonen som framlegges av søkeren; et sammendrag av fakta er ikke tilstrekkelig.

De fysisk-kjemiske, toksikologiske og økotoksikologiske egenskapene skal bestemmes ved hjelp av metodene fastsatt i rådsdirektiv 67/548/EØF av 27. juni 1967 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om klassifisering, emballering og merking av farlige stoffer⁽¹⁾, sist endret ved kommisjonsdirektiv 2000/33/EF⁽²⁾, eller ved hjelp av ajourførte metoder som er anerkjent av internasjonale vitenskapelige organer. Bruken av andre metoder skal begrunnes.

Hver saksmappe skal inneholde et dekkende sammendrag, et forslag til vedlegg og eventuelt en monografi. Saksmapper som gjelder antibiotika, koksidiostatika og andre stoffer med legemiddelvirkning samt vekstfremmende stoffer, skal vedlegges en monografi i samsvar med modellen i kapittel V, som gjør det mulig å identifisere og beskrive det aktuelle tilsetningsstoffet i henhold til bestemmelsene i artikkel 9n i direktiv 70/524/EØF. For alle tilsetningsstoffer skal det framlegges et identifikasjonsdokument i samsvar med modellen i kapittel VI.

Tilsetningsstoffer som utelukkende er beregnet på fôr til kjæledyr, må ikke alltid gjennomgå et like omfattende program for undersøkelse av kronisk giftighet, mutagenitet, reproduksjonstoksisitet eller kreftframkallende egenskaper som det som kreves for tilsetningsstoffer som er beregnet på fôring av dyr som det framstilles produkter av til konsum. Det kreves ikke analyse av restmengder for kjæledyr.

Det er påkrevd å undersøke hvordan tilsetningsstoffet oppfører seg i stoffskiftet hos måldyr som benyttes til produksjon av næringsmidler, og hos forsøksdyr som benyttes ved prøving av giftighet, for å:

- a) sikre at det foreligger relevante data om giftigheten til det opprinnelige tilsetningsstoffet og eventuelle metabolitter som produseres i den målarten som forbrukeren kan bli eksponert for. Det er derfor viktig å sammenligne hvordan tilsetningsstoffet oppfører seg hos målarten og hos den forsøksdyrearten som benyttes ved prøving av giftighet,
- b) identifisere og kvantifisere relevant(e) restmarkør(er) som skal benyttes til å fastsette MRL for restmarkøren og tilbakeholdelsestidene for det endelige produktet.

⁽¹⁾ EFT L 196 av 16.8.1967, s. 1.

⁽²⁾ EFT L 136 av 8.6.2000, s. 90.

INNHOLD

1.	Kapittel I: Sammendrag av opplysningene i saksmappen	11
2.	Kapittel II: Tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår – kontrollmetoder	11
2.1.	Tilsetningsstoffets identitet.....	11
2.2.	Karakterisering av det aktive stoffet/de aktive stoffene.....	11
2.3.	Karakterisering av tilsetningsstoffet: fysisk-kjemiske og teknologiske egenskaper.....	12
2.4.	Bruksvilkår for tilsetningsstoffet.....	12
2.5.	Kontrollmetoder.....	12
3.	Kapittel III: Undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning	13
3.1.	Undersøkelser av virkningene på fôrvarer.....	13
3.2.	Undersøkelser av virkningene på dyr.....	13
3.3.	Undersøkelser av kvaliteten på produkter av animalsk opprinnelse.....	14
3.4.	Undersøkelser av virkningene for avfall fra dyr.....	15
4.	Kapittel IV: Undersøkelser av sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet	15
4.1.	Undersøkelser på målarter.....	16
4.2.	Undersøkelser på forsøksdyr.....	18
4.3.	Vurdering av sikkerheten for forbrukeren.....	20
4.4.	Vurdering av sikkerheten for arbeidstakerne.....	22
4.5.	Vurdering av miljørisikoen.....	23
5.	Kapittel V: Monografimodell	26
5.1.	Tilsetningsstoffets identitet.....	26
5.2.	Spesifikasjon av det aktive stoffet.....	27
5.3.	Tilsetningsstoffets fysisk-kjemiske, teknologiske og biologiske egenskaper.....	27
5.4.	Kontrollmetoder.....	27
5.5.	Tilsetningsstoffets biologiske egenskaper.....	27
5.6.	Nærmere kvantitative og kvalitative opplysninger om eventuelle restmengder i målvev som kan finnes i produkter av animalsk opprinnelse etter den beregnede bruken av tilsetningsstoffet.....	27
5.7.	ADI, fastlagte MRL-verdier og tilbakeholdelsestid skal angis dersom dette er relevant.....	27
5.8.	Andre egenskaper som er relevante for identifiseringen av tilsetningsstoffet.....	28
5.9.	Bruksvilkår.....	28
5.10	Dato.....	28
6.	Kapittel VI: Modell for identifikasjonsdokument	28
7.	Kapittel VII: Fornyelse av godkjenning av tilsetningsstoffer der godkjenningen er knyttet til en person som er ansvarlig for markedsføringen	29
8.	Kapittel VIII: Ny søker som viser til den første godkjenningen av et tilsetningsstoff, der godkjenningen er knyttet til en person som er ansvarlig for markedsføringen	30

1. Kapittel I: Sammendrag av opplysningene i saksmappen

Sammendraget skal følge rekkefølgen i retningslinjene og omfatte samtlige deler med henvisning til de relevante sidene i saksmappen. Det bør inneholde et forslag som omfatter alle vilkårene for den godkjenningen det søkes om.

2. Kapittel II: Tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår – kontrollmetoder**2.1. Tilsetningsstoffets identitet****2.1.1. Forslag til handelsbetegnelse(r)**

Type tilsetningsstoff i henhold til dets hovedfunksjon. Om mulig bør det vedlegges dokumentasjon om virkemåte/virkemåter. Eventuell annen bruk av det aktive stoffet bør angis.

2.1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning (aktivt stoff, andre bestanddeler, urenheter, variasjon mellom partier). Dersom det aktive stoffet er en blanding av aktive bestanddeler som klart kan defineres hver for seg, skal hovedbestanddelene beskrives hver for seg med opplysning om deres andel i blandingen.

2.1.4. Fysisk tilstand, fordeling av partikkelstørrelse, partikkelform, tetthet, spesifikk vekt; for væsker: viskositet, overflatespenning.

2.1.5. Produksjonsprosess, herunder eventuelle særskilte bearbeidingsmetoder.

2.2. Karakterisering av det aktive stoffet/de aktive stoffene

2.2.1. Generisk navn, kjemisk betegnelse i henhold til IUPAC-nomenklaturen (International Union of Pure and Applied Chemistry), andre generiske internasjonale navn og forkortelser. CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number).

2.2.2. Strukturformel, molekylformel og molekylvekt.

For aktive stoffer som er gjæringsprodukter: mikrobiell opprinnelse (navn på og beliggenhet for kultursamlingen som er anerkjent som internasjonal deponeringsmyndighet, om mulig i Den europeiske union, der stammen er deponert, deponeringsnummer og alle morfologiske, fysiologiske, genetiske og molekylære egenskaper som er relevante for identifisering). For genmodifiserte stammer skal det gis opplysninger om genmodifiseringen.

2.2.3. Renhet

Identifisering og kvantifisering av kjemiske og mikrobielle urenheter og giftige stoffer som forekommer, bekreftelse på fravær av produksjonsorganismer.

2.2.4. Relevante egenskaper

Fysiske egenskaper hos kjemisk spesifiserte stoffer: dissosiasjonskonstant, pKa-verdi, elektrostatiske egenskaper, smeltepunkt, kokepunkt, tetthet, damptrykk, løselighet i vann og i organiske løsemidler, K_{ow} - og K_{oc} -verdier, masse- og absorpsjonsspektre, NMR-data, mulige isomerer og andre relevante fysiske egenskaper.

2.2.5. Produksjons- og renseprosesser, anvendte dyrkingsmedier og, for gjæringsprodukter, variasjon mellom partier.

2.3. Karakterisering av tilsetningsstoffet: fysisk-kjemiske og teknologiske egenskaper

2.3.1. Stabilitet for hver tilberedning av tilsetningsstoffet ved påvirkning fra miljøfaktorer som lys, temperatur, pH, fuktighet, oksygen og emballeringsmateriale. Forventet holdbarhetstid for tilsetningsstoffet slik det blir markedsført.

