

KOMMISJONSFORORDNING (EF) nr. 429/2008**2014/EØS/32/15**

av 25. april 2008

om nærmere regler for gjennomføring av europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1831/2003 med hensyn til utarbeiding og framlegging av søknader samt vurdering og godkjenning av tilsetningsstoffer i fôrvarer(*)

KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP
HAR —

europæiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (heretter kalt «Myndigheten») kan kontrollere og vurdere søknadene om godkjenning.

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1831/2003 av 22. september 2003 om tilsetningsstoffer i fôrvarer⁽¹⁾, særlig artikkel 7 nr. 4 og 5,

etter samråd med Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet i samsvar med artikkel 7 nr. 4 og 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003 og

ut fra følgende betraktninger:

1) Det må fastsettes gjennomføringsregler for framgangsmåten for godkjenning av tilsetningsstoffer i fôrvarer i henhold til forordning (EF) nr. 1831/2003, herunder regler for utarbeiding og framlegging av søknadene og for vurdering og godkjenning av slike tilsetningsstoffer. Disse reglene er ment å erstatte bestemmelsene fastsatt i vedlegget til rådsdirektiv 87/153/EØF⁽²⁾ om fastsettelse av retningslinjer for vurdering av tilsetningsstoffer i fôrvarer.

2) Reglene bør fastsette hvilke krav dokumentasjonen som ledsager søknaden, skal oppfylle. Det bør særlig angis hvilke vitenskapelige data som skal framlegges for identifisering og karakterisering av vedkommende tilsetningsstoff, og hvilke undersøkelser som skal framlegges for å dokumentere stoffets virkning og sikkerhet for mennesker, dyr og miljøet, slik at Den

3) Avhengig av tilsetningsstoffets art eller tiltenkte bruksvilkår kan omfanget av de undersøkelsene som er nødvendige for å vurdere dets egenskaper eller virkninger, variere. De driftsansvarlige bør derfor få en viss grad av fleksibilitet med hensyn til valg av undersøkelser og materiale som framlegges for å dokumentere sikkerheten ved og virkningen av vedkommende tilsetningsstoff. Driftsansvarlige som benytter seg av denne fleksibiliteten, bør pålegges å begrunne sitt valg i dokumentasjonen.

4) Myndigheten bør om nødvendig kunne be om utfyllende opplysninger som gjør det mulig å fastslå om tilsetningsstoffet oppfyller vilkårene for godkjenning fastsatt i artikkel 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

5) For å sikre at det ikke oppstår tvil om resultatene av laboratorieundersøkelser, er det absolutt nødvendig å anvende egnede kvalitetsstandarder ved utarbeiding av dokumentasjon for tilsetningsstoffer beregnet på bruk i fôr eller vann.

6) Om nødvendig bør det fastsettes særskilte krav for hver kategori av tilsetningsstoffer nevnt i artikkel 6 nr. 1 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EUT L 133 av 22.5.2008, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 24/2009 av 17. mars 2009 om endring av EØS-avtalens vedlegg I (Veterinære og plantesanitære forhold), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 28, 28.5.2009, s. 10.

⁽¹⁾ EUT L 268 av 18.10.2003, s. 29. Forordningen endret ved kommisjonsforordning (EF) nr. 378/2005 (EUT L 59 av 5.3.2005, s. 68).

⁽²⁾ EFT L 64 av 7.3.1987, s. 19. Opphevet ved forordning (EF) nr. 1831/2003.

7) For å stimulere arbeidet for å oppnå godkjenning for mindre utbredte arter og samtidig opprettholde det

nødvendige sikkerhetsnivået, bør det fastsettes særskilte vilkår for å ta hensyn til muligheten for å ekstrapolere resultatene fra undersøkelsene som er utført på de viktigste artene, til mindre utbredte arter.

- 8) I gjennomføringsreglene for søknader om godkjenning bør det fastsettes ulike krav til dyr som er bestemt til næringsmiddelproduksjon og andre dyr, der de delene som gjelder vurdering av sikkerheten for forbrukerne ikke er relevante.
- 9) Framgangsmåter som innebærer bruk av forsøksdyr eller dyr til andre vitenskapelige formål, skal begrenses til et minimum i henhold til rådsdirektiv 86/609/EØF av 24. november 1986 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om vern av forsøksdyr og dyr til andre vitenskapelige formål⁽¹⁾.
- 10) For å unngå unødige gjentakelser av undersøkelser bør det fastsettes forenklede framgangsmåter for godkjenning av tilsetningsstoffer som allerede er godkjent for bruk i næringsmidler.
- 11) Når det gjelder tilsetningsstoffer som allerede er godkjent uten tidsbegrensning i henhold til rådsdirektiv 70/524/EØF⁽²⁾, bør det, dersom det ikke foreligger noen undersøkelser, være mulig for søkeren å framlegge annet tilgjengelig materiale som dokumentasjon på vedkommende tilsetningsstoffs virkning, særlig materiale som gjelder langvarig bruk av tilsetningsstoffet.
- 12) Det bør fastsettes regler for søknader om endring av godkjenninger i samsvar med artikkel 13 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003.
- 13) Det bør også fastsettes regler for søknader om fornyelse av godkjenninger i samsvar med artikkel 14 i forordning (EF) nr. 1831/2003.
- 14) Når det gjelder bestemmelsene om de undersøkelser av sikkerhet og virkning som skal gjennomføres til støtte for søknaden, må det fastsettes en overgangsperiode der de nåværende reglene fortsetter å gjelde. Søknader som inngis før denne forordning trer i kraft, bør fortsatt behandles i samsvar med vedlegget til direktiv 87/153/EØF. Når det gjelder søknader som inngis i en bestemt periode etter ikrafttreddelsen, bør søkerne, idet det tas hensyn til at det tar lang tid å gjennomføre enkelte av undersøkelsene, kunne velge mellom reglene fastsatt i denne forordning og vedlegget til direktiv 87/153/EØF. Gjennomføringsreglene er utarbeidet på grunnlag av nåværende vitenskapelige og tekniske kunnskap og bør om nødvendig tilpasses utviklingen på dette området.
- 15) Tiltakene fastsatt i denne forordning er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for næringsmiddelkjeden og dyrehelsen —

⁽¹⁾ EFT L 358 av 18.12.1986, s. 1. Direktivet endret ved europaparlaments- og rådsdirektiv 2003/65/EF (EUT L 230 av 16.9.2003, s. 32).

⁽²⁾ EFT L 270 av 14.12.1970, s. 1. Direktivet sist endret ved kommisjonsforordning (EF) nr. 1800/2004 (EUT L 317 av 16.10.2004, s. 37).

VEDTATT DENNE FORORDNING:

Artikkel 1

Definisjoner

I denne forordning menes med:

1. «kjæledyr og andre dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon» dyr som tilhører arter som vanligvis føres, ales opp eller holdes, men ikke konsumeres, unntatt hester,
2. «mindre utbredte arter» dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon bortsett fra storfe (melkeproduserende dyr og slaktedyr, herunder kalver), sauer (slaktedyr), svin, kyllinger (herunder verpehøner), kalkuner og laksefisk.

Artikkel 2

Søknad

1. En søknad om godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer som fastsatt i artikkel 7 i forordning (EF) nr. 1831/2003, skal innleveres på skjemaet i vedlegg I.

Den skal ledsages av dokumentasjon som fastsatt i artikkel 3 (heretter kalt «dokumentasjonen») som inneholder opplysningene og dokumentene omhandlet i artikkel 7 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

2. Dersom søkeren i henhold til artikkel 18 i forordning (EF) nr. 1831/2003 ber om at visse deler av dokumentasjonen omhandlet i nr. 1 holdes fortrolig, skal søkeren for hvert enkelt dokument eller hver enkelt del av et dokument gi en etterprøvbart begrunnelse for at avsløring av disse opplysningene kan skade søkerens konkurransemessige stilling merkbart. Fortrolige deler skal sendes inn atskilt fra den øvrige dokumentasjonen og skal ikke tas med i sammendraget omhandlet i artikkel 7 nr. 3 bokstav h) i forordning (EF) nr. 1831/2003. Søkeren skal sende Kommisjonen en kopi av de deler av dokumentasjonen søkeren ønsker skal behandles fortrolig, og av den medfølgende begrunnelsen.

Artikkel 3

Dokumentasjon

1. Dokumentasjonen skal på relevant og tilstrekkelig måte dokumentere at tilsetningsstoffet i fôrvarer oppfyller vilkårene for godkjenning fastsatt i artikkel 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

2. De generelle kravene til utarbeiding og framlegging av dokumentasjonen er fastsatt i vedlegg II.

De særlige kravene som dokumentasjonen skal oppfylle i bestemte tilfeller, er fastsatt i vedlegg III.

Den minste varigheten av undersøkelser av langtidsvirkning er fastsatt i vedlegg IV.

3. Som unntak fra nr. 2 kan søkeren innlevere dokumentasjon som ikke oppfyller kravene fastsatt i nr. 2, forutsatt at søkeren gir en begrunnelse for hvert element som ikke oppfyller disse kravene.

Artikkel 4

Overgangstiltak

1. For søknader om godkjenning som innleveres før denne forordning trer i kraft, får vedlegget til direktiv 87/153/EØF fortsatt anvendelse.

2. For søknader om godkjenning som innleveres før 11. juni 2009, kan søkerne velge fortsatt anvendelse av kapittel III og IV i del I og II i vedlegget til direktiv 87/153/EØF i stedet for nr. 1.3, 1.4, 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 3.3, 3.4, 4.1.3, 4.1.4, 4.2.3, 4.2.4, 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 7.4, 8.3 og 8.4 i vedlegg III og i stedet for bestemmelsene i kolonnen «Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning» i tabellene i vedlegg IV.

Artikkel 5

Ikrafttredelse

Denne forordning trer i kraft den 20. dag etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel, 25. april 2008.

For Kommisjonen

Androulla VASSILIOU

Medlem av Kommisjonen

VEDLEGG I

SØKNADSSKJEMA OMHANDLET I ARTIKKEL 2 NR. 1 OG ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER

1. SØKNADSSKJEMA

EUROPAKOMMISJONEN

GENERALDIREKTORATET FOR HELSE OG FORBRUKERVERN

(Adresse)

Dato:

Emne: Søknad om godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer i henhold til forordning (EF) nr. 1831/2003.

- Godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer eller ny bruk av et tilsetningsstoff i fôrvarer (artikkel 4 nr. 1 i forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Godkjenning av et eksisterende produkt (artikkel 10 nr. 2 eller 10 nr. 7 i forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Endring av en eksisterende godkjenning (artikkel 13 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Fornyelse av en godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer (artikkel 14 i forordning (EF) nr. 1831/2003)
- Hastegodkjenning (artikkel 15 i forordning (EF) nr. 1831/2003)

(Angi valget tydelig ved å sette kryss i en av rutene.)

Søkeren/søkerne og/eller dennes/disses representant(er) i Fellesskapet (artikkel 4 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003), i samsvar med vilkårene i artikkel 7 nr. 3 bokstav a) i forordning (EF) nr. 1831/2003 (navn, adresse ...)

.....

søker med dette om godkjenning av følgende produkt som tilsetningsstoff i fôrvarer:

1.1. Identifisering og karakterisering av tilsetningsstoffet

Tilsetningsstoffets navn (karakterisering av aktive stoffer eller agenser som fastsatt i nr. 2.2.1.1 og 2.2.1.2 i vedlegg II):

.....

Handelsbetegnelse (dersom det er relevant, for godkjenninger som er utstedt til en bestemt innehaver):

.....

i følgende kategori(er) og funksjonsgruppe(r) av tilsetningsstoffer⁽¹⁾ (liste):

.....

målarter:

.....

Navn på innehaveren av godkjenningen (artikkel 9 nr. 6 i forordning (EF) nr. 1831/2003)

.....

Dette tilsetningsstoffet er allerede godkjent i förvarelovgivningen ved direktiv .../.../E(Ø)F eller forordning (EF) nr. .../... under nummer ... som (kategori av tilsetningsstoff)

.....

Dette tilsetningsstoffet er allerede godkjent i næringsmiddelovgivningen ved direktiv .../.../E(Ø)F eller forordning (EF) nr. .../... under nummer ... som

.....

for bruk i

.....

Dersom produktet består av, inneholder eller er framstilt av en genmodifisert organisme (GMO), skal følgende opplysninger angis:

entydig identifikasjon (kommisjonsforordning (EF) nr. 65/2004⁽²⁾) (dersom det er relevant):

.....

enten opplysninger om eventuelle godkjenninger som er gitt i henhold til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1829/2003⁽³⁾:

.....

eller opplysninger om eventuelle søknader om godkjenning som er under behandling i henhold til forordning (EF) nr. 1829/2003:

.....

1.2. Bruksvilkår

1.2.1. *Bruk i fullfør*

Dyreart eller -gruppe:

.....

⁽¹⁾ For funksjonsgruppen «andre avlstekniske tilsetningsstoffer» i kategorien avlstekniske tilsetningsstoffer skal tilsetningsstoffets tiltenkte funksjon angis tydelig.

⁽²⁾ EUT L 10 av 16.1.2004, s. 5.

⁽³⁾ EUT L 268 av 18.10.2003, s. 1. Forordningen sist endret ved forordning (EF) nr. 298/2008 (EUT L 97 av 9.4.2008, s. 64).

Høyeste alder eller vekt:

.....
.....

Laveste dose (dersom det er relevant): mg eller antall enheter aktivt stoff⁽¹⁾ eller kolonidannende enheter (KDE) eller ml per kg fullfôr med et vanninnhold på 12 %

.....
.....

Høyeste dose (dersom det er relevant): mg eller antall enheter aktivt stoff eller KDE eller ml per kg fullfôr med et vanninnhold på 12 %

.....
.....

For flytende fôr kan laveste og høyeste dose angis per liter.

1.2.2. *Bruk i vann*

Laveste dose (dersom det er relevant): mg eller antall enheter aktivt stoff eller KDE eller ml per l vann

.....
.....

Høyeste dose (dersom det er relevant): mg eller antall enheter aktivt stoff eller KDE eller ml per l vann

.....
.....

1.2.3. *Særlige bruksvilkår (dersom det er relevant)*

Dyreart eller -gruppe:

.....
.....

Høyeste alder:

.....
.....

Laveste dose (dersom det er relevant): mg eller antall enheter aktivt stoff eller KDE per kg tilskuddsfôr med et vanninnhold på 12 %

.....
.....

⁽¹⁾ Søkeren skal gi en definisjon av «enhet».

Høyeste dose (dersom det er relevant): mg eller antall enheter aktivt stoff eller KDE per kg tilskuddsfôr med et vanninnhold på 12 %

.....
.....

For flytende fôr kan laveste og høyeste dose angis per liter.

Vilkår eller begrensninger for bruk (dersom det er relevant):

.....
.....
.....

Særlige vilkår eller begrensninger for håndtering (dersom det er relevant):

.....
.....
.....
.....

Grenseverdi for restmengder (dersom det er relevant):

dyreart eller -gruppe:

.....
.....

restmarkør:

.....
.....

målvev eller -produkter:

.....
.....
.....

Største mengde reststoffer i vev eller produkter ($\mu\text{g}/\text{kg}$):

.....
.....
.....

Tilbakeholdingstid:

.....

1.3. Referanseprøver

Prøvenummer fra Fellesskapets referanselaboratorium (dersom det er relevant):

.....

Partinummer/partikode:

.....

Produksjonsdato:

.....

Holdbarhetsdato:

.....

Konsentrasjon:

.....

Vekt:

.....

Fysisk beskrivelse:

.....

Beskrivelse av beholderen:

.....

Lagringskrav:

.....

1.4. Endring det anmodes om (dersom det er relevant)

.....

.....

.....

.....

En kopi av denne søknaden er sendt direkte til Myndigheten sammen med dokumentasjonen og til Fellesskapets referanselaboratorium sammen med referanseprøvene.

Underskrift

1.5. Vedlegg:

- fullstendig dokumentasjon (bare til Myndigheten)
- offentlig sammendrag av opplysningene i dokumentasjonen
- detaljert sammendrag av opplysningene i dokumentasjonen
- liste over de deler av dokumentasjonen som bes behandlet som fortrolige, og kopier av disse delene (bare til Kommisjonen og Myndigheten)
- kopi av de administrative opplysningene om søkeren/søkerne
- tre prøver av tilsetningsstoffet til Fellesskapets referanselaboratorium i henhold til artikkel 7 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003 (bare til Fellesskapets referanselaboratorium)
- sikkerhetsdatablad (bare til Fellesskapets referanselaboratorium)
- identifiserings- og analysesertifikat (bare til Fellesskapets referanselaboratorium)
- bekreftelse på at gebyret til Fellesskapets referanselaboratorium er betalt (artikkel 4 i forordning (EF) nr. 378/2005⁽¹⁾).

Fyll ut de relevante delene av skjemaet, og stryk øvrige deler. Søknadsskjemaet skal sendes i original (sammen med de vedlegg det er bedt om) direkte til Kommisjonen.

2. ADMINISTRATIVE OPPLYSNINGER OM SØKEREN/SØKERNE

Kontaktopplysninger til bruk ved innlevering av en søknad om godkjenning i henhold til forordning (EF) nr. 1831/2003

- 1) Søkende foretak eller person
 - a) Søkerens eller foretakets navn
 - b) Adresse (gate, nummer, postnummer, poststed, land)
 - c) Telefonnummer
 - d) Telefaksnummer
 - e) E-postadresse (eventuelt)
- 2) Kontaktperson (for all korrespondanse med Kommisjonen, Myndigheten og Fellesskapets referanselaboratorium)
 - a) Kontaktpersonens navn
 - b) Stilling
 - c) Adresse (gate, nummer, postnummer, poststed og land)
 - d) Telefonnummer
 - e) Telefaksnummer
 - f) E-postadresse (eventuelt)

⁽¹⁾ Kommissjonsforordning (EF) nr. 378/2005 av 4. mars 2005 om nærmere regler for gjennomføring av europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1831/2003 med hensyn til Fellesskapets referanselaboratoriums plikter og oppgaver i forbindelse med søknader om godkjenning av tilsetningsstoffer i fôrvarer (EUT L 59 av 5.3.2005, s. 8). Forordningen endret ved forordning (EF) nr. 850/2007 (EUT L 188 av 20.7.2007, s. 3).

VEDLEGG II

GENERELLE KRAV TIL DOKUMENTASJONEN FASTSATT I ARTIKKEL 3

GENERELLE BETRAKTNINGER

I dette vedlegg fastsettes kravene til den listen over undersøkelser, de opplysningene om undersøkelsenes kjennetegn og de opplysningene om stoffer, mikroorganismer og preparater som i henhold til artikkel 7 i forordning (EF) nr. 1831/2003 skal være med i dokumentasjonen som leveres inn ved søknad om

- godkjenning av et produkt som nytt tilsetningsstoff i fôrvarer,
- godkjenning av ny bruk av et tilsetningsstoff i fôrvarer,
- endring av en eksisterende godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer, eller
- fornyelse av godkjenningen av et tilsetningsstoff i fôrvarer.

Dokumentasjonen må gjøre det mulig å vurdere tilsetningsstoffene på grunnlag av nåværende kunnskap og å kontrollere at tilsetningsstoffene oppfyller de grunnleggende vilkårene for godkjenning fastsatt i artikkel 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Hvilke undersøkelser som skal framlegges og omfanget av disse vil avhenge av tilsetningsstoffets art, kategori og funksjonsgruppe, typen av godkjenning (utstedt til en bestemt innehaver eller ikke), selve stoffet, måldyrene og bruksvilkårene. Søkeren skal basere seg på dette vedlegg og på vedlegg III for å vurdere hvilke undersøkelser og hvilke opplysninger som skal leveres inn sammen med søknaden.

Søkeren skal tydelig angi årsaken til eventuelle uttalelser eller avvik i dokumentasjonen med hensyn til opplysningene fastsatt i dette vedlegg, vedlegg III og vedlegg IV.

Dokumentasjonen skal inneholde detaljerte rapporter om alle undersøkelser som er gjort, framlagt i samsvar med det nummereringssystemet som foreslås i dette vedlegg. Dokumentasjonen skal inneholde henvisninger til og kopier av alle offentliggjorte vitenskapelige data som er nevnt, samt kopier av alle andre relevante uttalelser som allerede er gitt av anerkjente vitenskapelige organer. Dersom disse undersøkelsene allerede er vurdert av et europeisk vitenskapelig organ i samsvar med gjeldende fellesskapsregelverk, skal det være tilstrekkelig med en henvisning til resultatet av vurderingen. Data fra tidligere gjennomførte og offentliggjorte undersøkelser eller fra en fagfellevurdering skal tydelig vise til samme tilsetningsstoff som søknaden om godkjenning gjelder.

Undersøkelsene, herunder de som er gjennomført og offentliggjort tidligere, eller som kommer fra en fagfellevurdering, skal gjennomføres og dokumenteres i samsvar med relevante kvalitetsstandarder (f.eks. god laboratoriepraksis (GLP)) i henhold til europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF av 11. februar 2004 om tilnærming av lover og forskrifter om bruk av prinsippene for god laboratoriepraksis og kontroll av deres bruk ved forsøk med kjemiske stoffer⁽¹⁾ eller standarder fra Den internasjonale standardiseringsorganisasjon (ISO).

Dersom undersøkelser *in vivo* eller *in vitro* gjennomføres utenfor Fellesskapet, skal søkeren dokumentere at vedkommende anlegg følger prinsippene for god laboratoriepraksis fra Organisasjonen for økonomisk samarbeid og utvikling (OECD) eller ISO-standarder.

De fysisk-kjemiske, toksikologiske og økotoxikologiske egenskapene skal bestemmes etter metodene fastsatt i rådsdirektiv 67/548/EØF av 27. juni 1967 om tilnærming av lover og forskrifter om klassifisering, emballering og merking av farlige stoffer⁽²⁾, sist endret ved kommisjonsdirektiv 2004/73/EF⁽³⁾, eller etter ajourførte metoder som er anerkjent av internasjonale vitenskapelige organer. Bruk av andre metoder enn disse må begrunnes.

Det skal oppmuntres til bruk av *in vitro*-metoder eller metoder som forbedrer eller erstatter de vanlige metodene med bruk av forsøksdyr, eller som reduserer antall dyr som brukes i disse forsøkene. Disse metodene skal ha samme kvalitet og gi samme sikkerhet som den metoden de er ment å erstatte.

⁽¹⁾ EUT L 50 av 20.2.2004, s. 44.

⁽²⁾ EFT L 196 av 16.8.1967, s. 1. Direktivet sist endret ved europaparlaments- og rådsdirektiv 2006/121/EF (EUT L 396 av 30.12.2006, s. 852, rettet ved EUT L 136 av 29.5.2007, s. 281).

⁽³⁾ EUT L 152 av 30.4.2004, s. 1, rettet ved EUT L 216 av 16.6.2004, s. 3.

Beskrivelsen av analysemetodene for fôr eller vann skal være i samsvar med reglene for god laboratoriepraksis fastsatt i direktiv 2004/10/EF og/eller EN ISO/IEC 17025. Disse metodene skal oppfylle kravene fastsatt i artikkel 11 i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 882/2004 av 29. april 2004 om offentlig kontroll for å sikre at fôrvare- og næringsmiddelregelverket samt bestemmelsene om dyrs helse og velferd overholdes⁽¹⁾.

All dokumentasjon skal inneholde et offentlig sammendrag og et detaljert vitenskapelig sammendrag som gjør det mulig å identifisere og karakterisere vedkommende tilsetningsstoff.

All dokumentasjon skal inneholde et forslag til overvåking etter markedsføring dersom dette kreves i henhold til artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003, og et forslag til merking som omhandlet i artikkel 7 nr. 3 bokstav e) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Sikkerhetsvurdering

Denne baseres på undersøkelser som har til hensikt å påvise at tilsetningsstoffet er sikkert å bruke for:

- a) målarten ved de høyeste foreslåtte nivåene for iblanding i fôret eller vannet, samt ved et nivå som er flere ganger høyere, med henblikk på å fastsette en sikkerhetsmargin,
- b) forbrukere som inntar næringsmidler framstilt av dyr som har fått tilsetningsstoffet, rester av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter. I dette tilfellet trygges sikkerheten ved at det fastsettes grenseverdier for restmengder (MRL) og tilbakeholdningstider basert på et akseptabelt daglig inntak (ADI) eller en øvre grense for tolerabelt inntak (UL),
- c) personer som kan komme til å bli eksponert for tilsetningsstoffet ved innånding eller annen form for kontakt med slimhinner, øyne eller hud ved håndtering av tilsetningsstoffet, ved iblanding av tilsetningsstoffet i premikser eller fullfôr eller vann eller ved bruk av fôr eller vann som inneholder vedkommende tilsetningsstoff,
- d) dyr og mennesker med hensyn til utvelging og spredning av gener med antimikrobiell resistens, og
- e) miljøet som følge av selve tilsetningsstoffet eller produkter som stammer fra tilsetningsstoffet, enten direkte og/eller ved avføring fra dyr.

Dersom et tilsetningsstoff har flere bestanddeler, kan hver bestanddel vurderes for seg med hensyn til sikkerheten for forbrukerne, før de kumulative virkningene tas i betraktning (dersom det kan påvises at det ikke forekommer interaksjoner mellom bestanddelene). Alternativt kan blandingen vurderes i sin helhet.

