

**TILSKIPUN RÁÐSINS****frá 16. febrúar 1987****um að setja viðmiðunarreglur um mat á aukefnum í dýrafæðu****(87/153/EBE)**

RÁÐ EVRÓPUBANDALAGANNA HEFUR,  
með hliðsjón af stofnsáttmála Efnahagsbandalags Evrópu,  
með hliðsjón af tilskipun ráðsins 70/524/EBE frá 23. nóvember 1970 um aukefni í fóðri <sup>(1)</sup>, eins og henni var síðast breytt tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 86/525/EBE <sup>(2)</sup>, einkum 9. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnarinnar,

*og að teknu tilliti til eftirfarandi:*

Í tilskipun 70/524/EBE er kveðið á um að aukefni skuli prófuð á grundvelli gagna sem eru afhent aðildarríkjunum og framkvæmdastjórninni formlega.

Með slíkum gögnum skal vera mögulegt að staðfesta að, með tilliti til notkunar aukefnanna, þau séu í samræmi við almennar reglur sem mælt er fyrir um í tilskipuninni svo tilgreina megi þau í viðaukunum við hana.

Talið hefur verið nauðsynlegt að kveða á um gögnin skuli tekin saman í samræmi við almennar viðmiðunarreglur til skilgreiningar á vísindalegum upplýsingum sem gera kleift að auðkenna og greina eðli afurðanna sem í hlut eiga og rannsóknirnar sem eru nauðsynlegar til þess einkum að meta gildi þeirra og öryggi manna, dýra og umhverfis.

Viðmiðunarreglunum er einkum ætlað að vera til almennrar leiðbeiningar. Umfang rannsókna sem eru nauðsynlegar til að meta eiginleika eða áhrif aukefnanna kann að vera breytilegt eftir eðli þeirra eða skilyrðum um notkun.

Óhjákvæmilegt er að beita góðum starfsvenjum við rannsóknir þegar verið er að þróa aukefni sem nota á í fóður til að tryggja að niðurstöður tilrauna á rannsóknarstofu séu ekki

véfgengar. Takmarka ætti eins og framast er unnt notkun tilraunadýra í rannsóknarskyni eða í öðrum vísindalegum tilgangi.

Viðmiðunarreglurnar eru settar á grundvelli þeirrar vísinda- og tækniþekkingu sem er fyrir hendi og þær lagaðar, ef nauðsyn krefur, að þróun sem kann að verða á þessu sviði.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

*1. gr.*

Aðildarríkin skulu mæla fyrir um að gögnin sem eiga að fylgja hverri umsókn um að tilgreina aukefni eða nýja notkun þess í viðaukunum við tilskipun 70/524/EBE skuli tekin saman í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem settar eru í viðauka við þessa tilskipun.

*2. gr.*

Þessi tilskipun gildir með fyrirvara um ákvæði um:

- a) góðar starfsvenjur við rannsóknir til þess að upplýsingar hljóti gagnkvæma viðurkenningu við mat á vörum úr efnaiðnaði, og
- b) vernd dýra sem notuð eru í tilraunaskyni eða í öðrum vísindalegum tilgangi.

*3. gr.*

Aðildarríkin skulu samþykka nauðsynleg lög og stjórn-sýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari fyrir 31. desember 1987 hið síðasta. Þeim ber að tilkynna framkvæmdastjórninni það þegar í stað.

<sup>(1)</sup> Stjttíð. EB nr. L 270, 14. 12. 1970, bls. 1.

<sup>(2)</sup> Stjttíð. EB nr. L 310, 5. 11. 1986, bls. 19.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 16. febrúar 1987.

*Fyrir hönd ráðsins,*

L. TINDEMANS

*forseti.*

---

## VIÐAUKI

## VIÐMIÐUNARREGLUR UM MAT Á AUKEFNUM Í FÓÐRI

## ALMENN ATRIÐI

Þessum viðmiðunarreglum er ætlað að vera til leiðbeiningar um samantekt gagna um efni og efnablöndur við umsókn um leyfi fyrir aukefni í fóðri. Með þessum gögnum á að vera hægt að meta aukefnin með hliðsjón af þeirri þekkingu sem er fyrir hendi og að tryggja að þau séu í samræmi við grundvallarreglurnar sem mælt er fyrir um vegna þessara leyfisveitinga, samkvæmt ákvæðum 2. mgr. 7. gr. tilskipunar ráðsins 70/524/EBE frá 23. nóvember 1970 um aukefni í fóðri <sup>(1)</sup>.