- 2.3.2 Stabilitet for hver tilberedning av tilsetningsstoffet under framstilling og lagring av premikser og fôrvarer, særlig stabilitet overfor forventede produksjons-/lagringsforhold (varme, fuktighet, trykk/skjærspenning, tid og emballeringsmateriale). Eventuelle nedbrytingsprodukter. Forventet holdbarhetstid for tilsetningsstoffet.
- 2.3.3 Andre fysisk-kjemiske eller teknologiske egenskaper som er relevante for å få og bevare homogene blandinger i premikser og fôrvarer, støvmotvirkende og elektrostatiske egenskaper, løselighet i væsker.
- 2.3.4 Forventet uforenlighet eller interaksjoner med fôrvarer, bærere, andre godkjente tilsetningsstoffer eller med legemidler.
- 2.4. *Bruksvilkår for tilsetningsstoffet*
- 2.4.1 Dersom et tilsetningsstoff har betydelige teknologiske eller avlstekniske virkninger, skal det oppfylle vilkårene i begge kravene. Kravene for hvert tilsetningsstoff skal identifiseres og begrunnes.
- 2.4.2 Foreslått teknologisk bruk i produksjon av fôrvarer eller eventuelt i råvarer.
- 2.4.3 Foreslått bruksmåte i fôrvarer (f.eks. dyrearter eller dyregrupper og dyrets aldersgruppe/produksjonstrinn, fôrvaretype og kontraindikasjoner).
- 2.4.4 Foreslått metode og iblandingsgrad i premikser og fôrvarer eller eventuelt i råvarer uttrykt i vektprosent av tilsetningsstoffet og kjemisk spesifiserte stoffer for premikser, fôrvarer eller eventuelt råvarer, med foreslått dosering i den endelige fôrvaren og foreslått tilførselstid og eventuelt tilbakeholdelsestid.
- 2.4.5 Opplysninger fra annen kjent bruk av det aktive stoffet (f.eks. i næringsmidler, i human- eller veterinærmedisin, i landbruk og industri) skal framlegges.
- 2.4.6 Foreslått sikkerhetsdatablad i henhold til kommisjonsdirektiv 91/155/EØF⁽¹⁾ om fastsettelse av nærmere regler for ordningen med særlig informasjon om farlige preparater ved gjennomføringen av artikkel 10 i direktiv 88/379/EØF⁽²⁾, og om nødvendig foreslåtte tiltak for å forebygge yrkesrisiko og tiltak for beskyttelse under produksjon, håndtering, bruk og disponering.
- 2.5. *Kontrollmetoder*
- 2.5.1 Beskrivelse av metodene som er brukt for å bestemme kriteriene oppført i nr. 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 Beskrivelse av de kvalitative og kvantitative analysemetodene ved rutinekontroll av det aktive stoffet i premikser og fôrvarer. Metoden skal valideres i et forsøk foretatt ved flere laboratorier der minst fire laboratorier deltar, eller internt i bedriften i samsvar med internasjonale harmoniserte retningslinjer for intern validering av analysemetoder⁽³⁾ med hensyn til følgende parametre: anvendelighet, selektivitet, kalibrering, nøyaktighet, presisjon, rekkevidde, påvisningsgrense, grense for mengdebestemmelse, følsomhet, robusthet og gjennomførbarhet. Det skal dokumenteres at disse egenskapene er blitt vurdert (2.5.4).
- 2.5.3 Beskrivelse av de kvalitative og kvantitative analysemetodene til bestemmelse av restmarkøren/restmarkørene⁽⁴⁾ av det aktive stoffet i målvev og animalske produkter.

⁽¹⁾ EFT L 76 av 22.3.1991, s. 35.

⁽²⁾ EFT L 187 av 16.7.1988, s. 14.

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

⁽⁴⁾ Restmarkøren er en restmengde med en konsentrasjon som står i et kjent forhold til den hastighet som den samlede restkonsentrasjonen i målvevet brytes ned til MRL med.

- 2.5.4. Metodene nevnt i 2.5.2 og 2.5.3 skal ledsages av opplysninger om prøvetakingsmetode, gjenfinningsprosent, spesifisitet, nøyaktighet, presisjon, påvisningsgrenser, grenser for mengdebestemmelse og valideringsmetoder som er benyttet. Referansestandarder for det aktive stoffet og/eller for restmarkøren/restmarkørene, samt opplysninger om optimale lagringsforhold for disse referansestandardene skal foreligge. Ved utforming av metodene skal det tas hensyn til at grensene for mengdebestemmelse må ligge under MRL. Det skal også tas hensyn til at metodene bør egne seg for rutineanalyser.

3. **Kapittel III: Undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

3.1. *Undersøkelser av virkningene på fôrvarer*

Disse undersøkelsene gjelder teknologiske tilsetningsstoffer som antioksidanter, konserverings- og bindemidler, emulgatorer, stabilisatorer, geleringsmidler, pH-regulatorer osv., som skal forbedre eller stabilisere premiksene og fôvarenes egenskaper, men som ikke har noen direkte biologisk virkning på husdyrproduksjon. Alle aktiviteter og virkninger som tilsetningsstoffet påstås å ha, skal dokumenteres med vitenskapelige opplysninger.

Tilsetningsstoffets virkning skal dokumenteres ut fra egnede kriterier ifølge anerkjente, akseptable metoder under de fastsatte bruksvilkårene sammenlignet med relevante kontrollfôrvarer. Disse undersøkelsene skal utformes og utføres slik at det kan foretas en statistisk vurdering.

Alle opplysninger om de aktive stoffene, preparatene, premiksene og fôvarene som er undersøkt, partienes referansennummer, detaljert behandling og forsøksvilkårene skal framlegges. Positive og negative virkninger, både teknologiske og biologiske, skal beskrives for hver undersøkelse.

3.2. *Undersøkelser av virkningene på dyr*

Undersøkelser av avlstekniske tilsetningsstoffer skal utføres på de målartene/dyregruppene som tilsetningsstoffet er beregnet på, sammenlignet med negative kontrollgrupper (uten antibiotika, vekstfremmende stoffer eller andre stoffer med legemiddelvirkning) og om mulig med grupper som får fôrvarer som inneholder EU-godkjente tilsetningsstoffer med kjent virkning, og som er brukt med anbefalt dosering (positiv kontroll).

Dyrene som benyttes, bør være friske og helst være fra en homogen gruppe.

Undersøkelsene skal gjøre det mulig å vurdere tilsetningsstoffets virkning i samsvar med landbrukspraksis i EU. Det bør om mulig benyttes ens utformede protokoller til alle forsøkene slik at dataene til slutt kan prøves med hensyn til ensartethet og samles (dersom forsøkene tilsier dette) for statistisk vurdering.

Det er ikke én bestemt protokoll som anbefales, men det tillates fleksibilitet slik at undersøkelsene kan utformes og utføres etter vitenskapelig baserte prinsipper. Utformingen av undersøkelsen skal begrunnes ut fra det kravet som er framsatt om bruk av tilsetningsstoffet, og skal omfatte betraktninger om statistisk gyldighet.

3.2.1. **Koksidiostatika og andre stoffer med legemiddelvirkning**

Det bør i første rekke legges vekt på å dokumentere spesifikke virkninger (f.eks. kontrollerte arter, berørt stadium/berørte stadier i livssyklusen) og særlig forebyggende egenskaper (f.eks. sykkelighet, dødelighet, antall oocyster og omfang av skader).

Det skal framlegges opplysninger om virkningen på utnyttelsen av fôret og økning i levende vekt.

De dataene om virkninger som kreves, innhentes fra forsøk på mål dyr i tre stadier:

- a) kontrollerte burforsøk (enkeltinfeksjoner og blandede infeksjoner),
- b) kontrollerte innendørs forsøk med frittgående dyr (simulerte bruksvilkår),
- c) kontrollerte feltforsøk (faktiske bruksvilkår).

Samtidig bør det, når det er relevant, under undersøkelsene av virkninger registreres ytterligere opplysninger som kan gjøre det mulig å vurdere sammenhengen mellom tilvekst og førutnyttelse (oppfôringsfjôrfe, livkyllinger og kaniner), virkninger på eggens fertilitet og klekkbarhet (avlsfjôrfe).

3.2.2. Andre avlstekniske tilsetningsstoffer

Det bør framlegges opplysninger om virkningene på næringsinntak, kroppsvekt, førutnyttelse (helst på tørrstoffbasis), produktkvalitet og utbytte og eventuelle andre parametere med positive virkninger for dyret, miljøet, produsenten eller forbrukeren. Undersøkelsene bør omfatte en angivelse av forholdet mellom dose og virkning når dette er relevant.

3.2.3. Forsøksvilkår

Forsøkene bør utføres på minst to forskjellige steder. De bør rapporteres hver for seg med nærmere opplysninger om kontrollene og hver eksperimentelle behandling. Forsøksprotokollen bør utarbeides nøy og inneholde følgende generelle beskrivende opplysninger:

3.2.3.1. Besetning eller flokk: sted og størrelse, fôrings- og oppdrettsforhold, fôringsmetode; for vannlevende arter: antall og størrelse på tanker eller dammer på driftsenheten og vannkvalitet.

3.2.3.2. Dyr: arter (vannlevende arter til konsum skal identifiseres med sitt vanlige navn etterfulgt av latinsk navn eller Linné-betegnelse i parentes), rase, alder, kjønn, identifiseringsmetode, fysiologisk stadium og generell helsetilstand.

3.2.3.3. Antall forsøks- og kontrollgrupper, antall dyr i hver gruppe. Forsøkene skal omfatte så mange dyr at det kan foretas statistisk analyse. Metodene som benyttes til statistisk vurdering, bør oppgis. For å dokumentere virkningene det vises til, skal det framlegges minst tre uavhengige, sammenlignbare forsøk på nivået $p < 0,05$ for hver av de dyregruppene kravene gjelder. For drøvtyggere kan et lavere sannsynlighetsnivå ($p < 0,10$) godtas. Rapporten skal omfatte alle dyr eller forsøksenheter som har inngått i forsøkene. Tilfeller som ikke kan vurderes på grunn av manglende eller tapte data, bør rapporteres og fordelingen av dem innenfor dyregruppene angis.

3.2.3.4. Fôring: beskrivelse av fôrets produksjon og kvantitative sammensetning med hensyn til ingredienser, relevante næringsstoffer (analyserte verdier) og energiinnhold. Registrering av næringsinntak.

3.2.3.5. Konsentrasjon av det aktive stoffet (og eventuelle stoffer brukt til sammenligning) i fôrvarene bør påvises ved en kontrollanalyse utført etter en relevant, godkjent metode. Partienes referansenummer.

3.2.3.6. Forsøksdato og nøyaktig angivelse av forsøkens lengde. Dato for og beskrivelse av de utførte undersøkelsene.

3.2.3.7. Undersøkelser for å bestemme dosering: formålet med disse undersøkelsene er å gi en logisk begrunnelse for valget av en dose eller et doseintervall som hevdes å ha optimal virkning. Bestemmelse av dose vil være basert på en kontroll (uten antibiotika, vekstfremmende stoff eller andre stoffer med legemiddelvirkning) og på minst tre nivåer som ikke er null, i måldyrene.