Virkningsvurdering

Denne baseres på undersøkelser som har til hensikt å påvise et tilsetningsstoffs virkning sett i forhold til den planlagte bruken i henhold til artikkel 6 nr. 1 i og vedlegg I til forordning (EF) nr. 1831/2003.

1. KAPITTEL I: SAMMENDRAG AV OPPLYSNINGENE I DOKUMENTASJONEN

1.1. Offentlig sammendrag i henhold til artikkel 7 nr. 3 bokstav h) i forordning (EF) nr. 1831/2003

Søkeren skal framlegge et sammendrag av vedkommende tilsetningsstoffs viktigste egenskaper. Sammendraget skal ikke inneholde fortrolige opplysninger og skal ha følgende oppbygning:

1.1.1. Innhold

- a) søkerens/søkernes navn,
- b) identifikasjon av tilsetningsstoffet,
- c) produksjons- og analysemetode,
- d) undersøkelser av sikkerheten til og virkningen av tilsetningsstoffet,
- e) foreslåtte bruksvilkår, og
- f) forslag til overvåking etter markedsføring.

⁽¹⁾ EUT L 165 av 30.4.2004, rettet ved EUT L 191 av 28.5.2004, s. 1.

1.1.2. *Beskrivelse*

a) søkerens/søkernes navn og adresse

Disse opplysningene skal alltid gis, uansett hvilken type godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer det søkes om (utstedt til en bestemt innehaver eller ikke). Dersom dokumentasjonen leveres inn av en gruppe søkere, skal navnet på hver enkelt søker angis.

b) identifikasjon av tilsetningsstoffet

Identifikasjonen av tilsetningsstoffet skal omfatte et sammendrag av opplysningene som kreves i henhold til vedlegg II eller III, avhengig av hvilken type godkjenning av et tilsetningsstoff i fôrvarer det søkes om. Tilsetningsstoffets navn, foreslått klassifisering etter kategori og funksjonsgruppe, målarter/-dyregrupper og doser skal særlig angis.

c) produksjons- og analysemetode

Produksjonsprosessen skal beskrives.

De generelle framgangsmåtene for analysemetodene som skal brukes ved offentlig kontroll av selve tilsetningsstoffet og av tilsetningsstoffet i premikser og fôrvarer i samsvar med dette vedlegg og vedlegg III, skal beskrives. Dersom det er relevant på grunnlag av de opplysningene som gis i samsvar med dette vedlegg og vedlegg III, skal denne beskrivelsen også omfatte framgangsmåten for analysemetode(e) som skal brukes ved offentlig kontroll av tilsetningsstoffene eller metabolitter av disse i næringsmidler av animalsk opprinnelse.

d) undersøkelser av sikkerheten til og virkningen av tilsetningsstoffet

Konklusjonen med hensyn til sikkerheten til og virkningen av tilsetningsstoffet basert på de ulike undersøkelsene som er gjennomført, skal gis. Resultatene av undersøkelsene kan angis i tabellform til støtte for søkerens/søkernes konklusjon. Bare undersøkelser som er påkrevd i henhold til vedlegg III, skal angis i sammendraget.

e) foreslåtte bruksvilkår

Søkeren/søkerne skal gi et forslag til bruksvilkår. Søkeren skal særlig angi bruksnivået i vann eller fôr, samt de detaljerte bruksvilkårene i tilskuddsfôr. Dersom det brukes andre metoder for tilførsel eller iblanding i fôr eller vann, skal det også opplyses om dette. Eventuelle særlige vilkår for bruk (f.eks. uforenlighet), særlige krav til merking og de dyreartene tilsetningsstoffet er beregnet på, skal angis.

f) forslag til overvåking etter markedsføring

Denne bokstav gjelder bare for tilsetningsstoffer som i henhold til artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003 verken tilhører kategori a) eller b) nevnt i artikkel 6 nr. 1 i samme forordning, og for tilsetningsstoffer som faller innenfor virkeområdet for fellesskapsregelverket om markedsføring av produkter som består av, inneholder eller er framstilt av genmodifiserte organismer.

1.2. **Vitenskapelig sammendrag av opplysningene i dokumentasjonen**

Det skal framlegges et vitenskapelig sammendrag med nærmere opplysninger om hver del av de dokumentene som framlegges til støtte for søknaden i samsvar med dette vedlegg og vedlegg III. Dette sammendraget skal inneholde søkerens/søkernes konklusjoner.

Sammendraget skal følge rekkefølgen i dette vedlegg og omfatte samtlige deler med henvisning til de relevante sidene i dokumentasjonen.

1.3. **Liste over dokumenter og andre opplysninger**

Søkeren skal angi antall bind med dokumentasjon som er framlagt til støtte for søknaden, og titlene på disse. Et detaljert register med henvisning til bind og sider skal legges ved.

1.4. **Liste over de delene av dokumentasjonen som bes behandlet som fortrolige, dersom dette er relevant**

Listen skal inneholde henvisninger til de relevante bindene og sidene i dokumentasjonen.

2. **KAPITTEL II: TILSETNINGSSTOFFETS IDENTITET, KARAKTERISERING OG BRUKSVILKÅR – ANALYSEMETODER**

Tilsetningsstoffet skal identifiseres og karakteriseres i detalj.

2.1. **Tilsetningsstoffets identitet**

2.1.1. *Tilsetningsstoffets navn*

Dersom det er relevant, skal det gis et forslag til handelsbetegnelse for tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver.

2.1.2. *Forslag til klassifisering*

Det skal gis et forslag til klassifisering av tilsetningsstoffet i en eller flere kategorier og funksjonsgrupper ut fra dets hovedfunksjoner i henhold til artikkel 6 i og vedlegg I til forordning (EF) nr. 1831/2003.

Eventuelle opplysninger fra annen kjent bruk av de samme aktive stoffene eller agensene (f.eks. bruk i næringsmidler, human- eller veterinærmedisin, landbruk og industri) skal framlegges. Alle andre godkjenninger av det aktive stoffet som tilsetningsstoff i fôrvarer eller næringsmidler eller som veterinærpreparat, samt andre former for godkjenning, skal angis.

2.1.3. *Kvalitativ og kvantitativ sammensetning (aktivt stoff/aktiv agens, andre bestanddeler, urenheter, variasjon mellom partier)*

Tilsetningsstoffets aktive stoff(er)/agens(er) og alle andre bestanddeler av tilsetningsstoffet skal føres opp med angivelse av vektandel i sluttproduktet. Den kvalitative og kvantitative variasjonen av aktive stoffer/agenser mellom forskjellige partier skal bestemmes.

For mikroorganismer skal antall levedyktige celler eller sporer bestemmes, uttrykt som KDE per gram.

For enzymer skal hver angitt (hoved)aktivitet beskrives og antall enheter for hver aktivitet i sluttproduktet angis. Relevante sekundære aktiviteter skal også nevnes. Antall enheter aktivt stoff skal angis, helst som μmol produkt frigjort fra substratet per minutt, i tillegg til pH-verdi og temperatur.

Dersom tilsetningsstoffets aktive bestanddel er en blanding av aktive stoffer eller agenser som klart kan defineres (kvalitativt og kvantitativt) hver for seg, skal bestanddelene i de aktive stoffene/agensene beskrives hver for seg med opplysning om deres andel i blandingen.

Andre blandinger der bestanddelene ikke kan beskrives med en enkelt kjemisk formel og/eller der det ikke er mulig å identifisere alle bestanddelene, skal karakteriseres etter den eller de bestanddelene som bidrar til deres aktivitet, og/eller etter sine typiske hovedbestanddel(er).

Uten at det berører en eventuell anmodning fra Myndigheten om utfyllende opplysninger i henhold til artikkel 8 nr. 2 i forordning (EF) nr. 1831/2003, kan søkeren unnlate å beskrive andre bestanddeler som ikke utgjør noen sikkerhetsrisiko, med mindre det dreier seg om aktive stoffer eller agenser, for tilsetningsstoffer som ikke tilhører kategoriene avlstekniske tilsetningsstoffer, koksidiostatika og histomonostatika, og som ikke omfattes av forordning (EF) nr. 1829/2003. I alle tilfeller må alle undersøkelser som omtales i dokumentasjonen, være basert på det tilsetningsstoffet det søkes om godkjenning av, idet det kan gis opplysninger om eventuelle andre preparater som kan komme til å bli framstilt. Interne identifikatorer i dokumenter fra tredjemann kan tillates, forutsatt at det framlegges en liste over identifikatorene og en bekreftelse på at de viser til de preparatene søknaden gjelder.

2.1.4. *Renhet*

Søkeren skal identifisere og kvantifisere kjemiske og mikrobielle urenheter, stoffer med giftige eller andre uønskede egenskaper som ikke er bevisst tilsatt, og som ikke bidrar til tilsetningsstoffets aktivitet. For gjæringsprodukter skal søkeren dessuten bekrefte at det ikke finnes produksjonsorganismer i tilsetningsstoffet. Protokollen som er brukt ved rutinekontroll av produksjonspartier for å påvise forurensende stoffer og urenheter, skal beskrives.

Alle opplysninger som framlegges, skal støtte den foreslåtte spesifikasjonen for tilsetningsstoffet.

De særlige kravene som gjelder ved ulike produksjonsprosesser i henhold til det eksisterende fellesskapsregelverket, er angitt nedenfor.

2.1.4.1. Tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver

For tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, skal det gis relevante opplysninger om den framgangsmåten produsenten har fulgt, på grunnlag av eksisterende standarder som brukes for lignende formål. Spesifikasjoner fra Den felles FAO-WHO-ekspertgruppe for tilsetningsstoffer i næringsmidler (JECFA) eller spesifikasjoner fra godkjenninger som er utstedt i Det europeiske fellesskap for tilsetningsstoffer i næringsmidler, kan brukes.

2.1.4.2. Tilsetningsstoffer der godkjenningen ikke er utstedt til en bestemt innehaver

For tilsetningsstoffer i fôrvarer der godkjenningen ikke er utstedt til en bestemt innehaver, kan det brukes eksisterende standarder som brukes for lignende formål, eller som inneholder spesifikasjoner for tilsetningsstoffer i næringsmidler som er godkjent i Det europeiske fellesskap, eller spesifikasjoner fra JECFA. Dersom slike standarder ikke er tilgjengelige, eller dersom produksjonsprosessen gjør det nødvendig, skal følgende opplysninger gis og de tilhørende konsentrasjonene bestemmes:

- for mikroorganismer: mikrobiologisk forurensning, mykotoksiner og tungmetaller,
- for gjæringsprodukter (som ikke inneholder mikroorganismer som aktiv agens): Disse skal oppfylle samme krav som mikroorganismer (se over). Mengdene av brukt dyrkingsmedium i sluttproduktet skal også angis.
- for stoffer av vegetabilisk opprinnelse: mikrobiologisk og botanisk forurensning (f.eks. ricinus og ugressfrø, særlig meldrøye), mykotoksiner, forurensning fra plantevernmidler, grenseverdier for løsemidler og, dersom det er relevant, stoffer som kan være giftige og som er kjent for å forekomme i den opprinnelige planten,
- for stoffer av animalsk opprinnelse: mikrobiologisk forurensning, tungmetaller og, dersom det er relevant, grenseverdier for løsemidler,
- for mineraler: tungmetaller, dioksiner og polyklorerte bifenylar,
- for produkter framstilt ved kjemisk syntese og kjemiske prosesser: alle kjemikalier som er brukt i synteseprosessen, og eventuelle gjenværende mellomprodukter i sluttproduktet, skal identifiseres, og konsentrasjonene av dem skal angis.

Utvalget av mykotoksiner som skal analyseres, skal gjøres i samsvar med de ulike matrisene, dersom det er relevant.

2.1.5. *Fysisk tilstand for hver form av produktet*

For preparater i fast form skal det gis opplysninger om fordeling av partikkelstørrelse, partikkelform, tetthet, spesifikk vekt, tilbøyelighet til å støve samt bruk av prosesser som påvirker de fysiske egenskapene. For flytende preparater skal det gis opplysninger om viskositet og overflatespenning. Dersom tilsetningsstoffet er beregnet på bruk i vann, skal løseligheten eller dispersjonsgraden dokumenteres.

2.2. **Karakterisering av aktive stoffer eller agenser**

2.2.1. *Beskrivelse*

Det skal gis en kvalitativ beskrivelse av det aktive stoffet eller den aktive agensen. Beskrivelsen skal omfatte stoffets eller agensens renhet og opprinnelse samt alle andre relevante egenskaper.

2.2.1.1. Kjemiske stoffer

Kjemisk veldefinerte stoffer skal beskrives med generisk navn, kjemisk betegnelse i henhold til IUPAC-nomenklaturen (International Union of Pure and Applied Chemistry), andre generiske internasjonale navn og forkortelser og/eller CAS-nummer (Chemical Abstracts Service Number). Strukturformel, molekylformel og molekylvekt skal være med i beskrivelsen.

For kjemisk definerte forbindelser som brukes som aromaer, skal FL-nummeret for den relevante kjemiske gruppen angis. For planteekstrakter skal de fytokjemiske markørene angis.

Blandinger der bestanddelene ikke kan beskrives med en enkelt kjemisk formel og/eller der det ikke er mulig å identifisere alle bestanddelene, skal karakteriseres etter den eller de bestanddelene som bidrar til deres aktivitet, og/eller etter sine typiske hovedbestanddel(er). Markørforbindelsen skal identifiseres for at stabiliteten skal kunne vurderes og for å sikre sporbarheten.

For enzymer og enzympreparater skal det nummeret og det systematiske navnet som er foreslått av International Union of Biochemistry (IUB) i den seneste utgaven av «Enzyme Nomenclature», opplyses for hver aktivitet som er angitt. For aktiviteter som ennå ikke er inkludert i nomenklaturen, skal det brukes et systematisk navn som følger reglene for IUB-nomenklaturen. Trivialnavn kan aksepteres, forutsatt at de er utvetydige og er brukt konsekvent i hele dokumentasjonen, og at de klart kan knyttes til det systematiske navnet og IUB-nummeret den første gangen de nevnes. Den biologiske opprinnelsen til hver enzymaktivitet skal angis.

Den mikrobielle opprinnelsen til kjemiske stoffer som framstilles ved gjæring, skal også beskrives (se nr. 2.2.1.2, Mikroorganismer).

2.2.1.2. Mikroorganismer

Opprinnelsen til alle mikroorganismer skal angis, enten de brukes som produkt eller som produksjonsstamme.

Alle tidligere endringer av mikroorganismer som brukes som produkt eller produksjonsstamme, skal angis. Navnet på og den taksonomiske klassifiseringen av hver mikroorganisme skal angis i samsvar med de senest offentliggjorte opplysningene i internasjonale nomenklaturkoder. Mikrobestammer skal deponeres i en internasjonalt anerkjent kultursamling (helst i Den europeiske union) og oppbevares av kultursamlingen i tilsetningsstoffets godkjente holdbarhetstid. Det skal framlegges et deponeringsbevis fra samlingen som angir det deponeringsnummeret stammen oppbevares under. Dessuten skal alle relevante morfologiske, fysiologiske og molekylære egenskaper som er nødvendige for å fastsette den entydige identifikatoren for stammen og for å bekrefte dens genetiske stabilitet, beskrives. For genmodifiserte organismer skal genmodifiseringen beskrives. Den entydige identifikatoren for hver genmodifisert organisme, som omhandlet i kommisjonsforordning (EF) nr. 65/2004 av 14. januar 2004 om innføring av et system for fastsettelse og tildeling av entydige identifikatorer for genmodifiserte organismer, skal angis.

2.2.2. Relevante egenskaper

2.2.2.1. Kjemiske stoffer

De fysiske og kjemiske egenskapene skal beskrives. Dissosiasjonskonstant, pKa-verdi, elektrostatiske egenskaper, smeltepunkt, kokepunkt, tetthet, damptrykk, løselighet i vann og i organiske løsemidler, K_{ow} - og K_{oc} -verdi, massespektrometri og absorpsjonsspektre, NMR-data, mulige isomerer og andre relevante fysiske egenskaper skal angis dersom det er relevant.

Stoffer produsert ved gjæring skal være fri for antimikrobiell aktivitet knyttet til bruk av antibiotika hos mennesker eller dyr.

2.2.2.2. Mikroorganismer

– Toksiner og virulensfaktorer

Det skal dokumenteres at toksiner og virulensfaktorer ikke forekommer eller bare forekommer i ubetydelige mengder. Bakteriestammer som tilhører en taksonomisk gruppe som omfatter bakterier som er kjent for å kunne produsere toksiner eller andre virulensfaktorer, skal undersøkes på egnet måte for å dokumentere at det ikke finnes noen risiko på molekylnivå og, om nødvendig, på cellenivå.

For stammer av mikroorganismer der det ikke tidligere er påvist sikker bruk og hvis biologi ennå ikke er tilstrekkelig kjent, skal det gjennomføres et fullstendig sett av toksikologiske undersøkelser.

– Produksjon av antibiotika og antibiotikaresistens

Mikroorganismer som brukes som tilsetningsstoffer eller som produksjonsstamme, skal være fri for antibiotisk aktivitet eller ute av stand til å produsere antibiotiske stoffer som kan brukes som antibiotika hos mennesker og dyr.

Stammer av mikroorganismer som er beregnet på å brukes som tilsetningsstoffer, skal ikke øke mengden av antibiotikaresistente gener som allerede finnes i tarmfloraen hos dyr og i miljøet. Derfor skal alle bakteriestammer undersøkes for resistens mot antibiotika som brukes i human- og veterinærmedisin. Dersom det påvises resistens, skal resistensens genetiske grunnlag og sannsynligheten for at den overføres til andre organismer som finnes i tarmfloraen, bestemmes.

Stammer av mikroorganismer som har utviklet resistens mot ett eller flere antimikrobielle stoffer, skal ikke brukes som tilsetningsstoffer i fôrvarer med mindre det kan dokumenteres at resistensen er et resultat av en eller flere kromosommutasjoner og ikke kan overføres.

2.3. **Produksjonsprosess, herunder eventuelle særskilte bearbeidingsmetoder**

Det skal gis en beskrivelse av produksjonsprosessen med henblikk på å identifisere de kritiske punktene i prosessen som kan påvirke de aktive stoffenes/agensenes eller tilsetningsstoffets renhet. Det skal framlegges et sikkerhetsdatablad for de kjemikaliene som er brukt i produksjonen.

2.3.1. *Aktive stoffer eller agenser*

Produksjonsprosessen (f.eks. kjemisk syntese, gjæring, dyrking, ekstraksjon fra organisk materiale eller destillasjon) som er brukt ved framstilling av tilsetningsstoffets aktive stoff(er)/agens(er), skal beskrives, eventuelt i form av et flytskjema. Sammensetningen av gjærings-/dyrkingsmediene skal angis. Rensemetodene skal beskrives utførlig.

Genmodifiserte mikroorganismer (GMM) som brukes som kilde til tilsetningsstoffer og dyrkes under lukkede forhold, omfattes av rådsdirektiv 90/219/EF⁽¹⁾. Gjæringsprosessen (kulturmedium, gjæringsvilkår og etterfølgende bearbeiding av gjæringsproduktene) skal også beskrives.

2.3.2. *Tilsetningsstoff*

Det skal gis en detaljert beskrivelse av produksjonsprosessen for tilsetningsstoffet. De viktigste stadiene i framstillingen av tilsetningsstoffet skal beskrives, herunder det eller de trinnene der de aktive stoffene/agensene og andre bestanddeler tilføres, samt eventuelle etterfølgende bearbeidingsstrinn som påvirker framstillingen av tilsetningsstoffet, eventuelt i form av et flytskjema.

2.4. **Tilsetningsstoffets fysiske-kjemiske og teknologiske egenskaper**

2.4.1. *Stabilitet*

Stabiliteten måles vanligvis ved analytisk oppfølging av de aktive stoffene/agensene eller av disses aktivitet/levedyktighet. For enzymer kan stabiliteten defineres ut fra tap av katalytisk aktivitet, for mikroorganismer ut fra tap av levedyktighet, og for aromastoffer ut fra tap av aroma. For andre kjemiske blandinger/ekstrakter kan stabiliteten vurderes ved å kontrollere konsentrasjonen av ett eller flere relevante markørstoffer.

Tilsetningsstoffets stabilitet

Stabiliteten til hver form av tilsetningsstoffet ved påvirkning fra ulike miljøfaktorer (lys, temperatur, pH, fuktighet, oksygen og emballeringsmateriale) skal undersøkes. Forventet holdbarhetstid for tilsetningsstoffet slik det blir markedsført skal baseres på minst to scenarier som dekker alle sannsynlige bruksvilkår (f.eks. 25 °C, 60 % relativ luftfuktighet (HR) og 40 °C, 75 % HR).

⁽¹⁾ EFT L 117 av 8.5.1990, s. 1. Direktivet sist endret ved kommisjonsvedtak 2005/174/EF (EUT L 59 av 5.3.2005, s. 20).

Tilsetningsstoffets stabilitet ved bruk i premikser og fôrvarer

For tilsetningsstoffer som brukes i premikser og fôrvarer, unntatt aromastoffer, skal stabiliteten til hver form av tilsetningsstoffet undersøkes ved vanlige produksjons- og lagringsforhold for premikser og fôrvarer. Undersøkelsene av stabiliteten i premikser skal vare i minst seks måneder. Stabiliteten skal fortrinnsvis undersøkes med premikser som inneholder mikronæringsstoffer, og i motsatt fall skal tilsetningsstoffet merkes med teksten «Må ikke blandes med mikronæringsstoffer».

Undersøkelsene av stabiliteten i fôrvarer skal normalt vare i minst tre måneder. Stabiliteten skal normalt kontrolleres i våtfôr og fôrpelleteer (herunder effekten av pelletering eller andre former for behandling) til de viktigste dyreartene som søknaden gjelder.

For tilsetningsstoffer som er beregnet på bruk i vann, skal stabiliteten til hver form av tilsetningsstoffet undersøkes i vann under forhold som tilsvarer de faktiske bruksvilkårene.

Ved tap av stabilitet, og dersom det er nødvendig, skal eventuelle nedbrytingsprodukter karakteriseres.

Det skal framlegges data fra analyser som omfatter minst én observasjon ved begynnelsen og én observasjon ved slutten av lagringsperioden.

Om nødvendig skal undersøkelsene omfatte den detaljerte kvantitative og kvalitative sammensetningen av premiksene eller fôrvarerne som er brukt i forsøkene.

2.4.2. *Homogenitet*

Det skal påvises hvilken evne tilsetningsstoffet (unntatt aromastoffer) har til å fordele seg homogent i premikser, fôrvarer eller vann.

2.4.3. *Andre egenskaper*

Andre egenskaper, så som tilbøyelighet til å støve, elektrostatiske egenskaper eller dispergerbarhet i væsker, skal beskrives.

2.4.4. *Fysisk-kjemisk uforenlighet eller interaksjoner*

Forventet fysisk-kjemisk uforenlighet eller interaksjoner med fôr, bærere, andre godkjente tilsetningsstoffer eller med legemidler skal angis.

2.5. **Bruksvilkår for tilsetningsstoffet**

2.5.1. *Foreslått bruksmåte i fôrvarer*

Dyreartene eller dyregruppene og dyrenes aldersgruppe eller produksjonstrinn skal angis i samsvar med kategoriene oppført i vedlegg IV til denne forordning. Eventuelle kontraindikasjoner skal nevnes. Den foreslåtte bruken i fôr eller vann skal defineres.

Det skal gis opplysninger om foreslått tilførselsmetode og iblandingsgrad for premikser, fôrvarer eller drikkevann. Dessuten skal foreslått dosering i fullfôr samt foreslått tilførselstid og foreslått tilbakeholdningstid angis dersom det er nødvendig. Det kreves en begrunnelse dersom det foreslås en særlig bruk av et tilsetningsstoff i tilskuddsfôr.

2.5.2. *Opplysninger om brukernes/arbeidstakernes sikkerhet*

2.5.2.1. *Kjemiske stoffer*

Det skal framlegges et sikkerhetsdatablad utformet i samsvar med kravene i kommisjonsdirektiv 91/155/EØF av 5. mars 1991 om fastsettelse av nærmere regler for ordningen med særlig informasjon om farlige preparater ved gjennomføringen av artikkel 10 i direktiv 88/379/EØF⁽¹⁾. Om nødvendig skal det foreslås tiltak for å forebygge yrkesrisiko og tiltak for vern under produksjon, håndtering, bruk og disponering.

⁽¹⁾ EFT L 76 av 22.3.1991, s. 35. Direktivet sist endret ved direktiv 2001/58/EF (EFT L 212 av 7.8.2001, s. 24).

2.5.2.2. Mikroorganismer

Det skal framlegges en klassifisering i samsvar med europaparlaments- og rådsdirektiv 2000/54/EF av 18. september 2000 om vern av arbeidstakerne mot fare ved å være utsatt for biologiske agenser på arbeidsplassen (sjuende særdirktiv i henhold til artikkel 16 nr. 1 i direktiv 89/391/EØF)⁽¹⁾. Når det gjelder mikroorganismer som ikke er klassifisert i gruppe 1 i nevnte direktiv, skal kundene underrettes, slik at de kan treffe de nødvendige tiltak for å verne sine arbeidstakere i henhold til artikkel 3 nr. 2 i samme direktiv.

2.5.2.3. Krav til merking

Uten at det berører bestemmelsene om merking og emballering fastsatt i artikkel 16 i forordning (EF) nr. 1831/2003, skal det opplyses om eventuelle særlige krav til merking og, dersom det er relevant, særlige vilkår for bruk og håndtering (herunder kjent uforenlighet og kontraindikasjoner) samt anvisninger for riktig bruk.