Gerðar verða kröfur um að niðurstöður allra rannsókna sem tilgreindar eru í þessum viðmiðunarreglum og, ef nauðsyn krefur, viðbótarupplýsingar, verði lagðar fram. Almenn regla er að niðurstöður rannsókna sem miða að því að ákvarða auðkenni aukefnisins, notkunarskilyrði, eðlisefnafræðilega eiginleika, eftirlitsaðferðir og virkni þess auk niðurbrots, líffræðileg og eiturefnafræðileg áhrif á markdýrategundir skulu lagðar fram. Rannsóknirnar sem eru nauðsynlegar til að meta heilsufarsáhættu manna eða umhverfis byggjast að miklu leyti á eðli aukefnisins og aðstæðum sem ríkja þar sem það er notað. Engin föst regla gildir í þessu sambandi.

Ekki verður ætíð þörf á að krefjast þess að haft sé eins strangt eftirlit með aukefnum sem eingöngu eru notuð í gæludýrafóður til að skera úr um hvort þau valdi langvinnum eiturrhifum, stökkbreytingum og krabbameinsmyndun eins og krafist er fyrir aukefni sem ætluð eru í fóður handa búfánaði sem gefur af sér afurðir til manneldis. Í því skyni að ákvarða hvort hætta sé á langvinnum eiturrhifum er oftast nægilegt að rannsaka tvær markdýrategundir eða eina markdýrategund og rottur um eins árs skeið. Venjulega er ekki þörf á að rannsaka stökkbreytingar og krabbameinsmyndun ef efnasamsetning, hagnýt reynsla eða aðrir þættir benda ekki til þess að líkur séu á breytingum. Óþarfi er að greina efnaleifar vegna gæludýra.

Mikilvægt er að kunna skil á niðurbroti aukefnanna í búfánaði til fæðuframléiðslu, efnaleifunum og líffræðilegu aðgengi. Einkum er nauðsynlegt að hægt sé að framkvæma eiturefnafræðilegar rannsóknir á tilraunadýrum til að meta hvort neytandinn á eitthvað á hættu og þá hver áhættan er. Ekki er hægt að grundvala þetta mat eingöngu á upplýsingum sem ætlaðar eru til að ákvarða bein áhrif aukefnanna á tilraunadýr. Þau veita ekki sérstakar upplýsingar um raunveruleg áhrif efnaleifanna sem myndast við efnaskipti í dýrategundunum sem eiga að fá aukefnin.

Allar umsóknir um veitingu leyfa fyrir aukefni eða nýja notkun aukefnis skulu studdar gögnum sem ættu að innihalda nákvæmar skýrslur settar fram í þeirri röð og með númerakerfinu sem viðmiðunarreglurnar segja til um. Ef gögn sem tilgreind eru í viðmiðunarreglunum eru ekki fyrir hendi skal tilgreina ástæðurnar. Ef vísað er til rita skulu þau fylgja með. Rannsóknarskýrslum skulu fylgja áætlanir og tilvísunarnúmer tilraunar, nákvæm lýsing á prófum, niðurstöðum og greiningum, svo og nafn, heimilisfang og undirskrift þess sem ber ábyrgð á rannsókninni. Með skýrslunum skal fylgja yfirlýsing frá einstaklingnum sem ber ábyrgð á að góðum starfsvenjum sé fylgt við rannsóknir þess efnis að svo hafi verið.

Eðlisefnafræðilegir, eiturefnafræðilegir og umhverfiseiturefnafræðilegir eiginleikar skulu ákvarðaðir í samræmi við aðferðirnar sem mælt er fyrir um í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 84/449/EBE frá 25. apríl 1984 sem í sjötta sinn lagar að tækniframförum tilskipun ráðsins 67/548/EBE um samræmingu ákvæða í lögum og stjórn-sýslufyrirmælum um flokkun, þökkun og merkingu hættulegra efna <sup>(2)</sup>, eða við aðferðir sem eru viðurkenndar af alþjóðlegum vísindastofnunum. Notkun annarra aðferða skal rökstudd.

Með gögnunum skal fylgja viðeigandi yfirlit. Með gögnunum um sýklalyf, hníslalyf og önnur lyfjaefni og vaxtarhvata skal fylgja greinargerð sem er í samræmi við fyrirmyndina sem kveðið er á um í V. hluta þar sem hægt er að auðkenna og greina eðli aukefnisins sem um ræðir í samræmi við 1. mgr. 8. gr. tilskipunar 70/524/EBE.

Hugtakið „aukefni“, eins og það er notað í þessum viðmiðunarreglum, vísar til virku efnanna eða efnablandnanna sem innihalda virku efnin í sama ástandi og í forblöndum og í fóðri.

Framkvæmdastjórninni skal tilkynnt með hæfilegum fyrirvara, af aðildarríkinu sem afhendir henni gögnin, um allar breytingar sem kunna að vera gerðar á framléiðsluferlinu eða samsetningu aukefnis, notkunarsviðs þess og skilyrði fyrir notkun. Vegna þessa kann að vera nauðsynlegt að leggja fram skjöl sem verða notuð til að framkvæma nýtt mat. Þessar kröfur verða sérstaklega brýnar vegna afurða sem unnar eru úr erfðabreyttum örverum eða verða til sem náttúruleg stökkbrigði.

