

TEBLİĞ

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığından:

**YEM KATKI MADDELERİNİN DEĞERLENDİRME VE ONAY İŞLEMLERİ
İÇİN BAŞVURU DOSYASININ HAZIRLANMASI VE
SUNULMASI HAKKINDA TEBLİĞ
(TEBLİĞ NO: 2016/15)**

Amaç ve kapsam

MADDE 1 – (1) Bu Tebliğin amacı; hayvan beslemede kullanılacak olan yem katkı maddelerinin değerlendirme ve onay işlemleri için başvuru dosyasının hazırlanması ve sunulması ile ilgili hususları belirlemektir.

(2) Bu Tebliğ; hayvan beslemede kullanılacak olan yem katkı maddeleri başvuru dosyasının hazırlanması, değerlendirilmesi ve onayı için gerekli bilgi ve belgeler ile sunumuna ilişkin hususları kapsar.

Dayanak

MADDE 2 – (1) Bu Tebliğ, 11/6/2010 tarihli ve 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu ve 18/7/2013 tarihli ve 28711 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmelik hükümlerine dayanılarak hazırlanmıştır.

Avrupa Birliği mevzuatına uyum

MADDE 3 – (1) Bu Tebliğ, Yem Katkı Maddelerinin Değerlendirme ve Onay İşlemleri İçin Başvuru Dosyasının Hazırlanması ve Sunulması Hakkında 25/4/2008 tarihli ve (AT) 429/2008/sayılı Avrupa Komisyon Tüzüğü dikkate alınarak Avrupa Birliği mevzuatına uyum çerçevesinde hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4 – (1) Bu Tebliğde geçen;

- a) Bakanlık: Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığını,
- b) Ev ve süs hayvanları ve gıda amaçlı olmayan diğer hayvanlar: Atlar hariç olmak üzere insanlar tarafından beslenen, yetiştirilen veya bakılan ancak insan tüketimi için kullanılmayan hayvanları,
- c) Genel Müdürlük: Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğünü,
- ç) Yaygın olmayan türler: Geviş getiren büyükbaş ve küçükbaş hayvanlar, kanatlı hayvanlar, domuz ve alabalıkgiller dışında kalan gıda amaçlı hayvanları,
- d) Yaygın türler: Yaygın olmayan türler dışındaki gıda amaçlı hayvan türlerini,
- e) Yönetmelik: 18/7/2013 tarihli ve 28711 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliği,

ifade eder.

Başvuru dosyalarının hazırlanması ve sunulması

MADDE 5 – (1) Yönetmeliğin 7 nci maddesi hükümlerine göre dosyanın hazırlanması ve sunulmasına ilişkin hususlar bu Tebliğin eklerinde belirlenmiştir. Bu hususlar başvuru formunu, başvuru sahibinin bilgilerini, genel ve özel gereklilikleri, etkinlik çalışmalarının minimum sürelerini içerir.

(2) Yem katkı maddesinin onay işlemi için başvuru sahibi tarafından hazırlanan dosya Ek-1’de yer alan başvuru formu ile birlikte Bakanlığa sunulur.

(3) Hazırlanan dosyanın, Yönetmeliğin 5 inci maddesinde belirtilen onay şartlarına uygun olması ve bu şartları sağlaması gerekir.

(4) Başvuru sahibi, Yönetmeliğin 17 nci maddesinin birinci fıkrası uyarınca dosyanın bazı bölümlerinin gizli tutulmasını talep etmesi halinde gerekçelerini de belirtmesi gerekir. Dosyada gizli tutulması istenen bölümler diğer belgelerden ayrı sunulur ve Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (g) bendinde belirtilen özete dahil edilmez.

(5) Bu Tebliğ ekinde yayımlanan başvuru dosyasının hazırlanması ve sunulmasına ilişkin hususlardan karşılanamayanlar varsa bilimsel gerekçeleri dosya ekinde sunulur. Bu gerekçeler Bakanlık tarafından Yönetmelik kapsamında değerlendirilir.

Değerlendirme

MADDE 6 – (1) Başvuru dosyasının değerlendirilmesi Yönetmeliğin 8 inci maddesi ve bu Tebliğin 5 inci maddesine göre belirlenen hususlar dikkate alınarak yapılır.

Onay

MADDE 7 – (1) Bakanlık, Yönetmeliğin 5 inci, 7 nci, 8 inci, 9 uncu, 10 uncu, 12 nci, 13 üncü ve 14 üncü maddelerine göre onay başvurusuna ilişkin kararını verir.

Yürürlük

MADDE 8 – (1) Bu Tebliğ yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 9 – (1) Bu Tebliğ hükümlerini Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanı yürütür.

BAŞVURU FORMU VE BAŞVURU SAHİBİNİN/SAHİPLERİNİN BİLGİLERİ

A - BAŞVURU FORMU

Başvuru formu iki nüsha doldurulur. Bir nüshası Genel Müdürlüğe, diğer nüshası Laboratuvar Müdürlüğüne (Referans Laboratuvarı) bir dilekçe ekinde verilir.

Başvuru sahibi,

- Sadece Referans Laboratuvarına (RL) sunulması gereken başvuru formunun ekleri kısmında belirtilen belge ve numuneleri başvuru formunun bir nüshası ile birlikte RL'ye,

- İki iş günü içinde de başvuru formunun diğer nüshası, başvuru formunun ekleri kısmında belirtilen eklerle birlikte (sadece RL'ye sunulanlar hariç) doğrudan Genel Müdürlüğe,

sunar.

RL ise yaptığı çalışmaya ilişkin değerlendirme ve sonuç raporunu Yönetmeliğin 8 inci maddesi dikkate alınarak Genel Müdürlüğe ve başvuru sahibine gönderir.

BAŞVURU FORMU

Konu: Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmelik gereği
..... yem katkı maddesinin onay başvurusu.

Başvurunun amacı: Aşağıdaki seçeneklerden uygun olanı işaretleyiniz.

- ☐ Bir yem katkı maddesinin onayı veya bir yem katkı maddesinin yeni bir kullanımına ilişkin onay işlemi (Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 5 inci maddesinin birinci fıkrası),
- ☐ Mevcut ürüne ilişkin onay işlemi (Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 10 uncu maddesinin birinci fıkrası),
- ☐ Onayın tadili (Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 12 nci maddesinin ikinci fıkrası),
- ☐ Yem katkı maddesi onayının yenilenmesi işlemi (Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 13 üncü maddesi),
- ☐ Acil onay işlemi (Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 14 üncü maddesi).

Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 5 inci maddesinin üçüncü fıkrasına göre başvuru sahibi/sahipleri ve/veya vekili/vekilleri ve Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (a) bendine göre adları ve adresleri:

1. Başvuru sahibi/sahipleri ve/veya vekili/vekilleri aşağıda belirtilen ürünün yem katkı maddesi olarak onaylanması amacıyla bu başvuruyu yapar/yaparlar:

1.1. Katkı maddesinin tanımı ve özelliği

Katkı maddesinin adı (Aktif maddenin/maddelerin veya etkenin/etkenlerin özellikleri Ek-2'nin 2.2.1.1. ve 2.2.1.2. numaralı kısımlarında tanımlandığı şekilde belirtilir.):

Ticari adı (eğer varsa ürün sahibinin adına ilişkin onay):

Katkı maddesinin kategorisi/kategorileri ve fonksiyonel grubu/grupları (liste olarak) (Zooteknik katkılar kategorisinin, diğer zooteknik katkılar fonksiyonel grubunda yer alacak katkı maddelerinin ne amaçla kullanılacağına belirtilmesi zorunludur.):

Hedef türler:

Onay sahibinin adı (Eğer varsa Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin 6 ncı maddesi birinci fıkrasının (a) veya (b) bentlerinde belirtilen kategorilere dahil olmayan yem katkı maddeleri ve GDO'dan oluşan, GDO içeren ya da GDO'dan üretilen yem katkı maddeleri için):

Bu katkı maddesi yem ya da gıda mevzuatı kapsamında önceden onaylanmışsa;

- Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin yürürlük tarihinden önceki yem katkı maddeleri mevzuatı kapsamında;

Hayvan türü:

Tescil tarih ve numarası:

Katkı maddesinin kategorisi/ fonksiyonel grubu:

- Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmelik kapsamında;

Hayvan türü:

Onay numarası:

Katkı maddesinin kategorisi/fonksiyonel grubu:

- 30/6/2013 tarihli ve 28693 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği kapsamında;

E kod numarası ve/veya adı:

Fonksiyonel sınıfı:

Kullanıldığı gıdalar:

kullanılmak için onaylanmıştır.

(Yukarıdakilerden uygun olanlar belirtilir).

Eğer ürün Genetiği Değiştirilmiş Organizmadan (GDO) oluşuyor, GDO içeriyor veya GDO'dan üretilmişse lütfen aşağıdaki bilgileri giriniz:

☐ Tanımlayıcı kimlik numarası (varsa):

☐ 18/3/2010 tarihli ve 5977 sayılı Biyogüvenlik Kanunu ve 13/8/2010 tarihli ve 27671 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik hükümleri gereği verilen her türlü onaya ilişkin bilgiler:

veya

☐ 5977 sayılı Biyogüvenlik Kanunu ve Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik hükümleri nezdinde onay bekleyen her türlü başvuruya ilişkin bilgiler:

1.2. Kullanım şartları

1.2.1. Tam yemlerde kullanımı

Hayvan türü veya kategorisi:

Maksimum yaş veya ağırlığı:

Yeme katılabilecek en az miktar (belirtilmişse): (%12 oranında nem içeren tam yemlerin kilogramında ml, mg, koloni oluşturan birimleri (CFU) veya aktivite birimleri cinsinden değerleri)

(Sıvı yemlerde en az ve en fazla miktarlar litre başına belirtilebilir.)

Yeme katılabilecek en fazla miktar (belirtilmişse): (%12 oranında nem içeren tam yemlerin kilogramında ml, mg, koloni oluşturan birimleri (CFU) veya aktivite birimleri cinsinden değerleri) (Sıvı yemlerde en az ve en fazla miktarlar litre başına belirtilebilir.)
1.2.2. Suda kullanım
Suya katılabilecek en az miktar (belirtilmişse): (Suyun litresinde ml, mg, koloni oluşturan birimleri (CFU) veya aktivite birimleri cinsinden değerleri)
Suya katılabilecek en fazla miktar (belirtilmişse): (Suyun litresinde ml, mg, koloni oluşturan birimleri (CFU) veya aktivite birimleri cinsinden değerleri)
1.2.3. Özel kullanım şartları (belirtilmişse)
Hayvan türü veya kategorisi:
Maksimum yaş:
Yeme katılabilecek en az miktar (belirtilmişse): %12 oranında nem içeren tamamlayıcı yemlerin ml/kg veya koloni oluşturan birimleri (CFU) veya aktivite birimleri veya mg cinsinden değerleri (Sıvı yemlerde en az ve en fazla miktarlar litre başına belirtilebilir.)
Yeme katılabilecek en fazla miktar (belirtilmişse): %12 oranında nem içeren tamamlayıcı yemlerin koloni oluşturan birimleri CFU/kg veya aktivite birimleri veya mg cinsinden değerleri (Sıvı yemlerde en az ve en fazla miktarlar litre başına belirtilebilir.)
Kullanım şartları veya sınırlamaları (belirtilmişse):

Özel işleme şartları veya sınırlamaları (belirtilmişse):
Maksimum kalıntı limiti (belirtilmişse):
Hayvan türü veya kategorisi:
İşaretleyici kalıntı:
Hedef dokular veya ürünler:
Dokularda veya ürünlerde maksimum kalıntı (µg/kg):
Kalıntı arınma süresi:
1.3. Referans numuneler
Bakanlıkça belirlenecek olan Referans Laboratuvarı (RL) numune kayıt numarası (varsa):
Seri numarası/parti numarası:
Üretim tarihi:
Son kullanma tarihi:
Konsantrasyon:
Ağırlık:
Fiziksel tanım:

Taşıma kabı ve özellikleri:
Saklama koşulları:
1.4. Talep edilen değişiklik (uygulanabildiği yerlerde):
(Aşağıdaki ifade sadece Genel Müdürlüğe sunulacak başvuru formunda belirtilecektir.) Tarafımızca alınan numuneler ve başvuru formunun ekler kısmında belirtilen belgeler, başvuru formunun bir nüshası ile referans laboratuvarına sunulmuştur. Laboratuvara verildiği tarih ve numarası:
Adres: Tarih: İmza: Kaşe:

Başvuru Formunun Ekleri:

(1) Bakanlığa başvuru formu ile birlikte sunulması gereken dosyada aşağıdaki ekler yer almalıdır:

- Dosyanın genel özeti,
- Dosyanın ayrıntılı özeti,
- Dosyanın gizli tutulması talep edilen bölümlerinin listesi ve dosyanın bu bölümlerinin bir nüshası,
- Başvuru sahibinin/sahiplerinin idari bilgileri,
- RL'ye gerekli ücretin ödendiğinin belgesi.

(2) Referans Laboratuvarına başvuru formu ile birlikte sunulması gereken dosyada aşağıdaki ekler yer almalıdır:

- Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (e) bendinde belirtilen ve 27/12/2011 tarihli ve 28155 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Yemlerin Resmî Kontrolü İçin Numune Alma ve Analiz Metotlarına Dair Yönetmelik hükümlerine göre alınan üç adet yem katkı maddesi numunesi,
- Malzeme güvenlik bilgi formu,
- Analiz sertifikası ve kimlik belgesi, gerekli olduğu durumda analiz metodu.

B - BAŞVURU SAHİBİNİN/SAHİPLERİNİN BİLGİLERİ

Yönetmeliğe göre yem katkı maddesi onay başvurusunda belirtilecek iletişim bilgileri:

(1) Başvuru yapan şirket veya kişinin;

(a) Adı:

(b) Adresi:

(c) Telefon numarası:

(ç) Faks numarası:

(d) e-posta adresi:

(2) İletişim kurulacak kişinin (Genel Müdürlük ve RL ile yapılan tüm yazışmalar için);

(a) Adı:

(b) Unvanı:

(c) Adresi:

(ç) Telefon numarası:

(d) Faks numarası:

(e) e-posta adresi:

BAŞVURU DOSYASININ HAZIRLANMASI VE SUNULMASI İÇİN GENEL GEREKLİLİKLER

Bu Ek, Yönetmeliğin 7 nci maddesi gereğince aşağıda belirtilen onay işlemlerine yönelik sunulacak dosyalarla birlikte, madde, mikroorganizma ve preparatlara ilişkin bilgileri, ilgili çalışmaları ve bu çalışmaların listelerinin hazırlanması için gerekli hususları belirler.

- Yeni bir yem katkı maddesinin onayı,
- Yem katkı maddesinin yeni bir şekilde kullanımının onayı,
- Yem katkı maddesinin var olan onayının tadili,
- Yem katkı maddesinin onayının yenilenmesi işlemi.

Dosyaların, yem katkı maddelerinin mevcut bilgiler ışığında değerlendirilmesini ve bunların Yönetmeliğin 5 inci maddesinde öngörülen temel onay şartlarına uygunluğunu sağlayacak nitelikte olması gerekir.

Sunulması gereken çalışmalar ve bu çalışmaların kapsamı, katkı maddesinin yapısına, kategorisine, fonksiyonel grubuna, onay türüne (belirli bir onay sahibi adına onaylı olan veya belirli bir onay sahibi adına onaylı olmayan), maddenin kendisine, hedef hayvanlara ve kullanım şartlarına bağlı olmalıdır. Başvuru sahibi başvurusunu yaparken hangi çalışmaların ve bilgilerin sunulacağını belirlemek için bu Ek ve Ek-3'ü referans olarak kullanabilir.

Başvuru sahibinin, bu Ek ile Ek-3'te ve Ek-4'te belirtilen herhangi bir bilginin dosyadan çıkarılmasına veya dosyaya dâhil edilmemesine ilişkin gerekçeleri açık bir şekilde belirtmesi gerekir.

Bu Ekteki numaralama sistemine uygun olarak sunulan tüm çalışmalara ait ayrıntılı raporlar dosyada yer alır. Dosyada verilere ait kaynakların bilimsel bir kuruluş tarafından yayımlanmış olan nüshaları ile verilere ait görüşler bulunmalıdır. Bu mevzuatın yürürlüğe girmesinden sonra başvuru sahibi tarafından sunulmuş olan bu çalışmaların daha önceden herhangi bir bilimsel kuruluş tarafından değerlendirilmiş olması halinde söz konusu değerlendirme sonucuna ilişkin bir kaynağın sunulması yeterlidir. Bir katkı maddesine ait daha önceden yapılmış ve yayımlanmış bilgiler referans alınarak onay başvurusu yapılan katkı maddesinin başvurusunda kullanılabilir.

Daha önceden yapılmış ve yayımlanmış ya da eşdeğer birimin değerlendirmesinden çıkan çalışmaları da kapsayan çalışmalar, uygun kalite standartlarına (Örnek: İyi Laboratuvar Uygulamaları veya Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu (ISO)'na) göre değerlendirilebilir.