2.6. Analysemetoder og referanseprøver

Analysemetodene skal framlegges i henhold til den standardoppstillingen som anbefales av ISO (dvs. i henhold til ISO 78-2).

I henhold til forordning (EF) nr. 1831/2003 og forordning (EF) nr. 378/2005 skal analysemetodene omhandlet i dette nummer vurderes av Fellesskapets referanselaboratorium. Fellesskapets referanselaboratorium skal framlegge for Myndigheten en vurderingsrapport som angir om disse metodene egner seg til bruk ved offentlig kontroll av det tilsetningsstoffet i fôrvarer som søknaden gjelder. Fellesskapets referanselaboratorium skal konsentrere seg om metodene angitt i nr. 2.6.1 og 2.6.2.

Dersom det i rådsforordning (EØF) nr. 2377/90 av 26. juni 1990 om en framgangsmåte i Fellesskapet for fastsettelse av maksimumsgrenser for restmengder av veterinærpreparater i næringsmidler av animalsk opprinnelse⁽²⁾ er fastsatt en grenseverdi for restmengder av det stoffet søknaden gjelder, skal Fellesskapets referanselaboratorium ikke vurdere nr. 2.6.2. Søkeren skal utarbeide nr. 2.6.2 etter den samme metoden og med de samme opplysningene og elementene (herunder relevante ajourføringer) som skal framlegges for Det europeiske legemiddelkontor i samsvar med vedlegg V til forordning (EØF) nr. 2377/90 og i samsvar med bind 8, «Notice to Applicants and Guidelines», i serien «Rules governing medicinal products in the European Union».

Vurderingen kan også omfatte analysemetodene beskrevet i nr. 2.6.3 dersom Fellesskapets referanselaboratorium, Myndigheten eller Kommisjonen finner det nødvendig.

I samsvar med forordning (EF) nr. 378/2005 skal søkeren levere referanseprøver direkte til Fellesskapets referanselaboratorium før vurderingen av den tekniske dokumentasjonen, samt nye prøver for holdbarhetsdatoen utløper.

Søkerne skal følge de detaljerte retningslinjene som er utarbeidet av Fellesskapets referanselaboratorium i samsvar med artikkel 12 i forordning (EF) nr. 378/2005.

2.6.1. Analysemetoder for det aktive stoffet

Det skal gis en detaljert karakterisering av den/de kvalitative og, dersom det er relevant, kvantitative analysemetode(n)e som er brukt til å kontrollere at de foreslåtte grenseverdiene for de aktive stoffene/agensene er overholdt i tilsetningsstoffet, i premikser, i fôrvarer og eventuelt i vann.

2.6.1.1. Disse metodene skal oppfylle samme krav som de analysemetodene som brukes i forbindelse med offentlig kontroll i henhold til artikkel 11 i forordning (EF) nr. 882/2004. De skal særlig oppfylle minst ett av følgende krav:

- være i samsvar med relevante fellesskapsregler (f.eks. Fellesskapets analysemetoder) dersom slike finnes,
- være i samsvar med internasjonalt anerkjente regler eller protokoller, f.eks. regler eller protokoller som Den europeiske standardiseringsorganisasjon (CEN) har godkjent, eller som er vedtatt i nasjonal lovgivning (f.eks. standardmetoder fra CEN),

⁽¹⁾ EFT L 262 av 17.10.2000, s. 21.

⁽²⁾ EFT L 224 av 18.8.1990, s. 1. Forordningen sist endret ved kommisjonsforordning (EF) nr. 203/2008 (EUT L 60 av 5.3.2008, s. 18).

- være egnet til formålet, være utarbeidet i samsvar med vitenskapelige protokoller og ha blitt validert ved en ringprøve i samsvar med en internasjonalt anerkjent protokoll for felles prøving (f.eks. ISO 5725 eller IUPAC), eller
 - ha blitt validert internt i samsvar med internasjonale harmoniserte retningslinjer for intern validering av analysemetoder⁽¹⁾ med hensyn til karakteriseringsparametrene omhandlet i nr. 2.6.1.2.
- 2.6.1.2. Den detaljerte karakteriseringen av metoden eller metodene skal omfatte de relevante egenskapene fastsatt i vedlegg III til forordning (EF) nr. 882/2004.
- 2.6.1.3. Ytelsesegenskapene til internt validerte metoder skal bekreftes ved at metoden prøves i et annet godkjent og uavhengig laboratorium. Resultatene av disse prøvingene skal framlegges sammen med eventuelle andre opplysninger som tilsier at metoden kan overføres til et offentlig kontrolllaboratorium. Av hensyn til uavhengigheten og deltakingen i vurderingen av dokumentasjonen framlagt av søkeren skal dette andre laboratoriet, dersom det inngår i gruppen av nasjonale referanselaboratorier som bistår Fellesskapets referanselaboratorium i samsvar med forordning (EF) nr. 378/2005, sende en interesseerklæring som beskriver dets arbeid med søknaden, til Fellesskapets referanselaboratorium så snart dette mottar søknaden, og skal ikke delta i vurderingen av søknaden.
- 2.6.1.4. Fellesskapets referanselaboratorium kan i sin vurderingsrapport til Myndigheten velge ut relevante egenskaper som nevnt i vedlegg III til forordning (EF) nr. 882/2004.
- 2.6.1.5. Det kan fastsettes ytelseskriterier for metoder for særskilte grupper av stoffer (f.eks. enzymer) i de detaljerte retningslinjene som Fellesskapets referanselaboratorium utarbeider i henhold til artikkel 12 i forordning (EF) nr. 378/2005.
- 2.6.2. *Analysemetoder for bestemmelse av restmengder av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter i næringsmidler*
- Det skal gis en utførlig karakterisering av den/de kvalitative og kvantitative analysemetode(n) til bestemmelse av restmarkører og/eller metabolitter av tilsetningsstoffet i målvev og animalske produkter.
- 2.6.2.1. Disse metodene skal oppfylle samme krav som de analysemetodene som brukes i forbindelse med offentlig kontroll i henhold til artikkel 11 i forordning (EF) nr. 882/2004. Metodene skal særlig oppfylle minst ett av kravene omtalt i nr. 2.6.1.1.
- 2.6.2.2. Den detaljerte karakteriseringen av metoden eller metodene skal omfatte de relevante egenskapene fastsatt i vedlegg III til forordning (EF) nr. 882/2004 og oppfylle kravene fastsatt i kommisjonsvedtak 2002/657/EF⁽²⁾. Det skal eventuelt tas hensyn til tilsvarende ytelseskriterier fastsatt i kommisjonsvedtak om fastsettelse av analysemetoder for påvisning av visse stoffer og deres restmengder i levende dyr i henhold til rådsdirektiv 96/23/EF.
- Grensen for mengdebestemmelse for hver metode skal ikke være høyere enn halvparten av den tilsvarende grenseverdien for restmengder og skal valideres innenfor et område som minst strekker seg fra halvparten av til det dobbelte av grenseverdien for restmengder.
- 2.6.2.3. Ytelsesegenskapene til internt validerte metoder skal bekreftes ved at metoden prøves i et annet godkjent og uavhengig laboratorium. Resultatene av disse prøvingene skal framlegges. Av hensyn til uavhengigheten og deltakingen i vurderingen av dokumentasjonen framlagt av søkeren skal dette andre laboratoriet, dersom det inngår i gruppen av nasjonale referanselaboratorier som bistår Fellesskapets referanselaboratorium i samsvar med forordning (EF) nr. 378/2005, sende en interesseerklæring som beskriver dets arbeid med søknaden, til Fellesskapets referanselaboratorium så snart dette mottar søknaden, og skal ikke delta i vurderingen av søknaden.
- 2.6.2.4. Fellesskapets referanselaboratorium kan i sin vurderingsrapport til Myndigheten velge ut relevante egenskaper i henhold til nr. 2.6.2.2.

⁽¹⁾ M. Thompson et al.: «Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis (IUPAC Technical Report)», i Pure Appl. Chem., vol. 74, nr. 5, s. 835-855, 2002.

⁽²⁾ EFT L 221 av 17.8.2002, s. 8. Vedtaket sist endret ved direktiv 2004/25/EF (EUT L 6 av 10.1.2004, s. 38).

2.6.2.5. Det kan fastsettes ytelseskriterier for metoder for særskilte grupper av stoffer (f.eks. enzymer) i de detaljerte retningslinjene som Fellesskapets referanselaboratorium utarbeider i henhold til artikkel 12 i forordning (EF) nr. 378/2005.

2.6.3. *Analysemetoder for å identifisere og karakterisere tilsetningsstoffet*

Søkeren skal beskrive metodene som er brukt for å bestemme egenskapene oppført i nr. 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 og 2.4.4.

I samsvar med vedlegg II til forordning (EF) nr. 1831/2003, endret ved forordning (EF) nr. 378/2005, kan metodene som beskrives i dette nummer, også vurderes dersom Myndigheten eller Kommisjonen finner det relevant for vurderingen av søknaden.

Det anbefales at metodene som beskrives i dette kapittel, er internasjonalt anerkjent. Metoder som ikke er internasjonalt anerkjent, skal beskrives i sin helhet. I slike tilfeller skal godkjente og uavhengige laboratorier gjennomføre undersøkelser som skal dokumenteres i henhold til relevante kvalitetsstandarder (f.eks. god laboratoriepraksis i henhold til direktiv 2004/10/EF eller ISO-standarder).

Metodene for identifisering og karakterisering av tilsetningsstoffet skal oppfylle samme krav som de analysemetodene som brukes i forbindelse med offentlig kontroll i henhold til artikkel 11 i forordning (EF) nr. 882/2004, særlig dersom det er fastsatt lovfestede krav (f.eks. når det gjelder urenheter og uønskede stoffer).

3. **KAPITTEL III: UNDERSØKELSER AV TILSETNINGSSTOFFETS SIKKERHET**

Undersøkelsene som beskrives i dette kapittel og i de særskilte vedleggene, skal gjøre det mulig å vurdere:

- sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet på målartene,
- eventuell risiko i forbindelse med utvelgning av og/eller overføring av resistens mot antimikrobielle stoffer samt økt persistens og utskilling av sykdomsframkallende stoffer i tarmen,
- risikoer som forbrukeren kan utsettes for ved konsum av næringsmidler som stammer fra dyr som har fått fôrvarer som inneholder eller har blitt behandlet med tilsetningsstoffet, eller 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, og
- risikoer for skadevirkninger på miljøet fra selve tilsetningsstoffet eller fra produkter som stammer fra tilsetningsstoffet, enten direkte og/eller ved avføring fra dyr.

3.1. **Undersøkelser av måldyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet**

Undersøkelsene omhandlet i dette nummer er beregnet på vurdering av:

- sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet på selve målartene,
- eventuell risiko i forbindelse med utvelgning av og/eller overføring av resistens mot antimikrobielle stoffer samt økt persistens og utskilling av sykdomsframkallende stoffer i tarmen.

3.1.1. *Undersøkelser av toleransen hos målartene*

Formålet med toleranseforsøkene er å foreta en begrenset vurdering av tilsetningsstoffets korttidsgiftighet for måldyrene. De brukes også for å bestemme en sikkerhetsmargin dersom tilsetningsstoffet konsumeres i høyere doser enn anbefalt. Slike toleranseforsøk må gjennomføres for å dokumentere at tilsetningsstoffet er sikkert for hver av de målartene/dyregruppene søknaden gjelder. I visse tilfeller kan det godtas at enkelte deler av toleranseforsøkene innarbeides i en av undersøkelsene av virkning, forutsatt at disse undersøkelsene oppfyller kravene angitt nedenfor. Alle undersøkelser som rapporteres i dette nummer, skal være basert på tilsetningsstoffet som er beskrevet i kapittel II.

3.1.1.1. Et toleranseforsøk skal omfatte minst tre grupper:

- en gruppe som ikke får tilsetningsstoffet,
- en gruppe som får den høyeste anbefalte dosen, og
- en forsøksgruppe som får en dose som er flere ganger høyere enn den høyeste anbefalte dosen.

Forsøksgruppen skal generelt gis en dose som er ti ganger høyere enn den høyeste anbefalte dosen. Forsøksdyrene skal undersøkes rutinemessig for synlige tegn på kliniske virkninger, ytelseegenskaper, produktkvalitet dersom det er relevant, hematologi og blodkjemi samt andre parametere som kan være knyttet til tilsetningsstoffets biologiske egenskaper. Kritiske endepunkter som er kjent fra toksikologiske undersøkelser av forsøksdyr, skal tas i betraktning. Eventuelle skadevirkninger som påvises under undersøkelsene av virkning, skal også rapporteres under dette kapittel. Uforklarlige dødsfall under toleranseforsøkene skal undersøkes ved obduksjon og, dersom det er relevant, histologi.

Dersom det kan påvises toleranse for en dose som er 100 ganger høyere enn den høyeste anbefalte dosen, kreves det ingen rutinemessige undersøkelser av hematologi og blodkjemi. Dersom toleransen er lavere enn ti ganger den høyeste anbefalte dosen, skal undersøkelsen utformes slik at det kan beregnes en sikkerhetsmargin for tilsetningsstoffet, og det skal framlegges supplerende endepunkter (ved obduksjon og eventuelt histologi, samt andre relevante kriterier).

For visse tilsetningsstoffer, avhengig av deres toksikologi og stoffskifte eller bruk, er det ikke nødvendig å gjennomføre toleranseforsøk.

Forsøket skal utformes slik at det tas hensyn til statistisk gyldighet.

3.1.1.2. Toleranseforsøkene varighet

Tabell 1

Toleranseforsøkene varighet: svin

Måldyr	Undersøkelsen varighet	Egenskaper hos måldyrene
Spedgriser	14 dager	Fortrinnsvis fra 14 dager til avvenning
Avvente smågriser	42 dager	I 42 dager etter avvenning
Oppføringssvin	42 dager	Kroppsvikt ved undersøkelsens begynnelse: ≤ 35 kg
Avlspurker	1 syklus	Fra inseminering til avvenningsperiodens slutt

Dersom søknaden gjelder spedgriser og avvente smågriser, anses en kombinert undersøkelse (spedgriser i 14 dager og avvente smågriser i 28 dager) for å være tilstrekkelig. Dersom det er påvist toleranse hos avvente smågriser, kreves det ikke en særskilt undersøkelse av oppføringssvin.

Tabell 2

Toleranseforsøkene varighet: fjørfe

Måldyr	Undersøkelsen varighet	Egenskaper hos måldyrene
Oppføringskyllinger/ livkyllinger	35 dager	Fra klekking
Verpehøner	56 dager	Fortrinnsvis i den første tredelen av verpeperioden
Oppføringskalkuner	42 dager	Fra klekking

Toleransedata for oppføringskyllinger eller oppføringskalkuner kan brukes for å dokumentere toleranse hos kyllinger og kalkuner som ales opp til henholdsvis verpehøner og avlskalkuner.

Tabell 3

Toleranseforsøkernes varighet: storfe

Måldyr	Undersøkelsesens varighet	Egenskaper hos måldyrene
Oppføringskalver	28 dager	Kroppsvekt ved undersøkelsens begynnelse ≤ 70 kg
Kalver beregnet på avl, oppføringsstorfe eller avlsdyr av storfe	42 dager	
Melkekyr	56 dager	

Dersom søknaden gjelder kalver beregnet på avl og oppføringsstorfe, anses en kombinert undersøkelse (28 dager for hver periode) for å være tilstrekkelig.

Tabell 4

Toleranseforsøkernes varighet: sauer

Måldyr	Undersøkelsesens varighet	Egenskaper hos måldyrene
Lam beregnet på avl og oppføringslam	28 dager	

Tabell 5

Toleranseforsøkernes varighet: laksefisk og annen fisk

Måldyr	Undersøkelsesens varighet	Egenskaper hos måldyrene
Laks og ørret	90 dager	

I stedet for et 90 dagers forsøk kan det gjennomføres en undersøkelse der fiskens kroppsvekt øker til minst det dobbelte av vekten ved forsøket begynnelse.

Dersom tilsetningsstoffet er beregnet bare på gytebestander, skal toleranseforsøkene gjennomføres så nær gyteperioden som mulig. Toleranseforsøkene skal vare i 90 dager, og eggens kvalitet og overlevelse skal observeres.

Tabell 6

Toleranseforsøkernes varighet: kjæledyr og andre dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon

Måldyr	Undersøkelsesens varighet	Egenskaper hos måldyrene
Hunder og katter	28 dager	

Tabell 7

Toleranseforsøkernes varighet: kaniner

Måldyr	Undersøkelsesens varighet	Egenskaper hos måldyrene
Oppførings-kaniner	28 dager	
Avlshunn-kaniner	1 syklus	Fra inseminering til avvenningsperiodens slutt

Dersom søknaden gjelder diende og avvente kaninunger, anses en periode på 49 dager (regnet fra en uke etter fødselen) for å være tilstrekkelig, og da skal forsøkene omfatte hunnkaninene fram til ungene er avvent.

Dersom et tilsetningsstoff tilføres i en bestemt periode som er kortere enn den som er fastsatt i definisjonen av dyregruppen, skal det tilføres i samsvar med de foreslåtte bruksvilkårene. Observasjonsperioden skal imidlertid ikke være kortere enn 28 dager og skal omfatte det relevante endepunktet (f.eks. for avlspurker, antall smågriser som fødes levende, dersom det tas hensyn til drektighetstiden, eller antallet og vekten av avvente smågriser dersom det tas hensyn til laktasjonsperioden).

3.1.1.3. Forsøksvilkår

Undersøkelsene skal rapporteres hver for seg med nærmere opplysninger om alle forsøksgruppene. Forsøksprotokollen skal utarbeides nøye og inneholde generelle beskrivende opplysninger. Særlig skal følgende opplysninger oppgis:

- 1) besetning eller flokk: sted og størrelse, fôrings- og oppdrettsforhold, fôringsmetode; for arter som lever i vann: antall og størrelse på tanker eller dammer på driftsenheten, lysforhold og vannkvalitet, herunder vanntemperatur og saltholdighet,
- 2) dyr: arter (arter som lever i vann og er beregnet på konsum, skal identifiseres med sitt vanlige navn etterfulgt av latinsk navn i parentes), rase, alder (størrelse for arter som lever i vann), kjønn, identifiseringsmetode, fysiologisk stadium og generell helsetilstand,
- 3) forsøksdato og nøyaktig angivelse av forsøkens lengde: dato for og beskrivelse av de utførte undersøkelsene,
- 4) fôring: beskrivelse av fôrets produksjon og kvantitative sammensetning med hensyn til ingredienser, relevante næringsstoffer (analyserte verdier) og energiinnhold. Registrering av næringsinntak,
- 5) konsentrasjon av aktive stoffer/agenser (og eventuelle stoffer brukt til sammenligning) i fôrvarene skal påvises ved en kontrollanalyse utført etter relevante, godkjente metoder: partienes referansenummer,
- 6) 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. Rapporten skal omfatte alle dyr og/eller forsøksenheter som har inngått i forsøkene. Tilfeller som ikke kan vurderes på grunn av manglende eller tapte data, skal rapporteres og fordelingen av dem innenfor dyregruppene angis,
- 7) 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), og
- 8) eventuelle terapeutiske/forebyggende behandlinger skal ikke påvirke tilsetningsstoffets tiltenkte virkning, og skal registreres hver for seg.

3.1.2. Mikrobielle undersøkelser

Det skal gjennomføres undersøkelser for å bestemme tilsetningsstoffets evne til å framkalle kryssresistens mot antibiotika som brukes i human- og veterinærmedisin, velge ut resistente bakteriestammer under feltforhold hos mållartene, påvirke potensielt sykdomsframkallende bakterier i fordøyelseskanalen og forårsake «shedding» (forsinnet utskilling) eller utskilling av zoonotiske mikroorganismer.

Dersom det aktive stoffet eller de aktive stoffene har antimikrobiell aktivitet ved den konsentrasjonen det/ de brukes med i fôr, skal laveste konsentrasjon som har inhibitoreffekt (MIC), bestemmes for relevante bakteriearter i samsvar med standardiserte metoder. Dersom den relevante mikrobielle aktiviteten påvises, skal tilsetningsstoffets evne til å velge ut resistente bakteriestammer *in vitro* og i mållartene og til å framkalle kryssresistens mot relevante antibiotika fastslås⁽¹⁾.

Det skal gjennomføres forsøk ved de anbefalte bruksnivåene for alle mikrobielle tilsetningsstoffer og for andre tilsetningsstoffer som kan forventes å påvirke mikrofloraen i tarmen. Disse undersøkelsene skal påvise at bruk av tilsetningsstoffet ikke skaper forhold som bidrar til for sterk vekst og utskilling av potensielt sykdomsframkallende mikroorganismer.

Utvalget av mikroorganismer som skal overvåkes, avhenger av mållartene, men skal omfatte relevante zoonotiske arter, uansett om de framkaller symptomer hos måldyrene eller ikke.

3.2. Undersøkelser av sikkerheten for forbrukerne ved bruk av tilsetningsstoffet

Målet er å vurdere om tilsetningsstoffet er sikkert for forbrukerne og å påvise mulige rester av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter i næringsmidler som stammer fra dyr som har fått fôr eller vann som inneholder eller har blitt behandlet med tilsetningsstoffet.

⁽¹⁾ En ikke-uttømmende liste finnes på www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

3.2.1. *Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet*

Bestemmelsen av hvordan tilsetningsstoffet oppfører seg i stoffskiftet hos målartene er en avgjørende fase i identifiseringen og kvantifiseringen av restmengdene i spiselig vev eller spiselige produkter fra dyr som har fått fôr eller vann som inneholder tilsetningsstoffet. Det skal framlegges undersøkelser av opptak, fordeling, stoffskifte og utskilling av stoffet (og dets metabolitter).

Undersøkelsene skal gjennomføres etter internasjonalt validerte forsøksmetoder og i samsvar med gjeldende europeisk lovgivning eller OECDs Guidelines for Methodological Details, samt prinsippene for god laboratoriepraksis. Undersøkelsene skal gjennomføres i samsvar med reglene for dyrs velferd som fastsatt i Det europeiske fellesskaps regelverk, og de skal ikke gjentas med mindre det er nødvendig.

Ved undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet hos mål dyret eller måldyrene skal det aktive stoffet være blandet i fôret (og skal ikke tilføres ved tvangsfôring med mindre det er behørig begrunnet).

Det skal foretas en strukturell identifisering av metabolitter som utgjør mer enn 10 % av de samlede restmengdene i det spiselige vevet og de spiselige produktene, og mer enn 20 % av de samlede restmengdene i ekskretene. Dersom det aktive stoffets stoffskiftevei framstår som betenkelig fra et toksikologisk synspunkt, skal metabolitter under ovennevnte grenser identifiseres.

Kinetiske undersøkelser av restmengdene skal ligge til grunn for beregningen av forbrukereksposeringen og, dersom det er nødvendig, fastsettelsen av tilbakeholdningstid og grenseverdier. Det skal foreslås en restmarkør.

For visse tilsetningsstoffer, avhengig av deres art eller bruk, er det ikke alltid nødvendig å gjennomføre undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet.

3.2.1.1. *Undersøkelser av virkning på stoffskiftet*

Formålet med undersøkelser av virkning på stoffskiftet er å vurdere opptak, fordeling, biotransformasjon og utskilling av tilsetningsstoffet hos målartene.

Følgende undersøkelser kreves:

- 1) stoffskiftebalanse etter at det er gitt en enkelt dose av det aktive stoffet som svarer til den foreslåtte doseringen (samlet mengde tilsvarende daglig inntak) og eventuelt flere doser (dersom det er begrunnet) for å vurdere den omtrentlige hastigheten og det omtrentlige omfanget av opptak, fordeling (plasma/blod) og utskilling (urin, galle, avføring, melk eller egg, utåndingsluft, utskilling via gjeller) hos hannedyr og hunndyr dersom det er relevant, og
- 2) opprettelse av stoffskifteprofil og identifisering av metabolitten(e) i ekskretorer og vev samt fordelingen i vev og produkter etter at en gjentatt dose av den merkede forbindelsen er gitt til dyr inntil stabil tilstand (stoffskiftebalanse) er oppnådd, identifisert ut fra plasmanivåer. Dosen som tilføres, skal svare til den høyeste foreslåtte dosen og skal blandes i fôret.

3.2.1.2. *Undersøkelser av restmengder*

Mengden og arten av ikke-ekstraherbare restmengder i spiselig vev eller spiselige produkter skal undersøkes.

Undersøkelser av restmengder kreves for alle stoffer der det er nødvendig med undersøkelser av virkning på stoffskiftet.

Dersom stoffet er en naturlig bestanddel av kroppsvæsker eller vev eller forekommer naturlig i betydelige mengder i fôr eller næringsmidler, kan undersøkelsene av restmengder begrenses til en sammenligning av nivåene i vev/produkter hos en ubehandlet gruppe og hos gruppen som har fått den høyeste dosen angitt i søknaden.

Hos de viktigste artene skal undersøkelsene omfatte en samtidig vurdering av de samlede restmengdene av toksikologisk betydning og en identifisering av restmarkøren av det aktive stoffet i spiselig vev (lever, nyrer, muskelvev, hudvev, hudvev + fettvev) og spiselige produkter (melk, egg og honning). Restmarkøren er den restmengden som er valgt ut for analyse, og hvis konsentrasjon står i et kjent forhold til den totale restmengden som kan være giftig i vevet. Undersøkelsene skal også vise restmengdenes bestandighet i vevet eller produktene, slik at det kan fastsettes en passende tilbakeholdningstid.