<sup>(1)</sup> Stjttíð. EB nr. L 270, 14. 12. 1970, bls. 1 og Stjttíð. EB nr. L 319, 8. 12. 1984, bls. 13.

<sup>(2)</sup> Stjttíð. EB nr. L 251, 19. 9. 1984, bls. 1.

**EFNISYFIRLIT**

- I. HLUTI: Yfirlit yfir gögnin
- II. HLUTI: Auðkenni, lýsing á eiginleikum og skilyrði fyrir notkun aukefnis. Eftirlitsaðferðir
- III. HLUTI: Rannsóknir á áhrifum aukefnisins
1. Rannsóknir í því skyni að bæta fóður
  2. Rannsóknir á áhrifum aukefna á dýraafurðir
  3. Rannsóknir á gæðum dýraafurða
- IV. HLUTI: Rannsóknir á öryggi við notkun aukefna
1. Rannsóknir á marktegundum
    - 1.1. Rannsóknir á eiturefnaáhrifum aukefnisins
    - 1.2. Rannsóknir á örverfræðilegum áhrifum aukefnisins
    - 1.3. Rannsóknir á niðurbroti og efnaleifum virka efnisins
  2. Rannsóknir á úthreinsuðum efnaleifum
  3. Rannsóknir á tilraunadýrum
- V. HLUTI: Form greinargerðar

## I. ÞÁTTUR

## YFIRLIT YFIR GÖGNIN

## II. ÞÁTTUR

AUÐKENNI, LÝSING Á EIGINLEIKUM OG SKILYRÐI FYRIR NOTKUN AUKEFNIS  
EFTIRLITSADFERÐIR1. **Samkennsl aukefnis**

- 1.1. Fyrirhugað vörumerki vegna markaðssetningar.
- 1.2. Tegund aukefnis í samræmi við meginvirkni þess (t.d. sýklalyf, sníklalyf, vefja histómón, rotvarnarefni o.s.frv.).
- 1.3. Eðlisfræðilegt ástand, kornastærð.
- 1.4. Efnislega og töluleg samsetning (virk efni, aðrir efnisþættir, óhreinindi).
- 1.5. Framleiðsluferli, þar með taldar allar sérhæfðar vinnsluaðferðir.

2. **Tækniforskriftir fyrir virka efnið**

- 2.1. Almenn heiti, efnaheiti samkvæmt IUPAC-flokkunarkerfinu, önnur almenn heiti og skammstafanir. Chemical Abstracts Service-númer (CAS).
- 2.2. Formúla, hlutfalls- og byggingarformúla ásamt mólþunga. Ef virka efnið er gerjunarafurð skal tilgreina efnislega og tölulega samsetning helstu efnisþátta.
- 2.3. Hreinleikastig. Efnisleg og töluleg samsetning óhreinindanna.
- 2.4. Rafstöðueiginleikar, bræðslumark, suðumark, niðurbrotshiti, þéttleiki, gufuþrýstingur, leysni í vatni og lífræn leysiefni, litrófsmassi og aðrir eðlisfræðilegir eiginleikar sem sem máli skipta.
- 2.5. Framleiðslu- og hreinsunarferli. Breyting á samsetningu lotanna meðan á framleiðslu stendur.

*Ath.:* Ef virka efnið er blanda virkra efnisþátta, skal hverjum efnafræðilega skilgreinanlega efnisþætti lýst sérstaklega og hlutföll blöndunnar gefin.

3. **Eðlisefnafræðilegir og tæknilegir eiginleikar aukefnisins.**

- 3.1. Stöðugleiki vegna áhrifa frá andrúmslofti (ljósi, hita, raka, súrefni o.s.frv.).
- 3.2. Stöðugleiki við framleiðslu forblandna og fódurs, einkum stöðugleiki gagnvart hita, þrýstingi og raka. Hugsanlegar niðurbrotsafurðir.
- 3.3. Stöðugleiki við geymslu forblandna og fódurs (geymslutími).
- 3.4. Aðrir eðlisefnafræðilegir tæknilegir eiginleikar sem máli skipta eins og hæfni til að ná fram einsleitum blöndum í forblöndum og fódri, rykmyndunareiginleikar.
- 3.5. Eðlisefnafræðilegar víxlverkanir (ósamrýmanleiki við fódur, önnur aukefni eða lyf o.s.frv.).