İn vivo veya in vitro çalışmaların ülke dışında gerçekleştirilmesi halinde, başvuru sahibi çalışmaların yapıldığı tesislerin Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin İyi Laboratuvar Uygulamaları esaslarına veya ISO standartlarına uygun olduğunu belgelendirmelidir.

Fizikokimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik özelliklerin belirlenmesi işlemi, 11/12/2013 tarihli ve 28848 2 nci mükerrer sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Maddelerin ve Karışımların Fiziko-Kimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik hükümlerine veya uluslararası bilim kuruluşları tarafından kabul görmüş ve güncellenmiş metotlara uygun olarak gerçekleştirilir. Bu metotların dışında kullanılan metotların neden tercih edildiğine ilişkin gerekçelerin sunulması gerekir.

İn vitro metotlar veya laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı olağan deneme testlerinin yerini alan ya da bu deneme testlerini geliştiren veya bu deneme testlerinde daha az sayıda hayvan kullanılmasını sağlayan metotlar tercih edilmelidir. Bu metotlar da diğer metotlarla aynı nitelikte olmalı ve aynı doğrulukta sonuçlar vermelidir.

Yem katkı maddeleri için yemlerde veya sularda uygulanan analiz metotları İyi Laboratuvar Uygulamalarına veya EN ISO/IEC 17025 standardına uygun olmalıdır. Bu metotların 17/12/2011 tarihli ve 28145 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Gıda ve Yemin Resmi Kontrollerine Dair Yönetmeliğin 12 nci maddesinde belirtilen gerekliliklere uygun olması gerekir.

İlgili katkı maddesinin tanımlanması ve özelliklerinin belirlenmesi için genel özet ile ayrıntılı bilimsel özetin her dosyada bulunması gerekir.

Sunulan dosyalarda Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (d) bendinde sözü edilen etiketleme gerekliliklerinin ve (f) bendinde öngörülen piyasaya arz sonrası izleme planının bulunması gerekir.

Güvenilirlik değerlendirmesi

Güvenilirlik değerlendirmesi;

(a) Katkı maddesinin yeme veya suya önerilen en üst düzeyde ve güvenilirlik marjının belirlenmesi için önerilen en üst düzeyin katlarında ilave edildiği hedef türler,

(b) Katkı maddesini, katkı maddesi kalıntısını veya metabolitlerini alan hayvanlardan elde edilen ürünleri tüketen tüketiciler, (Bu durumda güvenilirlik, Kabul Edilebilir Günlük Tüketim (ADI) veya Tolere Edilebilir Üst Tüketim Düzeyi (UL) temel alınarak maksimum kalıntı limitleri (MRL=Maximum Residue Limits) ve kalıntı arınma süreleri belirlenerek sağlanır.),

(c) Katkı maddesini işlerken, premikslere, tam yeme veya suya karıştırırken ya da söz konusu katkı maddesini içinde bulunduran yemi veya suyu kullanırken solunum, mukoza, göz veya cilde temas yoluyla katkı maddesine maruz kalma ihtimali bulunan kişiler,

(ç) Antimikrobiyal direnç genlerinin seçilmesi ve yayılmasının söz konusu olduğu hayvan ve insanlar,

(d) Katkı maddesinden veya katkı maddesinden elde edilen ürünlerden (doğrudan ve/veya hayvanların vücutlarından atılımıyla) ortaya çıkan maddelerin etkilediği çevre,

dikkate alınarak yem katkı maddesinin kullanımının güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar esas alınır.

Katkı maddesinin birden fazla bileşenden oluşması halinde tüketici güvenliği için bileşenlerin her biri ayrı ayrı değerlendirilir ve bileşenler arasında herhangi bir etkileşimin olmadığına gösterilebileceği durumlarda toplam etki dikkate alınır. Alternatif olarak karışımın tamamı değerlendirilir.

Etkinlik değerlendirmesi

Etkinlik değerlendirmesi Yönetmeliğin 6 ncı maddesinin birinci fıkrası ve Ek-1’i gereğince katkı maddesinin belirtilen kullanım amacı kapsamında etkinliğini göstermek için yapılacak çalışmaları esas alır.

1. BİRİNCİ KISIM: DOSYANIN ÖZETİ

1.1. Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (g) bendi gereğince dosyanın genel özeti

Başvuru sahibi ilgili katkı maddesinin ana özelliklerini içeren bir özet sunar. Özette herhangi bir gizli bilgiye yer verilmez ve aşağıda belirtilen şekilde hazırlanır.

1.1.1. İçindekiler

(a) Başvuru sahibinin/sahiplerinin adı ve adresi,

(b) Katkı maddesinin tanımı,

(c) Üretim metodu ve analiz metodu,

(ç) Katkı maddesinin güvenilirliğine ve etkinliğine ilişkin çalışmalar,

- (d) Önerilen kullanım koşulları,
- (e) Piyasaya arz sonrası izleme planı.

1.1.2. Tanım

- (a) Başvuru sahibinin/sahiplerinin adı ve adresi,

Başvuru sahibinin adı ve adresine ilişkin bilgilerin yem katkı maddesinin onay türünden bağımsız olarak (belirli bir onay sahibi adına onaylı olan veya belirli bir onay sahibi adına onaylı olmayan) tüm başvurularda bildirilmesi zorunludur. Dosyanın birden fazla başvuru sahibinden oluşan bir grup tarafından sunulması halinde başvuru sahiplerinin her birinin adı belirtilir.

- (b) Katkı maddesinin tanımı,

Katkı maddesinin tanımında yem katkı maddesi onay türüne bağlı olarak bu Ek veya Ek-3'te talep edilen bilgilerin bir özeti yer alır. Özellikle katkı maddesinin adı, kategoriye ve fonksiyonel gruba göre önerilen sınıflandırma, hedef tür/hayvan kategorileri ve kullanım miktarları belirtilir.

- (c) Üretim metodu ve analiz metodu,
Üretim ve iş akışı tanımlanır.

Bu Ek ve Ek-3'te belirtildiği üzere premiks ve yem maddelerinde kullanılan katkı maddelerinin resmi kontrol analizlerinde kullanılacak metotlara ilişkin genel prosedürler tanımlanır. Uygun olduğu hallerde bu Ek ve Ek-3'te verilen bilgilere dayanılarak katkı maddelerinin veya bunların hayvansal gıdalardaki metabolitlerinin resmi kontrollerinde kullanılacak analiz metot/metotlarına ilişkin prosedürde sunulur.

- (ç) Katkı maddesinin güvenilirliğine ve etkinliğine ilişkin çalışmalar,

Yapılan farklı çalışmalar dikkate alınarak katkı maddesinin güvenilirliğine ve etkinliğine ilişkin sonuç belirtilir. Başvuru sahibinin/sahiplerinin beyan ettiği sonuçların desteklenmesi için bu konudaki çalışmalara ait sonuçlar tablo halinde sunulabilir. Özette sadece Ek-3'te talep edilen çalışmalar yer alır.

- (d) Önerilen kullanım koşulları

Başvuru sahibi/sahipleri önerilen kullanım koşullarını beyan etmelidir. Başvuru sahibi özellikle su veya yemde kullanım miktarıyla birlikte tamamlayıcı yemlerde ayrıntılı kullanım koşullarını belirtir. Yeme veya suya normal kullanım metodunun dışındaki metotlarla katıldığında ya da uygulandığında bilgi verilmesi gerekir. Her türlü özel kullanım koşulları (uyumsuzluklar gibi), özel etiketleme gereklilikleri ve katkı maddesinin kullanılacağı hayvan türleri belirtilir.

- (e) Piyasaya arz sonrası izleme planı,

Bu bölüm sadece, Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre Yönetmeliğin 6 ncı maddesinin birinci fıkrasının (a) veya (b) bendinde belirtilen kategorilerde olmayan katkı maddeleri ile GDO içeren, GDO'dan oluşan veya GDO'dan üretilen katkı maddelerinin piyasaya arzından sonra izlenebilirliklerinin sağlanması için başvuru sahibince sunulacak izlenebilirlik planını kapsar.

1.2. Dosyanın bilimsel özeti (ayrıntılı özeti)

Bu Ek ve Ek-3'e göre başvurunun desteklenmesi için sunulan belgelerdeki bölümlerin her birine ait ayrıntılı bilgileri içeren bilimsel bir özet sunulur. Başvuru sahibinin/sahiplerinin başvuru yapılan ürüne ait bildirdiği sonuçlar bu özetde yer alır. Özet hazırlanırken bu Ek'te yer alan sıra takip edilerek dosyanın ilgili sayfalarına atıf yapılan tüm bölümlere işaret edilir.

1.3. Belge ve diğer bilgilerin listesi

Başvuru sahibi başvurunun desteklenmesi için sunulan belge sayısını ve cilt başlıklarını belirtmek zorundadır. Başvuruya bu cilt ve sayfaların belirtildiği içindekiler bölümü eklenir.

1.4. Dosyanın gerektiğinde gizli tutulması talep edilen ilgili bölümlerinin listesi
Listede dosyanın ilgili cilt ve sayfalarına atıf yapılır.

2. İKİNCİ KISIM: KATKI MADDESİNİN TANIMI, ÖZELLİKLERİ VE KULLANIM KOŞULLARI İLE ANALİZ METOTLARI

Katkı maddesinin eksiksiz bir şekilde tanımlanması ve özelliklerinin belirtilmesi gerekir.

2.1. Katkı maddesinin tanımı

2.1.1. Katkı maddesinin adı

Belirli bir onay sahibi adına onaylı olan katkı maddeleri için varsa ticari ad önerisi de yapılabilir.

2.1.2. Katkı maddesinin sınıflandırılması

Yönetmeliğin 6 ncı maddesine ve Ek-1'ine göre katkı maddesinin ana fonksiyon gruplarından bir veya birkaç kategori ve fonksiyonel gruba yönelik sınıflandırması yapılır.

Aynı aktif madde veya etkenlerin bilinen kullanımlarına ilişkin her türlü verinin (gıda, insan veya veteriner hekimliği, tarım ve sanayide kullanımı gibi) sunulması zorunludur. Aktif maddeler yem katkı maddesi, gıda katkı maddesi, veteriner ilacı veya başka bir amaçla onaylanmışsa bunun belirtilmesi gerekir.

2.1.3. Kalitatif ve kantitatif bileşim (aktif madde/etken, diğer bileşenler, bulaşıklık, partiden partiye değişim)

Son üründe aktif madde/maddeler ve etken/etkenler ile katkı maddesinin diğer tüm bileşenleri ağırlık oranları belirtilerek listelenir. Aktif madde/maddelerin ve etken/etkenlerin kalitatif ve kantitatif olarak partiden partiye değişimleri belirlenir.

Mikroorganizmalar için; gram başına koloni oluşturan birim (CFU) şeklinde belirtilen canlı hücre veya sporların sayısı belirlenir.

Enzimler için; beyan edilen (ana) aktivitelerin her biri tanımlanır. Son üründe meydana gelen her bir aktivitenin birim sayısı ve ilgili yan etkiler belirtilir. Aktivite birimleri dakika başına substrattan serbest kalan ürünler için tercihen µmol cinsinden pH değeri ve sıcaklık belirtilerek tanımlanır.

Katkı maddesinin aktif bileşenleri aktif madde veya etkenlerin karışımı ise her bir aktif madde/etken ayrı ayrı tanımlanır ve karışımdaki oranları kalitatif ve kantitatif olarak belirtilir.

Bileşenlerin ve/veya bileşenlerin bir kısmının bir kimyasal formül ile tanımlanamadığı diğer karışımlar ise, karışımın aktivitesine katkı yapan bileşenler ve/veya ana bileşenlere göre kalitatif ve kantitatif olarak belirtilir.

Başvuru sahibi Yönetmeliğin 8 inci maddesinin ikinci fıkrasına göre her türlü ek bilgi talebinin saklı kalması şartıyla, zooteknik katkı maddeleri, koksidiyostat ve histomonostat kategorilerinde yer almayan katkı maddeleri ile Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik kapsamına girmeyen katkı maddelerinin etkenleri veya aktif maddeleri dışında güvenlik tehlikesi taşımayan diğer bileşenlere ilişkin bilgileri sunmayabilir.

Dosyada rapor edilen tüm çalışmalar onay başvurusu yapılan katkı maddesine ait olmalı ve bu katkı maddesinden hazırlanabilecek diğer preparatlara ilişkin bilgileri de içermelidir. Katkı maddesinin tanımlanmasına yönelik olarak başvuru sahibi tarafından yapılan çalışmalar varsa, bu çalışmalarla ilgili dokümanlarda başvuru dosyasına eklenebilir. Üçüncü kişilerin dokümanlarında yer alan mevcut tanımlamalara da yer verilebilir. Bu durumda tanımlamanın kullanılabileceğine yönelik olarak başvuru sahibi tarafından üçüncü kişilerin izni sağlanır.

2.1.4. Saflık

Başvuru sahibi tarafından katkı maddesinin aktivitesine katkısı bulunmayan, kimyasal ve mikrobiyal bulaşıklık ile kasıtlı olarak ilave edilmemiş toksik veya istenmeyen maddeler tanımlanır ve miktarları belirtilir. Ayrıca fermantasyon ürünleri için, katkı maddesinde üreyen organizmaların olmadığı doğrulanmalıdır. Bulaşanlar ve bulaşıklıklara ilişkin olarak üretim partilerinin rutin taramasında kullanılan prosedür tanımlanır.

Sunulan bütün veriler, katkı maddesinin özelliklerini desteklemelidir.

Üretim sürecine ilişkin gereklilikler aşağıda listelenmiştir.

2.1.4.1. Belirli bir onay sahibi adına onaylanan katkı maddeleri

Belirli bir onay sahibi adına onaylanan katkı maddelerinin, diğer kullanım amaçlarına yönelik mevcut standartlara dayalı olarak üreticinin uyguladığı işleme ait bilgiler yer almalıdır. FAO/WHO Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA) şartnameleri veya ulusal gıda katkı madde onaylarına ait şartnameler kullanılabilir.

2.1.4.2. Belirli bir onay sahibi adına onaylanmayan katkı maddeleri

Belirli bir onay sahibi adına onaylanmayan katkı maddelerinin diğer kullanım amaçlarına yönelik, mevcut standartlar veya ulusal olarak onay verilen gıda katkı maddelerine ait veya JECFA tarafından belirtilen teknik özellikleri taşıyan standartlar kullanılabilir. Sözü edilen standartların mevcut olmadığı durumda veya üretim işlemine bağlı olarak en azından aşağıda belirtilen maddelere ilişkin bilgiler tanımlanır ve bu maddelerin konsantrasyonları belirtilir.

- Mikroorganizmalar için; mikrobiyolojik kontaminasyon, mikotoksinler, ağır metaller belirtilir.

- Fermantasyon ürünleri için; (mikroorganizmaları aktif etken olarak içermeyen) mikroorganizma ürünleri için aranan gereklilikler fermantasyon ürünleri için de aranır. Kullanılan besi yerinin nihai ürüne ne ölçüde dâhil edildiği de belirtilir.

- Bitkilerden elde edilen maddeler için; mikrobiyolojik ve botanik bulaşma (özellikle hint yağı bitkisi, yabancı ot tohumları ve çavdarmahmuzu), mikotoksinler, pestisit bulaşması, çözücülerin maksimum değerleri ve varsa asıl bitkide oluşacağı bilinen ve toksikolojik açıdan tehlike teşkil eden maddeler belirtilir.

- Hayvanlardan elde edilen maddeler için; mikrobiyolojik bulaşma, ağır metaller ve varsa çözücülerin maksimum değerleri belirtilir.

- Mineral maddeler için; güncel mevzuata bağlı olarak ağır metaller, dioksinler ve poliklorobifeniller (PCB'ler) belirtilir.

- Kimyasal sentez ve işlemlerle elde edilen ürünler için; sentetik işlemlerde kullanılan tüm kimyasallarla birlikte son ürüne geçen her türlü ara ürün ve konsantrasyonları belirtilir.

Analizi yapılacak mikotoksinlerin seçimi uygun olduğu hallerde farklı matrislere göre yapılır.

2.1.5. Ürünün farklı formlarının fiziksel durumu

Katı preparatlar için; partikül büyüklüğü dağılımı, partikül şekli, yoğunluk, hacimsel yoğunluk, tozlanma potansiyeli ve fiziksel özellikleri etkileyen işlemlerin kullanılmasına dair veriler belirtilir.

Sıvı preparatlar için; viskozite ve yüzey gerilimine ilişkin veriler belirtilir. Katkı maddesinin suda kullanılacağı hallerde çözünürlük veya suda dağılımın düzeyi belirtilir.

2.2. Aktif madde/maddelerin veya etken/etkenlerin özelliklerinin belirlenmesi

2.2.1. Tanım

Aktif maddenin veya etkenin kalitatif tanımı yapılır. Bu tanımda söz konusu maddenin ve etkenin ilgili diğer özelliklerine ek olarak saflığı ve menşei de yer alır.