3.2.3.8. Tidspunkt for og forekomst av uønskede virkninger av behandling av individer eller grupper skal rapporteres (gi nærmere opplysninger om observasjonsprogrammet som er brukt i undersøkelsen).

3.2.3.9. Det skal for alle tilsetningsstoffer som er undersøkt under vilkår som på en driftsenhet, være godt vitenskapelig dokumentert at de er sikre for brukeren, forbrukeren, dyret og miljøet. Dersom et tilsetningsstoff ikke oppfyller kravene til sikkerhet for forbrukeren, bør alle undersøkelser som settes i gang, utføres med sikte på å unngå at animalske produkter som stammer fra forsøksdyrene, havner i næringsmiddelkjeden.

3.3. *Undersøkelser av kvaliteten på produkter av animalsk opprinnelse*

Produkter av animalsk opprinnelse bør alt etter det som relevant, undersøkes med hensyn til organoleptiske, ernæringsmessige, hygieniske og teknologiske egenskaper.

3.4. *Undersøkelser av virkningene for avfall fra dyr*

Dersom tilsetningsstoffet er beregnet på å endre egenskaper ved avfall fra dyr (f.eks. nitrogen, fosfor, lukt, mengde), kreves det undersøkelser som dokumenterer disse egenskapene.

4. **Kapittel IV: Undersøkelser av sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet**

Undersøkelsene som beskrives i dette kapitlet, skal gjøre det mulig å vurdere:

- sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet på mållartene,
- eventuell risiko i forbindelse med utvelgning av og/eller overføring av antibiotikaresistens og økt persistens og utskilling av tarmpatogener,
- risikoer som forbrukeren kan utsettes for ved konsum av næringsmidler som inneholder rester av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter,
- risikoer ved innånding eller annen form for kontakt med slimhinner, øyne eller hud for personer som kan komme til å håndtere selve tilsetningsstoffet eller stoffet blandet i premikser eller fôrvarer,
- risikoer for skadevirkninger på miljøet fra selve tilsetningsstoffet og/eller fra produkter som stammer fra tilsetningsstoffet, enten direkte og/eller ved avføring fra dyr.

Det skal tas hensyn til kjent uforenlighet og/eller interaksjoner mellom tilsetningsstoffet og veterinærpreparater og/eller fôrbestanddelene som er relevante for den aktuelle arten.

Disse undersøkelsene vil som regel kreves i sin helhet for hvert tilsetningsstoff, med mindre et spesifikt unntak eller en spesifikk endring er fastsatt i direktivet.

En mer begrenset søknad vil som regel bli godtatt, dersom den gjelder en foreslått utvidelse av den godkjente bruken til en dyreart som når det gjelder fysiologi og stoffskifte, er beslektet med en art som bruken av tilsetningsstoffet allerede er godkjent for. I slike begrensede opplysninger bør det dokumenteres at stoffet er sikkert for den nye dyrearten, og at det ikke finnes avgjørende forskjeller med hensyn til hvordan stoffet oppfører seg i stoffskiftet og restmengder i spiselig vev. Forslaget til MRL og tilbakeholdelsestid for arten skal begrunnes.

For å kunne vurdere risikoene for forbrukeren og dermed bestemme grenseverdier for restmengder (MRL) og tilbakeholdelsestid, skal følgende opplysninger framlegges:

- det aktive stoffets kjemiske struktur,
- stoffskiftet hos de foreslåtte mållartene,
- arten av reststoffer hos disse mållartene,
- undersøkelse av nedbryting av reststoffer i vev,
- data om de biologiske virkningene av det aktive stoffet og dets metabolitter.

Kunnskap om reststoffenes (både de ubundnes og de bundnes) biotilgjengelighet kan også være nyttig, særlig når det produseres mange metabolitter og det ikke er påvist restmarkører (se nr. 4.1.3.3).

Dessuten er det nødvendig med kunnskap om sammensetningen av og de fysiske-kjemiske og biologiske egenskapene ved de viktigste utskilte stoffene som stammer fra tilsetningsstoffet, for å fastsette omfanget av de undersøkelsene som kreves for å vurdere risikoen for skadevirkninger på miljøet eller persistens i miljøet (se nr. 4.5).

4.1. Undersøkelser på målarter

4.1.1. Toleranseforsøk på målarter/dyregrupper

Formålet er å bestemme en sikkerhetsmargin (dvs. marginen mellom den foreslåtte største dosen i fôrvarer og den minste dosen som gir uønskede virkninger). En sikkerhetsmargin med en faktor på minst ti anses likevel som tilstrekkelig til ikke å kreve ytterligere forsøk. Et slikt toleranseforsøk skal helst utføres på målartene/dyregruppene i hele produksjonsperioden, selv om en forsøksperiode på én måned normalt kan aksepteres. Dette krever at det minst foretas en vurdering av kliniske tegn og andre parametere for å fastslå virkninger på måldyrets helse. Det skal inngå en negativ kontrollgruppe (uten antibiotika, vekstfremmende stoffer eller andre stoffer med legemiddelvirkning). Avhengig av den toksikologiske profilen kan det også kreves ytterligere parametere. Eventuelle skadevirkninger som påvises under undersøkelsene av virkning, bør også rapporteres i dette kapitlet.

Når produktet er beregnet på bruk i dyr som kan bli brukt som avlsdyr, bør det utføres undersøkelser for å identifisere en mulig svekkelse av den generelle forplantningsevnen hos hanner og hunner eller skadelige virkninger på avkommet som følge av at de er tilført tilsetningsstoffet som undersøkes.

4.1.2. Tilsetningsstoffets mikrobiologiske sikkerhet

4.1.2.1. Alle undersøkelser bør utføres med den høyeste foreslåtte dosen.

4.1.2.2. Dersom det aktive stoffet har antimikrobiell aktivitet ved den konsentrasjonen det brukes med i fôr, skal laveste konsentrasjon som har inhibitor-effekt (MIC), bestemmes i relevante sykdomsframkallende og ikke-sykdomsframkallende, endogene og eksogene bakterier i samsvar med standardiserte metoder.

4.1.2.3. Forsøk for å bestemme tilsetningsstoffets evne til å:

- framkalle kryssresistens overfor relevante antibiotika,
- velge ut resistente bakteriestammer under feltforhold hos målartene, og dersom dette er tilfelle, undersøkelser av de genetiske mekanismene for overføring av resistensgenene.

4.1.2.4. Forsøk for å bestemme tilsetningsstoffets virkninger på:

- et antall potensielt sykdomsframkallende bakterier i fordøyelseskanalen (f.eks. *enterobacteriaceae*, *enterococci* og *clostridia*),
- «shedding» (forsinket utskilling) eller utskilling av relevante zoonotiske mikroorganismer, f.eks. *salmonella* spp, *campylobacter* spp.

4.1.2.5. Dersom det aktive stoffet viser antimikrobiell aktivitet, bør det foretas feltundersøkelser for å kartlegge bakterier som er resistente overfor tilsetningsstoffet.

4.1.3. Undersøkelser av stoffskifte og restmengder

4.1.3.1. Formålet med undersøkelsene er å:

- fastslå det aktive stoffets stoffskifteveier som grunnlag for den toksikologiske vurderingen av det,
- identifisere restmengder og fastslå deres kinetikk i spiselig vev og spiselige produkter (melk, egg),
- identifisere de utskilte stoffene som en forutsetning for å vurdere deres virkning på miljøet.

I visse tilfeller, f.eks. ved tilsetningsstoffer som oppstår ved gjæring, kan det være nødvendig å utvide disse undersøkelsene til å omfatte andre stoffer som tilsettes eller oppstår ved gjæringsprosessen. Et eksempel på dette kan være en giftighet som er signifikant i forhold til giftigheten hos tilsetningsstoffets aktive bestanddel/bestanddelene.

4.1.3.2. Farmakokinetikk

Ved planlegging og utforming av undersøkelsene skal det tas hensyn til målpopulasjonens anatomiske, fysiologiske (alder, type, kjønn) og miljømessige kjennetegn og avlstekniske kategori. Eventuelt skal det tas hensyn til påvirkningen fra tarm- eller magefloraen, den enterohepatiske syklus eller cøkotrofi. Doseringen som undersøkes, skal være den som det er beregnet å bruke, og dersom det er mulig eller relevant, flere doser. Det aktive stoffet (herunder det merkede stoffet) skal blandes i føret, med mindre det finnes grunner som taler mot dette.

Følgende undersøkelser kreves:

- stoffskiftebalanse og kinetikk i plasma/blod etter at det er gitt én enkelt dose for å vurdere hastigheten og omfanget av opptak, fordeling og utskilling (urin, avføring, gjeller, galle, utåndingsluft, melk eller egg),
- identifisering av de viktigste (> 10 %) metabolittene i avføring, med mindre en mindre viktig (< 10 %) metabolitt synes å være giftig,
- fordeling av merket materiale i vev og produkter etter at det er gitt én enkelt dose til dyr som allerede er i stabil balanse oppnådd med et umerket tilsetningsstoff.

Undersøkelsene nevnt i 4.1.3.1 og 4.1.3.2, bør omfatte isotopmarkører eller alternative relevante metoder.