4. **Skilyrði fyrir notkun aukefnisins**

- 4.1. Fyrirhugað notkun í dýrafæðu (dýrategundir eða dýraflokkar, fódurflokkur, tímabil inngjafar, fráhvarfstími o.s.frv.).
- 4.2. Frábendingar.
- 4.3. Fyrirhugaður styrkur í forblöndum og fódri (gefið upp sem hundradshluti af þunga fódurblandna; sem mg/kg fyrir fódur).
- 4.4. Önnur þekkt notkun virka efnisins eða efnablöndu (í fódri, lyfjum fyrir menn eða dýr, í landbúnaði o.s.frv.). Fyrir hverja notkun skal tilgreina vörumerki, ábendingar og frábendingar.
- 4.5. Ef nauðsyn krefur, ráðstafanir til að fyrirbyggja áhættu og varnaraðferðir meðan á framleiðslu og meðhöndlun stendur.

5. **Eftirlitsaðferðir**

- 5.1. Lýsing á þeim aðferðum sem notaðar eru við að ákvarða viðmiðin sem skráð eru í 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 og 4.3.
- 5.2. Lýsing á efnislegum og tölulegum greiningaraðferðum við venjubundið eftirlit með aukefni í forblöndum og fódri.

5.3. Lýsing á efnislegum og tölulegum greiningaraðferðum til að ákvarða leifar aukefna í dýraafurðum.

*Ath.:* Með aðferðunum sem tilgreindar eru skulu fylgja upplýsingar um hundraðshluta þeirra efna sem koma fram aftur, sérhæfni, næmi, mögulegar truflanir, greiningarmörk, endurtekningarhæfni og sýnatökuaðferð sem notuð er. Tilvísunarstaðlar fyrir efnablönduna og virka efnið skulu vera fyrir hendi.

### III. ÞÁTTUR

#### RANNSÓKNIR Á VIRKNI AUKEFNISINS

##### 1. Rannsóknir í því skyni að bæta fóður

Þessar rannsóknir á tæknilegum aukefnum eins og þráavarnarefnum, rotvornarefnum, ýruefnum, hleypiefnum, o.s.frv., sem ætlað er að bæta forblöndur og fóður eða lengja geymslutíma.

Færa á sönnun á virkni aukefnisins með viðeigandi viðmiðum við fyrirhugaðar notkunaraðstæður í sam-  
anburði við neikvætt samanburðarfóður og hugsanlega fóður sem inniheldur tæknileg aukefni með þekktu virkni.

Tilgreina skal nákvæmlega í hverri tilraun eðli virku efnanna, efnablandna, forblandna og fóðurs sem rannsakað er, lotunúmer, styrk virka efnisins í forblöndum og fóðri, prófunaraðstæður (hita, raka o.s.frv.), svo og dagsetningar og prófunartími, skaðleg áhrif og frekari neikvæð áhrif sem komu í ljós við prófun.

##### 2. Rannsóknir á áhrifum aukefna á dýraafurðir

Rannsóknir á dýratæknaukefnum eins og sýklalyfjum, vaxtarhvötum, hníslalyfjum og öðrum lyfjafnum o.s.frv. sem hafa áhrif á dýraafurðir. Framkvæma ætti eftirtaldar rannsóknir á marktægundum í sam-  
anburði við neikvæða samanburðarhópa og ef til vill hópa sem fá fóður sem inniheldur aukefni með þekktu virkni.

2.1. Vegna sýklalyfja og vaxtarhvata, rannsóknir á áhrifum á næringargildi, vexti dýrsins og afurðamagni. Ákvörðun á tengslum skammts og svörunar.

2.2. Vegna hníslalyfja og annarra lyfjaefna skal í fyrstu leggja áherslu á að sanna tiltekna virkni, einkum forvarnaráhrif (t.d. sjúkdómsástand, fjöldi eggblaðra, mat á skemmdum o.s.frv.). Upplýsingar um áhrif á fóðurgildi, vöxt dýranna svo og magn og markaðsgæði dýraafurðanna skulu fylgja.

2.3. Aðstæður við tilraunir:

Hverri tilraun skal lýst sérstaklega í smáatriðum. Prófunarskýrslan skal þannig úr garði gerð að hægt sé að gera tölfræðilega greiningu. Eftirtaldar upplýsingar skulu lagðar fram:

2.3.1. Tegund, ætt, aldur og kynferði dýranna, auðkenningarferli.

2.3.2. Fjöldi tilrauna- og samanburðarhópa, fjöldi dýra í hverjum hópi. Fjöldi valinna tilraunadýra af báðum kynjum skal vera nægilegur í tölfræðilegum tilgangi.

2.3.3. Styrkur virka efnisins í fóðrinu sem mældur er með samanburðargreiningu. Lotunúmer. Næringarfræðileg, efnisleg og töluleg samsetning dagskammtar.

2.3.4. Tilraunastaðurinn, líkamlegt ástand dýra ásamt fóðrun þeirra og uppeldisskilyrðum miðað við viðteknar venjur í bandalaginu.