For å fastsette tilbakeholdningstiden foreslås det at det tas prøver av minst følgende antall dyr og/eller produkter på hvert tidspunkt:

- spiselig vev:
 - storfe, sauer, svin og mindre utbredte arter: fire,
 - fjørfe: seks,
 - laksefisk og annen fisk: ti.
- produkter:
 - melk: åtte prøver per tidspunkt,
 - egg: ti prøver per tidspunkt,
 - honning: åtte prøver per tidspunkt.

Kjønnsfordelingen skal være passende.

Restmengdene skal måles når tilbakeholdningstiden er null (stabil tilstand) og på minst tre ytterligere prøvetakingstidspunkter.

Det skal foreslås en restmarkør.

Undersøkelser av opptak, fordeling og utskilling, herunder identifisering av de viktigste metabolittene, skal gjøres på den forsøksdyrarten der den laveste dosen uten observert skadevirkning (NOAEL) er målt, eller som standard på rotter (begge kjønn). Det kan være nødvendig med ytterligere undersøkelser av særskilte metabolitter dersom disse metabolittene produseres av målartene og ikke dannes i betydelig omfang hos forsøksartene.

3.2.1.3. Undersøkelser av virkning på stoffskiftet, fordeling og utskilling

Det skal gjennomføres en undersøkelse av stoffskiftet som omfatter stoffskiftebalansen, stoffskifteprofilen og identifisering av de viktigste metabolittene i urinen og avføringen. Dersom en annen forsøksart viser en følsomhet som er markert forskjellig fra rottene, kreves det ytterligere opplysninger.

3.2.1.4. Restmengdenes biotilgjengelighet

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

3.2.2. Toksikologiske undersøkelser

Tilsetningsstoffets sikkerhet vurderes på grunnlag av toksikologiske undersøkelser som utføres *in vitro* og *in vivo* på forsøksdyr. De omfatter generelt følgende målinger:

- 1) akutt giftighet,
- 2) genotoksisitet (arvestoffskadelighet, klastogene virkninger),
- 3) subkronisk oral giftighet,
- 4) kronisk oral giftighet / kreftframkallende virkninger,
- 5) reproduksjonstoksisitet, herunder teratogenitet, og
- 6) andre undersøkelser.

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

På grunnlag av resultatene fra disse undersøkelsene skal det fastsettes en toksikologisk NOAEL.

Det kan være nødvendig med ytterligere undersøkelser av særskilte metabolitter dersom disse metabolittene produseres av måltartene og ikke dannes i betydelig omfang hos forsøksartene. Dersom det foreligger undersøkelser av virkning på stoffskiftet hos mennesker, skal dataene tas i betraktning ved utforming av eventuelle ytterligere undersøkelser.

Det skal gjennomføres toksikologiske undersøkelser av det aktive stoffet. Dersom det aktive stoffet finnes i et gjæringsprodukt, skal gjæringsproduktet undersøkes. Gjæringsproduktet som undersøkes, skal være identisk med det som skal brukes i handelsvaren.

Undersøkelsene skal gjennomføres etter internasjonalt validerte forsøksmetoder og i samsvar med gjeldende europeisk lovgivning eller OECDs Guidelines for Methodological Details, samt prinsippene for god laboratoriepraksis. Undersøkelser med forsøksdyr skal gjennomføres i samsvar med reglene for dyrs velferd som fastsatt i fellesskapsregelverket, og de skal ikke gjentas med mindre det er nødvendig.

3.2.2.1. Akutt giftighet

Undersøkelser av akutt giftighet er nødvendige for å klassifisere og foreta en begrenset karakterisering av forbindelsens giftighet.

Undersøkelsene av akutt giftighet skal utføres på minst to pattedyrarter. Den ene forsøksarten kan eventuelt erstattes av en måltart.

Det er ikke nødvendig å bestemme en nøyaktig LD₅₀; det er tilstrekkelig å bestemme en omtrentlig verdi for den minste dødelige dosen. Den høyeste dosen skal ikke overstige 2 000 mg/kg kroppsvekt.

For å redusere antallet involverte dyr og deres lidelser utvikles det stadig nye protokoller for prøving av akutt giftighet. Undersøkelser som er gjennomført etter disse nye framgangsmåtene, blir akseptert dersom de er behørig validert.

OECDs Guideline 402 (Acute Dermal Toxicity), 420 (Fixed Dose Method), 423 (Acute Toxic Class Method) og 425 (Up-and-Down Procedure) skal følges.

3.2.2.2. Undersøkelser av genotoksisitet, herunder arvestoffskadelighet

For å identifisere aktive stoffer og eventuelt deres metabolitter og nedbrytingsprodukter med arvestoffskadelige og genotoksiske egenskaper, skal det utføres en utvalgt kombinasjon av forskjellige genotoksisitetsforsøk. Forsøkene skal der det er aktuelt utføres uten og med metabolsk aktivering av pattedyr, og det skal tas hensyn til prøvematerialets forenlighet med forsøkssystemet.

De viktigste undersøkelsene består av følgende forsøk:

- 1) framkalling av genmutasjoner i bakterier og/eller i pattedyrceller (fortrinnsvis tymidin-kinaseforsøk på lymfomer fra mus),
- 2) framkalling av kromosomforstyrrelser i pattedyrceller, og
- 3) forsøk *in vivo* på pattedyr.

Ytterligere forsøk kan være nødvendige avhengig av resultatet av ovennevnte forsøk og idet det tas hensyn til stoffets allmenne toksikologiske profil, samt hvordan det er tenkt brukt.

Protokollene skal være i samsvar med OECDs Guideline 471 (*Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Test), 472 (*Escherichia coli* Reverse Mutation Test), 473 (*in vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test), 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test), 475 (Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test), 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test) eller 482 (Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *in vitro*), samt andre relevante OECD-retningslinjer for forsøk *in vitro* og *in vivo*.

3.2.2.3. Undersøkelser av subkronisk oral giftighet ved gjentatt dose

For at det aktive stoffets potensial for subkronisk giftighet skal kunne undersøkes, skal det framlegges minst én undersøkelse utført på en gnagerart over en periode på minst 90 dager. Om nødvendig skal det utføres en andre undersøkelse på en ikke-gnagerart. Prøvestoffet skal tilføres oralt på minst tre nivåer samt til en kontrollgruppe for å oppnå en doserespons. Den høyeste dosen som brukes, bør normalt framkalle tegn på skadevirkninger. Den laveste dosen bør ikke være forventet å framkalle tegn på giftighet.

Protokollene for disse undersøkelsene skal være i samsvar med OECDs Guideline 408 (gnagere) eller 409 (ikke-gnagere).

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

Med henblikk på å undersøke potensialet for kronisk giftighet og potensialet for kreftframkallende virkninger skal det gjennomføres en undersøkelse av kronisk oral giftighet med en varighet på minst 12 måneder på minst én art. Den valgte arten skal være den som er best egnet ut fra alle tilgjengelige vitenskapelige data, herunder resultatene fra 90-dagersundersøkelsene. Standardarten er rotter. Dersom det er nødvendig med en andre undersøkelse, skal det brukes en gnager eller en annen pattedyrart. Prøvestoffet skal tilføres oralt på minst tre nivåer samt til en kontrollgruppe for å oppnå en doserespons.

Dersom undersøkelsen av kronisk giftighet kombineres med en undersøkelse av kreftframkallende virkninger, skal varigheten forlenges til 18 måneder for mus og hamstere og til 24 måneder for rotter.

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

- 1) konsekvent gir negative resultater i genotoksisitetsforsøkene,
- 2) ikke er strukturelt beslektet med kjente kreftframkallende stoffer, og
- 3) i undersøkelser av kronisk giftighet ikke har virkninger som tyder på mulig (pre)neoplasi.

Protokollene skal være i samsvar med OECDs Guideline 452 (Chronic Toxicity Study) eller 453 (Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study).

3.2.2.5. Undersøkelser av reproduksjonstoksisitet (herunder prenatal utviklingstoksisitet)

For å identifisere en mulig svekkelse av forplantningsevnen hos hanner eller hunner eller skadevirkninger på avkommet som følge av tilførsel av det aktive stoffet, skal følgende undersøkelser av forplantningsevnen gjennomføres:

- 1) undersøkelse av reproduksjonstoksisitet over to generasjoner, og
- 2) undersøkelse av prenatal utviklingstoksisitet (undersøkelse av teratogenitet).

Til nye forsøk kan det brukes validerte alternative metoder som reduserer bruken av dyr.

3.2.2.5.1. Undersøkelse av reproduksjonstoksisitet over to generasjoner

Undersøkelser av forplantningsevnen skal utføres og strekke seg over minst to generasjoner i direkte avstamning (F1, F2) hos minst én art, vanligvis en gnager, og kan kombineres med en undersøkelse av teratogenitet. Stoffet som undersøkes, skal tilføres oralt til hanndyr og hunddyr på et passende tidspunkt for paring. Tilførselen skal fortsette til F2-generasjonen er avvent.

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. Protokollene for undersøkelsen av reproduksjonstoksisitet skal være i samsvar med OECDs Guideline 416.

3.2.2.5.2. Undersøkelse av prenatal utviklingstoksisitet (undersøkelse av teratogenitet)

Formålet er å påvise eventuelle skadevirkninger på den drektige hunnen og på embryoets og fosterets utvikling som følge av eksponering fra implantasjonen og gjennom hele drektighetstiden. Slike virkninger omfatter blant annet økt giftighet hos de drektige hunnene, embryo- eller fosterdød, endret fostervekst samt strukturelle avvik og anomalier hos fosteret.

Den første undersøkelsen utføres vanligvis på rotter. Dersom resultatet for teratogenitet er negativt eller tvetydig, skal det gjennomføres ytterligere en undersøkelse av utviklingstoksisitet på en annen art, fortrinnsvis kaniner. Dersom undersøkelsen på rottene er positiv for teratogenitet, er det ikke nødvendig å utføre en undersøkelse på en annen art med mindre en analyse av alle de viktigste undersøkelsene tyder på at ADI vil bli basert på teratogenitet hos rotter. I så fall er det nødvendig med en undersøkelse på en annen art for å fastslå hvilken art som er mest følsom for dette endepunktet. Protokollene skal være i samsvar med OECDs Guideline 414.

- 3.2.2.6. Andre spesifikke toksikologiske og farmakologiske undersøkelser
- Dersom det er grunn til bekymring, skal det utføres ytterligere undersøkelser for å framskaffe tilleggsopplysninger som er nyttige ved vurderingen av sikkerheten ved det aktive stoffet og dets reststoffer. Slike undersøkelser kan omfatte farmakologiske virkninger, virkninger hos ungdyr (før kjønnsmoden alder) og giftvirkning på immun- eller nervesystemet.
- 3.2.2.7. Fastsettelse av laveste doser uten observert skadevirkning (NOAEL)
- NOAEL fastsettes vanligvis på grunnlag av giftvirkninger, men i visse tilfeller kan det være mer hensiktsmessig å basere seg på farmakologiske virkninger.
- Den laveste NOAEL skal velges. Det skal tas hensyn til alle resultater fra undersøkelsene i kapitlene ovenfor sammen med alle andre relevante offentliggjorte data (herunder eventuelle relevante opplysninger om virkningene av det aktive stoffet hos mennesker) og eventuelle opplysninger om kjemikalier med en nært beslektet kjemisk struktur når den laveste NOEL skal fastsettes, uttrykt som mg/kg kroppsvekt per dag.
- 3.2.3. *Vurdering av sikkerheten for forbrukerne*
- Sikkerheten for forbrukerne vurderes ved å sammenligne det fastsatte ADI (akseptabelt daglig inntak) og det beregnede teoretiske inntaket av tilsetningsstoffet eller dets metabolitter via næringsmidler. Når det gjelder vitaminer og mikronæringsstoffer, kan det brukes en UL (øvre grense for tolerabelt inntak) i stedet for ADI.
- 3.2.3.1. Forslag til akseptabelt daglig inntak (ADI) for det/de aktive stoffet/stoffene
- Akseptabelt daglig inntak (ADI) (uttrykt som mg tilsetningsstoff eller tilsetningsstoffrelatert materiale per person per dag) beregnes ved å dividere den laveste NOAEL med en passende sikkerhetsfaktor og multiplisere dette med den gjennomsnittlige kroppsvekten for mennesker på 60 kg.
- Det skal foreslås et ADI når dette er relevant. Et ADI kan også være «ikke spesifisert» som følge av lav giftighet i dyreforsøk. Det skal ikke foreslås noe ADI dersom stoffet viser genotoksiske eller kreftframkallende egenskaper som er av betydning for mennesker.
- Fastsettelse av et ADI krever normalt at det aktive stoffet oppfører seg likt i stoffskiftet hos måldyrene og forsøksdyrene (se nr. 3.2.1.4. Restmengdenes biotilgjengelighet), hvilket sikrer at forbrukerne eksponeres for de samme restmengdene som de forsøksdyrene som brukes i de toksikologiske undersøkelsene. Dersom dette ikke er tilfellet, kan det likevel være mulig å fastsette et ADI på grunnlag av supplerende undersøkelser med en annen art forsøksdyr eller de metabolittene som er spesifikke for målartene.
- Sikkerhetsfaktoren som benyttes til å bestemme ADI-verdien for et bestemt tilsetningsstoff, skal ta hensyn til arten av biologiske virkninger og kvaliteten på dataene som benyttes til å identifisere NOAEL, relevansen av disse virkningene for mennesker og virkningenes reversibilitet, samt eventuell kunnskap om restmengdenes direkte virkning(er) på mennesker.
- Det skal benyttes en sikkerhetsfaktor på minst 100 ved beregning av ADI (dersom det er gjennomført et fullstendig sett av toksikologiske undersøkelser). Dersom det foreligger data om det aktive stoffets virkninger på mennesker, kan en lavere sikkerhetsfaktor aksepteres. Det kan benyttes høyere sikkerhetsfaktorer for å ta høyde for ytterligere usikkerhetsmomenter i dataene, eller dersom NOAEL er fastsatt på grunnlag av et bestemt kritisk endepunkt, så som teratogenitet.
- 3.2.3.2. Øvre grense for tolerabelt inntak (UL)
- For noen tilsetningsstoffer kan det være mer hensiktsmessig å basere sikkerhetsvurderingen på UL, som er det største vedvarende daglige inntaket av et næringsmiddel (fra alle kilder) som (av nasjonale eller internasjonale vitenskapelige organer) ikke anses å innebære en risiko for helseskadelige virkninger for forbrukerne eller bestemte grupper av forbrukere.
- Dokumentasjonen skal inneholde data som dokumenterer at bruk av tilsetningsstoffet ikke vil føre til en situasjon der UL kan bli overskredet, idet det tas hensyn til alle mulige kilder til næringsstoffet.
- Dersom de påviste restmengdene av det ernæringsmessige tilsetningsstoffet eller dets metabolitt(er) i produkter av animalsk opprinnelse er høyere enn det som anses for å være normalt eller forventet for disse produktene, skal dette angis tydelig.
- 3.2.3.3. Forbrukereksponeering
- Forbrukerens samlede inntak av tilsetningsstoffet og/eller dets metabolitter fra alle kilder skal være lavere enn ADI eller UL.

Det teoretiske inntaket fra næringsmidler av animalsk opprinnelse skal beregnes under hensyn til konsentrasjonen (samlede restmengder som aritmetisk gjennomsnitt og høyeste enkeltverdi) målt i vev og produkter da bruken av tilsetningsstoffet ble avsluttet. Dessuten skal om nødvendig verdiene for daglig konsum av næringsmidler bestemmes ved de forskjellige tilbakeholdningstidene basert på det verst tenkelige tilfellet.

For tilsetningsstoffer som er beregnet på flere arter, skal eksponeringen fra vev beregnes enkeltvis for pattedyr, fjørfe og fisk, og den høyeste verdien skal velges. Eventuell eksponering fra melk og egg legges til dette tallet. Dersom søknaden for eksempel gjelder et tilsetningsstoff til pattedyr i laktasjon og eggleggende fjørfe, skal de respektive høyeste verdiene for spiselig vev legges til verdiene for konsum av melk og egg. Dersom søknaden gjelder et tilsetningsstoff til fisk, eggleggende fjørfe og pattedyr i laktasjon, skal de respektive høyeste verdiene for spiselig vev legges til verdiene for konsum av egg og melk. Andre kombinasjoner skal angis på samme måte.

I visse situasjoner (f.eks. for visse ernæringsmessige og sensoriske tilsetningsstoffer eller tilsetningsstoffer beregnet på mindre utbredte arter) kan det være hensiktsmessig å foreta en mer nøyaktig vurdering av menneskers eksponering senere, basert på mer realistiske konsumtall, dog fortsatt med den mest forsiktige tilnærmingen. Om mulig skal denne vurderingen baseres på fellesskapsdata.

Tabell 1

Teoretisk daglig konsum (g vev eller produkter)

	Pattedyr	Fjørfe	Fisk	Annet
Muskelvev	300	300	300(*)	
Lever	100	100	—	
Nyrer	50	10	—	
Fett	50(**)	90(***)	—	
+ Melk	1 500	—	—	
+ Egg	—	100	—	
+ Honning				20

(*) Muskelvev og hudvev i naturlig forhold.

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

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

3.2.3.4. Forslag til grenseverdier for restmengder (MRL)

Med grenseverdi for restmengder menes den høyeste konsentrasjonen av restmengder (uttrykt som µg restmarkør per kg spiselig vått vev eller produkt) som Fellesskapet kan godta som tillatt i henhold til regelverket eller anerkjenne som akseptabelt i næringsmidler. Den baseres på den typen og mengden av restmengder som anses å være toksikologisk uskadelig for menneskers helse, uttrykt som ADI. Det kan ikke fastsettes en MRL uten at det er fastsatt et ADI.

Ved fastsettelse av MRL for næringsmidler i fôrvarer tas det også hensyn til restmengder som stammer fra andre kilder (f.eks. næringsmidler av vegetabilsk opprinnelse). MRL kan dessuten reduseres slik at den er i samsvar med bruksvilkårene for tilsetningsstoffer i fôrvarer, og i den grad det finnes praktiske analysemetoder.

Dersom det er relevant, skal det fastsettes MRL-verdier (uttrykt som mg restmarkør per kg spiselig naturlig vev eller produkt) enkeltvis for de forskjellige vevene eller produktene fra mållartene. De enkelte MRL-verdiene i de forskjellige vevene eller produktene skal avspeile restmengdenes nedbrytingskinetikk og variabilitet i disse vevene/produktene hos de dyreartene tilsetningsstoffet er beregnet på. Variabiliteten skal normalt uttrykkes med et konfidensintervall på 95 % av gjennomsnittet. Dersom konfidensintervallet ikke kan beregnes på grunn av et lavt antall prøver, uttrykkes variabiliteten i stedet ved å bruke den høyeste enkeltverdien.

Undersøkelser av grenseverdiene for restmengder av koksidiostatika og histomonostatika skal gjennomføres i samsvar med de relevante gjeldende regler for veterinærpreparater (bind 8 «The rules governing medicinal products in European Union — Notice to applicants and guidelines. Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin». Oktober 2005).

Eventuelle undersøkelser for å fastsette grenseverdier for restmengder av andre kategorier av tilsetningsstoffer enn koksidiostatika og histomonostatika, skal framlegges i samsvar med dette vedlegg.

Ved fastsettelse av forbrukernes eksponering for de samlede restmengdene (beregnet i henhold til nr. 3.2.3.3.) skal de foreslåtte MRL-verdiene for de forskjellige vevene eller produktene ta hensyn til forholdet mellom restmarkøren og de samlede restmengdene (tabell 2).

Tabell 2

Definisjoner som brukes ved fastsettelse av en MRL

i, j	De enkelte vevene/produktene (lever, nyrer, muskelvev, hudvev + fettvev, melk, egg, honning) på forskjellige tidspunkter
$MRL_{i,j}$	Grenseverdi for restmengder i vev/produkter ($\text{mg markørstoff kg}^{-1}$)
$Q_{t,i,j}$	Daglig konsum av de enkelte vevene/produktene (kg) som fastsatt i tabell 1 eller etter en mer nøyaktig beregning
$TRC_{i,j}$	Samlet konsentrasjon av restmengder i de enkelte vevene/produktene (mg kg^{-1})
$MRC_{i,j}$	Konsentrasjon av restmarkør i de enkelte vevene/produktene (mg kg^{-1})
$RMTR_{i,j}$	Forholdet mellom $MRC_{i,j}$ og $TRC_{i,j}$ for de enkelte vevene/produktene
$DITR_{i,j}$	Inntak gjennom kosten av de enkelte vevene/produktene beregnet på grunnlag av de samlede restmengdene (mg) $DITR_{i,j} = Q_{t,i,j} \times TRC_{i,j}$
$DITR_{MRL,i,j}$	Inntak gjennom kosten av de enkelte vevene/produktene beregnet på grunnlag av MRL-verdiene $DITR_{MRL,i,j} = Q_{t,i,j} \times MRL_{i,j} \times RMTR_{i,j}^{-1}$

De målte verdiene for TRC og MRC skal settes inn på riktig sted i malen i tabell 3, og de øvrige verdiene skal beregnes. Dersom et fullstendig datasett ikke er tilgjengelig fordi verdiene ligger under påvisningsgrensen (LOD), kan RMTR ekstrapoleres.

Det kan bare fastsettes en MRL dersom summen av de enkelte DITR-verdiene er lavere enn ADI. Dersom den overskrider ADI, kan det alternativt brukes data fra en lengre tilbakeholdningstid eller lavere doser. Et første forslag til en MRL kan utarbeides ved å bruke MRC-verdien som rettesnor og ta hensyn til analysemetodens LOQ. Den samlede $DITR_{MRL}$ -verdien beregnet på grunnlag av de foreslåtte MRL-verdiene skal være lavere enn ADI og nær summen av de enkelte DITR-verdiene. Dersom ADI overskrides, skal det foreslås en lavere MRL, og sammenligningen skal gjentas.

For visse tilsetningsstoffer kan det påvises restmengder som ligger under MRL-verdiene i melk, egg eller kjøtt, men som likevel kan påvirke næringsmiddelkvaliteten i forbindelse med visse foredlingsprosesser. For slike tilsetningsstoffer kan det være relevant å innføre en «grenseverdi for restmengder som er forenlig med foredling (av næringsmidler)» (MCPR) i tillegg til å fastsette MRL-verdier.

Tabell 3

Mal for utarbeiding av forslag til MRL

	Lever	Nyrer	Muskelvev	Hudvev + fettvev	Melk	Egg	Honning	Sum
$TRC^{(1)}$ (mg kg^{-1})								—
$MRC^{(2)}$ (mg kg^{-1})								—
$RMTR^{(2)}$								—
$DITR^{(3)}$ (mg)								
Foreslått MRL (mg kg^{-1})								—
$DITR_{MRL}$ (mg)								

⁽¹⁾ Under hensyn til den foreslåtte tilbakeholdningstiden.

⁽²⁾ Ideelt sett fastsatt samtidig som TRC.

⁽³⁾ Beregnet på grunnlag av TRC-verdier.

3.2.3.5. Forslag til tilbakeholdingstid

Tilbakeholdingstiden omfatter den tiden som kreves for at restmengdene skal synke under MRL-verdiene etter at tilførselen av tilsetningsstoffet er opphørt.

3.3. **Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet**

Arbeidstakere kan hovedsakelig eksponeres ved innånding eller lokal eksponering i forbindelse med produksjon, håndtering eller bruk av tilsetningsstoffet. For eksempel 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. Eventuelle 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, før behandlet med tilsetningsstoffer og/eller dyreekskreter som er i tørr pulverform eller kan gi opphav til tørr pulver, og tilsetningsstoffer i fôrvarer som kan være allergiframkallende.

3.3.1. *Toksikologisk risikovurdering med tanke på brukernes/arbeidstakernes sikkerhet*

Risikoen for arbeidstakerne skal vurderes i en rekke undersøkelser der tilsetningsstoffet brukes i den formen søknaden gjelder. Undersøkelser av akutt giftighet ved innånding skal utføres dersom produktet forventes å danne støv eller tåke som kan innåndes. Undersøkelser av hudirritasjon skal utføres, og dersom resultatene er positive, skal slimhinneirritasjon (f.eks. øye) vurderes. Muligheten for at stoffet kan framkalle allergi eller hudsensibilisering skal også vurderes. Giftighetsdataene som er utarbeidet for å oppfylle kravene til sikkerhet for forbrukerne (se nr. 3.2.2), skal brukes for å vurdere tilsetningsstoffets systemiske giftighet. Alle disse parametrene skal om nødvendig vurderes ved hjelp av direkte målinger og særskilte undersøkelser.

3.3.1.1. Virkninger på åndedretsorganene

Det skal dokumenteres at nivåene for luftbåret støv eller tåke fra tilsetningsstoffet ikke vil utgjøre noen fare for brukernes/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
- undersøkelser av overfølsomhet i åndedretsorganene.

Undersøkelser av akutt giftighet ved innånding skal utføres dersom partikler eller dråper med en diameter på mindre enn 50 µm utgjør mer enn 1 vektprosent av produktet.