4.1.3.3. Undersøkelser av reststoffene

- Identifisering av de reststoffene (morforbindelse, metabolitter, nedbrytingsprodukter, bundne reststoffer⁽¹⁾) som utgjør mer enn 10 % av de samlede reststoffene (med mindre en mindre viktig metabolitt synes å være giftig) i spiselig vev og spiselige produkter (melk, egg) ved stoffskiftebalanse, dvs. etter at det er gitt flere doser av det merkede stoffet. Andelen restmarkører av den samlede restmengden.
- Kinetisk undersøkelse av reststoffene i vevet (herunder eventuelt også melk og egg) i nedbrytingsperioden etter at stabil tilstand er oppnådd og ved å bruke det høyeste foreslåtte nivå, opprette stoffskifteprofil, identifisere målvev⁽²⁾ og restmarkør.
- Undersøkelse av restmarkørens nedbryting i målvevet (herunder eventuelt også melk og egg) etter tilbakeholdelse av tilsetningsstoffet etter at det er gitt gjentatte ganger i samsvar med de foreslåtte bruksvilkårene og i tilstrekkelig omfang til at stabil tilstand er oppnådd, for å fastsette en tilbakeholdelsestid på grunnlag av den fastsatte MRL.
- Tilbakeholdelsestiden for tilsetningsstoffet skal ikke være kortere enn den tiden det tar for den restmarkørmengden som påvises i målvevet, å synke under MRL-verdien (95 % konfidensintervall). Tidspunkter med intervaller som er valgt på grunnlag av nedbrytningsfasen for det aktive stoffet og dets metabolitter, og minst fire dyr per tidspunkt alt etter dyreart (størrelse, genetisk variasjon) bør anses som et minstekrav⁽³⁾.

⁽¹⁾ Bundne reststoffer svarer til den gjenværende andelen av reststoffer i vev som ikke kan ekstraheres ved fysisk-kjemiske eller biologiske midler. De stammer fra at en av forbindelsens metabolitter binder seg kovalent med cellulære makromolekyler.

⁽²⁾ Målvev er det spiselige vevet som er valgt ut for kontroll av den samlede restmengden i måldyret.

⁽³⁾ For å bestemme tilbakeholdelsestiden foreslås det at det ved hver slaktning eller hvert tidspunkt tas prøver av følgende minste antall friske dyr:

- storfe i laktasjon: åtte, herunder dyr i andre eller etterfølgende laktasjoner (fire høytmelkende dyr i en tidlig laktasjonsfase og fire lavtmelkende dyr i en sen laktasjonsfase),
- andre store dyr: fire per prøvetakingstidspunkt,
- fjørfe: seks per prøvetakingstidspunkt,
- eggleggende fjørfe: ti egg per tidspunkt,
- fisk: ti per prøvetakingstidspunkt.

4.2. *Undersøkelser på forsøksdyr*

Undersøkelsene skal utføres med det aktive stoffet i henhold til internasjonalt anerkjente, standard forsøksmetoder som beskrevet i OECDs Guidelines for methodological details eller i direktiv 67/548/EØF, og i samsvar med prinsippene for god laboratoriepraksis (GLP). Det kan være nødvendig med ytterligere undersøkelser av særskilte metabolitter som produseres av målarten, dersom disse ikke dannes i tilstrekkelig omfang hos forsøksartene. Dersom det foreligger opplysninger om mennesker, kan det også være nødvendig å ta hensyn til disse når det avgjøres hvilke ytterligere undersøkelser som skal utføres.

4.2.1. Akutt giftighet

Undersøkelser av akutt oral giftighet bør utføres på minst to pattedyrsarter. Den ene forsøksarten kan eventuelt erstattes av en målart. Det er ikke nødvendig å identifisere en nøyaktig LD50. Det er vanligvis tilstrekkelig å bestemme en omtrentlig verdi for den minste dødelige dosen. For å redusere antallet involverte dyr og deres lidelser bør ikke den største dosen overstige 2 000 mg/kg kroppsvekt, og det anbefales å bruke alternative metoder (grensetest, fastdosemetode, metode for bestemmelse av akutt giftighetsklasse).

Risikoen for arbeidstakere bør vurderes i en serie undersøkelser der produktet (det aktive stoffet pluss bæreren i den form det vil bli å finne i handelen) brukes. Undersøkelser av hudirritasjon skal utføres, og dersom resultatene er positive, bør slimhinneirritasjon (f.eks. øye) vurderes. Allergiframkallende evne / evne til å framkalle hudsensibilisering bør også vurderes. Undersøkelser av akutt giftighet ved innånding bør utføres dersom produktet forventes å danne støv eller tåke som kan innåndes.

4.2.2. Undersøkelser av genotoksisitet, herunder mutagenitet

For å identifisere aktive stoffer og eventuelt deres metabolitter og nedbrytingsprodukter med mutagene og genotoksiske egenskaper, skal det utføres en utvalgt kombinasjon av minst tre forskjellige genotoksisitetsforsøk. Forsøksserien bør vanligvis omfatte forsøk på prokaryotiske og eukaryotiske systemer, herunder in vitro- og in vivo-systemer for forsøk på pattedyr. Forsøkene bør eventuelt utføres uten og med metabolsk aktivering av pattedyr.

Valg av forsøk bør begrunnes med hensyn til hvor pålitelige de er når det gjelder å vurdere genotoksiske virkninger på forskjellige genetiske mekanismer på gen-, kromosom- og genomnivå. Ytterligere forsøk kan være tilrådelig avhengig av resultatet av forsøkene og idet det tas hensyn til stoffets allmenne toksikologiske profil, samt hvordan det er tenkt brukt. Forsøkene skal utføres i samsvar med etablerte og ajourførte, validerte framgangsmåter. Dersom forsøkene gjelder beinmarg, skal det dersom resultatet er negativt, dokumenteres at cellene har vært utsatt for forsøksstoffet.

4.2.3. Undersøkelser av subkronisk (90 dagers) oral giftighet

Forsøkene skal vare i minst 90 dager. Undersøkelser av tilsetningsstoffer beregnet på bruk i dyrearter bestemt til næringsmiddelproduksjon, bør utføres på to dyrearter, der den ene bør være ikke-gnager, som kan være målarten. For tilsetningsstoffer beregnet på bruk i dyr som ikke er beregnet på konsum, er det tilstrekkelig å utføre undersøkelser på målarten: Det aktive stoffet skal dessuten tilføres oralt på minst tre nivåer til en kontrollgruppe for å oppnå en doserespons.

Den største dosen bør normalt framkalle tegn på skadelige virkninger. Den laveste dosen bør ikke framkalle tegn på giftighet.

4.2.4. Undersøkelser av kronisk oral giftighet (herunder undersøkelser av kreftframkallende virkninger)

En undersøkelse av kronisk giftighet, som kan omfatte undersøkelse av kreftframkallende virkninger, skal utføres på minst én gnagerart.

Undersøkelser av kreftframkallende virkninger kan eventuelt utelates dersom det aktive stoffet og dets metabolitter:

- gjennomgående gir negative resultater i et passende antall genotoksisitetsforsøk,
- ikke er strukturelt beslektet med kjente kreftframkallende stoffer,
- i undersøkelser av kronisk giftighet ikke har virkninger som tyder på mulig (pre)neoplasi.

4.2.5. Undersøkelser av reproduksjonstoksisitet, herunder teratogene virkninger

4.2.5.1. Undersøkelse av reproduksjonstoksisitet over to generasjoner

- Undersøkelser av forplantningsevnen skal utføres og strekke seg over minst to generasjoner i direkte avstamning (F1, F2) og kan kombineres med en undersøkelse av teratogene virkninger. Stoffet som undersøkes, skal tilføres hanndyr og hunndyr på et passende tidspunkt før paring. Tilførselen skal fortsette til avvenningen av F2-generasjonen.
- Alle relevante parametere med hensyn til fruktbarhet, drektighet, fødsel, morens atferd, diegiving, vekst og utvikling av F1-avkommet fra befruktning til kjønnsmodenhet og utviklingen av F2-avkommet til avvenning, skal studeres nøye og rapporteres.

4.2.5.2. Undersøkelse av teratogene virkninger

Undersøkelsen av teratogene virkninger omfatter embryo- og fostergiftighet. Den skal utføres på minst to dyrearter.

4.2.6. Undersøkelser av stoffskifte, fordeling og utskilling

Det skal utføres undersøkelser av absorpsjon, fordeling i kroppsvæsker og vev og utskillingsveier. En undersøkelse av stoffskiftet som omfatter stoffskiftebalansen og identifisering av de viktigste metabolittene i urinen og avføringen, i dyr av begge kjønn og av samme stammer som de som ble brukt i de toksikologiske undersøkelsene, bør utføres. Det bør tilføres én enkelt dose av det merkede molekylet (se 4.1.3) ved stabil balanse som er oppnådd med bruk av den umerkede forbindelsen i en dose som svarer til det høyeste nivå som er foreslått brukt i måldyret.

4.2.7. Reststoffenes biotilgjengelighet

Ved vurderingen av risikoen for forbrukerne i forbindelse med visse reststoffer i animalske produkter, først og fremst bundne reststoffer, kan det tas hensyn til en ekstra sikkerhetsfaktor basert på bestemmelsen av deres biotilgjengelighet ved hjelp av relevante forsøksdyr og anerkjente metoder.

4.2.8. Andre spesifikke toksikologiske og farmakologiske undersøkelser

Dersom det er grunn til bekymring, skal det utføres ytterligere undersøkelser for å framskaffe tilleggsopplysninger som kan være nyttige ved vurderingen av sikkerheten ved det aktive stoffet og dets reststoffer.

4.2.9. Bestemmelse av dose (konsentrasjon) uten observert virkning (NOEL)

Det bør tas hensyn til alle resultater av undersøkelsene ovenfor sammen med alle relevante offentliggjorte data (herunder eventuelle relevante opplysninger om virkninger av det aktive stoffet hos mennesker) og eventuelle opplysninger om nær beslektede kjemiske strukturer når det fastsettes en NOEL uttrykt som mg/kg kroppsvekt per dag. Den laveste NOEL bør velges.

Den NOEL som brukes ved beregning av ADI, bør imidlertid velges på grunnlag av relevante toksikologiske eller farmakologiske virkninger. For noen tilsetningsstoffer, f.eks. antibakterielle stoffer, kan det være bedre å fastsette ADI på grunnlag av virkningene på tarmfloraen hos mennesker. Av mangel på internasjonalt godkjente og validerte metoder for å beskrive tarmflora, kan det være mer relevant å bygge på virkningene på utvalgte og følsomme bakteriestammer i menneskets tarmflora.