2.3.5. Tilraunadagur og nákvæm tímalengd tilraunar, dagsetning greiningar niðurstaðna.

2.3.6. Skaðleg áhrif á og frekari neikvæð áhrif meðan á tilraun stóð og hvenær nákvæmlega þau komu fram.

##### 3. Rannsóknir á gæðum dýraafurða

Rannsóknir á bragði, næringu, hollustu og tæknilegum eiginleikum neysluhæfra afurða af dýrum sem gefið er fóður með aukefnum.

## IV. ÞÁTTUR

## RANNSÓKNIR Á ÖRYGGI VIÐ NOTKUN AUKEFNA

Rannsóknir sem lýst er í þessum hluta eiga að gera kleift að meta

- örugga notkun aukefnisins í marktegundunum,
- hættu sem neytendum gæti stafað af neyslu matvæla sem innihalda leifar aukefnisins,
- hættu við innöndun eða húðsnertingu einstaklinga sem líklegir eru að handleika aukefnið sem slíkt eða innihaldsefni sem blanda á í forblöndur eða fóður,
- hættu á umhverfismengun af völdum afurða úr aukefnum í dýraúrgangi.

Þessara rannsókna er krafist í heild sinni eða að hluta eftir eðli aukefnisins og skilyrða sem sett eru um notkun þess. Mikilvægt verður að vita um niðurbrot virka efnisins í hinum ýmsu marktegundum, svo og samsetningu og líffræðilegt aðgengi efnaleifa í vefjum til að ákvarða hversu víðtækar rannsóknir á tilraunadýrum þurfi að vera til að meta áhættu fyrir neytandann. Enn fremur verður ómetanlegt að þekkja samsetningu og eðlisefnafræðilega og líffræðilega eiginleika efnaleifa í úrgangi sem á rætur að rekja til aukefnisins í því skyni að skilgreina hversu víðtækar rannsóknir þurfa að vera svo unnt sé að meta mengunarhættu umhverfisins.

#### 1. Rannsóknir á marktegundum

##### 1.1. Rannsóknir á eiturefnaáhrifum aukefnisins

Þolpróf. Rannsókn á líffræðilegum, eiturefnafræðilegum, stórsæum og vefjafræðilegum áhrifum. Ákvörðun öryggisþáttar (mörk milli fyrirhugaðs hámarks skammtar og magns sem hefur alvarleg áhrif). Nægilegt kann að vera að tilgreina lágmarks- eða nálgunargildi fyrir þessi mörk ef hægt er að sýna fram á að magni sem hefur alvarleg áhrif er mun hærra en hámarks magn í skammti.

##### 1.2. Rannsóknir á örverufræðilegum áhrifum aukefnisins

1.2.1. Rannsókn á örverufræðilegu virknimynstri aukefnisins með því að ákvarða lágmarkshindrunarstyrk (MIC) í hinum ýmsu sóttvaldandi og ekki sóttvaldandi, gram-neikvæðum og gram-jákvæðum tegundum sýkla.

1.2.2. Rannsókn á víxlviðnámi gegn sýklalyfjum til lækninga með því að greina MIC í stökkbrigðum framleiddum í tilraunaglassi sem sýnir litningaviðnám gegn aukefninu.

1.2.3. Prófanir til að komast að því hvort aukefnið sé fært um að velja viðnámsþætti. Þessar prófanir skulu gerðar við raunverulegar aðstæður á þeirri dýrategund sem aukefninu er einkum ætlað. Að því búnu skal ákvarða hvort R-þættir sem kunna að hafa fundist eru með fjöl-viðnám eða geti borist á milli.

1.2.4. Prófanir til að ákvarða áhrif aukefnis á eðlilega þarmaflóru og á gerlamyndun í meltingarveginum og úthreinsun sjúkdómsvaldandi örvera.

1.2.5. Rannsóknir við raunverulegar aðstæður til að ákvarða hundraðshluta sýkla sem hafa þol gegn aukefnunum. Þær skulu fara fram með löngu millibili fyrir notkun aukefnisins og á meðan það er notað (undir eftirliti).

##### 1.3. Rannsóknir á niðurbroti og efnaleifum virka efnisins <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

1.3.1. Rannsóknir á niðurbrotssjafnvægi: hraði og umfang úthreinsunar virka efnisins í hlandi og saur, og hugsanlega við útöndun; efnaleifar í marktegundinni.

1.3.2. Rannsóknir á niðurbroti: gleypni, dreifingu, niðurbroti, eyðingu. Ef við á skal meta umfang úthreinsunar með galli, tilvist „enteróhepatísk hringrás“, „kekótrofísk“ áhrif.

1.3.3. Greining á efnaleifunum: efnisleg og töluleg samsetning efnaleifanna (virkt efni, efnaskiptaafurðir) í hinum ýmsu lífverum og vefjum dýrsins og í neyslufæri dýraafurð, þegar niðurbrotssjafnvægi er náð og við hagnýta notkun aukefnisins.