Protokollene for undersøkelsene av akutt giftighet ved innånding skal være i samsvar med OECDs Guideline 403. Dersom det anses nødvendig med undersøkelser av subkronisk giftighet, skal disse utføres i samsvar med OECDs Guideline 412 (Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28-day or 14-day study) eller 413 (Sub-chronic Inhalation Toxicity: 90-day study).

3.3.1.2. Virkninger på øynene og huden

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. Muligheten for at stoffet kan framkalle allergi eller hudsensibilisering skal også vurderes. Protokollene for disse undersøkelsene skal være i samsvar med OECDs Guideline 404 (Dermal Irritation/Corrosion), 405 (Eye Irritation/Corrosion), 406 (Skin Sensitisation) og 429 (Skin Sensitisation — local lymph-node assay).

Dersom etsende egenskaper er kjent, enten fra offentliggjorte data eller særskilte forsøk *in vitro*, skal det ikke utføres ytterligere forsøk *in vivo*.

Giftighet ved hudkontakt skal undersøkes dersom tilsetningsstoffet er giftig ved innånding. Undersøkelsene skal gjennomføres i samsvar med OECDs Guideline 402 (Acute Dermal Toxicity).

3.3.1.3. Systemisk giftighet

Giftighetsdataene som er utarbeidet for å oppfylle kravene til sikkerhet for forbrukerne og andre krav (herunder undersøkelser av giftighet ved gjentatt dose, arvestoffskadelighet, kreftframkallende virkning og undersøkelser av forplantningsevnen og hvordan stoffet oppfører seg i stoffskiftet), skal brukes for å vurdere systemisk giftighet.

3.3.1.4. 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 svelging). Disse opplysningene skal omfatte en kvantitativ vurdering, dersom en slik foreligger, av for eksempel typisk luftbåren konsentrasjon, hudkontaminering eller svelging. Dersom det ikke foreligger kvantitative opplysninger, skal det framlegges tilstrekkelige opplysninger til at det kan foretas en rimelig vurdering av eksponeringen.

3.3.2. Tiltak for å begrense eksponeringen

På grunnlag av opplysningene fra vurderingen av giftighet og eksponering skal det trekkes en konklusjon om helsesisikoene for brukerne/arbeidstakerne (giftighet ved innånding, irritasjon, overfølsomhet og systemisk giftighet). Det kan foreslås forebyggende tiltak for å begrense eller fjerne eksponeringen. Bruk av personlig verneutstyr skal imidlertid betraktes som en siste utvei for å beskytte mot eventuell risiko som fortsatt finnes etter at kontrolltiltakene er iverksatt. For eksempel vil en endring av produktets sammensetning være å foretrekke.

3.4. Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Det er viktig å vurdere miljøvirkningen av tilsetningsstoffer, ettersom tilsetningsstoffer typisk blir gitt over lang tid og ofte omfatter et stort antall dyr, og ettersom det/de aktive stoffet/stoffene kan bli utskilt i stort omfang enten som den opprinnelige forbindelsen eller dens metabolitter.

For å fastsette miljøvirkningen av tilsetningsstoffer skal en trinnvis metode følges. Alle tilsetningsstoffer skal vurderes i fase I med henblikk på å identifisere de tilsetningsstoffene som ikke krever ytterligere undersøkelser. For de øvrige tilsetningsstoffene er det nødvendig med enda en vurderingsfase (fase II) for å framskaffe flere opplysninger og på grunnlag av disse vurdere om det er nødvendig med ytterligere undersøkelser. Disse undersøkelsene skal utføres i samsvar med direktiv 67/548/EØF.

3.4.1. Fase I-vurdering

Formålet med fase I-vurderingen er å fastslå om det er sannsynlig at tilsetningsstoffet eller dets metabolitter vil ha en betydelig miljøvirkning, og om en fase II-vurdering er nødvendig (se beslutningstre).

Unntak fra fase II-vurdering kan gjøres på grunnlag av ett av følgende to kriterier med mindre det finnes vitenskapelig basert dokumentasjon som gir grunn til bekymring:

- a) de kjemiske egenskapene og den biologiske virkningen av tilsetningsstoffet og dets bruksvilkår tyder på at virkningen vil bli ubetydelig, dvs. dersom tilsetningsstoffet er:
 - et fysiologisk eller naturlig stoff som ikke vil føre til en vesentlig økning av konsentrasjonen i miljøet, eller
 - beregnet på dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon,
- b) den verst tenkelige beregnede miljøkonsentrasjonen (PEC) er for lav til å vekke bekymring. PEC skal vurderes for hver berørt miljøtype (se nedenfor) med utgangspunkt i at 100 % av den dosen som inntas, skiller ut som den opprinnelige forbindelsen.

Dersom søkeren ikke kan dokumentere at tilsetningsstoffet tilhører en av disse unntakskategoriene, vil det vanligvis kreves en fase II-vurdering.

3.4.1.1. Tilsetningsstoffer til landdyr

Når ekskreter fra husdyr blir spredt ut på bakken, kan bruk av tilsetningsstoffer i forvarer føre til forurensning av jord, grunnvann og overflatevann (via drenering og avrenning).

Den verst tenkelige PEC for jord (PEC_{soil}) oppstår dersom alle utskilte forbindelser blir spredt ut på jorden. Dersom PEC_{soil} (standarddybde: 5 cm) er mindre enn 10 µg/kg, kreves det ingen ytterligere vurdering.

Dersom PEC for forurensning av grunnvann (PEC_{gw}) er mindre enn $0,1 \mu\text{g/l}$, kreves det ingen fase II-vurdering av tilsetningsstoffets miljøvirkning på grunnvann.

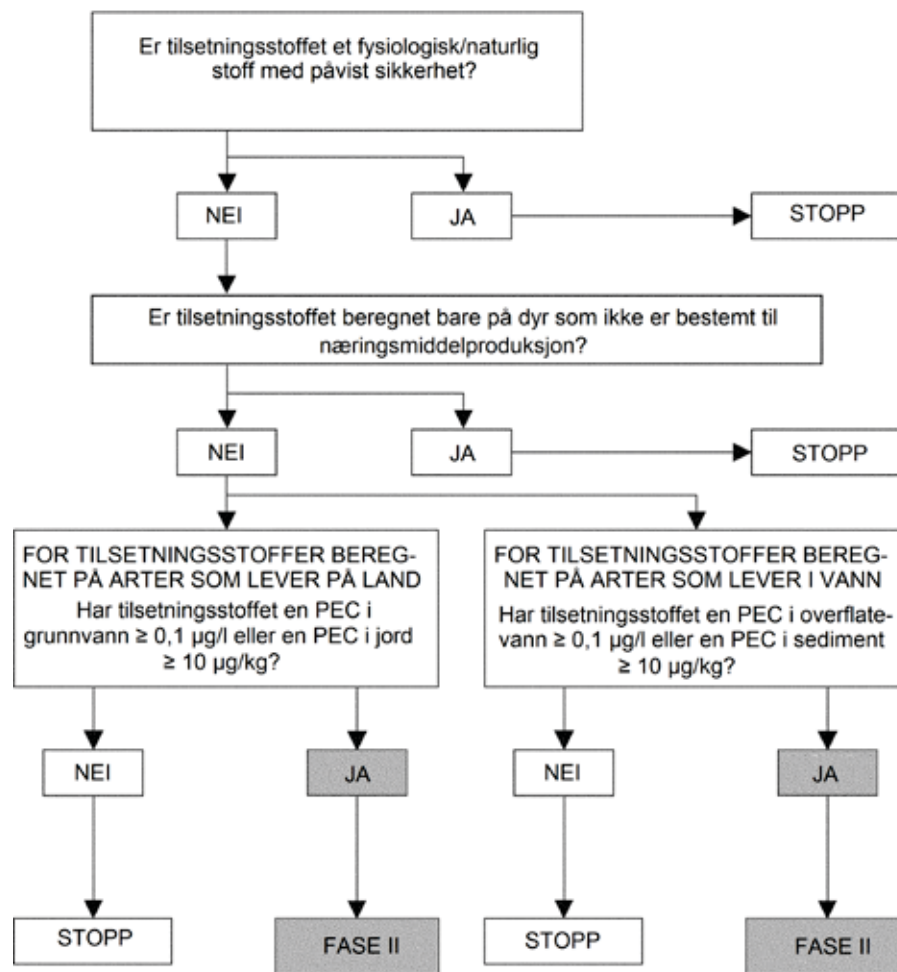
3.4.1.2. Tilsetningsstoffer til vanndyr

Tilsetningsstoffer i fôrvarer som brukes i akvakultur, kan føre til forurensning av sediment og vann. Den berørte miljøtypen i forbindelse med vurdering av miljørisiko for fisk som oppdrettes i merder, antas å være sedimentet. For fisk som oppdrettes i anlegg på land, anses avløpsvann som renner ut i overflatevannet for å være den største miljørisikoen.

Den verst tenkelige PEC for sediment (PEC_{sediment}) oppstår dersom alle utskilte forbindelser avsettes i sedimentet. Dersom PEC_{sediment} (standarddybde: 20 cm) er mindre enn $10 \mu\text{g/kg}$ våtvekt, kreves det ingen ytterligere vurdering.

Dersom PEC i overflatevannet (PEC_{sw}) er mindre enn $0,1 \mu\text{g/l}$, kreves det ingen ytterligere vurdering.

Fase I — Beslutningstre



3.4.2. Fase II-vurdering

Formålet med fase II er å vurdere om tilsetningsstoffene kan påvirke andre arter i miljøet enn mållartene, herunder både arter som lever i vann og arter som lever på land, eller vil kunne komme ut i grunnvannet i uakseptable mengder. Det er ikke praktisk mulig å vurdere tilsetningsstoffenes virkning på alle arter i miljøet som kan komme til å bli eksponert for tilsetningsstoffet etter at det er gitt til mållartene. De taksonomiske nivåene som undersøkes, er ment å fungere som erstatninger eller indikatorer for alle artene som finnes i miljøet.

Fase II-vurderingen er basert på en risikokvotient, der den beregnede PEC-verdien og verdien for beregnet konsentrasjon uten virkning (PNEC) for hver miljøtype skal sammenlignes. PNEC bestemmes på grunnlag av endepunkter som er fastsatt ved forsøk, dividert med en passende vurderingsfaktor. PNEC-verdien skal beregnes for hver miljøtype.

Fase II-vurderingen innledes om mulig med en mer nøyaktig beregning av PEC, og vurderingen av miljørisiko utføres i to trinn.

I det første trinnet, fase II A, utføres det et begrenset antall undersøkelser av oppførsel og virkning for å foreta en forsiktig vurdering av risiko basert på eksponering og virkninger i den berørte miljøtypen. Dersom forholdet mellom PEC og PNEC er lavere enn én (1), kreves det ingen ytterligere vurdering med mindre det forventes bioakkumulering.

Dersom forholdet mellom PEC og PNEC tyder på en uakseptabel risiko (dvs. dersom det er høyere enn 1), skal søkeren gå videre til fase II B for å foreta en mer nøyaktig vurdering av miljørisiko.

3.4.2.1. Fase II A

I tillegg til de miljøtypene som vurderes i fase I, skal PEC for overflatevann beregnes under hensyn til avrenning og drenering.

På grunnlag av data som ikke er tatt hensyn til i fase I, kan det foretas en mer nøyaktig beregning av PEC for hver berørt miljøtype. Ved fastsettelsen av en mer nøyaktig PEC-verdi skal det tas hensyn til:

- a) konsentrasjonen av det/de aktuelle aktive stoffet/stoffene eller de aktuelle metabolittene i husdyrgjødsel/fiskeavføring etter tilførsel av den foreslåtte dosen av tilsetningsstoffet til dyr. Ved denne beregningen skal det tas hensyn til doseringen og til mengden av ekskreter,
- b) den potensielle nedbrytingen av det/de utskilte aktive stoffet/stoffene eller de utskilte metabolittene ved normal behandling og oppbevaring av husdyrgjødsel før den spres ut på jorden,
- c) adsorpsjonen/desorpsjonen av det/de aktuelle aktive stoffet/stoffene eller de aktuelle metabolittene i jorden eller, med hensyn til akvakultur, i sedimentet, fortrinnsvis bestemt ved undersøkelser av jord/sediment (OECD 106),
- d) nedbryting i jord og i vann/sediment (henholdsvis OECD 307 og 308), og
- e) andre faktorer, f.eks. hydrolyse, fotolyse, fordamping og fortynning som følge av ploying.

Den høyeste PEC-verdien som oppnås for hver berørt miljøtype i disse beregningene, skal brukes i fase II-risikovurderingen.

Dersom det forventes høy persistens i jord/sediment (nedbrytingstid for 90 % av forbindelsen i dens opprinnelige konsentrasjon: $DT_{90} > 1$ år), skal potensialet for akkumulering undersøkes.

Det skal bestemmes hvilke konsentrasjoner av tilsetningsstoffer (eller metabolitter) som fører til alvorlige skadevirkninger i de berørte miljøtypene. Disse undersøkelsene omfatter hovedsakelig akutte virkninger og skal utføres i samsvar med OECDs retningslinjer eller lignende anerkjente retningslinjer. Undersøkelser av jordmiljøet skal omfatte giftighet for meitemark, tre landplanter samt mikroorganismer i jorden (f.eks. virkninger på nitrogenbinding). Undersøkelser av ferskvannmiljøet skal omfatte giftighet for fisk, *Daphnia magna*, alger samt en organisme som lever i sediment. Når det gjelder sjømerder, skal tre arter av organismer som lever i sediment, fra ulike taksonomiske grupper, undersøkes.

PNEC-verdien skal beregnes for hver berørt miljøtype. PNEC-verdien beregnes vanligvis ved å ta den laveste observerte giftighetsverdien fra undersøkelsene ovenfor og dividere denne med en sikkerhetsfaktor på minst 100, avhengig av endepunktet og antallet arter som er brukt i undersøkelsene.

Potensialet for bioakkumulering kan anslås ut fra verdien av fordelingskoeffisienten n-oktanol/vann, $\text{Log } K_{ow}$. Verdier ≥ 3 angir at stoffet kan bli bioakkumulert. For å vurdere risikoen for sekundærforgiftning skal det overveies å utføre en undersøkelse av biokonsentrasjonsfaktoren (BCF) i fase II B.

3.4.2.2. Fase II B (mer detaljerte økotoxikologiske undersøkelser)

For tilsetningsstoffer der det etter fase II A-vurderingen ikke kan utelukkes at det foreligger en miljörisiko, kreves det flere opplysninger om virkningene på biologiske arter i de miljøtypene der det ifølge fase II A-undersøkelsene kan være grunn til bekymring. I dette tilfellet er det nødvendig med ytterligere undersøkelser for å bestemme de kroniske og mer spesifikke virkningene på de relevante mikrobe-, dyre- og planteartene. Disse tilleggsplysningene vil gjøre det mulig å bruke en lavere sikkerhetsfaktor.

Egnede ytterligere undersøkelser av økotoxisitet er beskrevet i en rekke publikasjoner, f.eks. i OECDs retningslinjer. 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. Den mer nøyaktige beregningen av virkningene i jord (PNEC_{soil}) kan baseres på undersøkelser av de kroniske virkningene på meitemark, ytterligere undersøkelser av mikrofloraen i jorden og en rekke relevante plantearter, samt undersøkelser av virvelløse dyr på gressmark (herunder insekter) og viltlevende fugler.

Den mer nøyaktige beregningen av virkningene i vann/sediment kan baseres på undersøkelser av kronisk giftighet for de mest følsomme vann- eller bunnorganismene som er identifisert i fase II A-vurderingen.

Dersom det er nødvendig med undersøkelser av bioakkumulering, skal disse gjennomføres i samsvar med OECDs Guideline 305.

4. **KAPITTEL IV: UNDERSØKELSER AV TILSETNINGSSTOFFETS VIRKNING**

Undersøkelsene skal dokumentere tilsetningsstoffets virkning for hver foreslått bruk og at det tilfredsstillende minst ett av kriteriene fastsatt i artikkel 5 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003, i samsvar med de kategoriene og funksjonsgruppene av tilsetningsstoffer i forvarer som er fastsatt i artikkel 6 i og vedlegg I til samme forordning. Dessuten skal undersøkelsene gjøre det mulig å vurdere tilsetningsstoffets virkning i samsvar med vanlig landbrukspraksis i EU.

Utformingen av undersøkelsene skal begrunnes ut fra bruken av tilsetningsstoffet, dyreart og dyregruppe. Dersom det brukes forsøksdyr, skal forsøkene utføres slik at dyrenes helse og forholdene ved dyreholdet ikke har negativ innvirkning på tolkningen av resultatene. De positive og negative virkningene, både teknologiske og biologiske, skal beskrives for hvert forsøk. Det skal også dokumenteres at tilsetningsstoffet ikke endrer særlige kjennetegn ved animalske produkter. Forsøkene skal helst utføres i samsvar med kriterier fastsatt i henhold til et anerkjent, eksternt revidert kvalitetssikringssystem. Dersom det ikke finnes et slikt system, skal det framlegges dokumentasjon på at arbeidet er utført av kvalifisert personale i egnede anlegg og med egnet utstyr under ansvar av en navngitt leder for undersøkelsen.

Forsøksprotokollen skal utarbeides nøye av lederen for undersøkelsen og inneholde generelle beskrivende opplysninger, for eksempel om metoder, apparater og materiale som er brukt, forsøksdyrenes art, rase eller stamme, antallet dyr og under hvilke forhold de holdes og føres. For alle undersøkelser med forsøksdyr skal forsøksvilkårene beskrives i samsvar med nr. 3.1.1.3. Endelige rapporter, rådata, undersøkelsesplaner og behørig karakteriserte og identifiserte analysestoffer skal arkiveres for framtidig bruk.

Undersøkelsene skal utformes med henblikk på å dokumentere virkningen av den laveste anbefalte dosen av tilsetningsstoffet ved at de rettes mot følsomme parametere sammenlignet med en negativ og, eventuelt, en positiv kontrollgruppe. Disse undersøkelsene skal også omfatte den høyeste anbefalte dosen, dersom det er foreslått en slik. Det anbefales ikke én bestemt protokoll, men det tillates fleksibilitet, slik at undersøkelsene kan utformes og utføres etter vitenskapelig baserte prinsipper.

Det skal også tas hensyn til kjente eller potensielle biologiske eller kjemiske interaksjoner mellom tilsetningsstoffet, andre tilsetningsstoffer og/eller veterinærpreparater og/eller forbestanddelere dersom dette er relevant for det aktuelle tilsetningsstoffets virkning (f.eks. mikrobielle tilsetningsstoffers forenlighet med koksidiostatika og histomonostatika eller organisk syre).

4.1. Undersøkelser *in vitro*

For alle teknologiske og visse sensoriske tilsetningsstoffer som påvirker førets egenskaper, skal virkningen dokumenteres ved hjelp av en laboratorieundersøkelse. Undersøkelsen skal utformes slik at den omfatter et representativt utvalg av materiale som tilsetningsstoffet skal brukes i. Resultatene skal fortrinnsvis evalueres i parameterfrie forsøk og skal dokumentere forventede endringer med en sannsynlighet på $P \leq 0,05$.

Undersøkelser *in vitro*, særlig undersøkelser som simulerer prosesser i mage-tarm-kanalen, kan brukes for å bekrefte virkningen av andre typer tilsetningsstoffer. Disse undersøkelsene skal kunne vurderes statistisk.

4.2. Undersøkelser av korttidsvirkning på dyr

Undersøkelser av biotilgjengelighet kan brukes for å påvise i hvilken grad et nærings- eller fargestoff i en ny form eller fra en ny kilde kan erstatte et tilsvarende tilsetningsstoff som allerede er godkjent eller anerkjent.

Fordøyelses- eller balanseundersøkelser kan brukes til støtte for undersøkelser av dyrs ytelse for å dokumentere virkning. I visse tilfeller, særlig med hensyn til miljømessige fordeler, kan virkningen bedre dokumenteres med balanseundersøkelser, som kan brukes framfor undersøkelser av langtidsvirkning. Antallet dyr og de dyreartene/dyregruppene som brukes i disse undersøkelsene, skal være egnet for de foreslåtte bruksvilkårene.

Andre undersøkelser av korttidsvirkning på dyr kan foreslås dersom det er relevant, og disse kan erstatte undersøkelser av langtidsvirkning på dyr, forutsatt at dette er velbegrunnet.

4.3. Undersøkelser av langtidsvirkning på dyr

Undersøkelsene bør utføres på minst to forskjellige steder.

Forsøket skal utformes slik at det tas hensyn til statistisk gyldighet samt type 1- og type 2-risikoen. Protokollen må være tilstrekkelig følsom til at eventuelle virkninger av tilsetningsstoffet kan påvises ved den laveste anbefalte dosen (type 1- α -risiko, $P \leq 0,05$ generelt og $P \leq 0,1$ for drøvtyggere, mindre utbredte arter, kjæledyr og dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon) og ha tilstrekkelig statistisk gyldighet til å garantere at forsøksprotokollen oppfyller formålet med undersøkelsen. Type-2- β -risikoen skal være 20 % eller lavere generelt og 25 % eller lavere for undersøkelser på drøvtyggere, mindre utbredte arter, kjæledyr og dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon, dvs. at den statistiske gyldigheten (1- β) skal være 80 % eller høyere (75 % eller høyere for drøvtyggere, mindre utbredte arter, kjæledyr og dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon).

Det er allment kjent at visse tilsetningsstoffer har en slik beskaffenhet at det er vanskelig å definere forsøksvilkår som gjør det mulig å oppnå optimale resultater. Muligheten for å bruke en metaanalyse skal derfor vurderes dersom det foreligger resultater fra flere enn tre forsøk. Av samme grunn skal det 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 på et nivå der $P \leq 0,05$.

4.4. Varighet av undersøkelser av langtidsvirkning på måldyr

Vanligvis skal virkningsforsøkene varighet tilsvare den brukstiden som angis i søknaden.

Virkningsforsøkene skal utføres i samsvar med landbrukspraksis i Den europeiske union og ha en minste varighet som angitt i vedlegg IV.

Dersom et tilsetningsstoff tilføres i en bestemt periode som er kortere enn den som er fastsatt i definisjonen av dyregruppen, skal det tilføres i samsvar med de foreslåtte bruksvilkårene. Observasjonsperioden skal imidlertid ikke være kortere enn 28 dager og skal omfatte de relevante endepunktene (f.eks. for avlspurker, antallet smågriser som fødes levende, dersom det tas hensyn til drektighetstiden, eller antallet og vekten av avvente smågriser dersom det tas hensyn til laktasjonsperioden).

For andre arter eller dyregrupper der det ikke er angitt noen minste varighet for undersøkelsene i vedlegg IV, skal det tas hensyn til en tilførselstid som er i samsvar med de foreslåtte bruksvilkårene.

4.5. Virkningskrav til kategorier og funksjonsgrupper av tilsetningsstoffer

Det kreves undersøkelser *in vivo* av alle tilsetningsstoffer som er ment å ha en virkning på dyr.

For kategoriene avlstekniske tilsetningsstoffer og koksidiostatika og histomonostatika skal virkningen dokumenteres med minst tre undersøkelser av langtidsvirkning. For visse avlstekniske tilsetningsstoffer og de øvrige kategoriene av tilsetningsstoffer som har en virkning på dyr, kan imidlertid undersøkelser av korttidsvirkning godtas dersom virkningen kan påvises utvetydig.

For andre kategorier av tilsetningsstoffer som ikke har noen direkte virkning på dyr, skal det gjennomføres minst én undersøkelse *in vitro*.

4.6. **Undersøkelser av kvaliteten på produkter av animalsk opprinnelse når tilsetningsstoffet ikke er ment å påvirke denne**

Med henblikk på å dokumentere at tilsetningsstoffet ikke har en negativ eller uønsket virkning på de organoleptiske og ernæringsmessige (og eventuelt hygieniske og teknologiske) egenskapene hos næringsmidler som stammer fra dyr som har fått tilsetningsstoffet (med mindre dette er den ønskede virkningen), skal det tas egnede prøver under ett av virkningsforsøkene. To grupper skal observeres: en gruppe som ikke får tilsetningsstoffet, og en gruppe som får den høyeste foreslåtte dosen av tilsetningsstoffet. Dataene skal kunne vurderes statistisk. Dersom disse undersøkelsene ikke er gjennomført, skal dette være tilstrekkelig begrunnet.

5. **KAPITTEL V: PLAN FOR OVERVÅKING ETTER MARKEDSFØRING**

I henhold til artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003 skal det framlegges et forslag til overvåking etter markedsføring for bestemte kategorier av tilsetningsstoffer, for at det skal være mulig å spore og identifisere eventuelle direkte eller indirekte, umiddelbare, forsinkede eller uforutsette virkninger på dyrs eller menneskers helse eller på miljøet som følge av bruken av tilsetningsstoffet, i samsvar med de aktuelle produktenes egenskaper.

Overvåkingsplanen skal utarbeides for hvert enkelt tilfelle og skal inneholde opplysninger om hvem (f.eks. søker, brukere) som skal utføre de ulike oppgavene som kreves i henhold til overvåkingsplanen, hvem som er ansvarlig for å sikre at overvåkingsplanen iverksettes og gjennomføres på behørig måte, samt sikre at det finnes et system for å underrette vedkommende kontrollmyndigheter om alle nye opplysninger om sikkerheten i forbindelse med bruken av tilsetningsstoffet. Kommisjonen og Myndigheten skal underrettes om eventuelle observerte skadevirkninger uten at dette berører bestemmelsene om kontroll i artikkel 12 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Dersom det aktive stoffet også er et anerkjent antibiotikum, og det er påvist utvelging av resistente bakteriestammer ved bruk av stoffet i de dosene det skal brukes i fôr, skal det som et ledd i overvåkingen etter markedsføring foretas feltundersøkelser for å kartlegge bakteriell resistens mot tilsetningsstoffet.