4.3. *Vurdering av sikkerheten for forbrukeren*

4.3.1. Forslag til akseptabelt daglig inntak (ADI) for tilsetningsstoffet

Det bør foreslås et ADI når dette er relevant.

ADI (uttrykt som mg tilsetningsstoff eller tilsetningsstoffrelatert materiale per person per dag) beregnes ved å dividere NOEL (dose uten observert virkning) med en passende sikkerhetsfaktor og multiplisere dette med en gjennomsnittlig kroppsvekt for menneske på 60 kg. Denne NOEL-verdien uttrykt som mg/kg kroppsvekt per dag, kan velges på grunnlag av toksikologiske eller farmakologiske resultater. I noen tilfeller kan det være mer relevant med en ADI-verdi som er basert på tilsetningsstoffenes mikrobiologiske egenskaper. Valget avhenger av hvilken egenskap som er mest relevant ut fra helsefaren for forbrukeren.

Sikkerhetsfaktoren som benyttes til å bestemme ADI-verdien for et bestemt tilsetningsstoff, skal velges ut idet det tas hensyn til følgende punkter:

- arten av biologiske virkninger som benyttes til å identifisere NOEL,
- relevansen av disse virkningene for mennesket og virkningenes reversibilitet,
- omfanget av og kvaliteten på dataene som benyttes til å identifisere NOEL,
- eventuell kunnskap om virkningen/virkningene av reststoffenes bestanddeler.

Det benyttes vanligvis en sikkerhetsfaktor på minst 100 ved beregning av ADI (dvs. en faktor på 10 for å gi rom for en eventuell variasjon mellom arter, og ytterligere en faktor på 10 for å gi rom for eventuelle forskjeller i reaksjon mellom enkeltmennesker). Dersom det foreligger data om det aktive stoffets virkninger på mennesker, kan en lavere sikkerhetsfaktor aksepteres.

4.3.2. Forslag om grenseverdier for restmengder (MRL) for tilsetningsstoffet

Ved beregning av MRL antas det at inntaket av produkter framstilt av spiselig vev, melk og egg er den eneste mulige eksponeringskilden for mennesket. Dersom dette ikke er tilfelle, skal det tas hensyn til andre kilder.

En rekke av disse stoffene er blitt brukt som tilsetningsstoffer i fôrvarer og til andre formål. I slike tilfeller kan de beregnede grenseverdiene for restmengder (MRL) forventes å være de samme. Det kan også være tilfeller der det ut fra strengt vitenskapelige betraktninger beregnes ulike MRL-er for hver bruk, når tilførselsvei, mengde, doseringshyppighet og doseringsvarighet skiller seg så mye fra dem som gjelder ved bruk som tilsetningsstoff i fôrvarer, til at det finnes tegn på at kinetikken og/eller stoffskiftet kan føre til ulike restmengdeprofiler. I slike tilfeller forventes det at den strengeste MRL-en vil bli brukt.

For å fastsette en MRL skal de kjemiske egenskapene defineres for det legemiddelrelaterte materialet som er beregnet brukt til å definere restmengder i vev. Dette materialet kalles restmarkør. Denne bestanddelen av restmengden behøver ikke nødvendigvis å være den toksikologisk relevante restmengden, men den skal velges som en egnet indikator for å representere den samlede signifikante restmengden. Andelen restmarkør i forhold til de samlede restmengdene i forbindelse med ADI (dvs. andelen restmarkør i forhold til de samlede radioaktive restmengdene, andelen restmarkør i forhold til de samlede biologisk aktive restmengdene) bør fastslås på alle tidspunkter under nedbrytingsundersøkelsene. Særlig bør denne andelen være kjent for det tidspunktet som er valgt for å beregne MRL. Det skal også foreligge en egnet analysemetode for denne restmarkøren for å sikre samsvar med MRL.

Når MRL-verdiene (uttrykt som g/kg restmarkør per kg spiselig vått vev eller produkt) fastslås på grunnlag av en ADI, skal følgende verdier for menneskers daglige næringsmiddelkonsum benyttes:

	Pattedyr	Fjørfe	Fisk
Muskelvev	300 g	300 g	300 g(*)
Lever	100 g	100 g	
Nyre	50 g	10 g	
Fettvev	50 g(**)	90 g(***)	
+ Melk	1 500 g		
+ Egg		100 g	

(*) Muskelvev og hudvev i naturlig forhold.

(**) For svin: 50 g fettvev og hudvev i naturlig forhold.

(***) Fettvev og hudvev i naturlig forhold.

De enkelte MRL-verdiene i de forskjellige vevene bør avspeile restmengdenes nedbrytingskinetikk i disse vevene hos den målartern som er beregnet på bruk. Det kreves en analysemetode med en grense for mengdebestemmelse som ligger under MRL (se nr. 2.5.3 i kapittel II).

Dersom et stoff kan føre til en restmengde i vev og produkter, bør det foreslås slike MRL-verdier at den samlede mengden toksikologisk (eller mikrobiologisk) signifikante restmengder som inntas⁽¹⁾ daglig, ligger lavere enn ADI (se tabell ovenfor).

MRL bør fastsettes først etter at andre mulige kilder til eksponering av forbrukeren for restmengdens bestanddeler er vurdert og tatt med i beregningen.

For visse tilsetningsstoffer kan det påvises restmengder som ligger under MRL-verdiene i melk, egg eller kjøtt, men som likevel kan påvirke næringsmiddelkvaliteten, særlig i forbindelse med framstillingsprosesser, f.eks. bruk av melk i osteproduksjon. For slike tilsetningsstoffer kan det være relevant å innføre en «grenseverdi for restmengder som er forenlig med framstillingen av næringsmidler» i tillegg til fastsettelsen av MRL-verdier.

I følgende tilfeller vil det ikke kreves noen MRL:

- restmengdene er ikke biotilgjengelige, og det er ingen skadelig virkning på menneskets tarmsystem, herunder mikrofloraen,
- det skjer en fullstendig nedbrytning til næringsstoffer eller uskadelige stoffer hos målartern,
- det er ikke fastsatt noen ADI som følge av lav giftighet i dyreforsøk,
- dersom stoffet utelukkende kan brukes i fôr til kjæledyr,
- dersom stoffet også er godkjent som tilsetningsstoff i næringsmidler⁽²⁾, kreves det vanligvis ikke noen MRL dersom restmarkøren primært er det opprinnelige stoffet og det utgjør bare en ubetydelig del av ADI for tilsetningsstoffet i næringsmidler.

4.3.3. Forslag om tilbakeholdelsestid for tilsetningsstoffet

Tilbakeholdelsestiden fastsettes på grunnlag av MRL-verdiene. Tilbakeholdelsestiden omfatter den tiden som kreves for at restmengdene skal synke under MRL-verdiene (95 % konfidensintervall) etter at tilførselen av den foreslåtte sammensetningen av tilsetningsstoffet er opphørt.

⁽¹⁾ Foreslått beregning: (500 g kjøtt (som består av 300 g muskelvev, 100 g lever, 50 g nyre, 50 g fettvev) eller 500 g fjørfe (som består av 300 g muskelvev, 100 g lever, 10 g nyre, 90 g fettvev) eller 300 g fisk) + 1 500 g melk + 100 g egg.

⁽²⁾ I samsvar med rådsdirektiv 89/107/EØF av 21. desember 1988 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om tilsetningsstoffer som kan benyttes i næringsmidler beregnet på konsum (EFT L 40 av 11.2.1989, s. 27).

For å fastsette en tilbakeholdelsestid kan det utpekes et bestemt spiselig vev som erstatning for andre vev, ofte kalt målvevet.

4.4. *Vurdering av sikkerheten for arbeidstakerne*

Arbeidstakere kan hovedsakelig eksponeres ved innånding eller lokal eksponering i forbindelse med framstilling, håndtering eller bruk av tilsetningsstoffet, f.eks. kan arbeidstakere i landbruket bli eksponert når de håndterer eller blander tilsetningsstoffet. Det skal framlegges nærmere opplysninger om hvordan stoffene skal håndteres. Disse opplysningene skal inneholde en vurdering av risikoen for arbeidstakerne.

Erfaringer fra produksjonsanlegget er ofte en viktig informasjonskilde ved vurderingen av risikoen for at arbeidstakerne eksponeres for selve tilsetningsstoffet gjennom innånding eller lokal eksponering. Særlig problematiske er tilsetningsstoffer, for behandlet med tilsetningsstoffet og/eller dyreekskreter som er i tørr pulverform eller kan gi opphav til tørt pulver, og tilsetningsstoffer i fôrvarer som kan være allergiframkallende.

4.4.1. Toksikologisk risikovurdering med tanke på arbeidstakernes sikkerhet

4.4.1.1. Virkninger på respirasjonsorganene

Det skal dokumenteres at nivåene for luftbåret støv ikke vil utgjøre noen fare for arbeidstakernes helse. Dette skal om nødvendig dokumenteres ved innåndingsforsøk på forsøksdyr, offentliggjorte epidemiologiske data og/eller søkerens egne opplysninger om arbeidsplassen og/eller undersøkelser av irritasjon og overfølsomhet i respirasjonsorganene.

4.4.1.2. Virkninger på øyne og hud

Om mulig skal det ut fra kjente situasjoner direkte dokumenteres at det ikke forekommer irritasjon og/eller overfølsomhet hos mennesker. Dette skal utfylles med resultater fra validerte dyreforsøk med hensyn til hud- og øyeirritasjon og mulig overfølsomhet ved bruk av det aktuelle tilsetningsstoffet.