<sup>(1)</sup> Rannsóknirnar sem getið er um í 1.3.1., 1.3.2., 1.3.4. og 1.3.5. ættu einkum að fara fram með merktum sameindum. Merkingarnar skulu sérstaklega gerðar í þessum tilgangi.

<sup>(2)</sup> Ef virka efnið er gerjunarafurð skulu rannsóknirnar einnig ná til skyldra efna sem unnar eru úr afurðinni.

- 1.3.4. Lyfjahvarffræðileg rannsókn á efnaleifunum (að undangenginni endurtekinni gjöf aukefnisins með tilliti til fyrirhugaðrar notkunar): Þrávirkni virka efnisins og helstu efnaskiptaafurða í hinum ýmsu líffærum og vefjum eftir að viðbótarfóðrið hefur verið dregið til baka.
- 1.3.5. Rannsókn líffræðilegu aðgengi efnaleifanna í vefjum og afurðum marktegunda (sjá 3.8).
- 1.3.6. Eftirlitsaðferðir: Lýsing á efnislegum og tölulegum ákvörðunaraðferðum sem notaðar eru í rannsóknunum sem getið er um í 1.3.1. til 1.3.5. Upplýsingar um hundraðshluta efna sem koma fram aftur, sérhæfni og greiningarmörk. Aðferðirnar til að ákvarða efnaleifarar skulu vera nægilega nákvæmar til að hægt sé að ákvarða magn efnaleifa sem er undir eiturhrifmörkum.

## 2. Rannsóknir á úthreinsuðum efnaleifum

- 2.1. Eðli og styrkur efnaleifa frá aukefninu (virkt efni, niðurbrot) í úrgangsefnunum.
- 2.2. Þrávirkni (helmingunartími) og eyðing þessara efnaleifa í handfor, húsdýraskít og hálm.
- 2.3. Áhrif á myndun metans.
- 2.4. Niðurbrot, þrávirkni (helmingunartími) og eyðing í jarðvegi (ýmsar gerðir jarðvegs).
- 2.5. Áhrif á lífríki jarðvegsins og ummyndunarferli af völdum örvera (niðurbrot plöntu- og dýraleifa, ummyndun köfnunarefnis o.s.frv.).
- 2.6. Áhrif á jarðargróður (spírunarhæfni fræja, vöxt plantna, upptaka plantna o.s.frv.). Þessar rannsóknir skulu gerðar á ýmsum plöntutegundum og fara fram í skjóli og við raunverulegar aðstæður.
- 2.7. Vatnsleysni og stöðugleiki afurða úr aukefninu (virkt efni, niðurbrotsafurðir).
- 2.8. Áhrif á lífverur í vatni:
  - 2.8.1. Áhrif á gróður (t.d. *Chlorella*).
  - 2.8.2. Eiturhrif í hryggleysingjum (t.d. *Daphnia magna*).
  - 2.8.3. Eiturhrif í fiski (að minnsta kosti í tveimur villtum tegundum sem lifa á yfirráðasvæði bandalagsins).

## 3. Rannsóknir á tilraunadýrum

Þessar rannsóknir skulu fara fram á virka efninu og helstu niðurbrotsafurðum ef niðurbrotsafurðirnar eru einnig fyrir hendi í neyslufæfum dýraafurðum og eru líffræðilega aðgengilegar. Eftir því sem tók eru á skal reynt að velja tilraunadýr með enaskipti sem eru svipuð efnaskiptum manna.

Fylgja skal nákvæm lýsing á prófununum sem fara fram þar sem tilgreindar eru dýrategundir og stofnar sem notaðir eru, stærð og fjöldi tilrauna- og samburðarhópanna, gefnar skammtastærðir, samsetning fæðu og niðurstöður greiningar á fóðri, uppeldisaðstæður, nákvæm tímallengd prófananna, dagsetningar hinna ýmsu prófana sem gerðar eru og dánartíðni. Nákvæmar upplýsingar skulu gefnar um stórsæ, meinafræðileg og vefjameinafræðileg fyrirbæri í öllum tilraunadýrunum og tilgreina skal hvenær sjúklegar vefjaskemmdir koma í ljós. Nákvæmar niðurstöður skulu lagðar fram, þar með talið tölfræðilegt mat.

### 3.1. Bráð eiturhrif

- 3.1.1. Rannsóknir á bráðum eiturhrifum við inntöku um munn skulu fara fram á tveimur dýrategundum (önnur þeirra á helst að vera rotta). Hámarksskammtur á ekki að vera stærri en 2 000 mg/kg af líkamsþunga. Gera skal nákvæmar skýrslur um líffræðileg áhrif sem koma í ljós á að minnsta kosti tveggja vikna tímabili eftir inntöku.
- 3.1.2. Rannsóknir á bráðum eiturhrifum við innöndun, húðertingu, og, ef nauðsyn krefur, ertingu í slímhúð ásamt ofnæmi sem efnið kann að valda, skulu gerðar með viðeigandi prófunum til að meta áhættu sem kann að vera samfara meðhöndlun aukefnisins.