For koksidiostatika og histomonostatika skal det foretas feltundersøkelser av resistens mot henholdsvis *Eimeria* spp. og *Histomonas meleagridis*, helst i den siste delen av godkjenningsperioden.

*VEDLEGG III***SÆRLIGE KRAV SOM SKAL OPPFYLLES AV DOKUMENTASJONEN OMHANDLET I ARTIKKEL 3 MED HENSYN TIL VISSE KATEGORIER AV TILSETNINGSSTOFFER ELLER VISSE SÆRLIGE SITUASJONER, SOM NEVNT I ARTIKKEL 7 NR. 5 I FORORDNING (EF) NR. 1831/2003**

I forordning (EF) nr. 1831/2003 gis det rom for at det ved behov kan innhentes ytterligere bistand ved utarbeidingen av dokumentasjon, for hver kategori av tilsetningsstoffer eller for andre særlige formål i henhold til artikkel 7 nr. 5 i forordning (EF) nr. 1831/2003.

Liste over de særlige kravene til utarbeiding av dokumentasjon for:

- 1) Teknologiske tilsetningsstoffer
- 2) Sensoriske tilsetningsstoffer
- 3) Ernæringsmessige tilsetningsstoffer
- 4) Avlstekniske tilsetningsstoffer
- 5) Koksidiostatika og histomonostatika
- 6) Ekstrapolering fra viktige til mindre utbredte arter
- 7) Kjøledyr og andre dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon
- 8) Tilsetningsstoffer godkjent til bruk i næringsmidler
- 9) Endring av godkjenninger
- 10) Fornyelse av godkjenninger
- 11) Ny vurdering av visse tilsetningsstoffer som allerede er godkjent i henhold til direktiv 70/524/EØF.

En søknad kan framlegges for flere enn ett av de særlige kravene angitt ovenfor.

Allmenne vilkår

Dersom noen av opplysningene som foreskrives i disse avsnittene er utelatt i dokumentasjonen, skal grunnen til dette oppgis.

1. TEKNOLOGISKE TILSETNINGSSTOFFER**1.1. Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen**

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

1.2. Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen ikke er utstedt til en bestemt innehaver, får nr. 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse.

1.3. Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet

Punkt 3.1, 3.2 og 3.4 i vedlegg II får ikke anvendelse på tilsetningsstoffer i ensilasje når det kan påvises at

- ingen påviselige mengder av aktive stoffer, relevante metabolitter eller aktive agenser overlever i det endelige føret, eller
- de aktive stoffene og agensene utgjør normale bestanddeler i ensilasje og at bruken av tilsetningsstoffet ikke innebærer noen vesentlig økning av konsentrasjonen av disse sammenlignet med ensilasje som framstilles uten bruk av tilsetningsstoffet (dvs. der eksponeringen ikke endres vesentlig).

I andre tilfeller får hele avsnitt 3 i vedlegg II anvendelse.

1.3.1. Undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet for måldyrene

For xenobiotika⁽¹⁾: Hele punkt 3.1 i vedlegg II får anvendelse.

1.3.1.1. Undersøkelser av toleransen hos målartene

For tilsetningsstoffer i ensilasje:

- produktet skal tilsettes i basiskost, og resultatene skal sammenlignes med en negativ kontrollgruppe der dyrene har fått den samme kosten. Basiskosten kan inneholde en enkelt kilde til ensilasje som er framstilt uten bruk av tilsetningsstoff,
- dosen som velges til toleranseundersøkelsene, skal være flere ganger høyere enn den konsentrasjonen som ved normal bruk forekommer i det ensilerte materialet dersom denne kan fastsettes med sikkerhet. Særlig hensyn skal tas til produkter som inneholder levedyktige mikroorganismer og deres evne til å overleve og formere seg ved ensilering.

Toleranseundersøkelser kan vanligvis begrenses til en drøvtyggende art, som regel melkekyr. Undersøkelser som omfatter andre arter, kreves bare når det ensilerte materialet er av en slik art at det er bedre egnet til dyr som ikke er drøvtyggere.

Andre stoffer:

for andre stoffer som er omfattet av krav om godkjenning som teknologiske tilsetningsstoffer og som ikke allerede er godkjent til bruk i før, skal det påvises at stoffene ikke kan være skadelige for dyr ved det høyeste nivået som er foreslått. Påvisningen kan begrenses til ett eksperiment med en av de mest følsomme målartene eller med én art forsøksdyr.

1.3.1.2. Mikrobielle undersøkelser

Hele punkt 3.1.2 i vedlegg II får anvendelse.

1.3.2. Undersøkelser av sikkerheten for forbrukerne ved bruk av tilsetningsstoffet

1.3.2.1. Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet

Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet kreves ikke dersom

- 1) stoffet eller dets metabolitter ikke finnes i førvaren når føringen skjer, eller
- 2) det kan påvises at stoffet utskilles uendret eller at dets metabolitter ikke absorberes i vesentlig grad, eller

⁽¹⁾ Et xenobiotikum er et kjemisk stoff som ikke er en naturlig bestanddel av den organismen som eksponeres for det. Betegnelsen kan også omfatte stoffer som foreligger i mye høyere konsentrasjoner enn vanlig.

- 3) stoffet absorberes i form av fysiologiske bestanddeler, eller
- 4) tilsetningsstoffets aktive bestanddel(er) består utelukkende av mikroorganismer eller enzymer.

Undersøkelser av virkning på stoffskiftet kreves heller ikke dersom stoffet forekommer naturlig i betydelige mengder i næringsmidler eller fôrvarer, eller dersom stoffet er en naturlig bestanddel i kroppsvæsker eller vev. I disse tilfellene kreves imidlertid undersøkelser av restmengder, men det er tilstrekkelig å sammenligne konsentrasjonen i vev/produkter hos en gruppe som ikke har fått stoffet og gruppen som har fått den høyeste anbefalte dosen.

1.3.2.2. Toksikologiske undersøkelser

Toksikologiske undersøkelser kreves ikke dersom

- 1) stoffet eller dets metabolitter ikke finnes i fôrvaren når fôringen skjer, eller
- 2) stoffet absorberes i form av fysiologiske bestanddeler, eller
- 3) produktet består av mikroorganismer som hyppig forekommer i ensilert materiale eller allerede anvendes i næringsmidler, eller
- 4) produktet består av enzymer med høy renhetsgrad som stammer fra mikroorganismer med dokumentert sikker bruk over lang tid.

For mikroorganismer og enzymer som ikke unntas ovenfor, kreves genotoksisitetsundersøkelser (herunder mutagenundersøkelse) og en undersøkelse av subkronisk oral giftighet. Genotoksisitetsundersøkelser skal ikke foretas i nærvær av levende celler.

For xenobiotika som ikke unntas ovenfor, får hele punkt 3.2.2 i vedlegg II anvendelse.

For andre stoffer skal det foretas en individuell avveining der det tas hensyn til eksponeringsnivå og -måte.

1.3.2.3. Vurdering av sikkerheten for forbrukerne

Hele punkt 3.2.3 i vedlegg II får anvendelse for søknader om tilsetningsstoffer for dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.

1.3.3. *Undersøkelser av brukeres/arbeidstakers sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse. Tilsetningsstoffer som inneholder enzymer og mikroorganismer, antas å være sensibiliserende for åndedretsorganene med mindre det framlegges overbevisende dokumentasjon for at det motsatte er tilfelle.

1.3.4. *Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.4 i vedlegg II får anvendelse. For tilsetningsstoffer i ensilasje skal det tas hensyn til tilsetningsstoffets virkninger på produksjonen av avløpsvann fra ensilasjehauger eller siloer ved ensilering.

1.4. **Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

Teknologiske tilsetningsstoffer har til formål å forbedre eller stabilisere fôrets egenskaper, men har vanligvis ingen biologisk virkning på husdyrproduksjon. Tilsetningsstoffets virkning skal dokumenteres etter relevante kriterier ifølge anerkjente, akseptable metoder under de påtenkte bruksvilkårene i praksis sammenlignet med egnet kontrollfôr.

Virkning vil bli vurdert gjennom *in vitro*-undersøkelser, med unntak for stoffer til kontroll med forurensning med radionuklider. I tabellen nedenfor angis de egnede endepunktene for de ulike funksjonsgruppene.

Endepunkter for ulike teknologiske tilsetningsstoffer

Funksjonsgruppe:	Endepunkter for påvisning av virkning
a) Konserveringsmidler	Hemming av mikrobevekst, særlig av biotiske og nedbrytende organismer. Den påståtte konserverende virkningens varighet skal dokumenteres.
b) Antioksidanter	Beskyttelse mot oksidativ skade på de viktigste næringsstoffene/ bestanddelene under bearbeiding og/eller oppbevaring av fôrvarene. Den påståtte konserverende virkningens varighet skal dokumenteres.
c) Emulgatorer	Dannelse/bevaring av stabile emulsjoner av fôrbestanddelene som ellers ikke eller i svært liten grad kan blandes.
d) Stabilisatorer	Opprettholdelse av fôrvarers fysikalsk-kjemiske tilstand.
e) Fortykningsmidler	Fôrmidlers eller fôrvarers viskositet.
f) Geleringsmidler	Gelédannelse som endrer fôrvarens konsistens.
g) Bindemidler	Pelletholdbarhet eller pelletedannelseeffekt.
h) Stoffer til kontroll med forurensning med radionuklider	Påvist redusert forurensning av næringsmidler av animalsk opprinnelse.
i) Antiklumpemidler	Flyteevne. Den påståtte varigheten av antiklumpemiddelets effekt skal dokumenteres.
j) Surhetsregulerende midler	pH-verdi og/eller bufferkapasitet i fôrvarer.
k) Tilsetningsstoffer i ensilasje	<ul style="list-style-type: none"> – Forbedret ensilasjeproduksjon. – Hemming av uønskede mikroorganismer. – Reduksjon av avløpsvann. – Økt aerob stabilitet.
l) Denatureringsmidler	Fôrmiddelidentifikasjon som ikke kan slettes.

Tilsetningsstoffer i ensilasje

Det skal foretas atskilte forsøk for å påvise den etterspurte effekten på ensileringsprosessen⁽¹⁾. Forsøkene skal utføres med ett eksempel av hver av følgende kategorier (dersom alle eller uspesifiserte fôrtyper omfattes):

- fôr som det er lett å ensilere: > 3 % løselige karbohydrater i ferskvaren (f.eks. hele maisplanter, raigress, faksgress eller sukkerbetepulp),
- fôr som det er relativt vanskelig å ensilere: 1,5–3,0 % løselige karbohydrater i ferskvaren (f.eks. rapp, svingel eller tørket lusern),
- fôr som det er vanskelig å ensilere: < 1,5 % løselige karbohydrater i ferskvaren (f.eks. hundegress eller belgplanter).

Når søknader er begrenset til underkategorier av fôr uttrykt i tørrstoff, skal øvre og nedre verdier for tørrstoffet uttrykkelig angis. Det skal deretter gjøres tre forsøk med materiale som er representativt for dette spekteret av verdier, om mulig med eksempler av ulik botanisk opprinnelse.

Det kreves spesifikke forsøk for hver enkelt fôrvarer.

⁽¹⁾ I denne forordning menes med «ensileringsprosess» en prosess der den naturlige nedbrytingen av organisk materiale kontrolleres gjennom syring under anaerobe forhold som følge av naturlig gjæring og/eller tilføring av tilsetningsstoffer i ensilasje.

Undersøkelsens varighet skal som hovedregel være 90 dager eller mer, ved en konstant temperatur (15–25 °C anbefales). Kortere varighet skal begrunnes.

Som hovedregel skal målinger angis av følgende parametere sammenlignet med en negativ kontrollgruppe:

- tørrstoff og beregnet tap av tørrstoff (korrigert for flyktige bestanddeler),
- pH-reduksjon,
- konsentrasjon av flyktige fettsyrer (f.eks. eddik-, butan- og propionsyre) og melkesyre,
- konsentrasjon av alkoholer (etanol),
- konsentrasjon av ammoniakk (g/kg av nitrogen totalt), og
- innhold av vannløselige karbohydrater.

I tillegg skal andre mikrobiologiske og kjemiske parametere tas med for å underbygge søknaden (f.eks. antall laktatoptakende gjærtyper, Clostridia, Listeria og biogene aminer).

En ønsket effekt i form av redusert avløpsvann vil bli bedømt på bakgrunn av den samlede mengden avløpsvann som produseres i løpet av hele forsøksperioden, idet det tas hensyn til den sannsynlige virkningen på miljøet (f.eks. avløpsvannets økotoksisitet eller biologisk oksygenforbruk). Reduksjon av mengden avløpsvann som produseres, skal påvises direkte. Siloen skal ha tilstrekkelig kapasitet til at avløpsvann kan frigjøres ved anvendelse av trykk. Undersøkelsens varighet skal som hovedregel være 50 dager. Kortere varighet skal begrunnes.

Forbedret aerob stabilitet skal påvises sammenlignet med en negativ kontrollgruppe. Stabilitetsundersøkelser skal pågå i minst sju dager etter eksponering for luft, og det skal påvises at tilsetningsstoffet er stabilt minst to dager lenger enn det som er påvist for den ubehandlede kontrollgruppen. Det anbefales at forsøket utføres ved en omgivelsestemperatur på 20 °C og at en temperaturstigning på 3 °C eller mer i forhold til omgivelsene, anses som et tegn på ustabilitet. Temperaturmålinger kan erstattes med måling av CO₂-produksjon.

1.5. **Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring**

Dette avsnittet får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003. Det vil si at en plan for overvåking etter markedsføring kreves bare for tilsetningsstoffer som er eller framstilles av GMO-er.

2. **SENSORISKE TILSETNINGSTOFFER**

2.1. **Fargestoffer**

2.1.1. *Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen*

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

2.1.2. *Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder*

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen ikke er utstedt til en bestemt innehaver, får nr. 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse.

2.1.3. *Avsnitt III: undersøkelser av sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse for hvert tilsetningsstoff.

- 1) For stoffer som når de gis til dyr, tilfører farge til næringsmidler av animalsk opprinnelse, får avsnitt III punkt 3.1, 3.2 og 3.4 i vedlegg II full anvendelse.
- 2) For stoffer som gir forvarer farge eller gir dem den opprinnelige fargen tilbake, skal undersøkelser som nevnt i avsnitt III punkt 3.1 foretas på dyr som føres med anbefalt dose av tilsetningsstoffet. Dokumentasjon kan også framlegges ved henvisning til foreliggende faglitteratur. Avsnitt III punkt 3.2 og 3.4 i vedlegg II får anvendelse.
- 3) For stoffer som har positiv virkning på fargen på akvariefisk eller prydfugler, kreves undersøkelser som nevnt i avsnitt III punkt 3.1 i vedlegg II, og de skal foretas på dyr som føres med anbefalt dose av tilsetningsstoffet. Dokumentasjon kan også framlegges ved henvisning til foreliggende faglitteratur. Punkt 3.2 og 3.4 får imidlertid ikke anvendelse.

2.1.4. *Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning*

Hele avsnitt IV i vedlegg II får anvendelse.

- a) For stoffer som når de gis til dyr, tilfører farge til næringsmidler av animalsk opprinnelse:

fargeendringer i produkter som kommer fra dyr som får tilsetningsstoffet på anbefalte vilkår, skal måles med egnede metoder. Det skal påvises at bruken av tilsetningsstoffet ikke har negativ virkning på næringsmiddelets produktstabilitet eller organoleptiske og ernæringsmessige kvalitet. Dersom et bestemt stoffs virkninger på animalske products sammensetning/egenskaper er veldokumentert, kan andre undersøkelser (f.eks. undersøkelser av biotilgjengelighet) i prinsippet utgjøre tilfredsstillende dokumentasjon av virkningen.

- b) For stoffer som gir forvarer farge eller gir dem den opprinnelige fargen tilbake:

virkingen skal dokumenteres gjennom egnede laboratorieundersøkelser som gjenspeiler de påtenkte bruksvilkårene sammenlignet med kontrollforvarer.

- c) For stoffer som har positiv virkning på fargen på akvariefisk eller prydfugler:

undersøkelser som påviser virkning(e), skal foretas på dyr som får anbefalt dose av tilsetningsstoffet. Fargeendringer skal måles med egnede metoder. Virkningen kan også dokumenteres gjennom andre eksperimentelle undersøkelser (f.eks. av biotilgjengelighet) eller ved henvisning til faglitteratur.

2.1.5. *Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring*

Dette avsnittet får anvendelse i henhold til artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003. Det vil si at en plan for overvåking etter markedsføring kreves bare for tilsetningsstoffer som er eller framstilles av GMO-er.

2.2. **Aromastoffer**

2.2.1. *Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen*

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

2.2.2. *Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder*

Når det gjelder gruppen «naturprodukter», skal hele planter, dyr og andre organismer og deler av slike eller produkter framstilt av slike gjennom svært begrenset bearbeiding som knusing, maling eller tørking (f.eks. mange urter og kryddere), som regel ikke anses å tilhøre funksjonsgruppen av aromastoffer i kategorien sensoriske tilsetningsstoffer.

Ved vurderingen av søknader for disse produktene klassifiseres aromastoffer som følger:

1. Naturprodukter

1.1. Naturprodukter – botanisk definert.

1.2. Naturprodukter – ikke vegetabiliske.

2. Naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer

3. Kunstige stoffer.

Det skal angis hvilken gruppe produktet som søknaden gjelder, tilhører. Dersom produktet ikke passer inn i noen av gruppene ovenfor, skal dette angis og begrunnes.

2.2.2.1. Karakterisering av aktive stoffer/agenser

Hele punkt 2.2 i vedlegg II får anvendelse.

Dessuten gjelder følgende:

For alle grupper aromastoffer skal de relevante identifikasjonsnumrene (fra f.eks. FLAVIS⁽¹⁾, Europarådet⁽²⁾, JECFA, CAS⁽³⁾) eller andre internasjonalt godkjente nummersystemer) som brukes særskilt for å identifisere aromastoffer i fôr og næringsmidler, alltid oppgis når de foreligger.

1) Naturprodukter – botanisk definert

Karakteriseringen av botanisk definerte naturprodukter skal inneholde opprinnelsesplantens vitenskapelige navn, botanisk klassifisering (familie, slekt, art samt eventuelt underart og sort) og deres vanlige navn og synonymer på så mange europeiske språk som mulig, eller andre språk (for eksempel språket/språkene på dyrings- eller opprinnelsesstedet). Det skal angis hvilke deler av planten som er brukt (blader, blomster, frø, frukter, knoller osv.), og for mindre kjente vekster angis dyringssted, identifikasjonskriterier og andre relevante opplysninger. Ekstraktens hovedbestanddel skal identifiseres og kvantifiseres, og spekter eller variabilitet angis. Særlig oppmerksomhet skal rettes mot urenheter som nevnt i punkt 2.1.4 i vedlegg II. Konsentrasjonene av stoffer som utgjør en toksikologisk risiko⁽⁴⁾ for mennesker eller dyr og som kan forekomme i planten ekstrakten framstilles fra, skal også angis.

De farmakologiske eller lignende egenskapene til opprinnelsesplanten, deler av den eller produkter framstilt av den skal undersøkes grundig og angis.

2) Naturprodukter – ikke vegetabiliske.

Det kan anvendes en metode som beskrevet ovenfor.

3) Naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer

I tillegg til de alminnelige kravene i punkt 2.2.1.1 i vedlegg II skal aromastoffets opprinnelse angis.

⁽¹⁾ Identifikasjonsnummer for kjemisk definerte aromastoffer som anvendes i EUs informasjonssystem for aromastoffer, FLAVIS, databasen som anvendes innenfor rammen av kommisjonsforordning (EF) nr. 1565/2000 av 18. juli 2000 (EFT L 180 av 19.7.2000 s. 8) om fastsettelse av tiltak som er nødvendige for vedtakelse av et vurderingsprogram i henhold til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 2232/96 (EFT L 299 av 23.11.1996, s. 1).

⁽²⁾ CoE-nummer: Europarådets nummer som anvendes for botanisk definerte aromastoffer i Europarådets rapport nr. 1 om naturlige aromakilder, «Natural sources of flavourings», bind I, Strasbourg 2000, og etterfølgende bind.

⁽³⁾ CAS-nummer (CAS-nr.), «Chemical Abstracts Service Registry Number», et unikt identifikasjonsnummer for kjemiske stoffer som er i utstrakt bruk i kjemikallister.

⁽⁴⁾ I dette avsnitt i denne forordning menes med «stoff som utgjør en toksikologisk risiko» et stoff med et tolerabelt daglig eller ukentlig inntak (TDI eller TUI), akseptabelt daglig inntak (ADI), eller med en bruksbegrensning eller et virksomt stoff som definert i rådsdirektiv 88/388/EØF om aromastoffer som kan brukes i næringsmidler, og om kildemateriale beregnet på framstilling av slike aromaer.

2.2.2.2. Produksjons- og framstillingsmetode

Hele punkt 2.3 i vedlegg II får anvendelse.

Dersom naturproduktet ikke er kjemisk veldefinert, som regel kompliserte blandinger av mange bestanddeler framstilt gjennom ekstraksjon, skal det framlegges en detaljert beskrivelse av ekstraksjonsprosessen. Det bør anvendes relevant terminologi i beskrivelsen, som eterisk olje, absolutt, tinktur, ekstrakt og beslektede termer⁽¹⁾ som ofte anvendes for å beskrive ekstraksjonsprosessen for botanisk definerte aromastoffer. Det skal angis hvilke ekstraksjonsmidler som brukes, hvilke forholdsregler som er tatt for å unngå restmengder av ekstraksjonsmidlene, og hvilken restmengde som ikke kan unngås og utgjør en toksikologisk risiko. Karakteriseringen av termene kan inneholde en henvisning til ekstraksjonsmetoden.

2.2.2.3. Analysemetoder

- 1) For naturprodukter (enten botanisk definerte eller ikke vegetabiliske) som ikke inneholder stoffer som utgjør en toksikologisk risiko for mennesker eller dyr, kan standardkravet for analysemetoder i punkt 2.6 i vedlegg II erstattes med en enklere kvalitativ analysemetode som er egnet for viktige eller karakteristiske bestanddeler av produktet.
- 2) For naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer som ikke utgjør en toksikologisk risiko for mennesker eller dyr, kan standardkravet for analysemetoder i punkt 2.6 i vedlegg II erstattes med en enklere kvalitativ analysemetode som er egnet for formålet.

Hele punkt 2.6 i vedlegg II får anvendelse for alle andre aromastoffer, herunder naturlige ekstrakter som inneholder stoffer som utgjør en toksikologisk risiko for mennesker, naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer som i seg selv utgjør en toksikologisk risiko, og kunstige aromastoffer.

2.2.3. Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet

For alle aromastoffer skal det foretas en beregning av dyrenes eksponering og inntak, både ved naturlig eksponering og som følge av tilsetning av aromastoffet i fôrvaren.

For aromastoffer som tilhører gruppen av kunstige stoffer, får hele avsnitt III i vedlegg II anvendelse.

2.2.3.1. Undersøkelser av måldyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

- 1) Naturprodukter (enten botanisk definerte eller ikke vegetabiliske)

Disse produktenes sikkerhet kan vurderes på grunnlag av deres viktige og karakteristiske bestanddeler samt på grunnlag av kjente stoffer som utgjør en toksikologisk risiko. Dersom de viktigste eller karakteristiske bestanddelene ikke allerede er godkjent som kjemisk definerte aromastoffer eller som tilsetningsstoffer i fôrvarer, må det kontrolleres om stoffene utgjør en toksikologisk risiko for mennesker eller dyr, og de toksikologiske egenskapene må angis i samsvar med punkt 3.1 i vedlegg II.

- 2) Naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer

Dersom disse stoffene er godkjent som aromastoffer for mennesker, kan sikkerheten for måldyrene vurderes idet det tas hensyn til sammenligningen mellom måldyrenes inntak gjennom fôr ifølge søknaden og menneskers inntak gjennom næringsmidler. De opplysningene om virkning på stoffskiftet og toksisitet som er anvendt ved vurderingen for mennesker, skal framlegges.

I alle tilfeller der menneskers og dyrs inntak ikke ligger på samme nivå, for eksempel dersom måldyrs inntak ifølge søknaden er vesentlig høyere enn menneskers inntak gjennom kosten, eller dersom stoffet ikke er godkjent i næringsmidler, kan sikkerheten for måldyrene vurderes idet det tas hensyn til følgende opplysninger: prinsippet om grenser for toksikologisk risiko⁽²⁾, tilgjengelige opplysninger om beslektede bestanddeler med hensyn til toksisitet og virkning på stoffskiftet, og hensyn til kjemiske strukturelle risikoer (analogt med kommisjonsforordning (EF) nr. 1565/2000 av 18. juli 2000 om fastsettelse av tiltak som er nødvendige for vedtakelse av et vurderingsprogram i henhold til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 2232/96⁽³⁾).

Toleranseundersøkelser kreves bare der terskelverdier overstiges eller ikke kan fastsettes.

⁽¹⁾ Definert i tillegg 4 til Europarådets rapport nr. 1, «Natural sources of flavourings», bind I, Strasbourg 2000.