2.2.1.1. Kimyasal maddeler

Kimyasal olarak iyi tanımlanmış maddeler, jenerik ad ile, IUPAC (Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği) tarafından verilen terminolojisinde yer alan kimyasal adlar ile, diğer uluslararası jenerik adlara ve kısaltmalara ve/veya Kimyasal Kuramlar Servis Numaralarına (CAS) göre belirtilir. Yapısal ve moleküler formül ile moleküler ağırlık da belirtilmek zorundadır.

Aromatik bileşik olarak kullanılan ve kimyasal olarak tanımlanmış bileşiklerde ilgili kimyasal grupla ilişkilendirilmiş FLAVIS numarası belirtilir. Bitki ekstraktları için fitokimyasal belirleyicilerin belirtilmesi gerekir.

Bileşenlerin tek bir kimyasal formül ile tanımlanmasının mümkün olmadığı ve/veya bileşenlerin tamamının tanımlanamadığı karışımların özellikleri, bu karışımların aktivitesini etkileyen bileşen/bileşenlere ve/veya ana bileşen/bileşenlere göre belirlenir. Stabilitenin değerlendirilmesine olanak tanınması ve izlenebilirlik biçiminin sağlanması için belirleyici maddelerin karışımı tanımlanır.

Enzim ve enzim preparatları konusunda ise beyan edilen aktivitelerin her biri için Enzim Terminolojisinin son sürümünde Uluslararası Biyokimya Birliği (IUB) tarafından önerilen sayı ve sistematik ad belirtilir. Henüz dahil edilmemiş aktiviteler konusunda ise IUB'nin terminoloji kurallarına uygun sistematik bir ad kullanılır. Yerel adlar, belirsiz olmamak, dosya genelinde tutarlı şekilde kullanılmak ve ilk belirtildikleri yerde sistematik ad ve IUB numarası ile açık şekilde bağlantılı olmak şartıyla kabul edilir. Enzim preparatlarında karışımda yer alan her bir enzimin aktivitesini oluşturan biyolojik kaynağın belirtilmesi gerekir.

Fermantasyon sonucu üretilen kimyasal maddelerin mikrobiyal kaynağı da belirtilir.

2.2.1.2. Mikroorganizmalar

Ürün veya üretim suşu olarak kullanılsın ya da kullanılsın tüm mikroorganizmaların kaynağı belirtilir.

Ürün veya üretim suşu olarak kullanılan mikroorganizmalarda yapılmış olan her türlü modifikasyon belirtilir. Mikroorganizmaların her birinin adı ve taksonomik sınıflandırması, Uluslararası Terminoloji Kodlarında (ICN) en son yayımlanan bilgilere göre belirtilir. Mikrobiyal suşlar katkı maddesinin onaylı olduğu süre boyunca uygun şartlarda muhafaza edilir. İlgili suşun tutulduğu koleksiyondan alınan muhafaza belgesinin temin edilmesi gerekir. Ayrıca, ilgili suşun ayırıcı kimliği için gerekli tüm morfolojik, fizyolojik ve moleküler özellikleri ile genetik stabilitesini doğrulayacak araçlar belirtilir. GDO'lar içinse genetik modifikasyonlar belirtilir. Genetiği değiştirilmiş organizmalara yönelik ayırt edici kimlik sisteminin geliştirilmesi ve tahsisi hakkında 5977 sayılı Biyogüvenlik Kanunu ve Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelikte belirtilen her bir GDO'nun ayırt edici kimliği dahil edilir.

2.2.2. İlgili özellikler

2.2.2.1. Kimyasal maddeler

Fiziksel ve kimyasal özellikler tanımlanır. Ayırışma sabiti, pKa, elektrostatik özellikler, erime noktası, kaynama noktası, yoğunluk, buhar basıncı, suda ve organik çözücülerde çözünürlük, K_{ow} ve K_d/K_{oc} , kütle spektrometresi ve absorpsiyon spektrumları, Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) verileri, olası izomerler ve uygun diğer fiziksel özellikler de belirlenmişse bunlar da belirtilir.

Fermantasyon ile elde edilen madde, insanlarda veya hayvanlarda antibiyotik kullanımı ile ilgili antimikrobiyal aktivite göstermemelidir.

2.2.2.2. Mikroorganizmalar

- Toksinler ve virülans faktörleri

Toksinlerin veya virülans faktörlerinin yok olduğu veya tehlike arz etmediği gösterilmelidir. Toksinleri veya diğer virülans faktörleri üretebildiği bilinen taksonomik bir

gruba ait bakteri suşları, moleküler ve gerektiğinde hücresel seviyede herhangi bir tehlikenin olup olmadığını belirlemek amacıyla ilgili testlere tabi tutulur.

Güvenli kullanım geçmişi bulunmayan ve biyolojisi yeterince anlaşılmamış olan mikroorganizma suşları konusunda ise kapsamlı toksikolojik çalışmaların yapılması gerekir.

- Antibiyotik üretimi ve antibiyotik direnci

Üretim suşu veya katkı maddesi olarak kullanılan mikroorganizmalar antibiyotik aktivitesi göstermemeli veya insanlarda ve hayvanlarda kullanılan antibiyotiklere benzer antibiyotik maddeler üretebilecek nitelikte olmamalıdır.

Katkı maddeleri olarak kullanılacak mikroorganizma suşları hayvanların bağırsak florasında ve çevrede bulunan antibiyotik direnç genlerinin bulunmasına neden olmamalıdır.

Sonuç olarak tüm bakteri suşlarının insanlarda ve veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotiklere dirençli olup olmadıklarını belirlemek için teste tabi tutulmaları gerekir. Direnç tespit edildiği durumlarda söz konusu direncin genetik temeli ve bağırsakta yaşayan diğer organizmalara geçme olasılığı belirlenir.

Antimikrobiyale/antimikrobiyallere karşı kazanılmış direnç gösteren mikroorganizma suşları, söz konusu direncin kromozomal mutasyon/mutasyonların bir sonucu olduğu ve aktarılabilir olmadığı kanıtlanmadıkça yem katkı maddesi olarak kullanılamaz.

2.3. Özel işlem prosedürlerini de kapsayan üretim süreci

Aktif maddenin/maddelerin ve etken/etkenlerin veya katkı maddesinin saflığını etkileyebilecek işlemin önemli noktalarını belirlemek için üretim işleminin tanımı yapılmalıdır. Üretim işleminde kullanılan kimyasallara ait güvenlik bilgi formu bulunmalıdır.

2.3.1. Aktif madde/maddeler veya etken/etkenler

Katkı maddesinde bulunan aktif maddenin/maddelerin ve etken/etkenlerin hazırlanmasında kullanılan üretim işlemine (kimyasal sentez, fermantasyon, yetiştirme, damıtma veya organik malzeme ekstraksiyonu gibi) ait açıklama sunulmalıdır. Mümkünse bu açıklama akış şeması halinde de sunulabilir. Fermantasyon/kültür ortamının bileşimi belirtilir. Saflaştırma metodları ayrıntılarıyla açıklanır.

Katkı maddesi kaynağı olarak kullanılan ve belirli şartlar altında üretilen Genetiği Değiştirilmiş Mikroorganizmalar 5977 sayılı Biyogüvenlik Kanunu ve Genetik Yapısı Değiştirilmiş Organizmalar ve Ürünlerine Dair Yönetmelik hükümleri kapsamındadır. Fermantasyon işlemlerine ilişkin açıklamaya fermantasyon ürünlerinin kültür ortamı, fermantasyon koşulu ve sonraki işlemlerine dair açıklamalar dahil edilir.

2.3.2. Katkı maddesi

Katkı maddesinin üretim işlemi detaylı olarak tanımlanmalıdır.

Aktif veya etken maddenin ve diğer bileşenlerin ilave edildiği noktalar da dahil olmak üzere katkı maddesinin hazırlanmasındaki önemli aşamalar ve katkı maddesinin hazırlanmasını etkileyen sonraki işlem aşamaları sunulmalıdır. Mümkünse akış şemasında belirtilmelidir.

2.4. Katkı maddesinin fizikokimyasal ve teknolojik özellikleri

2.4.1. Stabilite

Stabilite veya aktivite/canlılık genellikle aktif maddenin/maddelerin ve etken/etkenlerin analitik takibiyle ölçülür. Enzimlerde stabilite, katalitik aktivitenin kaybı üzerinden, mikroorganizmalarda canlılığın kaybı üzerinden ve aromatik bileşiklerde tat kaybı üzerinden tanımlanır. Diğer kimyasal karışım/ekstraktlarda stabilite uygun bir veya birden fazla belirleyici maddenin konsantrasyonunun izlenmesi ile değerlendirilebilir.

Katkı maddesinin stabilitesi

Katkı maddesinin her bir formülasyonunun stabilitesi maruz kalınan farklı çevre koşullarına (ışık, sıcaklık, pH, nem, oksijen ve ambalaj malzemesi) göre değerlendirilir.

Piyasaya arz edilen katkı maddesinin öngörülen raf ömrü, en az iki durumdaki (örneğin; 25°C, %60 bağıl hava nemi ve 40°C, %75 bağıl hava nemi ve benzeri gibi) kullanım koşullarını kapsayan modeller temel alınarak belirlenir.

Premikslerde ve yem maddelerinde kullanılan katkı maddesinin stabilitesi

Aromatik bileşikler hariç tutulmak kaydıyla premikslerde ve yem maddelerinde kullanılan katkı maddeleri için, katkı maddesinin her bir formülasyonunun stabilitesi, söz konusu premiks ve yem maddelerinin yaygın üretim ve saklama koşulları dikkate alınarak incelenir. Premikslerde yapılan stabilite çalışmaları en az altı aylık bir süre gerektirir. Stabilite tercihen iz element içeren premikslerle test edilir. Aksi halde katkı maddesinin üzerinde 'iz elementler ile karıştırılmaz' ifadesinin bulunması gerekir.

Yem maddelerinde yapılan stabilite çalışmaları en az üç ay sürer. Genellikle stabilite kontrolü kullanılacak ana hayvan türlerine yönelik olarak ezme ve pelet yemde (peletleme veya diğer işlemlerin etkisi dâhil) yapılır.

Suda kullanılması amaçlanan katkı maddelerinde, katkı maddesinin her bir formülasyonunun stabilitesi, suda ve gerçek uygulama ortamının benzer niteliğinde olan şartlar altında incelenmelidir.

Stabilite kaybının olduğu veya olabileceği durumlarda parçalanması veya bozulması muhtemel ürünlerin özellikleri belirtilir.

Veri, depolama süresinin başında ve sonunda en az birer gözleme dayanılarak yapılan analizlerden elde edilir.

Gerektiğinde, çalışmalar denemelerde kullanılan yem maddelerinin veya premikslerin ayrıntılı kantitatif ve kalitatif bileşimini de içerir.

2.4.2. Homojenite

Yem katkı maddesinin (aromatik bileşikler dışında) homojen dağılma kapasitesi premikslerde, yem maddelerinde veya suda ortaya konmalıdır.

2.4.3. Diğer özellikler

Tozlanma potansiyeli, elektrostatik özellikler veya sıvılarda dağılılabilirlik gibi diğer özellikler belirtilmelidir.

2.4.4. Fizikokimyasal uygunsuzluklar veya etkileşimler

Katkı maddelerinin yemler, taşıyıcılar, onaylı diğer katkı maddeleri veya tıbbi ürünlerle birlikte kullanımında meydana gelmesi beklenen fizikokimyasal uygunsuzlukları veya etkileşimleri gösterilmelidir.

2.5. Katkı maddesi kullanım koşulları

2.5.1. Hayvan beslemede önerilen kullanım şekli

Hayvan türleri veya kategorileri, hayvanların yaş grupları veya üretim aşamaları Ek-4'te listelenen kategorilere uygun olarak belirtilir. Olası sakıncalar belirtilir. Yemde veya suda önerilen kullanım şekli tanımlanır.

Katkı maddesinin premikslere, yem maddelerine veya içme sularına katılması için önerilen uygulama metodu ve katılacak miktar ayrıntılı olarak sunulur. Ayrıca, uygun olduğu hallerde tam yemde önerilen kullanım miktarı ve önerilen uygulama süresi ile önerilen kalıntı arınma süresinin de belirtilmesi zorunludur. Katkı maddesinin tamamlayıcı yem maddelerinde özel kullanımının söz konusu olduğu hallerde ilgili gerekçelendirme yapılır.

2.5.2. Kullanıcı/çalışan güvenliğine ilişkin bilgiler

2.5.2.1. Kimyasal maddeler

13/12/2014 tarihli ve 29204 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Zararlı Maddeler ve Karışımlara İlişkin Güvenlik Bilgi Formları Hakkında Yönetmelik gerekliliklerine uygun olarak hazırlanan madde ve karışımlara ilişkin güvenlik bilgi formunun bulunması gerekir. Gerektiğinde üretim, işleme, kullanım ve imha sırasında mesleki risklerin önlenmesine yönelik tedbirler ile koruma araçları önerilir.

2.5.2.2. Mikroorganizmalar

İşyerinde biyolojik etkenlere maruz kalmayla ilgili risklerden çalışanların korunması hakkında 15/6/2013 tarihli ve 28678 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik hükümleri dikkate alınır.

2.5.2.3. Etiketleme gereklilikleri

Yönetmeliğin 15 inci maddesinde belirtilen etiketleme ve ambalajlama gereklilikleri saklı kalmak şartıyla her türlü özel etiketleme gerekliliği ve uygun olduğu hallerde özel kullanım ve işleme koşulları (bilinen uygunsuzluklar ve sakıncalar dahil) ile doğru kullanma talimatları belirtilir.

2.6. Analiz metotları ve referans numuneler

Analiz metotları ISO tarafından tavsiye edilen standartta sunulur (Örneğin: ISO 78-2).

Yönetmelik gereği bu kısımda yer alan analiz metotları RL tarafından değerlendirilir. RL söz konusu metotların başvuruya konu olan katkı maddesinin resmi kontrollerinde kullanılmasının uygun olup olmadığını gösteren bir değerlendirme raporunu Bakanlığa gönderir. RL değerlendirmesinde 2.6.1 ve 2.6.2 numaralı kısımlarda belirtilen metotlara başvurur.

4/5/2012 tarihli ve 28282 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Türk Gıda Kodeksi Hayvansal Gıdalarda Bulunabilecek Farmakolojik Aktif Maddelerin Sınıflandırılması ve Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği ile başvuruya konu maddeye yönelik bir MRL hâlihazırda oluşturulmuş ise 2.6.2 numaralı kısım RL tarafından yapılacak değerlendirmeye tabi değildir.

2.6.3.’te yer alan katkı maddesinin tanımlanması ve özellikleriyle ilgili analiz metotları hakkındaki hususlar, RL veya Genel Müdürlük tarafından gerekli görülmesi halinde değerlendirme aşamasına dahil edilebilir.

Başvuru sahibi, teknik dosyanın değerlendirilmesinden önce referans numunelerini ilgili RL’ye gönderir ve numuneleri son tüketim tarihinden önce yeniler.

2.6.1. Aktif maddelerin analiz metotları

Katkı maddesinde, premikslerde, yemlerde ve uygun olduğu hallerde suda aktif madde/maddelerin ve etken/etkenlerin önerilen en fazla ve en az kullanım düzeylerinin uygunluğunun belirlenmesinde yararlanılacak kalitatif analiz metodları ve uygulanabilir olduğu hallerde kantitatif analiz metotları ayrıntılı bir şekilde sunulur.

2.6.1.1. Bu metotlar Gıda ve Yemin Resmi Kontrollerine Dair Yönetmeliğin 12 nci maddesinde belirtilen resmi kontrol amacıyla kullanılan analiz metotlarında aranan gereklilikleri taşımalıdır. Bu metotlar özellikle aşağıda belirtilen gerekliliklerden en az birini taşımalıdır.

- İlgili ulusal mevzuata (analiz metotları gibi) uygunluk,
- Avrupa Standardizasyon Komitesi (CEN) gibi kuruluşlarca kabul edilen uluslararası kurallar ve protokollere uygunluk,
- Kullanım amacına uygunluk, bilimsel protokollere göre geliştirilmiş ve ortak denemelere dayanan uluslararası düzeyde kabul görmüş bir protokole (ISO 5725 veya IUPAC gibi) uygun olarak ring testinde geçerlilik,
- 2.6.1.2 göz önünde bulundurularak, uluslararası uyumlaştırılmış kılavuzlara göre kurum içi analiz metodunun doğrulamasını gerçekleştirmiş olmak.

2.6.1.2. Analiz metotlarıyla ilgili olarak 29/12/2011 tarihli ve 28157 3 üncü mükerrer sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan Gıda Kontrol Laboratuvarlarının Kuruluş, Görev, Yetki ve Sorumlulukları ile Çalışma Usul ve Esaslarının Belirlenmesine Dair Yönetmelik kapsamında detaylı bilgilere yer verilir.