### 3.2. Stökkbreytingar

Í því skyni að auðkenna virk efni eða efnaskiptaafurðir þeirra sem hafa stökkbreytieiginleika skal framkvæma valdar, samhlíða prófanir á stökkbreytingum, byggðar á mismunandi erfðafræðilegum lokamörkum. Framkvæma skal prófanir með eða án þess að notuð sé spendýra-míkrósómal- blanda til að koma af stað efnaskiptaörvun.

Eftirtaldar þrjár raðir prófa skulu gerðar:

- a) prófun á stökkbreytingum í dreifkjörnungakerfi;
- b) prófun á stökkbreytingum í glasi á heilkjarnakerfi eða kynbundið víkjandi banaprófi á *Drosophila melanogaster*;
- c) prófun á litningaskemmdum í glasi og í lífi.

Röð prófanna sem lögð er til hér að ofan þýðir þó ekki að aðrar prófanir séu ekki viðeigandi eða að aðrar prófanir, einkum prófanir í lífi, væru ekki tækar sem annar kostur.

Í öllum tilvikum skal tilgreina ástæðuna fyrir vali á prófi. Prófanir skulu framkvæmdar í samræmi við viðteknar og viðurkenndar aðferðir. Með hliðsjón af niðurstöðum prófananna og að teknu tilliti til almennrar lýsingar á eiturhrifum efnisins svo og fyrirhugaðrar notkunar, má tilgreina aðrar rannsóknir.

### 3.3. *Atriði sem varða efnaskipti- og lyfjahvörf*

Rannsóknir á jafnvægi og auðkenni efnaskiptaafurða skulu fara fram með viðeigandi merktum sameindum sem fela í sér að einn eða fleiri skammtar virka efnisins eru gefnir á hæfilega löngum tíma. Rannsóknir á efnaskiptum skulu einnig fela í sér rannsókn á lyfjahvörfum virka efnisins og helstu efnaskiptaafurðum. Taka skal tilliti til þess að hinar ýmsu tegundir brjóta niður virka efnið á mjög mismunandi hátt þegar velja á hentugustu tegundirnar til rannsóknar á eiturhrifum síðar meir.

### 3.4. *Hæglangvinn eiturhrif*

Þessar rannsóknir skulu almennt framkvæmdar á tveimur dýrategundum (önnur þeirra á helst að vera rotta). Hin tegundin má í sumum tilvikum vera marktægundin. Gefa má prófunarefnið um munn og ákvarða skal hlutfallið milli skammtar og virkni. Tilraunatíminn fyrir nagdýr skal vera a.m.k. 90 dagar.

Í vissum tilvikum getur þurft að stunda rannsóknir á hundum og öðrum dýrum sem ekki eru nagdýr í sex mánuði og allt að tveimur árum til að ákvarða breytilega næmni hinna ýmsu dýrategunda fyrir prófunarefninum.

### 3.5. *Langvinn eiturhrif/krabbameinsmyndun*

Rannsóknir á eiturhrifum skulu gerðar á einni tegund (helst rottum), rannsóknir á krabbameinsmyndun einkum á tveimur nagdýrategundum. Gefa skal efnið um munn í nokkrum skömmtum. Samtengd rannsókn á langvinnum eiturhrifum og krabbameinsmyndun með ertingu í legi er einnig ásættanleg. Tilraunir á rottum skulu standa yfir í minnst tvö ár og á músum í 80 vikur. Ef próf standa yfir lengur en sem nemur lágmarkstímanum skal þeim hætt þegar fjöldi dýra sem lifa af í hverjum hópi, að undanskildum þeim sem hafa fengið mesta skammtinn, fer undir 20 %. Framkvæma skal fullkomna rannsókn á klínískri efnafræði, blóðfræði og þvagi með viðeigandi millibili meðan á tilraun stendur. Fullkomnar, stórsæar rannsóknir og vefjarannsóknir skulu gerðar á öllum dýrum sem deyja meðan á prófunum stendur og á öllum lifandi tilraunadýrum við lok rannsóknarinnar.

### 3.6. *Æxlunareiturhrif*

Rannsóknir á æxlun skulu einkum fara fram ár rottum. Þær skulu ná yfir meira en tvær kynslóðir og þær má gera samhliða rannsókn á eiturhrifum í fóstri þar með taldar rannsóknir á vansköpun. Rannsaka skal vandlega og skrá allar mælistærðir varðandi frjósemi, þungun, got svo og ástand fyrir og eftir got. Sérstakar rannsóknir skulu gerðar á vansköpunarmyndun í að minnsta kosti tveimur heppilegum tegundum.