⁽²⁾ Tersklene som er fastsatt for måldyr ved JECFA (FAO/WHO, 1996, Food additive series 35, IPCS, WHO Genève), bør tilpasses idet det tas hensyn til dyrets vekt og forinntak.

⁽³⁾ EFT L 180 av 19.7.2000, s. 8.

2.2.3.2. Undersøkelser av sikkerheten for forbrukerne ved bruk av tilsetningsstoffet

Det skal dokumenteres at metabolittene i aromastoffet ikke fører til en oppsamling i dyret av produkter som utgjør en toksikologisk risiko for mennesker. I tilfeller der aromastoffet som søknaden gjelder, brukes i fôr og dermed resulterer i restmengder i næringsmidler av animalsk opprinnelse, skal det framlegges nøyaktige beregninger av forbrukernes eksponering.

a) Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet

1) Naturprodukter (enten botanisk definerte eller ikke vegetabiliske)

Vurderingen av disse produktenes sikkerhet for mennesker med hensyn til stoffskiftet når de brukes som aromastoffer i fôr, kan baseres på virkningen på stoffskiftet (hos måldyret) og undersøkelser av restmengder i de viktigste og karakteristiske bestanddelene, samt på om ekstrakten ikke inneholder stoffer som utgjør en toksikologisk risiko.

Dersom de viktigste eller karakteristiske bestanddelene ikke allerede er godkjent som kjemisk definerte aromastoffer, eller dersom måldyrs inntak gjennom fôr er vesentlig høyere enn menneskers inntak gjennom kosten, får hele punkt 3.2.1 i vedlegg II anvendelse.

2) Naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer

Dersom disse produktene ikke er godkjent som aromastoffer for mennesker, eller dersom måldyrets inntak gjennom fôr ifølge søknaden er vesentlig høyere enn menneskers inntak gjennom kosten, skal tilgjengelige opplysninger om virkning på stoffskiftet framlegges og brukes for å vurdere den potensielle oppsamlingen i spiselig vev og spiselige produkter i henhold til punkt 3.2.1 i vedlegg II.

b) Toksikologiske undersøkelser

1) Naturprodukter (enten botanisk definerte eller ikke vegetabiliske)

Vurderingen av disse produktenes sikkerhet for mennesker når de brukes som aromastoffer i fôr, kan baseres på toksikologiske opplysninger om de viktigste eller karakteristiske bestanddelene, samt på om ekstrakten ikke inneholder stoffer som utgjør en toksikologisk risiko.

En pakke av toksikologiske undersøkelser kreves når undersøkelsene av de viktigste eller karakteristiske bestanddelenes virkning på stoffskiftet viser at det er en oppsamling i animalsk vev eller animalske produkter, og terskelen for toksikologiske risikoer for måldyret er overskredet. Dette settet av toksikologiske undersøkelser skal omfatte genotoksisitetsundersøkelser, herunder mutagenundersøkelse og en subkronisk oral toksisitetsundersøkelse, i henhold til punkt 3.2.2 i vedlegg II.

2) Naturlige eller tilsvarende syntetiske, kjemisk definerte aromastoffer

Et sett av toksikologiske undersøkelser som omfatter genotoksisitetsundersøkelser, herunder mutagenundersøkelse og en subkronisk oral toksisitetsundersøkelse, i henhold til punkt 3.2.2 i vedlegg II, kreves når undersøkelsene av disse produktenes virkning på stoffskiftet viser at det er en oppsamling i animalsk vev eller animalske produkter, og terskelen for toksikologiske risikoer for måldyret er overskredet.

2.2.3.3. Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

2.2.3.4. Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.4 i vedlegg II får anvendelse.

2.2.4. *Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning*

Aromastoffets egenskaper skal dokumenteres, vanligvis på grunnlag av publisert litteratur. De kan også dokumenteres med erfaringer fra anvendelse i praksis, der slike finnes, ellers kan det kreves dyreforsøk.

Dersom produktet som søknaden gjelder, har andre funksjoner i fôret, dyret eller næringsmiddelet av animalsk opprinnelse enn den som angis i definisjonen av aromastoffer i vedlegg I til forordning (EF) nr. 1831/2003, skal en fullstendig undersøkelse gjennomføres og rapporteres.

2.2.5. *Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring*

Dette avsnittet får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003. Det vil si at en plan for overvåking etter markedsføring kreves bare for tilsetningsstoffer som er eller framstilles av GMO-er.

3. **ERNÆRINGSMESSIGE TILSETNINGSTOFFER**

3.1. **Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen**

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

3.2. **Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder**

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen ikke er utstedt til en bestemt innehaver, får nr. 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse.

3.3. **Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet**

3.3.1. *Undersøkelser av måldyrenes sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

3.3.1.1. Toleransen hos målartene

1. Det kreves ikke undersøkelser av urea samt aminosyrer, deres salter og analoger som er godkjent i henhold til direktiv 82/471/EØF, og bestanddeler av mikronæringsstoffer og vitaminer, provitaminer og kjemisk veldefinerte stoffer med lignende virkning som ikke har oppsamlingspotensial, som allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer i henhold til direktiv 70/524/EØF.
2. Når det gjelder tilsetningsstoffer som tilhører funksjonsgruppen «vitaminer, provitaminer og kjemisk veldefinerte stoffer med lignende virkning» og har oppsamlingspotensial, kreves dokumentasjon av toleranse bare for bestanddeler som har en annen forventet eller dokumentert virkning enn vitaminer som allerede finnes i markedet. I visse tilfeller kan deler av toleranseforsøket (utføring eller kriterier) kombineres med et av forsøkene for å kartlegge virkninger.
3. Toleransen skal dokumenteres for ureaderivater, analoger av aminosyrer og bestanddeler av mikronæringsstoffer som ikke er godkjent tidligere. Toleransen skal dokumenteres for gjæringsprodukter med mindre det aktive stoffet er skilt fra det ubehandlede gjæringsproduktet og finrenset, eller det foreligger dokumentasjon for langvarig tilsynelatende sikker bruk av produksjonsorganismen samt tilstrekkelig kunnskap om dens biologi til å utelukke risiko for produksjon av toksiske metabolitter.
4. Dersom søknaden gjelder alle dyrearter/-kategorier, er det tilstrekkelig med én toleranseundersøkelse av den mest følsomme arten (eller et egnet forsøksdyr) gjennomført i henhold til den nyeste kunnskap.

3.3.1.2. Mikrobielle undersøkelser

Hele punkt 3.1.2 i vedlegg II får anvendelse.

3.3.2. *Undersøkelser av sikkerheten for forbrukerne ved bruk av tilsetningsstoffet*

3.3.2.1. Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet

Undersøkelser av virkning på stoffskiftet kreves vanligvis ikke. Når det gjelder ureaderivater, skal virkning på stoffskiftet i magen undersøkes som ledd i forsøkene for å kartlegge virkning.

Undersøkelser av restmengder eller avsetning kreves bare for tilsetningsstoffene som tilhører funksjonsgruppen «vitaminer, provitaminer og kjemisk veldefinerte stoffer med lignende virkning» og potensielt kan forårsake oppsamling i kroppen, og for funksjonsgruppen av bestanddeler av mikronæringsstoffer med økt biotilgjengelighet. I så fall får framgangsmåten beskrevet i punkt 3.2.1 i vedlegg II ikke anvendelse. Kravet er begrenset til sammenligningen av nivåene i vev eller produkter hos en gruppe som er tilført den høyeste dosen av stoffet som søknaden gjelder, og en positiv kontrollgruppe (referansebestanddel).

3.3.2.2. Toksikologiske undersøkelser

Disse kreves for gjæringsprodukter og tilsetningsstoffer som ikke allerede er godkjent. Når det gjelder gjæringsprodukter, skal undersøkelser av genotoksisitet og subkronisk giftighet framlegges med mindre

1. det aktive stoffet er skilt fra det ubehandlede gjæringsproduktet og finrenset, eller
2. det foreligger dokumentasjon for langvarig tilsynelatende sikker bruk av produksjonsorganismen samt tilstrekkelig kunnskap om dens biologi til å utelukke risiko for produksjon av toksiske metabolitter.

Dersom produksjonsorganismen tilhører en gruppe der det er kjent at noen stammer produserer toksiner, skal fraværet av slike dokumenteres.

3.3.2.3. Vurdering av sikkerheten for forbrukerne

Hele punkt 3.2.3 i vedlegg II får anvendelse.

3.3.3. *Undersøkelser av brukeres/arbeidstakers sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

3.3.4. *Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.4 i vedlegg II får anvendelse for nye aktive stoffer som tilhører gruppen bestanddeler av mikronæringsstoffer.

3.4. **Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

Undersøkelser av virkning kreves ikke for urea samt aminosyrer, deres salter og analoger som allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer, bestanddeler av mikronæringsstoffer som allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer samt vitaminer, provitaminer og kjemisk veldefinerte stoffer med lignende virkning som allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer.

Det kreves en kortvarig undersøkelse for å dokumentere virkning for ureaderivater samt aminosyrer, deres salter og analoger som ikke allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer, bestanddeler av mikronæringsstoffer som ikke allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer samt vitaminer, provitaminer og kjemisk veldefinerte stoffer med lignende virkning som ikke allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i fôrvarer.

For andre stoffer som det er angitt en næringmessig virkning av, kreves det minst én undersøkelse av langtidsvirkning i henhold til bestemmelsene i avsnitt 4 i vedlegg II.

Ved behov skal undersøkelsene vise at tilsetningsstoffet kan dekke dyrets ernæringsbehov. Forsøkene skal omfatte en forsøksgruppe med en kost som inneholder næringsstoffet i konsentrasjoner som er lavere enn dyrets behov. Forsøk med en helt utilstrekkelig kontrollgruppe skal imidlertid unngås. Som regel vil det være tilstrekkelig å dokumentere virkning hos én enkelt dyreart eller -kategori, herunder forsøksdyr.

3.5. **Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring**

Dette avsnittet får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

4. **AVLSTEKNISKE TILSETNINGSSTOFFER**

4.1. **Avlstekniske tilsetningsstoffer bortsett fra enzymer og mikroorganismer**

4.1.1. *Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen.*

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

4.1.2. *Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder*

Hele avsnitt II i vedlegg II får anvendelse.

4.1.3. *Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet*

4.1.3.1. Undersøkelser av måldyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.1 i vedlegg II får anvendelse.

4.1.3.2. Undersøkelser av forbrukernes sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

1) Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet

Disse undersøkelsene kreves ikke dersom

- det kan påvises at stoffet eller dets metabolitter utskilles uendret og ikke absorberes i vesentlig grad, eller
- stoffet absorberes i fysiologisk form og fysiologiske bestanddeler.

Undersøkelser av virkning på stoffskiftet kreves heller ikke dersom stoffet forekommer naturlig i betydelige mengder i næringsmidler eller fôrvarer, eller dersom stoffet er en naturlig bestanddel i kroppsvæsker eller vev.

I disse tilfellene kreves imidlertid undersøkelser av restmengder, men det er tilstrekkelig å sammenligne konsentrasjonen i vev eller produkter hos en gruppe som ikke har fått stoffet og gruppen som har fått den høyeste anbefalte dosen av det.

I alle andre tilfeller får hele avsnitt 3.2.1 i vedlegg II anvendelse.

2) Toksikologiske undersøkelser

Toksikologiske undersøkelser kreves ikke dersom stoffet absorberes i form av fysiologiske bestanddeler.

Når det gjelder xenobiotiske stoffer, får hele punkt 3.2.2 i vedlegg II anvendelse.

Når det gjelder andre stoffer, skal det foretas en individuell vurdering i lys av eksponeringsnivå og -måte, og en eventuell utelatelse av opplysninger som kreves i dette avsnitt, skal behørig begrunnes.

3) Vurdering av sikkerheten for forbrukerne

Hele punkt 3.2.3 i vedlegg II får anvendelse for dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.

4.1.3.3. Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

4.1.3.4. Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.4 i vedlegg II får anvendelse.

4.1.4. *Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning*

Hele avsnitt IV i vedlegg II får anvendelse.

- 1) Tilsetningsstoffer som har positiv virkning på husdyrproduksjon, husdyrs ytelse eller velferd, samt funksjonsgruppen «andre avlstekniske tilsetningsstoffer».

Virkningen kan bare påvises for den enkelte dyreart eller -kategori i målgruppen. Avhengig av tilsetningsstoffets egenskaper kan resultatet måles ut fra enten ytelsesegenskaper (f.eks. førutnyttelse, gjennomsnittlig daglig tilvekst, økning av animalske produkter), skrottens sammensetning, besetningens ytelse, reproduksjonsparametre eller dyrenes velferd. Virkemåten kan dokumenteres gjennom kortvarige undersøkelser av virkning eller laboratorieundersøkelser som måler relevante endepunkter.

- 2) Tilsetningsstoffer som har positiv virkning på de miljømessige følgene av husdyrproduksjon.

For tilsetningsstoffer som har positiv virkning på miljøet (f.eks. redusert utslipp av nitrogen eller fosfor, eller redusert metanproduksjon, bedre lukt og smak), kan virkningen på målartene dokumenteres gjennom tre kortvarige undersøkelser med dyr som viser betydelige positive virkninger. Undersøkelsene skal ta hensyn til muligheten for en tilpasning til tilsetningsstoffet.

4.1.5. *Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring*

Dette avsnittet får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

4.2. **Avlstekniske tilsetningsstoffer: enzymer og mikroorganismer**

4.2.1. *Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen*

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

4.2.2. *Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder*

Hele avsnitt II i vedlegg II får anvendelse.

4.2.3. *Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet*

4.2.3.1. Undersøkelser av måldyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.1.1 i vedlegg II får anvendelse.

Søkerne oppmuntres til om mulig å anvende en minst 100 ganger høyere dose i forsøksgruppen og tilsvarende redusere antall endepunkter som kreves. En konsentrert form av tilsetningsstoffet kan anvendes for dette formålet. Konsentrasjonen skal justeres ved å redusere mengden bærestoff, men andelen av aktive agenser/stoffer i forhold til andre gjæringsprodukter skal være det samme som i sluttproduktet. For enzymer skal føret utgjøre det (de) egnede substrat(ene).

Hele punkt 3.1.2 i vedlegg II får anvendelse for alle mikroorganismer og for enzymer som har direkte katalytisk virkning på deler av mikrobiotaen eller som på annen måte hevdes å påvirke mikrobiotaen i tarmen.

Ved ny eller vesentlig økt eksponering for mikroorganismer kan det være behov for ytterligere undersøkelser for å vise at de ikke har noen skadevirkning på den kommensale mikrobiotaen i mage- og tarminnholdet. For drøvtyggere vil det være behov for direkte telling av mikrobiotaen bare dersom det er dokumentert en negativ endring i vomfunksjonen (målt *in vitro* som en endring i flyktige fettsyrekonsentrasjoner, en reduksjon i propionatkonsentrasjonen eller redusert nedbryting av cellulose).

4.2.3.2. Undersøkelser av forbrukernes sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

- 1) Undersøkelser av restmengder og av virkning på stoffskiftet kreves ikke.
- 2) Toksikologiske undersøkelser i henhold til punkt 3.2.2 i vedlegg II.

Enzymer og mikroorganismer utgjør bare en del av hele tilsetningsstoffet, som i de fleste tilfeller kan omfatte andre bestanddeler som stammer fra gjæringsprosessen. Det er derfor nødvendig å undersøke tilsetningsstoffet for å sikre at det ikke inneholder mutagene stoffer eller andre stoffer som kan skade mennesker som forbruger næringsmidler framstilt fra dyr som har fått fôr eller vann som er behandlet med disse tilsetningsstoffene.

De fleste levedyktige bakterier som er beregnet på å bli inntatt direkte eller indirekte av pattedyr (herunder mennesker), velges imidlertid ut fra grupper av organismer som har dokumentasjon for langvarig tilsynelatende sikker bruk eller fra grupper med veldefinerte forgiftningsfærer. På samme måte er risikoene knyttet til de mikroorganismene som for tiden brukes i produksjonen av enzymer, som regel velkjente og vesentlig redusert som følge av moderne produksjonsmetoder. Toksisitetsundersøkelser (f.eks. undersøkelser av oral toksisitet eller genotoksisitet) anses derfor ikke som nødvendige for enzymer fra mikrobielle kilder og for mikroorganismer med langvarig tilsynelatende sikker bruk, eller der bestanddelene fra gjæringsprosessen er veldefinerte og kjente. For både levende organismer og organismer som anvendes i produksjon av enzymer, skal imidlertid de spesifikke problemstillingene i avsnitt 2.2.2.2 i vedlegg II alltid tas hensyn til.

Når en organisme eller anvendelsen av den er ny, og det ikke finnes tilstrekkelige kunnskap om (produksjons) organismens biologi til å utelukke risikoen for produksjon av toksiske metabolitter, genotoksisitet og oral toksisitet, skal det foretas undersøkelser med tilsetningsstoffer som inneholder levedyktige mikroorganismer eller enzymer. Undersøkelsene skal i så fall skje i form av genotoksisitetsundersøkelser, herunder mutagenundersøkelse og en subkronisk oral toksisitetsundersøkelse. Det anbefales at slike undersøkelser foretas med det cellefrie gjæringsmediet, eller ved gjæring i faststoff, med en egnet ekstrakt.

4.2.3.3. Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse unntatt:

- enzymer og mikroorganismer antas, i likhet med proteinholdige stoffer, å være sensibiliserende for åndedretsorganene med mindre det framlegges overbevisende dokumentasjon av at det motsatte er tilfelle. Direkte forsøk kreves derfor ikke,
- produktets utforming (f.eks. mikroinnkapsling) kan gjøre en eller flere undersøkelser overflødig. I slike tilfeller skal egnet begrunnelse framlegges.

4.2.3.4. Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Hele punkt 3.4 i vedlegg II får full anvendelse for mikroorganismer som ikke stammer fra tarmen eller ikke forekommer overalt i miljøet.

4.2.4. Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning

Hele avsnitt IV i vedlegg II får anvendelse.

- 1) Tilsetningsstoffer som har positiv virkning på husdyrproduksjon, husdyrs ytelse eller velferd, samt funksjonsgruppen «andre avlstekniske tilsetningsstoffer».

Virkningen kan bare påvises for den enkelte dyreart eller -kategori i målgruppen. Avhengig av tilsetningsstoffets egenskaper kan resultatet måles ut fra enten ytelsesegenskaper (f.eks. fôrutnyttelse, gjennomsnittlig daglig tilvekst, økning av animalske produkter), skrottens sammensetning, besetningens ytelse, reproduksjonsparametere eller dyrenes velferd. Virkemåten kan dokumenteres gjennom kortvarige undersøkelser av virkning eller laboratorieundersøkelser som måler relevante endepunkter.

- 2) Tilsetningsstoffer som har positiv virkning på de miljømessige følgene av husdyrproduksjon.

For tilsetningsstoffer som har positiv virkning på miljøet (f.eks. redusert utslipp av nitrogen eller fosfor, eller redusert metanproduksjon, bedre lukt og smak), kan virkningen på målartene dokumenteres gjennom tre kortvarige undersøkelser med dyr som viser betydelige positive virkninger. Undersøkelsene skal ta hensyn til muligheten for en tilpasning til tilsetningsstoffet.

4.2.5. *Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring*

Dette avsnittet får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

5. **KOKSIDIOSTATIKA OG HISTOMONOSTATIKA**

5.1. **Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen**

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

5.2. **Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder**

Hele avsnitt II i vedlegg II får anvendelse.

5.3. **Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet**

5.3.1. *Undersøkelser av mål dyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.1 i vedlegg II får anvendelse.

5.3.2. *Undersøkelser av forbrukernes sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.2 i vedlegg II får anvendelse.

5.3.3. *Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

5.3.4. *Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.4 i vedlegg II får anvendelse.

5.4. **Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

Disse tilsetningsstoffene beskytter dyrene mot følgene av et utbrudd av *Eimeria* spp. eller *Histomonas meleagridis*. Det bør legges vekt på å dokumentere tilsetningsstoffets spesifikke virkninger (f.eks. kontrollerte arter) og dets forebyggende egenskaper (f.eks. redusert sykkelighet, dødelighet, antall oocyster og omfang av skader). Opplysninger om virkningen på vekst og forforbruk (oppføringsfugler, verpehøns og kaniner) samt virkninger på klekkbarhet (avlslfjørfe) skal framlegges etter behov.

De opplysningene om virkning som kreves, skal komme fra tre typer forsøk med mål dyr:

- kunstige enkeltinfeksjoner og blandede infeksjoner
- naturlige/kunstige infeksjoner for å simulere anvendelsesvilkår
- faktiske anvendelsesvilkår i feltforsøk

Forsøk med kunstige enkeltinfeksjoner og blandede infeksjoner (f.eks. fjørfe i bursystemer) har til formål å påvise den relative virkningen mot parasitter, og behøver ikke å gjentas. Det kreves tre signifikante resultater for undersøkelser med simulerte anvendelsesvilkår (f.eks. undersøkelser av frittgående fjørfe eller av kaniner i bursystemer). Det kreves også tre feltundersøkelser der det finnes en grad av naturlig infeksjon.

5.5. **Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring**

Dette avsnittet i vedlegg II får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

6. EKSTRAPOLERING FRA VIKTIGE ARTER TIL MINDRE UTBREDETE ARTER

Mindre utbredte arter defineres i artikkel 1 nr. 2 i denne forordning.

En mindre omfattende søknad godtas som regel når det søkes om at en godkjent anvendelse utvides til å omfatte en art som fysiologisk kan sammenlignes med en art som tilsetningsstoffet allerede er godkjent for.

Følgende krav gjelder bare for søknader om godkjenning for mindre utbredte arter av tilsetningsstoffer som allerede er godkjent for viktige arter. Samtlige avsnitt får anvendelse for søknader om godkjenning av nye tilsetningsstoffer utelukkende til mindre utbredte arter, avhengig av hvilken kategori/funksjonsgruppe tilsetningsstoffet tilhører (se de tilsvarende særlige kravene i vedlegg III).

6.1. Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

6.2. Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer får punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse.

6.3. Avsnitt III: undersøkelser av sikkerheten ved bruk av tilsetningsstoffet

6.3.1. Undersøkelser av måldyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

6.3.1.1. Toleransen hos mållartene

Kravene for de ulike kategoriene/funksjonsgruppene av tilsetningsstoffer får anvendelse.

I prinsippet kreves ikke toleranseundersøkelser for mindre utbredte arter dersom det er påvist en stor sikkerhetsmargin (en faktor på minst 10) for tilsetningsstoffet hos de relevante viktige artene med tilsvarende fysiologi.

Dersom det for tre viktige mållarter (herunder pattedyr med én mage, drøvtyggere og fjørfe) er påvist en lignende og stor sikkerhetsmargin, kreves ikke ytterligere toleranseundersøkelser for mindre utbredte, fysiologisk avvikende arter (f.eks. hester eller kaniner). Dersom toleranseundersøkelser kreves, skal undersøkelsene for mindre utbredte arter (unntatt kaniner) vare i minst 28 dager for dyr som vokser, og minst 42 dager for voksne dyr: For kaniner gjelder følgende varigheter: oppføringskaniner: 28 dager; avlshunnkaniner: én syklus (fra inseminering til avvenningsperioden er avsluttet). Dersom søknaden gjelder diende og avvente kaninunger, anses en periode på 49 dager (regnet fra en uke etter fødselen) for å være tilstrekkelig, og da skal forsøkene omfatte hunnkaninene fram til ungene er avvent. For fisk (unntatt laksefisk) kreves en periode på 90 dager.

6.3.2. Undersøkelser av forbrukernes sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

6.3.2.1. Undersøkelser av virkning på stoffskiftet

Kravene for de ulike kategoriene og funksjonsgruppene av tilsetningsstoffer får anvendelse.

Undersøkelser av virkning på stoffskiftet kreves imidlertid ikke dersom tilsetningsstoffet allerede er godkjent for anvendelse i en art som fysiologisk kan sammenlignes med den mindre utbredte arten som det søkes om godkjenning for. Dersom det ikke finnes noen fysiologisk likhet, anses en sammenligning av stoffskifteprofilene basert på *in vitro*-undersøkelser (f.eks. foretatt i hepatocytter ved bruk av en merket bestanddel) som tilstrekkelig for å vurdere likheter i virkning på stoffskiftet.

Dersom det ikke finnes noen fysiologisk likhet mellom den mindre utbredte arten og en viktig art, skal det innhentes opplysninger om virkning på stoffskiftet hos den mindre utbredte arten.

6.3.2.2. Undersøkelser av restmengder

Det er tilstrekkelig å foreta en mengdebestemmelse av rester i spiselig vev og spiselige produkter når likheter i virkning på stoffskiftet er kjent eller påvist. I alle andre tilfeller får punkt 3.2.1.2 i vedlegg II full anvendelse.

6.3.2.3. Vurdering av sikkerheten for forbrukerne

Forslag til grenseverdier for restmengder

Ved fastsettelse av grenseverdier for restmengder kan det antas at restmengdene som forekommer i spiselig vev fra mindre utbredte arter, ikke avviker vesentlig fra restmengdene i spiselig vev fra viktige arter.

Grenseverdier for restmengder kan ekstrapoleres innenfor følgende kategorier av dyr:

- fra viktige arter drøvtyggere som vokser, til alle arter drøvtyggere som vokser,
- fra melk fra melkekyr til melk fra andre melkeproduserende drøvtyggere,
- fra svin til alle pattedyr med én mage, unntatt hester,
- fra kyllinger eller kalkuner til andre fjørfe,
- fra verpehøner til andre eggleggende fjørfe, og
- fra laksefisk til alle andre fiskearter.