2.6.1.3. Kurum içi doğrulanmış metotların uygulanabilirliği ilgili metodun akredite ve bağımsız ikinci bir laboratuvar tarafından test edilmesi ile onaylanır. Bu tür testlere ait

sonuçlar ilgili metodun uygulanabilirliğini gösteren her türlü bilgi ile birlikte resmi kontrol laboratuvarına sunulur.

İkinci laboratuvarın RL'ye yardımcı bir laboratuvar olması halinde, başvuru sahibinin sunduğu belgelerin değerlendirilmesinde, ilgili başvurunun RL'ye yapılmasından sonra söz konusu laboratuvar tarafından değerlendirme yapılır. Başvuru sahibi beyanı ilgili adı geçen laboratuvarın yaptığı çalışmaların değerlendirilme sürecine katılmaz.

2.6.1.4. RL Genel Müdürlüğe göndereceği değerlendirme raporunda Gıda Kontrol Laboratuvarlarının Kuruluş, Görev, Yetki ve Sorumlulukları ile alışma Usul ve Esaslarının Belirlenmesine Dair Yönetmeliğin 21 inci maddesinde belirtilen analiz metotlarının özelliklerinden uygun olanını seçebilir.

2.6.1.5. Spesifik madde gruplarına (enzimler gibi) yönelik analiz metotlarına ilişkin performans kriterleri RL tarafından hazırlanan kılavuzla oluşturulabilir.

2.6.2. Yem katkı maddesinin gıdalardaki metabolitlerinin veya kalıntılarının belirlenmesinde kullanılan analiz metotları

Hedef dokularda ve hayvansal ürünlerde belirleyici madde kalıntıları ve/veya katkı maddesi metabolitlerinin belirlenmesinde kullanılan kalitatif ve kantitatif analitik metot/metotlara ait ayrıntılı özelliklerin tanımlamasının yapılması gerekir.

2.6.2.1. Bu metotların Gıda Kontrol Laboratuvarlarının Kuruluş, Görev, Yetki ve Sorumlulukları İle alışma Usul ve Esaslarının Belirlenmesine Dair Yönetmeliğin 21 inci maddesinde ve Gıda ve Yemin Resmi Kontrollerine Dair Yönetmeliğin 12 nci maddesinde belirtilen resmi kontrollerde kullanılan analiz metotlarında aranan gereklilikleri taşıması gerekir. Bu metotlar özellikle 2.6.1.1 numaralı kısımda sözü edilen gerekliliklerden en az birini taşımalıdır.

2.6.2.2. Metot/metotların ayrıntılı özellik tanımında Gıda ve Yemin Resmi Kontrollerine Dair Yönetmeliğin 12 nci maddesinde belirtilen hususlar göz önüne alınır. Gerekli olduğu hallerde 17/12/2011 tarihli ve 28145 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Canlı Hayvanlar ve Hayvansal rnlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi İçin Alınacak nlemlere Dair Yönetmeliğe göre canlı hayvan ve hayvansal ürünlerde belirli maddelerin ve bu maddelere ait kalıntıların belirlenmesinde kullanılacak analiz metotlarını belirleyen hususlar göz önünde bulundurulur.

Her metoda ilişkin ölçüm limiti (LOQ) ilgili maksimum kalıntı limitinin (MRL= Maximum Residue Limits) yarısını geçmemeli ve maksimum kalıntı limitinin en az bir buçuk ile iki katı aralığında olacak şekilde doğrulanmalıdır.

2.6.2.3. Başvuru sahibi tarafından sunulan metot gerekli görüldüğünde ikinci bir resmi laboratuvar tarafından değerlendirilir.

2.6.2.4. RL'nin Genel Müdürlüğe göndereceği değerlendirme raporunda 2.6.2.2 numaralı kısımda belirtilen hususlardan uygun olanları seçebilir.

2.6.2.5. Spesifik madde gruplarına (enzimler gibi) yönelik analiz metotlarına ilişkin performans kriterleri için RL tarafından kılavuz oluşturulabilir.

2.6.3. Katkı maddesinin tanımlanması ve özellikleriyle ilgili analiz metotları hakkındaki hususlar;

2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 ve 2.4.4 numaralı kısımlarda listelenen özelliklerin belirlenmesinde kullanılan metotlara ait bir tanım başvuru sahibi tarafından sunulur.

Bakanlık tarafından uygun görülürse başvurunun değerlendirilmesinde Yönetmeliğin Ek-2'sine göre bu kısımda belirtilen yöntemler de göz önüne alınabilir.

Bu kısımda yer alan yöntemlerin, uluslararası düzeyde tanınmış olması tavsiye edilir. Uluslararası düzeyde tanınmış olmayan metotların tanımının eksiksiz biçimde yapılması zorunludur. Böyle durumlarda ilgili çalışmalar akredite ve bağımsız laboratuvarlar tarafından yapılır ve uygun kalite standartlarına (9/3/2010 tarihli ve 27516 sayılı Resmî Gazete'de

yayımlanan İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelik gereği İLU veya ISO standartları gibi) göre belgelendirilir.

Katkı maddesinin tanımlanmasında ve özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin, başta yasal gereklilikler (safsızlıklar, istenmeyen maddeler gibi) olmak üzere Gıda ve Yemin Resmi Kontrollerine Dair Yönetmeliğin 12 nci maddesinde belirtilen resmi kontrollerde kullanılan analiz metotlarında aranan gerekliliklerin aynısını taşıması gerekir.

3. ÜÇÜNCÜ KISIM: KATKI MADDESİNİN GÜVENİLİRLİĞİNE İLİŞKİN ÇALIŞMALAR

Bu kısımda ve eklerde bahsedilen çalışmalar aşağıdaki hususlar dikkate alınarak değerlendirilir.

- Hedef türlerde katkı maddesi kullanımının güvenilirliği,
- Antimikrobiyallere direncin seleksiyonu ve/veya aktarımı ve enteropatojenlerin kararlılığı ve bulaşmasının artmasıyla ilişkili her türlü risk,
- Katkı maddesi içeren veya katkı maddesi ile işlem görmüş yemlerle beslenen hayvanlardan elde edilen gıdaları tüketen kişilere yönelik riskler veya katkı maddesi kalıntıları ya da metabolitleri içeren gıdaların tüketiminden kaynaklanan riskler,
- Katkı maddesini olduğu gibi işleyen ya da yem veya premikslere ilave eden kişilerin solunum, diğer mukoza dokuları, göz veya deri yoluyla katkı maddesiyle teması sebebiyle ortaya çıkabilen riskler,
- Katkı maddesinin kendisinin veya elde edilen ürünlerinin doğrudan veya hayvanlardan atılım yoluyla çevrede oluşturacağı riskler.

3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Bu kısımda yer alan çalışmalarda aşağıda belirtilen hususların değerlendirilmesi amaçlanır.

- Hedef türlerde her türün kendi içinde katkı maddesi kullanımının güvenilirliği,
- Antimikrobiyallere direncin seleksiyonu ve/veya aktarımı ve enteropatojenlerin kararlılığı ve bulaşmasının artmasıyla ilişkili her türlü risk.

3.1.1. Hedef türlere yönelik tolerans çalışmaları

Tolerans testinin amacı katkı maddesinin hedef hayvanlardaki kısa süreli toksisitesinin sınırlı değerlendirmesini yapmaktır. Ayrıca katkı maddesinin tavsiye edilen miktardan daha fazla dozda kullanılması durumu güvenilirlik marjının oluşturması amacıyla da kullanılır. Bu tür tolerans testlerinin beyanda bulunulan hedef türlerin/hayvan kategorilerinin her birinin güvenilir olduğunu gösteren verilerin sunulması amacıyla yapılması zorunludur. Aşağıda tolerans testlerine yönelik olarak verilen gerekliliklerin yerine getirilmesi şartıyla bazı durumlarda bu testlere ait birtakım unsurların bir etkinlik denemesine dahil edilmesi kabul edilebilir. Bu kısımda rapor edilen tüm çalışmalarda İkinci Kısımda belirtilen katkı maddesinin esas alınması zorunludur.

3.1.1.1. Tolerans testinin oluşturulma sürecinde en az üç grup yer alır. Bunlar;

- Katkı maddesinin ilave edilmediği grup,
- Tavsiye edilen en yüksek miktarın verildiği grup,
- Tavsiye edilen en yüksek miktarın birkaç katı düzeyinde verildiği deneme grubu.

Deneme grubunda katkı maddesi, genellikle tavsiye edilen en yüksek miktarının katı verilir. Test hayvanları klinik etkiler, performans özellikleri, uygun olduğu hallerde ürün kalitesi, hematoloji ve rutin kan kimyası ve katkı maddesinin biyolojik özellikleri ile ilgili olabilecek diğer parametrelere yönelik gözle görülebilir verilerin elde edilmesi amacıyla rutin

olarak izlenir. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan toksikolojik çalışmalardan elde edilen kritik son noktalar göz önünde bulundurulur. Etkinlik denemeleri sırasında tespit edilen her türlü olumsuz etki bu kısımda rapor edilir. Tolerans testinde meydana gelen ve nedeni açıklanmayan durumlar nekropsi ve uygun olduğu hallerde histoloji ile araştırılır.

Tavsiye edilen maksimum miktarın yüz katının tolere edilebildiğinin görülmesi halinde herhangi bir hematoloji veya rutin kan kimyasına gerek duyulmaz. Ürünün, sadece tavsiye edilen en yüksek miktarın on katından daha düşük miktarda tolere edilmesi halinde ilgili çalışma katkı maddesinin güvenilirlik marjının hesaplanmasına olanak tanıyacak şekilde tasarlanır ve ilave son noktalar (nekropsi, uygun ise histoloji ve diğer uygun kriterler ile) sunulur.

Toksikolojilerine ve metabolizmalarına veya kullanım şekillerine bağlı olarak bazı katkı maddelerinde tolerans testlerinin yapılmasına gerek duyulmayabilir.

Kullanılan deneme planında yeterli istatistiksel güç göz önünde bulundurulmalıdır.

3.1.1.2. Tolerans denemelerinin süresi

Tablo 1

Tolerans denemelerinin süresi: Domuzlar

Hedef hayvan	Çalışmanın süresi	Hedef hayvanın özelliği
Süt emen domuz yavruları	14 gün	Tercihen 14. günden süttten kesilene kadar
Süttten kesilmiş domuz yavruları	42 gün	Süttten kesmeden sonra 42 gün boyunca
Besi domuzları	42 gün	Çalışma başladığında vücut ağırlığı ≤ 35 kg
Üreme amaçlı dişi domuz	1 döngü	Tohumlamadan süttten kesme döneminin sonuna kadar

Süt emen ve süttten kesilmiş domuz yavrularına (14 günlük süt emen domuz yavruları ile 28 günlük süttten kesilmiş domuz yavruları) uygulama yapılmışsa birleştirilmiş bir çalışmanın yeterli olacağı düşünülür. Süttten kesilmiş domuz yavrularına yönelik tolerans saptanmışsa besi domuzları için ayrı bir çalışmanın yapılmasına gerek yoktur.

Tablo 2

Tolerans denemelerinin süresi: Kanatlı hayvanlar

Hedef hayvan	Çalışmanın süresi	Hedef hayvanın özelliği
Etlik piliçler/yumurta amaçlı yetiştirilen tavuklar	35 gün	Kuluçkadan çıkımdan itibaren
Yumurta tavukları/ diğer kanatlılar	56 gün	Yumurtlama döneminin tercihen üçte birlik döneminde olanlar
Besi hindileri	42 gün	Kuluçkadan çıkımdan itibaren

Etlik piliçler ve/veya besi hindilerinin tolerans verileri, sırasıyla yumurta/damızlık amacıyla yetiştirilen tavuk ve/veya hindiler için toleransı göstermekte kullanılabilir.

Tablo 3**Tolerans denemelerinin süresi: Büyükbaş hayvanlar**

Hedef hayvan	Çalışma süresi	Hedef hayvanın özelliği
Besi amaçlı buzağılar	28 gün	Başlangıç canlı ağırlığı ≤ 70 kg
Yetiştirme amaçlı buzağılar; besi veya damızlık amaçlı sığırlar	42 gün	-
Süt inekleri	56 gün	-

Yetiştirme amaçlı buzağı ve besi amaçlı sığırlarda uygulama yapılmışsa birleştirilmiş bir çalışmanın (her dönem için 28 gün) yeterli olacağı düşünülür.

Tablo 4**Tolerans denemelerinin süresi: Koyunlar ve keçiler**

Hedef hayvan	Çalışma süresi	Hedef hayvanın özelliği
Yetiştirme ve besi amaçlı kuzular ve oğlaklar	28 gün	-

Tablo 5**Tolerans denemelerinin süresi: Alabalıklar ve diğer balıklar**

Hedef hayvan	Çalışma süresi	Hedef hayvanın özelliği
Somon, alabalık ve diğer balıklar	90 gün	-

Doksan günlük sürede yapılan çalışmaya alternatif olarak, balıklarda denemenin başlangıcındaki canlı ağırlık en az iki katına çıkana kadar çalışma yapılabilir.

Katkı maddesinin sadece damızlıklarda kullanılacağı hallerde tolerans testleri, mümkün olduğunca yumurtlama dönemine yakın bir zamanda yapılır. Tolerans testlerine doksan gün boyunca devam edilir ve yumurta kalitesi ile yumurtaların canlı kalmasına dikkat edilir.

Tablo 6**Tolerans denemelerinin süresi: Ev ve süs hayvanları ile gıda amaçlı olmayan diğer hayvanlar**

Hedef hayvan	Çalışma süresi	Hedef hayvanın özelliği
Ev ve süs hayvanları ile gıda amaçlı olmayan diğer hayvanlar	28 gün	-

Tablo 7

Tolerans denemelerinin süresi: Tavşanlar

Hedef hayvan	Çalışma süresi	Hedef hayvanın özelliği
Besi amaçlı tavşan	28 gün	-
Damızlık tavşan	1 döngü	Tohumlamadan süten kesme döneminin sonuna kadar

Süt emen ve süten kesilmiş tavşanlarda uygulama yapılmışsa kırk dokuz günlük bir sürenin (doğumdan bir hafta sonra başlamak üzere) yeterli olacağı düşünülür. Bu süre içerisinde tavşanlar süten kesme dönemine kadar tutulur.

Katkı maddesi, hayvan kategorisinin sınıflandırmasında belirtilen süreden daha kısa ve belirli bir dönemde kullanılacaksa, önerilen koşullara uygun olarak kullanılır. Bununla birlikte, gözlem süresi yirmi sekiz günden daha az olamaz ve gözlem yapılan hususla ilgili son noktayı da kapsar.

(Örnek 1: Damızlık dişi domuzlar için gebelik dönemi göz önünde tutulduğunda canlı doğan yavru domuz sayısı.

Örnek 2: Laktasyon dönemi göz önünde tutulduğunda süten kesilmiş domuz yavrularının sayısı ve ağırlığı.)

3.1.1.3. Deneme koşulları

Çalışmalar tüm deneme gruplarına ilişkin ayrıntılı bilgiler verilerek raporlanır. Deneme protokolü açıklayıcı bilgiler ile bağlantılı olarak dikkatli bir şekilde hazırlanır. Özellikle aşağıda belirtilen hususlar kayıt altına alınır:

(1) Sürü veya kanatlı sürüsü: Yer ve boyutu, besleme ve yetiştirme koşulları, besleme metodu, suda yaşayan türler için çiftlikteki tank veya kafeslerin boyutu ve sayısı, ısıtılma koşulları ve su sıcaklığı ile tuzluluk oranı da dahil olmak üzere su kalitesi,

(2) Hayvanlar: Türler (insan tüketimine sunulması amaçlanan ve suda yaşayan türlerde adlandırma Türkçe konuşma dilindeki isimlerine göre yapılır ve iki terimli Latince isimleri parantez içinde verilir), ırk, yaş (suda yaşayan türler için büyüklük), cinsiyet, tanımlama prosedürü, fizyolojik dönem ve genel sağlık durumu,

(3) Denemenin tarihi ve süresi: Yapılan incelemelerin tarihi ve içeriği,

(4) Rasyonlar: Rasyon/rasyonların kantitatif bileşim ve üretiminin, kullanılan içerik, ilgili beslenme maddeleri (analiz değerleri) ve enerjiye bağlı olarak tanımlanması. Yem tüketim kayıtları,

(5) Hayvan yemlerindeki aktif madde/maddelerin veya etken/etkenlerin (böyle bir durumda karşılaştırma amacıyla kullanılan maddeler) uygun ve geçerli metotlar kullanılarak yapılan analiz ile belirlenen konsantrasyonu, parti referans numarası/numaraları,

(6) Deneme ve kontrol gruplarının sayısı ile her grupta yer alan hayvan sayısı: Denemelerde kullanılan hayvanların sayısı istatistiksel analizlerin yapılması için yeterli olmalıdır. Kullanılan istatistiksel değerlendirme metotları belirtilmelidir. Denemelerde kullanılan tüm hayvanlar ve/veya deneme birimleri raporda yer alır. Bilgilerin eksik olmasından veya kaybolmasından ötürü değerlendirilmesi mümkün olmayan durumlar ve bunların sınıflandırması yapılan hayvan gruplarındaki dağılım raporu,

(7) Hayvanların her birinde veya gruplarda yapılan uygulamalarda görülen istenmeyen sonuçlara ilişkin zaman ve prevalans raporu (çalışmada kullanılan gözlem programına ilişkin ayrıntılı bilgiler),

(8) Gerektiğinde tedavi edici/önleyici uygulamalar katkı maddesinin etki şekli ile etkileşime girmediği ve ayrı ayrı kayıt altına alındığı.