4.4.1.3. Systemisk giftighet

Giftighetsdataene som innsamles for å oppfylle sikkerhetskravene (herunder undersøkelser av giftighet ved gjentatt dose, mutagenitet, kreftframkallende virkning og forplantningsevne), skal benyttes til å vurdere andre sider ved arbeidstakernes sikkerhet. I denne forbindelse er det viktig å huske på at kontaminering av hud og/eller innånding av tilsetningsstoffet er de mest sannsynlige eksponeringsveiene.

4.4.2. Vurdering av eksponering

Det skal framlegges opplysninger om hvordan bruken av tilsetningsstoffet sannsynligvis kan føre til eksponering via alle eksponeringsveier – ved innånding, gjennom huden eller ved inntak. Disse opplysningene skal omfatte en kvantitativ vurdering, dersom en slik foreligger, av for eksempel typisk luftbåren konsentrasjon, hudkontaminering eller inntak. Dersom det ikke foreligger kvantitative opplysninger, skal det framlegges tilstrekkelige opplysninger til at det kan foretas en rimelig vurdering av eksponeringen.

4.4.3. Tiltak for å begrense eksponeringen

På grunnlag av opplysningene fra vurderingen av giftighet og eksponering skal det trekkes en konklusjon om helserisikoene for brukerne (systemisk giftighet, irritasjon eller overfølsomhet) når det settes i verk rimelige tiltak for å begrense eksponeringen. Dersom risikoen er uakseptabel, skal det treffes forebyggende tiltak for å begrense eller fjerne eksponeringen. Foretrukne løsninger er ny produktformel eller endring av framstillingsmetodene, bruk og/eller fjerning av tilsetningsstoffet. Bruk av personlig verneutstyr skal betraktes som en siste utvei for å beskytte mot eventuell risiko som fortsatt finnes etter at kontrolltiltakene er iverksatt.

4.5. *Vurdering av miljørisikoen*

Det er viktig å vurdere miljøvirkningen av tilsetningsstoffer i fôrvarer, ettersom tilsetningsstoffer i fôrvarer typisk blir gitt over lang tid (til og med i hele levetiden) og ofte til et stort antall dyr. Mange tilsetningsstoffer absorberes dårlig og utskilles derfor i stor grad intakt. I en rekke tilfeller kan det likevel være begrenset behov for miljøvurdering. Det er ikke hensiktsmessig å fastsette strenge regler i disse generelle retningslinjene. For å fastsette miljøvirkningen av et tilsetningsstoff i fôrvarer bør en trinnvis metode følges (se beslutningstre), der tilsetningsstoffer som ikke krever ytterligere undersøkelse, kan identifiseres klart i fase I. For andre tilsetningsstoffer er det nødvendig med enda en undersøkelsesfase (fase II A) for å framskaffe flere opplysninger. På dette grunnlag kan det anses nødvendig med ytterligere undersøkelser (fase II B). Undersøkelsene skal om mulig utføres i samsvar med rådsdirektiv 67/548/EØF.

4.5.1. Fase I-vurdering

Formålet med fase I-vurderingen er å fastslå om det er sannsynlig at et tilsetningsstoff eller dets metabolitter vil ha en betydelig miljøvirkning, hovedsakelig på grunnlag av opplysninger som er innsamlet for andre formål.

Unntak fra fase II-vurdering kan gjøres på grunnlag av ett av følgende to kriterier:

- a) De kjemiske egenskapene og den biologiske virkningen av tilsetningsstoffet og bruken av det tyder på at virkningen vil bli ubetydelig, dvs. dersom tilsetningsstoffet og/eller dets viktigste metabolitt/metabolitter (mer enn 20 % av de samlede restmengder i ekskretene) er:
 - fysiologiske/naturlige stoffer (f.eks. vitamin eller mineral) som ikke vil endre konsentrasjonen i miljøet, med mindre det er åpenbar grunn til bekymring (f.eks. kobber),
 - tilsetningsstoffer beregnet på kjæledyr (unntatt hester).
- b) Den verst tenkelige beregnede miljøkonsentrasjonen (PEC) er for lav til å vekke bekymring.

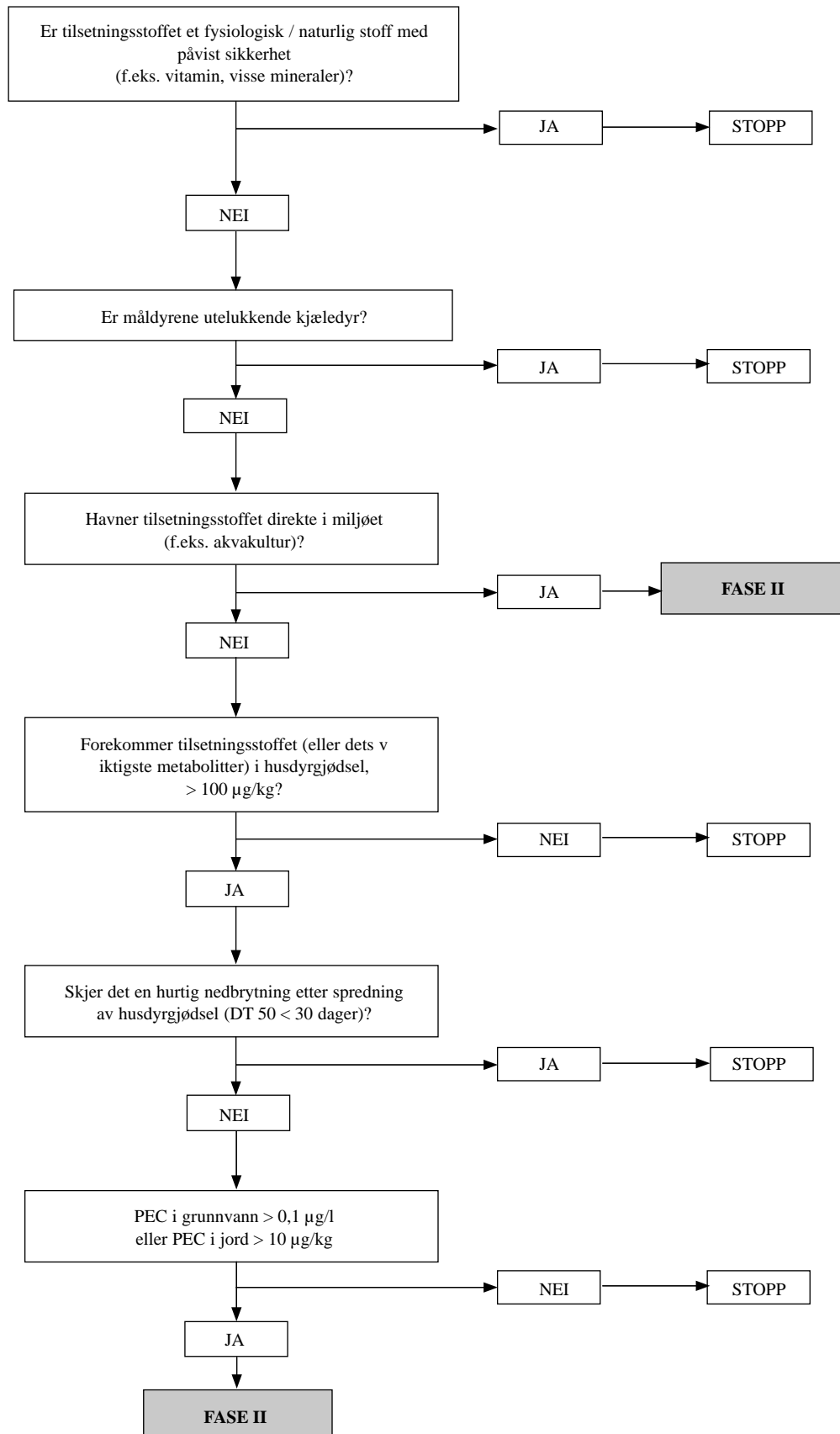
Den verst tenkelige PEC for jord oppstår antakelig som følge av at husdyrgjødsel som har oppstått når utskillingen av de viktigste bestanddelene av reststoffene (tilsetningsstoffet og/eller dets viktigste metabolitter) er størst, blir spredt ut på jorden. PEC skal vurderes for alle viktige bestanddeler av reststoffene i husdyrgjødsel og for alle problemtyper. For jord behøver det ikke å foretas ytterligere vurdering dersom PEC ikke overstiger 100 µg/kg av summen av de viktigste bestanddelene av reststoffene i husdyrgjødselen, eller dersom de viktigste bestanddelene av reststoffene i husdyrgjødselen er lett nedbrytbare (nedbrytningstid DT 50 < 30 dager) (dersom slike opplysninger foreligger) til naturlige bestanddeler eller til konsentrasjoner på mindre enn 100 µg/kg, eller dersom PEC i jorden (i en dybde på 5 cm) er mindre enn 10 µg/kg.

Den verst tenkelige PEC for vann kan oppstå som følge av at fôr eller ekskretter som inneholder tilsetningsstoffet og dets metabolitter, overføres direkte til vassdrag, eller av at materialer i ekskretter eller jord lekker ned i grunnvannet. Dersom en pålitelig beregning av PEC for forurensning av vassdrag eller grunnvann er mindre enn 0,1 µg per liter, kreves det ingen fase II-vurdering av miljøvirkningen av tilsetningsstoffet på vann.

Dersom søkeren ikke kan dokumentere at det foreslåtte tilsetningsstoffet tilhører en av disse unntakskategoriene, eller dersom tilsetningsstoffet slippes direkte ut i miljøet (f.eks. akvakultur), vil det vanligvis kreves en fase II-vurdering.

MILJØRISIKO SOM FØLGE AV TILSETNINGSSTOFFER I FØRVARER

Beslutningstre for fase I



4.5.2. Fase II-vurdering

Fase II-vurdering består av to deler: fase II A og fase II B.