Grenseverdier for restmengder for hester kan ekstrapoleres når det foreligger grenseverdier for restmengder for en viktig drøvtyggerart og en viktig art av pattedyr med én mage.

Dersom like grenseverdier for restmengder fastslås for storfe (eller sau), svin og kylling (eller fjørfe) som utgjør viktige arter med forskjellige egenskaper når det gjelder virkning på stoffskiftet og forskjellig vevsammensetning, kan de samme grenseverdiene for restmengder fastsettes for sau, dyr av hestefamilien og kaniner, noe som innebærer at ekstrapolering anses mulig for alle dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon unntatt fisk. I betraktning av Komiteen for veterinærpreparaters retningslinjer⁽¹⁾ om fastsettelsen av grenseverdier for restmengder for laksefisk og andre fiskearter, som allerede tillater en ekstrapolering fra grenseverdier i muskler fra en viktig art til laksefisk og andre fiskearter, forutsatt at morstoffet godkjennes som restmarkør for grenseverdiene i muskler og hud, kan grenseverdiene ekstrapoleres til alle dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.

Det skal foreligge analysemetoder for overvåking av restmengder i spiselig vev og spiselige produkter fra alle dyr bestemt til næringsmiddelproduksjon.

6.3.3. *Undersøkelser av brukeres/arbeidstakers sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

6.3.4. *Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Vurderinger av miljørisiko kan ekstrapoleres fra vurderingen som er foretatt for de viktige artene som kan sammenlignes fysiologisk. For tilsetningsstoffer som skal anvendes for kaniner, får hele avsnittet anvendelse, idet det tas hensyn til kravene for hver kategori/funksjonsgruppe av tilsetningsstoffer.

6.4. **Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

Dersom tilsetningsstoffet allerede er godkjent for samme funksjon i en fysiologisk sammenlignbar viktig art og har en kjent eller påvist virkemåte, kan dokumentasjon av samme virkemåte i en mindre utbredt art anses som dokumentasjon av virkning. Dersom det ikke finnes en slik forbindelse, skal virkning dokumenteres i henhold til de alminnelige reglene i avsnitt IV i vedlegg II. I noen tilfeller kan det være hensiktsmessig å kombinere dyrearter på samme produksjonsstadium (f.eks. geiter og sauer som brukes til melkeproduksjon). Signifikansen bør påvises i hver enkelt undersøkelse ($P \leq 0,1$), eller om mulig gjennom metaanalyse ($P \leq 0,05$).

⁽¹⁾ Note for guidance of the establishment of maximum residue limits for Salmonidae and other fin fish. Det europeiske kontor for legemiddelvurdering. Enhet for vurdering av veterinærmedisin. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

Dersom virkningen skal dokumenteres, skal varigheten av undersøkelsene av virkning tilsvare de sammenlignbare produksjonsstadiene for fysiologisk sammenlignbare viktige arter. I andre tilfeller skal minstekravene til undersøkelsens varighet følge de relevante bestemmelsene i punkt 4.4 i vedlegg II og vedlegg IV.

6.5. **Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring**

Dette avsnittet i vedlegg II får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

7. **KJÆLEDYR OG ANDRE DYR SOM IKKE ER BESTEMT TIL NÆRINGSMIDDELPRODUKSJON**

Kjæledyr og andre dyr som ikke er bestemt til næringsmiddelproduksjon, defineres i artikkel 1 nr. 1 i denne forordning.

7.1. **Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen**

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

7.2. **Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder**

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer får punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse.

7.3. **Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet**

7.3.1. *Undersøkelser av mål dyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Kravene for de ulike kategoriene/funksjonsgruppene av tilsetningsstoffer får anvendelse. Dersom det kreves en toleranseundersøkelse, skal den pågå i minst 28 dager.

En toleransestudie kreves ikke dersom tilsetningsstoffet har vist en sammenlignbar og stor sikkerhetsmargin i tre viktige arter (herunder pattedyr med én mage, drøvtyggere og fjørfe).

7.3.2. *Undersøkelser av sikkerheten for forbrukerne ved bruk av tilsetningsstoffet*

Dette punktet er som regel ikke obligatorisk. Det skal tas hensyn til eierens sikkerhet.

7.3.3. *Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

7.3.4. *Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Punkt 3.4 i vedlegg II er ikke obligatorisk.

7.4. **Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

Kravene for de ulike kategoriene/funksjonsgruppene av tilsetningsstoffer får anvendelse.

Når tilsetningsstoffet som det kreves dyreforsøk for, tidligere er godkjent for andre fysiologisk lignende arter, kreves ingen ytterligere dokumentasjon av virkning forutsatt at den påtenkte virkningen og virkemåten er helt tilsvarende. Dersom tilsetningsstoffet ikke allerede er godkjent, eller dersom den påtenkte virkningen eller virkemåten avviker fra den tidligere godkjenningen, skal virkning dokumenteres i henhold til de alminnelige reglene i avsnitt IV i vedlegg II.

Undersøkelsene av langtidsvirkning skal pågå i minst 28 dager.

7.5. Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring

Dette avsnittet i vedlegg II får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

8. TILSETNINGSSTOFFER SOM ALLEREDE ER GODKJENT FOR BRUK I NÆRINGSMIDLER**8.1. Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen**

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

8.2. Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer får punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse.

8.3. Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet

Dokumentasjonen skal omfatte de seneste formelle sikkerhetsvurderingene av tilsetningsstoffet og skal utfylles med eventuelle nyere opplysninger.

For tilsetningsstoffer som allerede er godkjent som tilsetningsstoffer i næringsmidler eller som bestanddeler i næringsmidler i Den europeiske union uten begrensninger, er det vanligvis ikke nødvendig å undersøke sikkerheten for forbrukere og arbeidstakere.

Opplysningene omhandlet i punkt 3.1, 3.2 og 3.3 i vedlegg II skal framlegges idet det tas hensyn til foreliggende kunnskap om sikkerheten ved disse stoffene når de brukes i næringsmidler. Slike stoffer som også brukes i næringsmidler, kan derfor klassifiseres som:

- ADI ikke spesifisert (uten en uttrykkelig angivelse av den øvre grensen for inntak; tildeles stoffer med svært lav toksisitet),
- ADI eller UL fastsatt, eller
- ADI ikke tildelt (gjelder stoffer som det ikke foreligger tilstrekkelige opplysninger om til at sikkerheten kan fastsettes).

8.3.1. Undersøkelser av måldyrs sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet

Dersom tilsetningsstoffet brukes i tilnærmet lik utstrekning i fôrvarer og næringsmidler, kan sikkerheten for målarten vurderes i lys av foreliggende toksikologiske *in vivo*-opplysninger idet det tas hensyn til målartenes kjemiske struktur og virkningen på stoffskiftet hos dem. Dersom tilsetningsstoffet brukes i betydelig større utstrekning i fôrvarer enn i næringsmidler, kan det kreves en toleranseundersøkelse av måldyret avhengig av stoffets art.

8.3.2. Undersøkelser av sikkerheten for forbrukerne ved bruk av tilsetningsstoffet

Dersom bruken som tilsetningsstoff i fôrvarer fører til at forbrukere utsettes for høyere eksponering eller et annet stoffskiftemønster enn ved bruk i næringsmidler, kreves det ytterligere opplysninger om toksisitet og restmengder.

8.3.2.1. Tilsetningsstoffer i næringsmidler som det ikke er spesifisert ADI for

Vurdering av forbrukersikkerheten er ikke nødvendig, unntatt når bruken av tilsetningsstoffet i fôrvarer fører til et annet stoffskiftemønster enn når tilsetningsstoffet brukes i næringsmidler.

8.3.2.2. Tilsetningsstoffer i næringsmidler som det er fastsatt ADI eller UL for

Forbrukersikkerheten må vurderes idet det tas hensyn til den tilleggseksponeringen det innebærer å bruke tilsetningsstoffene i fôrvarer eller den spesifikke eksponeringen for metabolitter fra måltartene. Dette kan gjøres ved å ekstrapolere opplysninger om restmengder fra faglitteratur.

Når det er nødvendig å foreta undersøkelser av restmengder, er det tilstrekkelig å sammenligne innholdet i vev eller produkter hos en ubehandlet gruppe med den gruppen som er tilført den høyeste foreslåtte dosen.

8.3.2.3. Tilsetningsstoffer i næringsmidler som ikke er tildelt ADI

Grunnene til at ADI ikke er tildelt, skal uttrykkelig angis. Dersom dette anses som problematisk og bruken av tilsetningsstoffet i fôrvarer ville bidra til at forbrukeren utsettes for betydelig økt eksponering, kreves en full toksikologisk vurdering.

Den tilleggseksponeringen som det innebærer å bruke tilsetningsstoffet i fôr, kan ekstrapoleres fra opplysninger om restmengder i faglitteratur.

Når det er nødvendig å foreta undersøkelser av restmengder, er det tilstrekkelig å sammenligne innholdet i vev eller produkter hos en ubehandlet gruppe med den gruppen som er tilført den høyeste foreslåtte dosen.

8.3.3. *Undersøkelser av brukeres/arbeidstakeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Hele punkt 3.3 i vedlegg II får anvendelse.

Ved vurdering av brukeres sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet skal det tas hensyn til fastsatte forholdsregler for håndtering av disse stoffene.

8.3.4. *Undersøkelser av miljøets sikkerhet ved bruk av tilsetningsstoffet*

Punkt 3.4 i vedlegg II er obligatorisk.

8.4. **Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning**

Dersom tilsetningsstoffet skal ha samme funksjon i fôrvarer som i næringsmidler, er det ikke nødvendigvis behov for ytterligere dokumentasjon av virkning. Ellers gjelder de kravene til virkning som angis i avsnitt IV i vedlegg II.

8.5. **Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring**

Dette avsnittet i vedlegg II får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

9. **ENDRING AV GODKJENNINGER**

Ettersom opplysningene som er framlagt i forbindelse med tidligere godkjenninger kan anvendes, er det tilstrekkelig at dokumentasjonen som utarbeides for en søknad i henhold til artikkel 13 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003, overholder kravene som angis nedenfor.

Ved en søknad om endring av vilkårene i en eksisterende forordning om godkjenning, for eksempel når det gjelder tilsetningsstoffets identifisering, karakterisering eller bruksvilkår, skal det dokumenteres at endringen ikke har noen skadevirkning på måltarten, forbrukeren, brukeren eller miljøet. Et tilsetningsstoff kan anses som identisk for dette formål dersom de aktive stoffene eller agensene og bruksvilkårene er de samme, dets renhet i det vesentlige er lik, og ingen nye potensielt problematiske bestanddeler er tilført. For slike produkter kan det framlegges en forkortet søknad ettersom det vanligvis ikke er nødvendig å gjenta undersøkelser for å vise at tilsetningsstoffet har virkning og er sikkert for måltarten, forbrukeren og miljøet.

Søknaden skal oppfylle følgende krav:

1. Hele vedlegg I får anvendelse – dette omfatter nærmere opplysninger om den ønskede endringen.
2. Hele avsnitt II i vedlegg II får anvendelse.

3. Det skal framlegges opplysninger som viser at tilsetningsstoffets kjemiske eller biologiske egenskaper i alt vesentlig er de samme som for produktet som allerede er godkjent.
4. Dersom det er relevant, skal det framlegges dokumentasjon av bioekvivalens, enten gjennom spesifikasjon, publisert faglitteratur eller spesifikke undersøkelser. Dersom bioekvivalens ikke dokumenteres fullstendig, skal det dokumenteres at tilbakeholdningstiden er i samsvar med grenseverdien for restmengder.
5. Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet i lys av nåværende vitenskapelig kunnskap fortsatt er sikkert under de godkjente vilkårene for målarter, forbrukere, arbeidstakere og miljøet.
6. Det skal framlegges en rapport om resultatene av planen for overvåking etter markedsføring dersom godkjenningen omfatter slike overvåkingskrav.
7. De spesifikke opplysningene som ligger til grunn for søknaden om endring, skal framlegges i samsvar med de relevante delene av avsnitt III, IV og V i vedlegg II.

10. FORNYELSE AV GODKJENNINGER

Søknader om fornyelse av godkjenninger i henhold til artikkel 14 i forordning (EF) nr. 1831/2003 skal oppfylle følgende krav:

10.1. Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse. Det skal framlegges en kopi av den opprinnelige fellesskapsgodkjenningen for markedsføring av tilsetningsstoffet i förvarer, eller av den seneste forlengelsen av godkjenningen. Det skal utarbeides ajourført dokumentasjonen i samsvar med de seneste kravene samt framlegges en liste som viser alle endringer som har skjedd etter den opprinnelige godkjenningen eller den seneste fornyelsen av godkjenningen. Søkeren skal framlegge et sammendrag av dokumentasjonen med nærmere opplysninger om hva søknaden gjelder, samt eventuelle nye opplysninger om identitet og sikkerhet som er blitt tilgjengelige siden den seneste godkjenningen eller fornyelsen.

10.2. Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer får punkt 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse.

Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet ikke er betydelig endret eller har fått en annen sammensetning, renhet eller aktivitet i forhold til det godkjente tilsetningsstoffet. Eventuelle endringer i produksjonsprosessen skal rapporteres.

10.3. Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet

Det skal dokumenteres at tilsetningsstoffet i lys av nåværende vitenskapelig kunnskap fortsatt er sikkert under de godkjente vilkårene for målarter, forbrukere, arbeidstakere og miljøet. Det skal framlegges ajourførte sikkerhetsopplysninger for tidsrommet etter den opprinnelige godkjenningen eller den seneste fornyelsen av godkjenningen, om følgende punkter:

- rapporter om skadevirkninger, herunder ulykker (tidligere ukjente virkninger, alvorlige virkninger av enhver art, økt forekomst av kjente virkninger), på måldyr, forbrukere, brukere og miljøet. Rapporten om skadevirkninger skal omfatte opplysninger om virkningens art, antall berørte individer/organismer, resultat, bruksvilkår og årsaksvurdering,
- rapporter om tidligere ukjente interaksjoner og krysskontaminering,
- eventuelle opplysninger fra overvåking av restmengder,

- opplysninger fra epidemiologiske og/eller toksikologiske undersøkelser,
- andre opplysninger om tilsetningsstoffets sikkerhet og risikoene for dyr, mennesker og miljøet.

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

Det skal framlegges en rapport om resultatene av planen for overvåking etter markedsføring dersom den tidlige godkjenningen omfatter et slikt overvåkingskrav.

Dersom søknaden om fornyelse av godkjenningen i henhold til artikkel 14 nr. 2 bokstav d) i forordning (EF) nr. 1831/2003 omfatter et forslag om å endre eller utfylle vilkårene i den opprinnelige godkjenningen, herunder vilkår for framtidig overvåking, skal de spesifikke opplysningene som ligger til grunn for forslaget om endring, framlegges i samsvar med de relevante delene av avsnitt III, IV og V i vedlegg II.

11. **REVURDERING AV VISSE TILSETNINGSSTOFFER SOM ALLEREDE ER GODKJENT I HENHOLD TIL DIREKTIV 70/524/EØF.**

De tilsetningsstoffene som berøres av dette punkt 11, er tilsetningsstoffer som er godkjent i henhold til direktiv 70/524/EØF og skal revurderes i samsvar med artikkel 10 nr. 2 i forordning (EF) nr. 1831/2003, og som tilhører følgende grupper:

- antioksidanter,
- aromastoffer og appetittvekkende stoffer,
- emulgeringsstoffer og stabiliserende stoffer, fortykningsmidler og geleringsmidler,
- fargestoffer, herunder pigmenter,
- konserveringsmidler,
- vitaminer, provitaminer og kjemisk veldefinerte stoffer med tilsvarende virkning,
- mikronæringsstoffer,
- bindemidler, antiklumpemidler og koaguleringsmidler,
- surhetsregulerende midler og
- bindemidler for radionuklider.

Risikovurderingen for disse tilsetningsstoffene skal være av samme omfang og kvalitet som for andre tilsetningsstoffer. Som følge av langvarig sikker bruk av tilsetningsstoffene kan imidlertid opplysninger fra allerede publiserte undersøkelser brukes, i samsvar med bestemmelsene i denne forordning, for å vise at tilsetningsstoffet fortsatt er sikkert under de godkjente vilkårene for målarter, forbrukere, arbeidstakere og miljøet.

11.1. **Avsnitt I: sammendrag av dokumentasjonen**

Hele avsnitt I i vedlegg II får anvendelse.

11.2. **Avsnitt II: tilsetningsstoffets identitet, karakterisering og bruksvilkår; analysemetoder**

Avsnitt II i vedlegg II får anvendelse på følgende måte:

- for tilsetningsstoffer der godkjenningen ikke er utstedt til en bestemt innehaver, får nr. 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 og 2.6 anvendelse,
- for andre tilsetningsstoffer der godkjenningen er utstedt til en bestemt innehaver, får hele avsnitt II anvendelse.

11.3. Avsnitt III: undersøkelser av tilsetningsstoffets sikkerhet

Dersom et tilsetningsstoff er blitt vurdert med hensyn til sikkerheten for målarter, forbrukere, brukere/ arbeidstakere og miljøet, skal det framlegges et sammendrag av sikkerhetsundersøkelsene som ble framlagt ved den tidligere godkjenningen, samt eventuelle nye opplysninger som er framkommet etter den seneste godkjenningen. Dersom det ikke har vært foretatt en formell sikkerhetsvurdering av bruken av stoffet som tilsetningsstoff i forvarer, kan undersøkelser og opplysninger fra faglitteratur anvendes forutsatt at disse oppfyller kravene til dokumentasjon for en ny søknad. Ellers skal et fullstendig sett av sikkerhetsundersøkelser framlegges.

11.4. Avsnitt IV: undersøkelser av tilsetningsstoffets virkning

Oppfyllelsen av kravet om virkning i artikkel 5 nr. 3 i forordning (EF) nr. 1831/2003 kan, dersom det er relevant, dokumenteres gjennom framlegging av annet materiale enn undersøkelser, særlig dokumentasjon som gjelder langvarig bruk.

11.5. Avsnitt V: plan for overvåking etter markedsføring

Dette avsnittet i vedlegg II får anvendelse i samsvar med artikkel 7 nr. 3 bokstav g) i forordning (EF) nr. 1831/2003.

VEDLEGG IV

Kategorier og definisjoner av mål dyr og angivelse av minste varighet av undersøkelse av virkning

1. Tabell. Dyrkategorier: Svin

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alder)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode/alder	Alder	Vekt	
Smågriser (speðgriser)	Unge svin som får melk fra purker	Fra fødselen	Inntil 21-42 dager	Inntil 6-11 kg	14 dager
Smågriser (avvente)	Unge svin som er ferdig med dieperioden og føres opp med sikte på avl eller kjøttproduksjon	Fra 21-42 dager	Inntil 120 dager	Inntil 35 kg	42 dager
Smågriser (speðgriser og avvente smågriser)	Unge svin som fra fødselen av føres opp med sikte på avl eller kjøttproduksjon	Fra fødselen	Inntil 120 dager	Inntil 35 kg	58 dager
Oppføringssvin	Svin som er ferdig med avvenningsperioden og er beregnet på matproduksjon, fram til den dagen de transporteres til slakteri	Fra 60-120 dager	Inntil 120-250 dager (eller i samsvar med lokal praksis)	80-150 kg (eller i samsvar med lokal praksis)	Til slaktevekten er nådd, men ikke mindre enn 70 dager
Avlspurker	Humndyr av svin som er blitt inseminert/paret minst én gang	Fra første inseminering			Fra inseminering til den andre avvenningsperiodens slutt (to sykluser)
Purker, for å undersøke positiv virkning på smågriser	Humndyr av svin som er blitt inseminert/paret minst én gang				Fra minst to uker for fødselen til avvenningsperiodens slutt

2. Tabell. Dyrkategorier: Fjørte

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alder)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Oppføringsskyllinger	Fugler som føres opp med sikte på slaktning	Fra klekking	Inntil 35 dager	Inntil ~1 600 g (inntil 2 kg)	35 dager
Livskyllinger	Humnfugler som oppdrettes med sikte på produksjon av konsumegg eller avl	Fra klekking	Inntil ~16 uker (inntil 20 uker)	—	112 dager (dersom opplysninger om virkning ikke foreligger for oppføringsskyllinger)

Kategori	Definisjon av dyre kategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Verpehøner	Produksjonshunnfugler som holdes med sikte på eggproduksjon	Fra 16–21 uker	Inntil ~13 måneder (inntil 18 måneder)	Fra 1 200 g (hvite) 1 400 g (brune)	168 dager
Oppføringskalkuner	Fugler som føres opp med sikte på slaktning	Fra klekking	Inntil ~14 uker (inntil 20 uker) Inntil ~16 uker (inntil 24 uker)	Høns: inntil ~7 000 g (inntil 10 000 g) Haner: inntil ~12 000 g (inntil 20 000 g)	84 dager
Kalkuner for avlsformål	Hunn- og hannfugler som holdes for avlsformål	Hele perioden	Fra 30 uker inntil ~60 uker	Høns: fra ~15 000 g Haner: fra ~30 000 g	Minst seks måneder
Kalkuner oppdrettet med sikte på avl	Unge hunn- og hannfugler som oppdrettes for avlsformål	Fra klekking	Inntil 30 uker	Høns: inntil ~15 000 g Haner: inntil ~30 000 g	Hele perioden (dersom opplysninger om virkning ikke foreligger for oppføringskalkuner)

3. Tabell. Dyrekategorier: Storfé (herunder artene *Bubalus* og *Bison*)

Kategori	Definisjon av dyre kategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Kalver beregnet på avl	Kalver som oppdrettes med sikte på avl eller kjøttproduksjon	Fra fødselen	Inntil 4 måneder	Inntil 60–80 kg (inntil 145 kg)	56 dager
Oppføringskalver	Kalver beregnet på kalvekjøttproduksjon	Fra fødselen	Inntil 6 måneder	Inntil 180 kg (inntil 250 kg)	Til slaktevekten er nådd, men ikke mindre enn 84 dager
Oppføringsstorfé	Storfé som er ferdig med avvenningsperioden og er beregnet på matproduksjon, fram til den dagen de transporteres til slakteri	Fra drøvtyggerfunksjonen er ferdig utviklet	Inntil 10–36 måneder	Inntil 350–700 kg	168 dager

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/aldre)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Melkekyr til melkeproduksjon	Humndyr av storfe som har født minst én kalv.				84 dager (samlet laktasjonsperiode skal angis)
Avlskyr	Humndyr av storfe som er blitt inseminert/paret minst én gang	Fra første inseminering til den andre avvenningsperiodens slutt			To sykkluser (dersom reproduksjonsparametre kreves)

4. Tabell. Dyrekategorier: Sauer

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/aldre)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Lam beregnet på avl	Lam som oppdrettes med sikte på framtidig avl	Fra fødselen	Inntil 3 måneder	15–20 kg	56 dager
Oppføringslam	Lam som oppdrettes med sikte på lammekjøttproduksjon.	Fra fødselen	Inntil 6 måneder (eller eldre)	inntil 55 kg	Til slaktevekten er nådd, men ikke mindre enn 56 dager
Melkesauer (til melkeproduksjon)	Sauer som har født minst ett lam				84 dager (samlet laktasjonsperiode skal angis)
Avlsøyer	Humndyr av sau som er blitt inseminert/paret minst én gang	Fra første inseminering til den andre avvenningsperiodens slutt			To sykkluser (dersom reproduksjonsparametre kreves)

5. Tabell. Dyrekategorier: Geiter

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/aldre)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Kje beregnet på avl	Unge geiter som oppdrettes med sikte på framtidig avl	Fra fødselen	Inntil 3 måneder	15–20 kg	Minst 56 dager

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Oppføringskje	Unge geiter som oppdrettes med sikte på geitekjøttproduksjon	Fra fødselen	Inntil 6 måneder		Minst 56 dager
Melkegeiter (til melkeproduksjon)	Geiter som har født minst ett kje				84 dager (samlet laktasjonsperiode skal angis)
Avlsgeiter	Humndyr av geit som er blitt inseminert/påret minst én gang	Fra første inseminering til den andre avvenningsperiodens slutt			To sykkluser (dersom reproduksjonsparametre kreves)

6. Tabell. Dyrekategorier: Fisk

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Laks og ørret				200–300 g	90 dager eller til den opprinnelige kroppsvekten er doblet
Laks og ørret	Gytebestand	Så nær gyteperioden som mulig			90 dager

7. Tabell. Dyrekategorier: Kaniner

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Diende og avvente kaniner		Fra en uke etter fødselen			56 dager
Oppføringskaniner	Kaniner som oppdrettes med sikte på kjøttproduksjon.	Etter avvenningsperioden	Inntil 8–11 uker		42 dager

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Avlshunnkaniner (til avl)	Hunnkaniner som er blitt inseminert/paret minst én gang	Fra inseminering til den andre avvenningsperiodens slutt			To sykluser (dersom reproduksjonsparameter kreves).
Avlshunnkaniner (for å undersøke positiv virkning på unge kaniner)	Hunnkaniner som er blitt inseminert minst én gang	Fra første inseminering			Fra minst 2 uker før fødselen til avvenningsperiodens slutt (f.eks. for mikroorganismeprodukter)

8. Tabell. Dyrekategorier: hester

Kategori	Definisjon av dyrekategorien	Omtrentlig varighet (vekt/alders)			Minste varighet av undersøkelser av langtidsvirkning
		Periode	Alder	Vekt	
Hester	Alle kategorier				56 dager