3.1.2. Mikrobiyal çalışmalar

Katkı maddesinin insanlarda veya veteriner hekimlikte kullanılan antibiyotiklere karşı çapraz direnç oluşturma yeteneğinin belirlenmesi, hedef türlerde saha koşullarında dirençli bakteri suşlarının seçilmesi, sindirim sisteminde mevcut fırsatçı patojenler üzerindeki etkinin artırılması, zoonotik mikroorganizmaların vücuttan dışarı atılması veya dökülmesi için çalışmalar yapılır.

Aktif maddenin/maddelerin yemde kullanıldığı düzeyde antimikrobiyal etki göstermesi halinde söz konusu bakteriyel türlere ilişkin minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) standartlaştırılmış prosedürlere göre belirlenir. Söz konusu antimikrobiyal etkinin ortaya konduğu hallerde ilgili katkı maddesinin in vitro ortamda ve hedef türlerde dirençli bakteriyel suşları seçme ve ilgili antibiyotiklere çapraz direnç oluşturma durumu/yeteneği belirlenir.

Tavsiye edilen kullanım seviyesinde tüm mikrobiyal katkı maddelerine ve bağırsak mikroflorası üzerine etki etmesi beklenen diğer katkı maddelerine yönelik testler yapılır. Bu çalışmaların katkı maddesi kullanımının potansiyel patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalmalarına ve bulaşmalarına yol açan koşullara neden olmayacağını göstermesi gerekir.

İzlenecek mikroorganizmalar hedef türlere göre seçilirler. Ancak ilgili zoonotik türler, hedef hayvanlarda semptom oluşturup oluşturmadıklarına bakılmaksızın seçime dâhil edilirler.

3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Burada amaç katkı maddesinin tüketici açısından güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve katkı maddesi içeren veya katkı maddesi ile işlem gören yem veya suyun verildiği hayvanlardan elde edilen gıdalarda katkı maddesinin veya metabolitlerinin kalıntılarının tespit edilmesidir.

3.2.1. Metabolik çalışmalar ve kalıntı çalışmaları

Katkı maddesinin hedef türlerdeki metabolik seyrinin belirlenmesi, içeriğinde katkı maddesi bulunan yem veya suyun verildiği hayvanlardan elde edilen ürünlerde veya yenilebilir dokularda görülen kalıntıların tespit edilmesi ve miktarının ölçülmesi açısından belirleyici bir aşamadır. Söz konusu maddenin ve metabolitlerinin emilimine, dağılımına, metabolizmasına ve vücuttan atılımına ilişkin çalışmaların yapılması zorunludur.

Çalışmalar uluslararası geçerliliği olan test metotları kullanılarak ve iyi laboratuvar uygulamaları esaslarına uygun olarak yapılmalıdır. Çalışma mevzuatta öngörülen hayvan refahı kurallarına uygun olmalı ve gerekmedikçe tekrarlanmamalıdır.

Hedef hayvanlar üzerinde yapılan metabolik çalışmalar ve kalıntı çalışmaları (Eğer uygun bir şekilde gerekçelendirilmediyse sonda ile verilemez.) yeme ilave edilmiş aktif madde ile yapılır.

Yenilebilir dokularda ve ürünlerde görülen toplam kalıntı miktarının %10'undan ve idrar/dışkıda görülen toplam kalıntı miktarının %20'sinden fazla olan metabolitlerin yapısal tespiti yapılır. Aktif maddenin metabolik yolu toksikolojik tehlikelere neden oluyorsa yukarıda bahsedilen sınırların altında olan metabolitler belirlenir.

Tüketicinin maruz kalma düzeyinin hesaplanmasında ve kalıntı arınma süresi dönemi ile gerektiğinde MRL'lerin belirlenmesinde, kalıntılara ilişkin olarak yapılan kinetik çalışmalar dayanak alınır. İşaretleyici kalıntıya ilişkin bir çalışma sunulur.

Bazı katkı maddelerinin yapılarına veya kullanım amaçlarına göre, metabolik ve kalıntı çalışmalarının yapılmasına her zaman gerek olmayabilir.

3.2.1.1. Metabolik çalışmalar

Metabolik çalışmaların amacı, katkı maddesinin hedef türlerde emilimini, dağılımını, biyotrans formasyonunu ve vücuttan atılımını değerlendirmektir.

Gerek duyulan metabolik çalışmalar:

(1) Uygun olduğu durumlarda katkı maddesinin erkek ve dişi hayvanlarda vücuttan atılımının (idrara, safra, dışkı, süt veya yumurta, solunumla dışarı verilen hava, solungaç ile vücuttan atılım), dağılımının (plazma/kan) ve emiliminin yaklaşık değerin ve düzeyinin belirlenmesi amacıyla, aktif maddenin tavsiye edilen tek doz uygulanmasından (günlük tüketim miktarına karşılık gelen toplam miktar) veya mümkünse birden fazla doz (gerekçelendirmek kaydıyla) olarak uygulanmasından sonra metabolik dengeyi tespiti,

(2) Seçili bileşiklerin hayvanların plazma düzeylerinde belirlenen stabil düzeye gelinceye (metabolik denge sağlanıncaya) kadar tekrarlanan miktarda verilmesinden sonra, metabolik profil oluşturulur ve metabolitlerin idrara/dışkı ve dokularda tespiti ile doku ve ürünlerde dağılımı belirlenir. Uygulanan miktar, kullanımı tavsiye edilen ve yeme ilave edilecek olan en yüksek miktara karşılık gelir.

3.2.1.2. Kalıntı çalışmaları

Yenilebilir dokularda veya ürünlerde yapılan kalıntı çalışmalarında ekstrakte edilemeyen kalıntı miktarlarına ve bunların yapısına dikkat edilir. Metabolik çalışmaların ihtiyaç duyulduğu tüm maddelerde kalıntı çalışmalarının yapılması gerekir.

Madde vücut sıvılarının veya dokularının doğal bir bileşeniyse ya da gıda veya yem maddelerinde doğal halde önemli miktarlarda bulunuyorsa kalıntı çalışmaları maddenin uygulanmadığı grup ile beyan edilen en yüksek miktarda uygulandığı gruptaki doku/ürün düzeylerinin karşılaştırılmasıyla yapılır.

Yaygın türlerde ise çalışmalar, eş zamanlı olarak yenilebilir doku (karaciğer, böbrek, kas, deri, deri-yağ) ve ürünlerde (süt, yumurta ve bal) aktif maddeye ait belirleyici madde (marker) kalıntılarını tespit eder ve toksikolojik açıdan önem arz eden bütün kalıntıları değerlendirir. İşaretleyici kalıntı, dokulardaki konsantrasyonu toksikolojik olarak önem arz eden toplam kalıntı düzeyiyle orantılı olan ve analiz için seçilen kalıntıdır. Çalışmalar ayrıca uygun kalıntı arınma süresinin belirlenmesi için dokularda veya ürünlerde kalıntıların devamlılığını/kalıcılığını da göstermelidir.

Kalıntı arınma süresinin belirlenmesi için her dönemde tavsiye edilen asgari ürün ve/veya numune alınan hayvan sayısı aşağıda belirtildiği gibidir.

- Yenilebilir dokular;
 - Büyükbaş, koyun, keçi, domuz ve yaygın olmayan türler: 4,
 - Kanatlı hayvanlar: 6,
 - Alabalıklar ve diğer balıklar: 10.
- Ürünler;
 - Süt; her numune alma döneminde 8 numune,
 - Yumurta; her numune alma döneminde 10 yumurta,
 - Bal; her numune alma döneminde 8 numune.

Uygun cinsiyet dağılımı göz önünde bulundurulur.

Kalıntılar, kalıntı arınma süresinin söz konusu olmadığı durumda (sabit hal) ve numune alınan en az üç farklı zamanda ölçülür.

İşaretleyici madde kalıntısına ilişkin çalışmalar da sunulur.

Ana metabolitlerin tespit edilmesi de dâhil olmak üzere emilim, dağılım ve vücuttan atılımına ilişkin kalıntı çalışmaları, en düşük NOAEL'in (Olumsuz Etki Gözlemlenmeyen Seviye) elde edildiği laboratuvar hayvanı türlerinde veya her zaman olduğu gibi ratlarda (hem erkeklerde hem de dişilerde) yapılmalıdır. Belirli birtakım metabolitlerin hedef türler tarafından üretilmesi ve laboratuvar türlerinde önemli bir dereceye gelinceye kadar oluşmaması halinde bu metabolitler üzerinde ek çalışmalar yapılabilir.

3.2.1.3. Metabolik çalışmalar ve dispoziyon çalışmaları

Metabolik denge, metabolik profil ve idrara ile dışkıda ana metabolitlerin tespit edilmesini kapsayan bir metabolizma çalışması yapılır. Rat dışında başka bir laboratuvar

türünün duyarlılık bakımından rata göre önemli bir fark göstermesi halinde ek bilgilere gereksinim duyulur.

3.2.1.4. Kalıntıların biyoyararlılığı

Hayvansal ürünlerden ortaya çıkan kalıntılarla ilgili olarak tüketicilere yönelik risklerin değerlendirmesinde uygun laboratuvar hayvanları ve tanınmış metotlar kullanılarak bu kalıntıların biyoyararlılığının belirlenmesi için ek güvenilirlik faktörleri göz önünde bulundurulabilir.

3.2.2. Toksikolojik çalışmalar

Katkı maddesinin güvenilirliği laboratuvar hayvanları üzerinde in vivo ve in vitro olarak gerçekleştirilen toksikolojik çalışmalar temelinde değerlendirilir. Bunlar genellikle aşağıda belirtilen kriterlerin ölçümlerini kapsar.

- (1) Akut toksisite,
- (2) Genotoksisite (mutajenisite, klastojenisite),
- (3) Subkronik oral toksisite,
- (4) Kronik oral toksisite/karsinogenisite,
- (5) Teratojenisite dahil üreme toksisitesi,
- (6) Diğer çalışmalar.

Tehlikeye yol açabilecek herhangi bir neden bulunması halinde aktif maddenin ve kalıntıların güvenilirliğinin değerlendirilmesi için gerekli ek bilgileri içeren daha fazla çalışma yapılır.

Bu çalışmaların sonuçlarına bakılarak toksikolojik NOAEL'in belirlenmesi gerekir.

Belirli birtakım metabolitlerin hedef türler tarafından üretilmesi ve laboratuvar türlerinde önemli bir dereceye kadar oluşmaması halinde bu metabolitler üzerinde ek çalışmalar yapılması gerekebilir. İnsanlarda metabolik çalışmalar yapılması mümkünse daha sonra yapılacak ek çalışmaların niteliğine karar verilirken ilgili veriler göz önünde bulundurulur.

Toksikolojik çalışmaların aktif maddeyle gerçekleştirilmesi gerekir. Fermantasyon ürününe aktif madde mevcut ise fermantasyon ürünü de test edilir. Test edilen fermantasyon ürünü, ticari üründe kullanılan fermantasyon ürünüyle aynı olmalıdır.

Çalışmalar Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik hükümleri, uluslararası geçerliliği olan test metodları ve iyi laboratuvar uygulamaları kullanılarak yapılmalıdır. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar 13/12/2011 tarihli ve 28141 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik hükümlerine uygun olmalı ve gerekmedikçe tekrarlanmamalıdır.

3.2.2.1. Akut toksisite

Bileşiğin toksisitesinin sınıflandırılması ve sınırlı özelliklerinin belirlenmesi için akut toksisite çalışmaları gerekir.

Akut toksisite çalışmalarında bileşenin toksisitesinin sınırlı tanımlamasının yapılması ve sınıflandırılması gereklidir.

Akut toksisite çalışmaları en az iki memeli türde yapılır. Uygun olduğu hallerde hedef tür, laboratuvar türünün yerine kullanılabilir.

Minimum fetal (ölümcül) miktarın yaklaşık değerinin belirlenmesi yeterli olacağından tam LD50'nin belirlenmesine gerek yoktur. Maksimum miktar 2 000 mg/kg vücut ağırlığını geçemez.

Çalışmada yer alan hayvan sayısını ve hayvanların çektiği acıları azaltmak için akut doz toksisite testine yönelik yeni protokoller sürekli geliştirilir. Yeni prosedürlere göre yapılan çalışmaları onaylandıkları takdirde kabul edilecektir.

Toksisite ile ilgili çalışmalarda OECD (Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı)'nın 420 (Sabit Miktar Metodu), 423 (Akut Toksik Sınıf Metodu) sayılı kılavuzlarından ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanlarından ve 402 (Akut Dermal Toksisite), 425 (Yukarı-Aşağı Prosedürü sayılı kılavuzlarından yararlanılabilir.

3.2.2.2. Mutajenisite dahil genotoksisite çalışmaları

Aktif maddelerin ve uygun olduğu hallerde aktif maddelerin metabolitleri ile mutajenik ve genotoksik özellikli bozunabilir ürünlerin tanımlanması için farklı genotoksisite testlerinin seçilen bir kombinasyonunun yapılması gerekir. Uygun olduğu hallerde testler memelilerin metabolik aktivasyonu ve metabolik aktivasyonu olmadan yapılır ve test materyalinin test sistemine uygunluğu göz önünde bulundurulur.

Ana testler aşağıdakilerden oluşur.

(1) Bakteri ve/veya memeli hücrelerinde gen mutasyonlarının indüksiyonu (tercihen fare lenfoma analizi),

(2) Memeli hücrelerinde kromozom bozukluklarının indüksiyonu,

(3) Memeli türlerde in vivo testi.

Yukarıda bahsi geçen testlerden alınan sonuçlara bakılarak ve maddenin tam toksisite profilinin yanı sıra maddenin kullanım amacı da göz önünde bulundurularak ek testlerin yapılması gerekebilir.

Bu çalışmalarda 471 (Salmonella typhimurium Ters Mutasyon Testi), 472 (Escherichia coli Ters Mutasyon Testi), 473 (In vitro Memeli Kromozom Aberasyon Testi), 474 (Memeli Eritrosit Mikronükleus Testi), 475 (Memeli Kemik İliği Kromozom Aberasyon Testi), 476 (In vitro Memeli Hücre Gen Mutasyon Testi) veya 482 (In vitro Memeli Hücrelerde Programlanmamış DNA sentezi)sayılı OECD kılavuzlarının yanı sıra in vitro ve in vivo analizlerde ilgili diğer OECD kılavuzlarından ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanlarından yararlanılabilir.

3.2.2.3. Sub-kronik tekrarlanan dozda oral toksisite çalışmaları

Aktif maddenin subkronik toksik potansiyelinin araştırılması için kemirgen türü üzerinde en az doksan günlük süre içerisinde yapılan en az bir çalışmanın sunulması gerekir. Gerekli görüldüğünde kemirgen olmayan bir tür üzerinde ikinci bir çalışmanın yapılması gerekir. Uygulanan miktara yanıt alabilmek için test maddesi kontrol grubuna ilave olarak en az üç düzeyde oral yolla uygulanmalıdır. Kullanılan maksimum miktarın normalde olumsuz etkileri ortaya çıkarması beklenmelidir. Test maddesi en düşük miktarda uygulandığında toksisiteye ilişkin herhangi bir belirti göstermemelidir.

Bu çalışmalarda 408 (kemirgenler) veya 409 (kemirgen olmayanlar) sayılı OECD kılavuzlarından ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanlarından yararlanılabilir.

3.2.2.4. Kronik oral toksisite çalışmaları (karsinogenesis çalışmaları dâhil)

Kronik toksik potansiyelin ve karsinogenik potansiyelin araştırılması için en az bir türde en az on iki aylık sürede kronik oral toksisite çalışmasının yapılması gerekir. Seçilen tür doksan günlük çalışmanın sonuçları da dâhil olmak üzere mevcut tüm bilimsel verilere bakıldığında en uygun tür olmalıdır. Varsayılan tür rattır. İkinci bir çalışma talep edilirse kemirgen veya kemirgen olmayan memeli bir tür kullanılır. Uygulanan miktara yanıt alabilmek için test maddesi kontrol grubuna ilave olarak en az üç düzeyde oral yolla uygulanmalıdır.

Kronik toksisite çalışması karsinogenisite incelemesi ile birleştirilirse bu süre fareler ve hamsterlar için on sekiz aya, ratlar için yirmi dört aya kadar uzatılır.

Aşağıdaki durumlarda karsinogenisite çalışmaları yapılmayabilir.