Det bør foretas en vurdering av tilsetningsstoffets og/eller dets viktigste metabolitters potensial for bioakkumulering og påvirkning på den forventede sikkerhetsmarginen. Bioakkumuleringen anses ikke for å være av betydning dersom f.eks. K_{ow} (fordelingskoeffisient) er < 3 . Det vil vanligvis være behov for relevante fase II B-undersøkelser dersom slike sikkerhetsmarginer ikke kan fastslås.

4.5.2.1. Fase II A

Formålet med fase II A-vurderingen er å fastslå om det foreligger en miljørisiko ved hjelp av:

- en mer nøyaktig beregning av PEC,
- bestemmelse av forholdet mellom eksponering, nivåene av tilsetningsstoffet og/eller dets viktigste metabolitter og skadevirkninger på kort sikt på relevante surrogatdyrearter eller surrogatplantearter for den aktuelle miljøtypen/de aktuelle miljøtypene,
- bruk av disse resultatene til å bestemme beregnet konsentrasjon uten virkning (PNEC-verdi/verdier).

For å bestemme risikoen anbefales følgende trinnvise framgangsmåte:

- a) Det skal beregnes en mer nøyaktig PEC for hver av de aktuelle miljøtypene dersom dette ikke allerede er gjort i fase I. Det skal tas hensyn til følgende punkter når PEC fastslås:
 - konsentrasjonen av tilsetningsstoffet og/eller dets viktigste metabolitter i husdyrgjødsel etter tilførsel av foreslått dose av tilsetningsstoffet til dyr. Denne beregningen skal omfatte ekskretmengder og doseringsmengder,
 - den potensielle fortynningen av materiale som inneholder utskilte tilsetningsstoffer som følge av normal behandling og oppbevaring av husdyrgjødsel før den spres ut på jorden,
 - adsorpsjonen/desorpsjonen av tilsetningsstoffet og dets metabolitter på jorden og persistensen av restmengder i jorden (DT_{50} og DT_{90}); sediment i forbindelse med akvakultur,
 - andre faktorer, f.eks. fotolyse, hydrolyse, fordamping, nedbryting i jord eller vannsedimentsystemer, fortynning som følge av pløying, osv.

Ved fase II-risikovurderingen skal den høyeste av PEC-verdiene som oppnås ved disse beregningene, benyttes for hver av de aktuelle miljøtypene.

Dersom det ved stabil tilstand forventes høy persistens i jord ($DT_{90} > 1$ år) ved konsentrasjoner på mer enn 10 g/kg jord, kan det være nødvendig med en fase II B-vurdering.

- b) Deretter skal det bestemmes hvilke nivåer som fører til alvorlige skadevirkninger på kort sikt for ulike lokale nivåer i de aktuelle miljøtypene (jord, vann). Disse undersøkelsene skal følge OECDs retningslinjer⁽¹⁾ eller lignende godkjente retningslinjer. Egnede undersøkelser av jordmiljøet omfatter: giftighet for meitemark (50 % dødelig konsentrasjon, LC_{50} -verdi), giftighet for landplanter (50 % effektiv konsentrasjon, EC_{50} -verdi), virkninger på mikroorganismer i jorden (f.eks. EC_{50} for virkninger på metandannelse og nitrogenbinding). Undersøkelse av vannmiljø: for fisk en 96 timers LC_{50} -undersøkelse, for *Daphnia magna* en 48 timers EC_{50} -undersøkelse, for alger en LC_{50} -undersøkelse og for sedimentorganismer en giftighetsundersøkelse.
- c) PNEC-verdien skal beregnes for hver aktuell miljøtype. Denne verdien framkommer vanligvis ved å ta den laveste observerte verdien (dvs. resultatet hos de mest følsomme artene) for en skadevirkning i de økotoksikologiske undersøkelsene ovenfor og dividere denne med en sikkerhetsfaktor på minst 100, avhengig av indikatoren og antallet arter som er brukt i undersøkelsene.
- d) De beregnede PEC- og PNEC-verdiene skal sammenlignes. Akseptabelt forhold mellom PEC-verdien og PNEC-verdien avhenger av hvilken type undersøkelsesresultat som er brukt til å fastslå PNEC-verdien. Vanligvis ligger det mellom 1 og 0,1. Dersom resultatet er et betydelig lavere forhold, er det sannsynligvis ikke nødvendig med ytterligere økotoksikologiske undersøkelser med mindre det forventes bioakkumulering. Omvendt vil høyere verdier kreve fase II B-undersøkelser.

⁽¹⁾ OECD Guidelines for Testing of Chemicals.

4.5.2.2. Fase II B (mer detaljerte toksikologiske undersøkelser)

For tilsetningsstoffer som det etter en fase II A-vurdering fortsatt er tvil om med hensyn til miljøvirkningen, kreves det mer detaljerte undersøkelser av virkningene på biologiske arter i de miljøtypene der det ifølge fase II A-undersøkelsene kan være grunn til bekymring. I dette tilfelle er det nødvendig med ytterligere undersøkelser for å bestemme de kroniske og mer spesifikke virkningene på de relevante dyre-, plante- og mikrobeartene. Det kan f.eks. være at PEC-verdien er blitt overvurdert i fase II A-vurderingen. For å påvise dette kan det være nødvendig å foreta målinger av miljøkonsentrasjonene og av persistensen av tilsetningsstoffet og/eller dets viktigste metabolitter under feltforhold.

Egnede ytterligere undersøkelser av økotoksitet er beskrevet i en rekke publikasjoner, f.eks. i OECDs retningslinjer. Det kan være nødvendig å undersøke tre artsgrupper i miljøet: dyr, planter og mikroorganismer. Det er viktig at disse undersøkelsene velges nøye ut for å sikre at de egner seg for situasjonen der tilsetningsstoffet og/eller dets metabolitter kan slippes ut og spres i miljøet.

Vurderingen av virkningen på jord kan omfatte:

- en undersøkelse av de subletale virkningene på meitemark, ytterligere undersøkelser av virkningen på mikrofloraen i jorden, undersøkelser av giftighet for planter på en rekke økonomisk viktige plantearter, undersøkelser av virvelløse dyr på gressmark, herunder insekter og villlevende fugler.
- NB: det er ikke nødvendigvis behov for en egen vurdering av giftighet for pattedyr fordi dette sannsynligvis behandles ved undersøkelsen av giftighet for pattedyr i forbindelse med bestemmelsen av ADI.

Vurderingen av virkningen på vann kan omfatte:

- undersøkelse av kronisk giftighet for de mest følsomme vannorganismene som ble identifisert i fase II A-vurderingen, f.eks. forsøk på fiskeyngel, reproduksjonsforsøk på *Daphnia*, 72 timers forsøk på alger og en undersøkelse av bioakkumulering.
- dersom det ikke kan fastslås en tilstrekkelig sikkerhetsmargin mellom PEC- og PNEC-verdiene, skal det angis effektive tiltak som kan begrense miljøvirkningen.

5. **Kapittel V: Monografimodell**

5.1. *Tilsetningsstoffets identitet*

5.1.1. Forslag til handelsbetegnelse(r)

5.1.2. Type tilsetningsstoff i henhold til dets hovedfunksjon. Eventuell annen bruk av det aktive stoffet bør angis.

5.1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning (aktivt stoff, andre bestanddeler, urenheter, variasjon mellom partier). Dersom det aktive stoffet er en blanding av aktive bestanddeler som klart kan defineres hver for seg, skal hovedbestanddelene beskrives hver for seg med opplysning om deres andel i blandingen.

5.1.4. Fysisk tilstand, fordeling av partikkelstørrelse, partikkelform, tetthet, spesifikk vekt; for væsker: viskositet, overflatespenning.

5.1.5. Produksjonsprosess, herunder eventuelle særskilte bearbeidingsmetoder.

5.2. *Spesifikasjon av det aktive stoffet*

5.2.1. Generisk navn, kjemisk betegnelse i henhold til IUPAC-nomenklaturen, andre generiske internasjonale navn og forkortelser. CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number).

5.2.2. Strukturformel, molekylformel og molekylvekt. Dersom det aktive stoffet er et gjæringsprodukt, kvalitativ og kvantitativ sammensetning av hovedbestanddelene, mikrobiell opprinnelse (navn på og beliggenhet for kultursamlingen der stammen er deponert).