### 3.7. *Líffræðilegt aðgengi*

Við rannsóknir á því hvað verður um efnaleifar merktra virkra efna í vefjum og afurðum marktægunda er nauðsynlegt að rannsaka líffræðilegt aðgengi þar á meðal með rannsókn á hlutföllum efnaleifa eftir inngjöf í tilraunadýr.

### 3.8. *Eiturhrif í efnaskiptaafurðum*

Nauðsynlegt er að leggja fram upplýsingar um útreikninga á styrk efnaleifa til grundvallar fyrir mat á áhættu fyrir menn.

Gögn um grundvöll útreikninga á áætluðum fráhrvarfstíma skulu lagðar fram.

### 3.9. *Aðrar viðeigandi rannsóknir*

Leggja má fram allar niðurstöður frekari rannsókna sem gefa viðbótarupplýsingar sem nýtast til að meta prófunarefni, t.d. rannsóknir á uppsöfnuðum eiturhrifum.

## V. ÞÁTTUR

## FORM GREINARGERÐAR

1. **Samkennsl aukefnis**
    - 1.1. Tegund aukefnis í samræmi við meginvirkni þess (t.d. sýklalyf, sníklalyf, vefja histómón, rotvarnarefni o.s.frv.).
    - 1.2. Eðlisfræðilegt ástand, kornastærð.
    - 1.3. Efnislega og töluleg samsetning (virk efni, aðrir efnisþættir, óhreinindi).
    - 1.4. Sérhæfðar vinnsluaðferðir.
  2. **Tækniforskriftir fyrir virka efnið**
    - 2.1. Almenn heiti, efnaheiti samkvæmt IUPAC-flokkunarkerfinu, önnur almenn heiti og skammstafanir. Chemical Abstracts Service-númer (CAS).
    - 2.2. Formúla, hlutfalls- og byggingarformúla ásamt mólþunga. Ef virka efnið er gerjunarafurð skal tilgreina efnislega og tölulega samsetning helstu efnisþátta.
    - 2.3. Hreinleikastig. Efnisleg og töluleg samsetning óhreinindanna.
    - 2.4. Eðlisfræðilegir eiginleikar sem skipta máli eins og rafstöðueiginleikar, bræðslumark, suðumark, hiti, hiti við niðurbrot, þéttleiki, gufuþrýstingur, leysni í vatni og lífræn leysiefni, ísogslitróf o.s.frv.

*Ath.:* Ef virka efnið er blanda virkra efnisþátta, skal hverjum efnafræðilega skilgreinanlega efnisþætti lýst sérstaklega og hlutföll blöndunnar gefin.
  3. **Eðlisefnafræðilegir og tæknilegir eiginleikar aukefnisins**
    - 3.1. Stöðugleiki vegna áhrifa frá andrúmslofti (ljósi, hita, raka, súrefni o.s.frv.).
    - 3.2. Stöðugleiki við framleiðslu forblandna og fódurs, einkum við áreiti vegna hita, þrýstings og raka. Hugsanlegar niðurbrotsafurðir.
    - 3.3. Stöðugleiki við geymslu forblandna og fódurs (geymslutími).
    - 3.4. Aðrir eðlisefnafræðilegir tæknieiginleikar sem máli skipta eins og hæfni til að ná fram einsleitum blöndum í forblöndum og fódri, rykmyndunareiginleikar.
    - 3.5. Eðlisefnafræðilegar víxlverkanir (ósamrýmanleiki við fóður, önnur aukefni eða lyf o.s.frv.).
  4. **Eftirlitsaðferðir**
    - 4.1. Lýsing á þeim aðferðum sem notaðar eru við að ákvarða viðmiðin sem skráð eru í 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 og 3.4 í þessum þætti.
    - 4.2. Lýsing á efnislegum og tölulegum greiningaraðferðum til að ákvarða efnaleifar aukefna í dýraafurðum.
    - 4.3. Ef þessar aðferðir hafa verið birtar opinberlega, nægja tilvísanir til þess.
  5. **Líffræðilegir eiginleikar aukefnisins**
    - 5.1. Upplýsingar um forvarnaráhrif vegna hníslalyfja og annarra lyfjaefna (sjúkdómsástand, fjöldi eggblaðra, mat á skemmdum o.s.frv.).
    - 5.2. Vegna sýklalyfja og vaxtarhvata, upplýsingar um áhrif fódurgildis, vaxtar og gæða dýraafurða.
    - 5.3. Allar frábendingar og viðvaranir, þar með talinn líffræðilegur ósamrýmanleiki, ásamt rökstuðningi.
  6. **Nákvæmar efnislegar og tölulegar upplýsingar um efnaleifar, ef þær finnast í dýraafurðum eftir fyrirsjáanlega notkun aukefnisins**
  7. **Önnur einkenni til auðkenningar aukefnisins**
-