(1) Aktif madde ve metabolitleri genotoksisite testlerinde sürekli negatif sonuçlar veriyorsa,

(2) Aktif madde ve metabolitleri bilinen kanserojenlerle yapısal olarak bağlantılı değilse,

(3) Aktif madde ve metabolitleri kronik toksisite analizlerinde potansiyel (pre) neoplazi etkisi göstermiyorsa.

Bu çalışmalarda 452 (kronik toksisite çalışması) veya 453 (birleştirilmiş kronik toksisite/karsinogenisite çalışması) sayılı OECD kılavuzlarından yararlanılabilir.

3.2.2.5. Üreme toksisite çalışmaları (doğum öncesi gelişim toksisitesi dâhil)

Aktif maddenin uygulanması sonucu erkek veya dişi üreme fonksiyonunda görülebilecek olası bozuklukların veya yavrular üzerindeki zararlı etkilerin belirlenmesi için üreme fonksiyonu çalışmaları aşağıda belirtilen hususlara göre yapılmalıdır.

(1) İki nesilli üreme toksisite çalışması

(2) Doğum öncesi gelişim toksisite çalışması (teratojenisite çalışması).

Yeni denemelerde hayvan kullanımını azaltan onaylanmış alternatif metotlar kullanılabilir.

3.2.2.5.1. İki nesilli üreme toksisite çalışması

Üreme fonksiyonuna yönelik çalışmaların yapılması ve bu çalışmaların genellikle kemirgen olmak üzere en az bir türde asgari iki yavru nesli (F1, F2) kapsamı zorunlu olup teratojenisite çalışması ile birleştirilebilir. Araştırılan madde çiftleşmeden önce uygun bir zamanda erkek ve dişiye ağız yoluyla uygulanır. Uygulama F2 nesli sütten kesilene kadar devam eder.

F1 yavrusunun tohumlamadan yetişkinliğe kadar olan gelişimi ile F2 yavrusunun tohumlamadan sütten kesilmeye kadar olan gelişimi, büyüme oranı, emzirilme dönemi ve ilgili tüm doğurganlık, gebelik, doğum ve annelik davranışı dikkatle gözlenmeli ve rapor edilmelidir.

Üreme toksisite çalışmasına ilişkin protokoller için 416 sayılı OECD kılavuzlarından ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanından yararlanılabilir.

3.2.2.5.2. Doğum öncesi gelişim toksisite çalışması (teratojenisite çalışması)

Burada amaç implantasyondan itibaren tüm gebelik dönemi boyunca maruziyet durumunun bir sonucu olarak gebe dişi üzerindeki her türlü olumsuz etki ile embriyo ve fetüsün gelişiminin belirlenmesidir. Gebe dişilerde artmış toksisite, embriyo-fetal ölüm, fetal büyümede değişiklik ve fetüste yapısal aykırılık ve anormallikler bu etkiler arasındadır.

Genelde ilk çalışma için tercih edilen tür rattır. Teratojenisite ile ilgili olarak negatif veya şüpheli bir sonuç gözlemlenmesi halinde tercihen tavşan olmak üzere ikinci bir türde farklı bir gelişim toksisite çalışması yapılır. Ratlardaki çalışma teratojenisitesine dayandığını ortaya koyduğu durumlar dışında ikinci bir türde çalışma yapılması gerekmez. Bu durumda, söz konusu son noktaya en duyarlı türün belirlenmesi amacıyla ikinci bir türde başka bir çalışmanın yapılması gerekebilir. Protokoller için 414 sayılı OECD kılavuzundan ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanından yararlanılabilir.

3.2.2.6. Diğer özel toksikolojik ve farmakolojik çalışmalar

Herhangi bir tehlike oluşması halinde aktif maddenin ve kalıntılarının güvenilirliğinin değerlendirilmesine yardımcı olacak ek bilgileri içeren daha fazla çalışma yapılır. Farmakolojik etkilerin, genç (prepubertal) hayvanlarda görülen etkilerin, immunotoksisite veya nörotoksisitenin incelenmesi için yapılan çalışmalar bu çalışmalar arasında yer alabilir.

3.2.2.7. Olumsuz Etki Gözlemlenmeyen Seviye (NOAEL) Belirlenmesi

NOAEL genellikle toksikolojik etkilere dayanır ama farmakolojik etkiler bazı durumlarda daha uygundur.

En düşük NOAEL seçilir. Uygun olduğu hallerde, benzer kimyasal yapıya sahip olan kimyasallar hakkında yayımlanmış tüm veri ve bilgilerle (aktif maddenin insanlar üzerindeki etkilerine ilişkin her türlü bilgi dâhil) birlikte önceki bölümlerden alınan tüm bulgular kg cinsinden günlük vücut ağırlığı başına mg olarak ifade edilen en düşük NOAEL'in tanımlanmasında göz önünde bulundurulur.

3.2.3. Tüketici güvenliği değerlendirmesi

Tüketici güvenliği, gıdadaki katkı maddesinin veya metabolitlerinin hazırlanan ADI (Kabul Edilebilir Günlük Tüketim) ve hesaplanan teorik tüketiminin karşılaştırılması yapılarak değerlendirilir. Vitaminler ve iz elementler söz konusu olduğunda ise UL (Tolere Edilebilir Üst Tüketim Düzeyi) ADI yerine kullanılabilir.

3.2.3.1. Aktif madde/maddeler için kabul edilebilir günlük tüketimin (ADI) belirlenmesi

Kabul edilebilir günlük tüketim, (ADI) (katkı maddesinin veya katkı maddesi ile ilgili maddenin günlük kişi başına mg cinsinden değeri) en düşük NOAEL'in (kg cinsinden vücut ağırlığı başına mg) uygun güvenilirlik faktörüne bölünerek ve 60 kg'lık ortalama insan ağırlığı ile çarpılarak elde edilir.

Uygun olduğu durumda bir ADI belirlenir. Ayrıca hayvan testlerinde düşük toksisite sebebiyle ADI 'belirtilmemiş' şeklinde ifade edilebilir. Maddenin insanlarla ilgili genotoksik veya karsinojenik özellikler göstermesi halinde ADI önerisi yapılmaz.

ADI'nin belirlenmesi, normalde aktif maddenin hedef hayvanlarda ve laboratuvar hayvanlarında (bakınız 3.2.1.4. Kalıntıların biyo yararlılığı) benzer metabolik duruma sahip olmasını gerektirir. Çünkü bu sayede tüketicilerin toksikolojik çalışmalarda kullanılan laboratuvar hayvanlarıyla aynı kalıntılara maruz kalması sağlanır. Eğer bu yapılamıyorsa ikinci bir laboratuvar hayvanı türünde veya hedef türlere özgü metabolitler üzerinde ek çalışmalar yapılması ADI'nin belirlenmesini sağlayabilir.

Belirli bir katkı maddesine yönelik ADI'nin belirlenmesi için kullanılan güvenilirlik faktöründe NOAEL'in tanımlanması için kullanılan verilerin kalitesi ve biyolojik etkilerin yapısı, bu etkilerin insanla ilişkisi ve tersine çevrilebilirliği ile kalıntıların insanlar üzerindeki doğrudan etkisi/etkileri hakkındaki bilgiler göz önünde bulundurulur.

ADI'nin hesaplanmasında (toksikolojik veriler tam olarak sağlanmış ise) en az yüz güvenilirlik faktörü kullanılır. İnsanlar açısından aktif maddelere ait bilgiler mevcut ise daha düşük bir güvenilirlik faktörü kabul edilebilir. Verilerde belirsizliğe neden olan ek kaynakların açıklanmasında veya NOAEL'in teratojenisite gibi belirli kritik son noktalara dayanılarak belirlendiği durumlarda daha yüksek güvenilirlik faktörleri uygulanabilir.

3.2.3.2. Tolere edilebilir üst tüketim düzeyi (UL)

Bazı katkı maddeleri için güvenilirlik değerlendirmesi; tolere edilebilir günlük tüketim düzeyine göre yapılması daha uygun olabilir. Tolere edilebilir günlük tüketim düzeyi, (ulusal veya uluslararası bilimsel kuruluşlar tarafından) tüketicilerin veya belirli tüketici gruplarının sağlığı üzerinde olumsuz etki gösterme riski taşımadığına karar verilen bir besin maddesinin devamlı alınan günlük toplam maksimum tüketim düzeyini ifade eder.

Başvuru dosyasında besin maddesinin tüm olası kaynakları göz önüne alınarak katkı maddesi kullanımının UL'nin aşılmasına neden olmadığını gösteren bilgileri içermelidir.

Besinsel katkı maddesi veya bunun metabolitinin/metabolitlerinin hayvansal kökenli ürünlerdeki kalıntı oranları, söz konusu ürünler için normal kabul edilen veya olması beklenen orandan yüksekse bu durum açıkça belirtilmelidir.

3.2.3.3. Tüketicinin maruz kalma durumu

Tüketicinin tüm kaynaklardan aldığı toplam katkı maddesi ve/veya metabolitleri ADI veya UL'nin altında olmalıdır.

Hayvansal kökenli gıdalarla alınan katkı maddelerinin miktarı, katkı maddesinin kullanımına son verildiğinde dokularda ve ürünlerde ölçülen konsantrasyon (Aritmetik ortalama ve en yüksek tekil değer olarak toplam kalıntı) göz önünde bulundurularak hesaplanır. Ayrıca gerektiğinde farklı kalıntı arınma sürelerinde insanların günlük gıda tüketim değerleri en kötü durum düşünülerek belirlenir.

Birden fazla türde kullanılan katkı maddeleri söz konusu olduğunda dokulardan kaynaklanan maruziyet, memeliler kuşlar balıklar ve alınan en yüksek değer dikkate alınarak ayrı ayrı hesaplanır. Uygun olduğu hallerde süt ve yumurtadan kaynaklanan maruziyet bu hesaba eklenir. Örneğin, laktasyondaki memelilerde ve yumurtlayan kanatlılarda bir katkı maddesi kullanılmışsa yenilebilir dokudaki en yüksek kalıntı değerleri süt ve yumurta tüketimi için belirlenen değerlere eklenir. Katkı maddesinin balık, yumurtlayan kanatlı ve laktasyondaki memelilerde kullanılması halinde ise yenilebilir dokudaki en yüksek kalıntı değerleri süt ve yumurta tüketim değerlerine eklenir. Diğer kombinasyonlar da aynı şekilde tasarlanır.

Bazı durumlarda, (örneğin yaygın olmayan türler için katkıları veya bazı besinsel ve duyuşsal katkıları) insan maruziyet değerlendirmesinin diğer yaklaşımlar da göz önünde bulundurularak, daha gerçekçi tüketim değerleri kullanılarak sonradan geliştirilmesi uygun olabilir.

Tablo 8

İnsanlarda hesaplanan günlük tüketim rakamları (g doku veya ürün)

	Memeliler	Kanatlılar	Balık	Diğer
Kas	300	300	300 (*)	
Karaciğer	100	100	—	
Böbrek	50	10	—	
Yağ	50 (**)	90 (***)	—	
+ Süt	1 500	—	—	
+ Yumurta	—	100	—	
+ Bal				20
(*) Doğal oranda kas ve deri.				
(**) Domuz için doğal oranda 50 g yağ ve deri.				
(***) Doğal oranda yağ ve deri.				

3.2.3.4. Maksimum kalıntı limitleri (MRL= Maximum Residue Limits) için öneri

Maksimum kalıntı limiti, gıdada kullanımına yasal olarak izin verilen veya kabul edilen maksimum kalıntı konsantrasyonunu (yenilebilir yaş doku veya ürünün kg'ı başına µg cinsinden belirleyici madde kalıntısı şeklinde ifade edilir) ifade eder. ADI tanımlamasına bakılarak insan sağlığı açısından herhangi bir toksikolojik tehlike oluşturmaması düşünülen kalıntı türüne ve miktarına bağlıdır. ADI mevcut değilse MRL belirlenemez.

Yem katkı maddelerinin maksimum kalıntı limitleri belirlenirken diğer kaynakların (Örnek: Bitkisel kökenli gıdalar) neden olduğu kalıntılar da göz önünde bulundurulur. Ayrıca,

MRL; yem katkı maddelerinin kullanım koşullarına uygun olarak ve analiz metotlarının imkan verdiği ölçüde azaltılabilir.

Uygun olduğu hallerde hedef hayvan türüne ait farklı doku veya ürünlerin her biri için spesifik MRL'ler (yenilebilir doğal doku veya ürünlerde kilogram başına mg cinsinden belirtilen belirleyici madde kalıntısı) belirlenir. Farklı doku veya ürünlerdeki spesifik MRL'ler, katkı maddesinin kullanımının amaçlandığı hayvan türlerinin dokularındaki/ürünlerindeki kalıntı düzeylerinin tükenme kinetiğini veya değişkenliğini yansıtır. Değişkenlik, genelde %95 ortalama güven sınırı kullanılarak gösterilir. Numune sayısının az olması nedeniyle güven sınırının hesaplanamadığı durumlarda değişkenlik en yüksek değer kullanılarak belirtilir.

Koksidiyostatlar ve histomonostatlarla ilişkin maksimum kalıntı limiti çalışmaları, veteriner tıbbi ürünlerde uygulanan kurallara uygun olarak yapılır.

Gerektiğinde koksidiyostatlar ve histomonostatlar dışında diğer katkı maddesi sınıflarına yönelik maksimum kalıntı oranlarının belirlenmesi için yapılan çalışmalar bu Eke göre sunulur.

Tüketicinin toplam kalıntıya maruz kalma durumunu belirlemek amacıyla, 3.2.3.3. kapsamında hesaplandığı gibi farklı doku veya ürünler için önerilen MRL'lerde belirleyici madde kalıntısının toplam kalıntıya oranı göz önünde bulundurulur ve Tablo 9'da yer alan tanımlar kullanılır.

Tablo 9

MRL belirlenmesinde kullanılan tanımlar

İ-j	Farklı zamanlarda numune alınan spesifik dokular/ürünler (karaciğer, böbrek, kas, deri + yağ, süt, yumurta, bal)
MRL_{i-j}	Dokularda/ürünlerde maksimum kalıntı limiti (mg cinsinden belirleyici madde kg^{-1})
Qt_{i-j}	Tablo 8'e göre belirlenen spesifik dokuların/ürünlerin insanlar tarafından günlük tüketimi (kg) ve bunların saflığı
TRC_{i-j}	Spesifik dokularda/ürünlerde toplam kalıntı konsantrasyonu (mg kg^{-1})
MRC_{i-j}	Spesifik dokularda/ürünlerde belirleyici madde kalıntı konsantrasyonu (mg kg^{-1})
$RMTR_{i-j}$	Spesifik dokular/ürünler için MRC_{i-j} 'nin TRC_{i-j} 'ye oranı
$DITR_{i-j}$	Toplam kalıntılardan hesaplanan rasyona bağlı spesifik doku/ürün tüketimi (mg) $DITR_{i-j} = Qt_{i-j} \times TRC_{i-j}$
$DITR_{MRL-i-j}$	MRL'lerden hesaplanan rasyona bağlı spesifik doku/ürün tüketimi (mg) $DITR_{MRL-i-j} = Qt_{i-j} \times MRL_{i-j} \times RMTR_{i-j}^{-1}$

Ölçülen TRC ve MRC değerleri Tablo 10'da gösterilen şablona uygun olarak belirtilir ve diğer değerler hesaplanır. Değerlerin tespit limitinin (LOD) altına düşmesi sebebiyle tam veri elde edilemediği durumlarda RMTR'nin bilinene dayanan tahmini değeri kabul edilebilir.

MRL; ancak birim DITR'lerin toplamının ADI'nin altında olduğu durumlarda belirlenebilir. ADI'nin aşıldığı durumlarda daha uzun süreli kalıntı arınma süresi veya daha düşük miktarlardan elde edilen veriler alternatif olarak kullanılabilir. MRL'ye yönelik ilk öneri MRC değerinin kılavuz olarak kullanılması ve analiz metodunun LOQ'u nun göz önünde bulundurulması şeklinde yapılabilir. Önerilen MRL'lerden alınan toplam $DITR_{MRL}$, ADI'nin altında ve bireysel DITR'leri toplamına yakın olmalıdır. ADI'nin aşılması halinde daha düşük olan MRL önerilir ve karşılaştırma tekrarlanır.

Belirli katkı maddeleri için kalıntılar, özel gıda işleme prosedürlerinde gıda kalitesine herhangi bir etkisi olmaksızın et, yumurta veya sütteki MRL değerlerinin altında MRL değerine yakın seyredebilir. Bu tür katkı maddeleri için MRL değerlerinin belirlenmesine ilave olarak

gıda ürünündeki maksimum işleme kalıntısı (MPCR) değerinin göz önünde bulundurulması daha uygun olabilir.