- 5.2.3. Renhet
- Kvalitativ og kvantitativ sammensetning av de aktive stoffene og urenheter og giftige stoffer som forekommer, bekreftelse på fravær av produksjonsorganismer.
- 5.2.4. Relevante egenskaper
- Fysiske egenskaper hos kjemisk spesifiserte stoffer: dissosiasjonskonstant, pKa-verdi, elektrostatiske egenskaper, smeltepunkt, kokepunkt, tetthet, damptrykk, løselighet i vann og i organiske løsemidler, K_{ow} - og K_{oc} -verdier, masse- og absorpsjonsspektre, NMR-data, mulige isomerer og andre relevante fysiske egenskaper.
- 5.3. *Tilsetningsstoffets fysisk-kjemiske, teknologiske og biologiske egenskaper*
- 5.3.1. Tilsetningsstoffets stabilitet ved påvirkning fra miljøfaktorer som lys, temperatur, pH, fuktighet og oksygen. Forslag til holdbarhetstid.
- 5.3.2. Stabilitet under framstilling av premikser og fôrvarer, særlig stabilitet overfor forventede produksjonsforhold (varme, fuktighet, trykk/skjærspenning og tid). Eventuelle nedbrytingsprodukter.
- 5.3.3. Stabilitet under lagring av premikser og bearbejdede fôrvarer under definerte forhold. Forslag til holdbarhetstid.
- 5.3.4. Andre relevante fysisk-kjemiske, teknologiske eller biologiske egenskaper, f.eks. løselighet under gunstige forhold for å få og bevare homogene blandinger i premikser og fôrvarer, støvmotvirkende og antistatiske egenskaper, løselighet i væsker.
- 5.4. *Kontrollmetoder*
- 5.4.1. Beskrivelse av metodene som er brukt for å bestemme kriteriene oppført i nr. 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. Beskrivelse av de kvalitative og kvantitative analysemetodene til bestemmelse av restmarkøren av det aktive stoffet i målvev og animalske produkter.
- 5.4.3. Dersom de nevnte metodene er offentliggjort, kan det være tilstrekkelig med litteraturhenvisninger og å innlevere opptrykk av disse.
- 5.4.4. Opplysninger om optimale lagringsforhold for referansestandardene.
- 5.5. *Tilsetningsstoffets biologiske egenskaper*
- 5.5.1. Opplysninger om de forebyggende virkningene for koksidiostatika og andre stoffer med legemiddelvirkning (f.eks. sykkelighet, dødelighet, antall oocyster og omfang av skader).
- 5.5.2. For andre avlstekniske tilsetningsstoffer enn dem som er nevnt i 5.5.1, opplysninger om virkningene på næringsinntak, kroppsvekt, fôrutnyttelse, produktkvalitet og utbytte og eventuelle andre parametere med positiv virkning for dyret, miljøet, produsenten eller forbrukeren.
- 5.5.3. For teknologiske tilsetningsstoffer, relevante teknologiske virkninger.
- 5.5.4. Eventuelle bivirkninger, kontraindikasjoner eller advarsler (måldyr, forbruker, miljø), herunder biologiske interaksjoner, med begrunnelse. Eventuelle ADI- eller MRL-verdier fastlagt for annen bruk av det aktive stoffet, bør angis.
- 5.6. *Nærmere kvantitative og kvalitative opplysninger om eventuelle restmengder i målvev som kan finnes i produkter av animalsk opprinnelse etter den beregnede bruken av tilsetningsstoffet*
- 5.7. *ADI, fastlagte MRL-verdier og tilbakeholdelsestid skal angis dersom dette er relevant*

- 5.8. *Andre egenskaper som er relevante for identifiseringen av tilsetningsstoffet*
- 5.9. *Bruksvilkår*
- 5.10. *Dato*
6. **Kapittel VI: Modell for identifikasjonsdokument**
1. *Tilsetningsstoffets identitet*
- 1.1. Type tilsetningsstoff
- 1.2. Fysisk tilstand
- 1.3. Kvalitativ og kvantitativ sammensetning
- 1.4. Analysemetode for tilsetningsstoffet og reststoffene
- 1.5. Fellesskapets registreringsnummer (EF-nummer)
- 1.6. Emballasje
2. *Spesifikasjon av det aktive stoffet*
- 2.1. Generisk navn, kjemisk betegnelse, CAS-nummer
- Generisk navn
 - Kjemisk betegnelse (IUPAC)
 - CAS-nummer
- 2.2. Bruttoformel
3. *Tilsetningsstoffets fysiske-kjemiske, teknologiske og biologiske egenskaper*
- 3.1. Tilsetningsstoffets stabilitet
- 3.2. Stabilitet under framstilling av premikser og fôrvarer
- 3.3. Stabilitet under lagring av premikser og fôrvarer
- 3.4. Andre egenskaper
4. *Bruksvilkår*
- 4.1. Dyreart eller -gruppe, eventuelt fastsatt høyeste alder
- 4.2. Minste og største innhold i fôrvarer
- 4.3. Kontraindikasjoner, interaksjoner
- 4.4. Advarsler
5. *Person ansvarlig for markedsføringen*
- 5.1. Navn

5.2. Adresse

5.3. Registreringsnummer

6. *Produsent*

6.1. Navn

6.2. Adresse

6.3. Godkjenningsnummer eller registreringsnummer tildelt virksomheten eller mellommannen.

7. *Dato*

7. **Kapittel VII: Fornyelse av godkjenning av tilsetningsstoffer der godkjenningen er knyttet til en person som er ansvarlig for markedsføringen**

1. *Allment*

Det skal utarbeides en ajourført saksmappe og en ajourført monografi i samsvar med de nyeste retningslinjene, samt en liste over alle typer endringer siden godkjenningen av markedsføringen eller den siste fornyelsen.

Det skal bekreftes at monografien og sikkerhetsdokumentasjonen er blitt tilpasset slik at de inneholder alle nye opplysninger som er relevante for tilsetningsstoffet, eller som kreves nå som følge av endringene i disse retningslinjene.

Det skal også framlegges opplysninger om godkjenningsstatus verden over og om omfanget av salget.

2. *Det aktive stoffets og tilsetningsstoffets identitet*

Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet eller dets sammensetning, renhet eller aktivitet ikke er blitt endret i forhold til det godkjente tilsetningsstoffet. Eventuelle endringer i produksjonsprosessen skal rapporteres.

3. *Virkning*

Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet fortsatt har den hevdede virkningen under de forholdene som gjelder for husdyrproduksjon i Den europeiske union på det tidspunktet da søknaden om fornyet godkjenning innleveres. Disse opplysningene bør omfatte en beskrivelse av de generelle erfaringene med bruken av tilsetningsstoffet og overvåkingen av resultatene.

4. *Mikrobiologi*

Det skal legges særlig vekt på en eventuell utvikling av resistens mot antimikrobielle stoffer ved langvarig bruk i praksis. Undersøkelsene skal derfor gjennomføres i felten på driftsenheter der tilsetningsstoffet er blitt rutinemessig brukt i så lang tid som mulig. Et utvalg av vanlige tarmbakterier skal brukes som testorganismer, og utvalget skal omfatte relevante endogene og eksogene grampositive og gramnegative organismer.

Dersom forsøkene viser en endring i resistensmønsteret sammenlignet med de opprinnelige tallene, skal de resistente bakteriene undersøkes for kryssresistens mot relevante antibiotika som brukes til behandling av infeksjonssykdommer hos mennesker og dyr. De viktigste er antibiotika som tilhører samme gruppe som tilsetningsstoffet, men også andre grupper av antibiotika skal tas med i undersøkelsen.

Resultatene av relevante overvåkingsprogrammer skal rapporteres.

5. Sikkerhet

Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet i lys av aktuell kunnskap og under godkjente bruksvilkår fortsatt er sikkert for målartene, forbrukerne, brukerne og miljøet. Det skal framlegges ajourførte sikkerhetsopplysninger for tidsrommet siden godkjenningen av markedsføring eller siste fornyelse ble gitt, med opplysning om følgende punkter:

- rapporter om skadevirkninger, herunder ulykker (hittil ukjente virkninger, alvorlige virkninger uansett type, økt forekomst av kjente virkninger) hos målartene, brukerne og miljøet. Rapporten om skadevirkninger skal omfatte type virkning, antall berørte individer/organismer, resultat, bruksvilkår og vurdering av årsakssammenheng,
- rapporter om hittil ukjente interaksjoner og krysskontaminasjoner,
- eventuelle data fra overvåking av restmengder,
- eventuelle andre opplysninger om tilsetningsstoffets sikkerhet.

Dersom det ikke framlegges ytterligere opplysninger om noen av disse punktene, skal grunnene til dette klart angis.

8. **Kapittel VIII: Ny søker som viser til den første godkjenningen av et tilsetningsstoff, der godkjenningen er knyttet til en person som er ansvarlig for markedsføringen**

Siden vurderingen av de opplysningene som ble framlagt i den opprinnelige godkjenningen, kan benyttes, skal saksmappen som utarbeides i forbindelse med en søknad i henhold til artikkel 9c nr. 3, bare oppfylle følgende krav.

Et tilsetningsstoff kan i denne forbindelse anses for identisk dersom de aktive og inaktive bestanddelenes kvalitative og kvantitative sammensetning og renhet i alt vesentlig er like, framstillingen er den samme og bruksvilkårene er identiske.

For slike produkter vil det vanligvis ikke være nødvendig å gjenta farmakologiske og toksikologiske undersøkelser og undersøkelser av virkninger, og det kan innleveres en forkortet søknad. Denne søknaden skal inneholde ekspertrapporter.

- Hele kapittel II og en monografi skal innleveres.
- Det skal framlegges opplysninger som viser at spesifikasjonene for tilsetningsstoffets fysiske og kjemiske egenskaper i alt vesentlig er lik de som gjelder for det allerede godkjente produktet.
- Det skal bekreftes at ny vitenskapelig kunnskap i litteratur som er tilgjengelig om tilsetningsstoffet, ikke har endret den opprinnelige vurderingen av virkninger siden det opprinnelige tilsetningsstoffet ble godkjent for markedsføring.
- Det skal legges særlig vekt på en eventuell utvikling av resistens mot antimikrobielle stoffer ved langvarig bruk i praksis. Undersøkelsene skal derfor gjennomføres i felten på driftsenheter der tilsetningsstoffet er blitt rutinemessig brukt i så lang tid som mulig. Et utvalg av vanlige tarmbakterier skal brukes som testorganismer, og utvalget skal omfatte relevante endogene og eksogene grampositive og gramnegative organismer.
- Dersom forsøkene viser en endring i resistensmønsteret sammenlignet med de opprinnelige tallene, skal de resistente bakteriene undersøkes for kryssresistens mot relevante antibiotika som brukes til behandling av infeksjonssykdommer hos mennesker og dyr. De viktigste er antibiotika som tilhører samme gruppe som tilsetningsstoffet, men også andre grupper av antibiotika skal tas med i undersøkelsen.
- Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet i lys av aktuell vitenskapelig kunnskap i den litteraturen som er tilgjengelig, fortsatt er sikkert under godkjente forhold for målartene, forbrukerne, brukerne og miljøet.
- Det skal fastslås at tilbakeholdelsestiden er i samsvar med MRL.

DEL II

MIKROORGANISMER OG ENZYMER⁽¹⁾

⁽¹⁾ Se kommisjonsdirektiv 94/40/EF (EFT L 208 av 11.8.1994, s. 15), endret ved direktiv 95/11/EF.