Tablo 10
MRL önerisine ilişkin şablon

	Karaciğer	Böbrek	Kas	Deri+yağ	Süt	Yumurta	Bal	Toplam
TRC ⁽¹⁾ (mg kg ⁻¹)								—
MRC ⁽²⁾ (mg kg ⁻¹)								—
RMTR ⁽²⁾								—
DITR ⁽³⁾ (mg)								
Önerilen MRL (mg kg ⁻¹)								—
DITR _{MRL} (mg)								
⁽¹⁾ Önerilen kalıntı arınma süresi göz önünde bulundurulur.								
⁽²⁾ Aynı zamanda TRC olarak oluşturulur.								
⁽³⁾ TRC değerlerinden hesaplanır.								

3.2.3.5. Kalıntı arınma süresi

Kalıntı arınma süresi kalıntı oranlarının MRL'lerin altına çekilmesi için gerekli olan, katkı maddesi uygulamasının durdurulmasından sonraki dönemi kapsar.

3.3. Kullanıcılar ve çalışanlar için katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Çalışanlar, katkı maddesini üretirken, işlerken veya yem üretiminde kullanırken çoğunlukla soluma veya temas maruziyeti ile karşı karşıya kalabilirler. Örneğin, çiftlik çalışanları katkı maddesini işlerken veya karıştırırken potansiyel maruz kalıcılardır. Bu maddelerin nasıl işleneceğine ilişkin ek bilgiler sağlanır.

Çalışanlar üzerinde bir risk değerlendirmesi yapılır. Uygulanabildiği hallerde çalışanların solunum ve temas yoluyla katkı maddesine maruz kalma riskini değerlendirirken üretim tesisinde edinilen deneyimler önemli bir bilgi kaynağıdır. Kuru toz formunda olan veya tozumaya neden olabilecek hayvan idrarı/dışkı ve diğer salgılar ve/veya katkı maddeleri ve bu katkı maddeleriyle işlem görmüş yemler ile alerjik potansiyeli olan yemler özellikle önemlidir.

Kuru toz formunda olan veya tozumaya neden olabilecek katkı maddeleri ve bu katkı maddeleriyle işlem görmüş yemler ile alerjik potansiyeli olan yemler ve/veya hayvan idrarı/dışkı ve diğer salgıları özellikle önemlidir.

3.3.1. Kullanıcı/çalışan güvenliği açısından toksikolojik risk değerlendirmesi

Çalışanların maruz kalacağı riskler, katkı maddesinin kullanıldığı bir dizi çalışmaların yer aldığı başvuru formunda değerlendirilir. Ürünün solunabilir toz veya buhar üretme ihtimali varsa akut inhalasyon toksisite çalışmaları yapılır. Cilt tahrişine ilişkin çalışmaların yapılması gerekir. Bu çalışmalardan olumsuz sonuçlar çıkarsa mukoza zarı (Örnek: Göz) tahrişi değerlendirilir. Alerjik potansiyel/cilt hassasiyet potansiyeli de değerlendirilir. Tüketici güvenliğinin sağlanması amacıyla toplanan toksisite verileri katkı maddesinin olası sistemik toksisitesini değerlendirmek için kullanılır. Gerektiğinde tüm bunlar doğrudan ölçme ve özel çalışmalar ile değerlendirilir.

3.3.1.1. Solunum sistemi üzerindeki etkiler

Katkı maddesinden solunan toz veya buhar miktarının kullanıcılar/çalışanlar açısından herhangi bir tehlike arz etmediğine ilişkin kanıtlar sağlanır. Gerektiğinde bu kanıtlar aşağıdakilerden oluşur.

- Laboratuvar hayvanlarında yapılan inhalasyon testleri,

-Yayımlanmış epidemiyolojik veriler ve/veya başvuru sahiplerinin tesislerindeki kendi verileri ve/veya tahrişe ilişkin bilgileri,

- Solunum sistemi hassasiyet testleri.

Çapı 50µm'den daha az olan parçacık veya zerreler ürünün ağırlığı temel alındığında %1'den daha fazlasını teşkil ediyorsa akut inhalasyon toksisite çalışmaları yapılır.

Akut inhalasyon toksisite çalışmalarına ilişkin protokoller için 403 sayılı OECD kılavuzundan yararlanılabilir. Subkronik toksisite çalışmalarının yapılması gerektiğinde 412 sayılı OECD kılavuzu (Tekrarlayan Doz Solunum Toksisitesi: 28 günlük veya 14 günlük çalışma) veya 413 sayılı OECD kılavuzundan (Subkronik Solunum Toksisitesi: 90 günlük çalışma) yararlanılabilir.

3.3.1.2. Göz ve cilt üzerindeki etkiler

Uygulanabildiği hallerde insanlar açısından tahriş ve/veya hassasiyet durumunun olmadığına ilişkin kanıtlar sağlanır. Bu kanıtlar cilt ve göz tahrişi ile hassasiyet potansiyeli açısından uygun katkı maddesinin kullanıldığı ve onaylanmış hayvan testlerinden elde edilen bulgular ile desteklenir. Ayrıca, alerjik potansiyel (cilt hassasiyet potansiyeli) de değerlendirilir. Bu çalışmalara ilişkin protokoller için 404 sayılı OECD kılavuzu (cilt tahrişi/korozyonu), 405 sayılı OECD kılavuzu (göz tahrişi/korozyonu), 406 sayılı OECD kılavuzu (cilt hassasiyeti) ve 429 sayılı OECD kılavuzundan (cilt hassasiyeti–lokal lenf-düğüm testi) ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanlarından yararlanılabilir.

Yayımlanmış bilgiler veya in vitro test sonuçları neticesinde aşındırıcı özellikler bilinirse in vivo testler yapılmaz.

Katkı maddesi bulunduğu toksik etki gösteriyorsa dermal toksisitenin göz önünde bulundurulması gerekir. Bu çalışmalarda 402 sayılı OECD kılavuzundan (akut dermal toksisite) yararlanılabilir.

3.3.1.3. Sistemik toksisite

Tüketici güvenliğinin veya diğer gerekliliklerin (tekrarlayan doz toksisitesi, mutajenisite, karsinogenisite ile üreme testi ve metabolik ölüm dâhil) karşılanması amacıyla toplanan toksisite verileri sistemik toksisitenin değerlendirilmesinde kullanılır.

3.3.1.4. Maruziyet değerlendirmesi

Katkı maddesi kullanımının tüm yollardan (inhalasyon, cilt veya yutma) maruziyete neden olma ihtimaline ilişkin bilgiler sağlanır. Bu bilgilerde uygulanabildiği yerlerde tipik hava kaynaklı konsantrasyon, dermal kontaminasyon veya yutma gibi nicel bir değerlendirme yer alır. Nicel bilgilerin mevcut olmadığı durumlarda maruziyet değerlendirmesinin yeterli düzeyde yapılması için gerekli bilgiler sağlanır.

3.3.2. Maruziyet kontrol tedbirleri

Toksikoloji ve maruziyet değerlendirmesinden elde edilen bilginin kullanımı kullanıcının/çalışanların sağlığını etkileyebilecek riskler (inhalasyon, tahriş, hassasiyet ve sistemik toksisite) açısından bir sonuç ortaya çıkarır. Maruziyetin azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması için ihtiyati tedbirler önerilebilir. Bununla birlikte kişisel koruyucu cihazların kullanımı, kontrol tedbirleri uygulandığında her türlü kalıntı riskinden korunmak için son tedbir olarak düşünülür. Bu durumda örneğin ürünün yeniden formüle edilmesi daha uygundur.

3.4. Çevre açısından katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Katkı maddelerinin uygulanması genelde uzun zaman aldığından, çok sayıda hayvan gruplarını kapsadığından ve aktif madde/maddeler ana bileşen veya metabolitleri şeklinde vücuttan atıldığından katkı maddelerinin olumsuz çevresel etkilerinin göz önünde bulundurulması önem arz eder.

Katkı maddelerinin olumsuz çevresel etkisini belirlemek için aşamalı bir yaklaşım uygulanır. Daha fazla test gerektirmeyen katkı maddelerini tespit etmek için tüm katkı maddelerinin Faz I'de değerlendirilmesi gerekir. Diğer katkı maddeleri için daha fazla çalışma gerekli görüldüğünde, ilave bilgi sağlamak için Faz II'de değerlendirmesi gereklidir.

3.4.1. Faz I değerlendirme

Faz I değerlendirmesinin amacı katkı maddesinin veya metabolitlerinin ciddi anlamda çevresel etkiye sebebiyet verip vermeyeceği ile Faz II değerlendirmesinin gerekli olup olmadığını belirlemektir. Bu amaçla Faz I - Karar Ağacından faydalanılabilir.

Tehlike oluşturabilecek bilimsel kaynaklı delillerin olmaması kaydıyla Faz II değerlendirmede aşağıda belirtilen iki kriterden birinden muafiyet sağlanabilir:

(a) Katkı maddesinin kimyasal mahiyeti, biyolojik etkisi ve kullanım koşulları, ortaya çıkacak etkinin ihmal edilebilir olduğunu gösterirse, katkı maddesi;

- Çevrede ciddi anlamda konsantrasyon artışına neden olmayacak fizyolojik veya doğal madde olması durumunda veya

- Gıda amaçlı olmayan hayvanlara yönelik olması durumunda ihmal edilebilir.

(b) Öngörülen Çevresel Konsantrasyon (PEC) tehlikeye sebebiyet vermeyecek kadar düşükse, PEC; alınan miktarın tamamının ana bileşen olarak atıldığını varsayarsak her tehlike verici bileşen için değerlendirilir.

Başvuru sahibi ilgili katkı maddesinin bahsi geçen bu muafiyet sınıflarına girdiğini gösteremiyorsa Faz II değerlendirmesinin yapılması gerekir.

3.4.1.1. Karada yaşayan hayvanlara yönelik katkı maddeleri

Yem katkı maddesinin kullanıldığı çiftlik hayvanlarının atıkları toprak, yeraltı suyu ve yüzey sularında (drenaj ve akıntı yoluyla) kontaminasyona neden olabilir.

Toprak PEC'i (PEC_{toprak}) için en kötü PEC durumu, dışkıdaki tüm bileşenlerin çevreye yayıldığı durumdur. Toprağın PEC'i (varsayılan 5 cm derinlik) $10 \mu\text{g/kg}$ 'dan az ise başka değerlendirme yapmaya gerek yoktur.

Yer altı suyunun kontaminasyonu PEC'i (PEC_{gw}) $0,1 \mu\text{g/l}$ 'den az ise katkı maddesinin yer altı suyu açısından çevresel etkisi üzerinde Faz II değerlendirmesinin yapılmasına gerek yoktur.

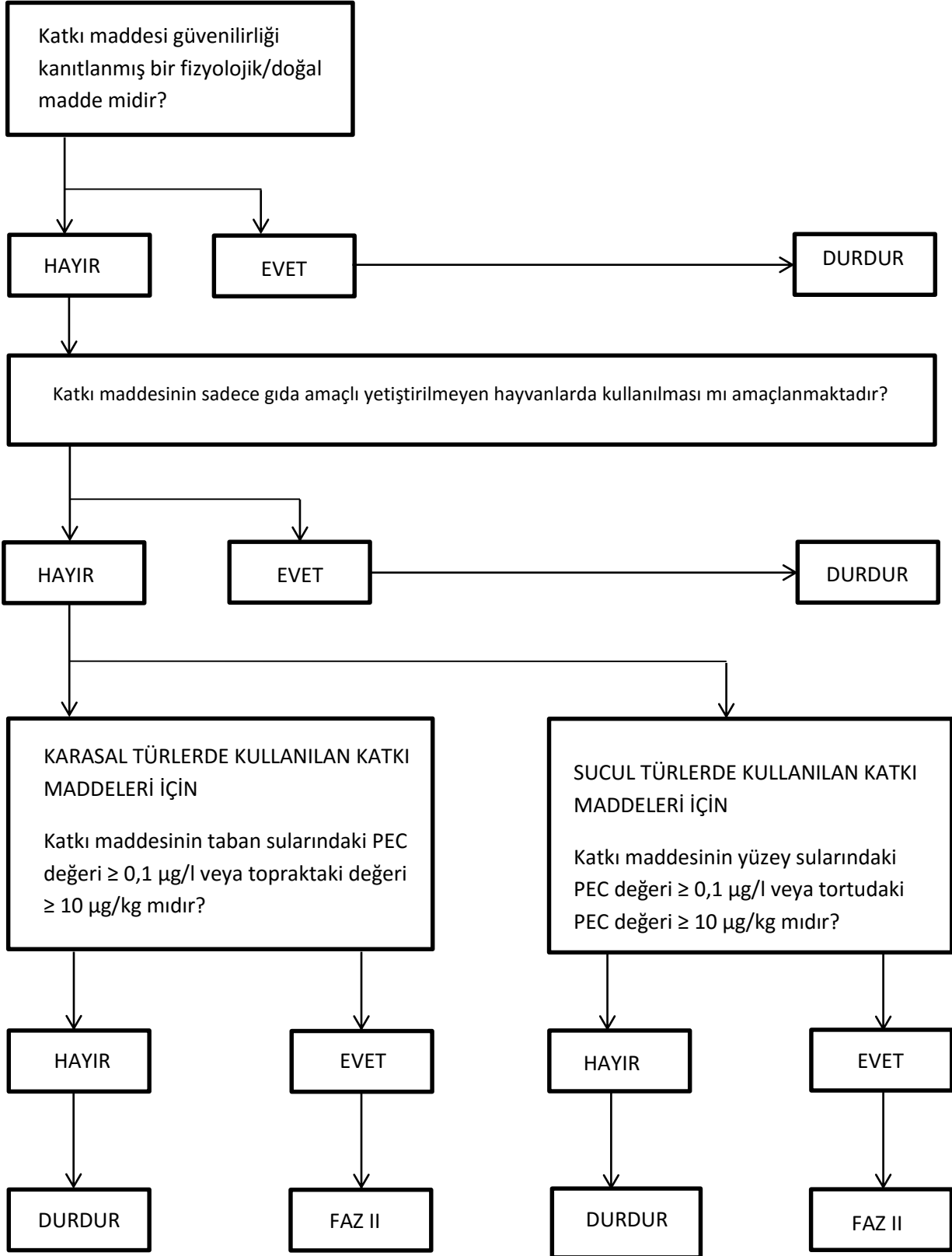
3.4.1.2. Suda yaşayan hayvanlara yönelik katkı maddeleri

Su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan yem katkı maddeleri, çökeltinin ve suyun kontaminasyonuna neden olabilir. Kafeslerde yetiştirilen balıkların/kültür balıkçılığı çevresel risk değerlendirmesinde tortuların tehlike oluşturacağı varsayılır. Karasal sistemler kullanılarak yetiştirilen balıklarda ise en büyük çevresel riskin yüzey suyuna karışan sıvı atıklardan kaynaklanacağı düşünülür.

Atılan tüm bileşenlerin tortuda kaldığı düşünüldüğünde tortu açısından en kötü durum PEC'i (PEC_{tortu}) ortaya çıkacaktır. Tortu PEC'i (varsayılan 20 cm derinlik) $10 \mu\text{g/kg}$ 'dan az ise başka değerlendirme yapmaya gerek yoktur.

Yüzey suyunda PEC (PEC_{sw}) $0,1 \mu\text{g/l}$ 'den az ise başka değerlendirme yapmaya gerek yoktur.

Karar Ağacı



3.4.2. Faz II değerlendirme

Faz II'nin amacı katkı maddelerinin hem su hem de kara hayvanları dâhil olmak üzere çevredeki hedef olmayan türleri etkileme veya yeraltı suyuna bulaşma potansiyelini kabul edilmeyecek düzeyde değerlendirilmesidir. Hedef türler için uygulanan katkı maddesine maruz kalan çevrede bulunan her hayvan türünde katkı maddelerinin etkisini değerlendirmek pratik değildir. Test edilen taksonomi seviyeleri çevrede mevcut bulunan birçok türün temsilcisi veya indikatörü şeklinde kullanılır.

Faz II değerlendirmesi, her bölüm için hesaplanan PEC ile PNEC (Öngörülen Etki Gözlemlenmeyen Konsantrasyon) değerlerinin karşılaştırıldığı bir risk oranı yaklaşımını temel alır. PNEC, uygun değerlendirme faktörü ile bölünerek deneysel olarak belirlenen son noktalara göre tespit edilir. PNEC değeri her bölüm için hesaplanır.

Faz II değerlendirme mümkün olduğunda PEC'in belirlenmesiyle başlar ve çevresel risk değerlendirmesi ile ilgili iki kademeli bir yaklaşım kullanır.

Faz IIA'nın ilk aşamasında söz konusu çevresel bölümde/alanda maruziyet ve etkiler üzerinde risk tabanlı bir değerlendirme yapılması amacıyla sınırlı sayıda durum ve etki çalışması kullanılır. PEC'in PNEC'e oranı 1'den (bir) küçükse biyoakümülyasyon beklenmemek kaydıyla başka değerlendirme yapmaya gerek yoktur.

PEC/PNEC oranı kabul edilemez bir riskin oluşacağını öngörüyorsa (oran>1), başvuru sahibi çevresel risk değerlendirmesini geliştirmek için Faz IIB'ye geçer.

3.4.2.1. Faz IIA

Faz I'de düşünülen bölümlere ek olarak, yüzey suyuna ilişkin PEC'in kanalizasyon ve akıntılar göz önünde bulundurularak hesaplanması gerekir.

Faz I'de bulunmayan bilgilere bağlı olarak, söz konusu her çevresel bölüm için ayrı ayrı PEC hesaplanabilir. PEC'lerin ayrı ayrı belirlenmesinde aşağıdaki hususlar göz önünde bulundurulur:

(a) Katkı maddesinin önerilen dozda hayvanlara uygulanmasından sonra söz konusu aktif maddenin/maddelerin/metabolitlerin gübrede/balık dışkısında konsantrasyonu. Konsantrasyonun hesaplanmasında doz oranları ve çıkan vücut atığı miktarı göz önünde bulundurulur,

(b) Toprağa uygulamadan önce gübrenin normal işlenmesi ve depolanması sırasında atılan aktif maddenin/maddelerin/metabolitlerin olası degradasyonu/ayrışması,

(c) Tercihen toprak/tortu üzerinde yapılan çalışmalarla belirlenen, söz konusu aktif madde/maddelerin/metabolitlerin su kültürüne yönelik tortu veya toprakta adsorpsiyonu/desorpsiyonu (OECD 106 sayılı kılavuzundan ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanından yararlanılabilir),

(ç) Toprak ve su/tortu sistemlerinde degradasyon/ayrışma (OECD 307 ve 308 sayılı kılavuzundan ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanlarından yararlanılabilir.),

(d) Hidroliz, fotoliz, buharlaşma ve sürme metodu ile seyreltme gibi diğer faktörler.

Söz konusu çevresel bölümlerin her birisi için yapılan hesaplamalardan elde edilen en yüksek PEC değeri Faz II risk değerlendirme amaçları doğrultusunda kabul edilir.

Toprakta/tortuda yüksek bir kalıcılık bekleniyorsa (Bileşenin ilk konsantrasyonunun %90'ının degradasyon/ayrışma zamanı: DT₉₀>1 yıl), birikim potansiyeli göz önünde bulundurulur.

İlgili çevresel bölümlerde çeşitli besin zinciri aşamaları için ciddi olumsuz etkilere neden olan katkı maddelerinin (veya metabolitleri) konsantrasyonları belirlenir. Bu testler

çoğunlukla akut testlerdir ve OECD veya iyi hazırlanmış benzer kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilebilir.

Karasal ortama yönelik çalışmalar şunları içerir: Solucanlar için toksisite; üç karasal bitki ve toprak mikroorganizmaları (Örnek: azot bağlanmasına etki).

Tatlı su ortamına yönelik çalışmalar şunları içerir: Balıklar için toksisite; Daphnia magna; algler ve tortu oluşturan organizmalar. Deniz kafesleri söz konusu olduğunda tortu oluşturan organizmalara ait üç farklı tür üzerinde çalışma yapılır.

İlgili her bölme için PNEC hesaplaması yapılır. PNEC; yukarıda sözü edilen testlerde gözlemlenen en düşük toksisite değerinden elde edilir ve kullanılan test türü sayısı ve son noktasına bağlı olarak en az yüz güvenilirlik faktörüne bölünür.

Biyoakümülyasyon potansiyeli, n-oktanol/su bölünme katsayısından hesaplanabilir Log K_{ow} değerinin 3'ten büyük veya 3'e eşit olması, söz konusu maddede biyoakümülyasyon olduğunu gösterir. İkincil zehirlenme riskinin değerlendirilmesi için Faz IIB'de biyokonsantrasyon faktörüne (BCF) yönelik bir çalışmanın yapılıp yapılmayacağına karar verilir.

3.4.2.2. Faz II B (daha detaylı ekotoksikoloji çalışmaları)

Faz IIA değerlendirmesinden sonra hala çevresel risk taşıyan katkı maddeleri hususunda Faz IIA çalışmasının olası tehlikelerinin ortaya çıkardığı çevresel bölüm/bölümlerdeki biyolojik türler üzerindeki etkilere ilişkin daha fazla bilgiye gerek duyulur. Böyle bir durumda uygun mikrobiyal, bitki ve hayvan türleri üzerindeki kronik ve daha belirgin etkilerin belirlenmesi için daha fazla test yapılması gerekir. Bu ek bilgiler daha düşük güvenilirlik faktörünün uygulanmasına imkân tanıyacaktır.

Uygun ek ekotoksisite testleri OECD kılavuzları gibi birtakım yayınlarda tanımlanmıştır. Bu testlerin; söz konusu katkı maddesinin ve/veya metabolitlerinin çevrede salınabileceği ve yayılabileceği durumu göz önüne alınarak dikkatlice seçilmesi gerekir. Toprak için etki değerlendirmesi ($PNEC_{toprak}$), solucanlar üzerindeki kronik etki çalışmalarına, ilave toprak mikroflora çalışmalarına ve konuyla ilgili birtakım bitki türleri hakkında yapılan çalışmalara ve kara omurgasızlarına (böcek ve vahşi kuşlar dâhil) yönelik yapılan çalışmalara dayanır.

Su/tortu açısından yapılan etki değerlendirmesi Faz IIA değerlendirmesinde tanımlanan, en duyarlı sucul/bentik (deniz, nehir dibinde yaşayan) organizmalar üzerinde yapılan kronik toksisite testlerine dayanır.

Gerektiğinde OECD kılavuzu 305'e göre ve/veya Maddelerin ve Karışımların Fizikokimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelik ekinde yer alan ilgili test dökümanına göre biyoakümülyasyon çalışmaları yapılmalıdır.

4. DÖRDÜNCÜ KISIM: KATKI MADDESİNİN ETKİNLİĞİNE İLİŞKİN ÇALIŞMALAR

Yönetmeliğin 6 ncı maddesinde ve Ek-1'inde belirtilen yem katkı maddesi sınıfları ve fonksiyonel gruplarına göre çalışmalar, Yönetmeliğin 5 inci maddesinin altıncı fıkrasında belirtilen özelliklerden en az birini karşılamalı ve önerilen her bir kullanıma yönelik etkinliği göstermelidir.

Kullanılan deneysel metot katkı maddesi kullanımı, hayvan türü ve sınıfına göre seçilmelidir. Hayvanların kullanıldığı durumlarda denemeler hayvanların sağlık ve yetiştirme durumlarının deneme sonuçlarının yorumlanmasını olumsuz etkilemeyecek şekilde yapılır. Teknolojik ve biyolojik pozitif ve negatif etkiler her denemede tanımlanmalıdır. Ayrıca hayvansal ürünlerin karakteristik özelliklerine zarar verecek etkilerin bulunmadığı durumlar da gösterilmelidir. Denemelerin tanınmış, dış denetime tabi tutulmuş bir kalite güvence

planında belirtilen kriterlere uygun olması beklenir. Böyle bir planın olmadığı durumlarda söz konusu çalışmanın, sorumlu kalifiye personel tarafından uygun araç ve gereçler kullanılarak yapıldığına ilişkin belge yetkiliye sunulmalıdır.

Deneme protokolü; kullanılan metotlar, aparatlar, malzemeler, ilgili hayvan türü, cinsi veya suşu, bu hayvanların sayısı ve barınma koşullarına ait bilgiler gibi genel açıklayıcı bilgilere göre çalışma sorumlusu tarafından dikkatlice hazırlanır. Hayvanların kullanıldığı tüm çalışmalarda deneme koşulları 3.1.1.3'e göre tanımlanır. Son raporlar, ham veriler, çalışma planları ile özellikleri iyi belirtilmiş ve tanımlanmış test maddeleri daha sonra referans olarak kullanılmak üzere arşivlenir.

Hassas parametreler, bir negatif kontrol grubuyla ve isteğe bağlı olarak pozitif kontrol grubuyla karşılaştırılarak katkı maddesinin önerilen en düşük miktarının etkinliğini ortaya koymak amacıyla çalışmalar yapılır. Ayrıca önerilmesi halinde bu tür çalışmalar tavsiye edilen maksimum dozu da içerir. Çalışmaların yürütülmesine ve metodun bilimsel uygunluğuna olanak vermek için esneklik sağlanmalıdır; bu nedenle tek bir metodun kullanılması tavsiye edilmez.

İlgili katkı maddesinin etkinliği konusunda, katkı maddesinin, diğer katkı maddeleri ve/veya veteriner ilaçları ve/veya rasyon bileşenleri arasında bilinen veya olası biyolojik veya kimyasal etkileşimlere de dikkat edilir (Örnek: Mikrobiyal katkı maddesinin koksidiyostatlar ve histomonostatlar veya organik aside uygunluğu).

4.1. In vitro çalışmalar

Yemin özelliklerini etkileyen tüm teknolojik ve bazı duyuşal katkı maddelerinde etkinlik, laboratuvar çalışmaları ile gösterilir. Çalışma söz konusu katkı maddesinin uygulanacağı materyalleri temsil eden aralığı kapsayacak şekilde hazırlanır. Sonuçlar tercihen parametresiz testler ile değerlendirilir ve $P \leq 0,05$ olasılıklı değişiklikleri gösterir.

Mide-bağırsak kanalı simülasyonunu içeren çalışmalar başta olmak üzere in vitro çalışmalar etkinliğin artırılması amacıyla diğer katkı maddesi türlerinde de uygulanır. Bu çalışmaların istatistikî veriler sağlayabilecek nitelikte olması gerekir.

4.2. Hayvanlarla kısa süreli etki çalışmaları

Bir besin veya renklendirici madde kaynağının veya yeni formu hâlihazırda onaylanmış veya hazırlanmış olan eşdeğer bir katkı maddesinin yerine ne ölçüde kullanılabileceğini görmek açısından biyoyararlanım çalışmaları yapılabilir.

Sindirim/denge çalışmaları etki şeklinin kanıtlanmasını sağlamak amacıyla hayvan performans çalışmalarını destekler nitelikte kullanılabilir. Çevresel faydalarla ilgili hususlar başta olmak üzere, bazı durumlarda etkinlik denge çalışmaları ile daha iyi ortaya konabilir ve ayrıca söz konusu etkinlik uzun süreli etkinlik çalışmalarında referans olarak kullanılabilir. Bu denemelerde önerilen kullanım koşullarına uygun sayıda hayvan türü/sınıfı kullanılır.

Uygun olduğu durumda hayvanlar üzerinde yapılan başka kısa süreli çalışmalar önerilebilir ve eksiksiz biçimde gerekçelendirilmesi kaydıyla önerilen bu çalışmalar hayvanlarla yapılan uzun süreli etkinlik çalışmalarının yerine uygulanabilir.

4.3. Hayvanlarla uzun süreli etki çalışmaları

Bu çalışmalar en az iki farklı yerde yapılmalıdır.

Kullanılan deneme planında yeterli istatistiksel güç ile Tip 1 ve Tip 2 risklerinin göz önünde bulundurulması gerekir.

Protokolün, tavsiye edilen en düşük dozda katkı maddesinin sebep olacağı her türlü etkiyi tespit edebilecek hassasiyette olması (genel olarak Tip 1a da risk $P \leq 0,05$ ve geniş getirenler, yaygın olmayan türler, evcil hayvanlar ve gıda amaçlı olmayan hayvanlar açısından, $P \leq 0,1$) ve deneme protokolünün çalışma amacına uygun olduğunu gösterecek

istatistiki güce sahip olması gerekir. Tip 2β de risk genelde %20'den düşüktür veya buna eşittir ve geviş getirenler, yaygın olmayan türler, evcil hayvanlar ve gıda amaçlı olmayan hayvanlarla yapılan denemeler açısından %25'ten düşüktür veya buna eşittir. Dolayısıyla, tip (1β) de risk %80'den büyük veya buna eşit (geviş getirenler, yaygın olmayan türler, evcil hayvanlar ve gıda amaçlı olmayan hayvanlar için %75) bir güce sahiptir. Bazı katkı maddelerinin niteliği en uygun sonuçların alınacağı deneme koşullarının tespit edilmesini zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, denemelerin sayısının üçten fazla olabileceği durumlarda meta-analiz kullanma olasılığı dikkate alınır. Bu nedenle verilerin sonuçta homojenlik testine tabi tutulması ve $P \leq 0,05$ seviyesinde istatistiki değerlendirme yapılması amacıyla (testler belirli ise) bir havuzda toplanması için benzer protokol planları uygulanır. Bu nedenle benzer protokol planları tüm denemeler için kullanılmalıdır. Böylece veriler $P \leq 0,05$ seviyesinde istatistiksel değerlendirme için havuzda toplanabilecek ve homojenite açısından test edilebilecektir.

4.4. Hedef hayvanlarla uzun süreli etki çalışmalarının süresi

Genellikle etkinlik denemelerinin süresi öngörülen uygulama süresine eşittir.

Etkinlik denemelerinin minimum süresi Ek-4'te belirtilen süredir.

Katkı maddesi hayvan kategorisi tanımında belirtilen süreden daha kısa ve belirli bir süre için uygulanırsa; uygulama önerilen kullanım koşullarına göre yapılır. Bununla birlikte, gözlem süresi 28 günden daha kısa olamaz ve ilgili son noktayı da kapsar. (örnek: üreme amaçlı dişi domuzlar için gebelik dönemi göz önünde tutulduğunda canlı doğan domuz yavrusu sayısı veya emzirme dönemi göz önünde tutulduğunda sütten kesilmiş domuz yavrularının sayısı ve ağırlığı).

Ek-4'te asgari çalışma süresi belirtilmeyen diğer türler veya hayvan kategorileri için, önerilen kullanım koşullarına göre bir uygulama süresi göz önünde bulundurulur.

4.5. Katkı maddesi kategorilerine ve fonksiyonel gruplarına ilişkin etkinlik gereklilikleri

Hayvanlar üzerinde bir etkiye sahip olması beklenen tüm katkı maddeleri için in vivo çalışmaların yapılması gereklidir.

Zooteknik katkı maddeleri ile koksidiyostatlar ve histomonostatların etkileri en az üç uzun süreli etkinlik çalışması ile gösterilir. Bununla birlikte bazı zooteknik katkı maddelerinin ve hayvanlar üzerinde etkisi bulunan diğer katkı maddeleri etkilerinin kesin surette gösterilmesi kaydıyla kısa süreli etki çalışmalarıyla ortaya konması kabul edilebilir.

Hayvanlar üzerinde doğrudan etkisi bulunmayan diğer katkı maddeleri için en az bir in vitro etki çalışması yapılır.

4.6. Hayvansal ürünlerin kalitesi üzerinde iddia edilen etkinin sağlanmadığı durumlarda yapılan çalışmalar

Katkı maddesinin olumsuz bir etkisinin olmadığını veya katkı maddesi ile beslenen hayvanlardan elde edilen gıdaların organoleptik ve besleme (uygun olduğu hallerde hijyen ve teknolojik) özellikleri üzerinde istenmeyen başka bir etkiye neden olmadığını göstermek için (istenilen etki olmadığında) etkinlik denemelerinin biri sırasında uygun numuneler alınır. Katkı maddesi verilmeyen ve önerilen en yüksek dozda katkı maddesi verilen iki grup üzerinde gözlem yapılır. Elde edilen veriler istatistiki değerlendirmenin yapılmasına imkân tanır. Bu çalışmaların yapılmaması durumunda gerekçesi belirtilir.

5. BEŞİNCİ KISIM: PİYASAYA ARZ SONRASI İZLEME PLANI

Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre, katkı maddesinin insan ve hayvan sağlığı veya çevre üzerinde neden olabileceği doğrudan veya dolaylı, ani, gecikmiş veya öngörülmeleyen her türlü etkisinin tespit edilmesi ve izlenmesi amacıyla belirli katkı maddeleri kategorileri için ilgili ürünlerin özelliklerine uygun olarak piyasaya arz sonrası izleme planı sunulur.

İzleme planı aşama aşama detaylandırılır. İzleme planında öngörülen çeşitli görevleri kim tarafından (örnek: başvuru sahibi, kullanıcı) yerine getirileceği ve izleme planının uygulamaya konulması ile yetkili kontrol otoritesi tarafından belirlenen rotaya uygun olarak düzgün şekilde yapıp yapılmadığının belirlenmesinde kimin sorumlu olacağı belirtilir. Bakanlık, Yönetmeliğin 11 inci maddesinde belirtilen denetim hükümleri saklı kalmak kaydıyla gözlemlenen her türlü olumsuz etki hakkında bilgilendirilir.

Aktif maddenin aynı zamanda bilinen bir antibiyotik olması ve yem kullanım düzeyinde dirençli bakteri suşlarının seçilmesi için bu maddenin kullanıldığı durumlarda katkı maddesine olan bakteriyel direncin izlenmesi amacıyla yapılacak saha çalışmaları piyasaya arz sonrası izleme programının bir parçası olarak gerçekleştirilir.

Koksidiyostatlar ve histomonostatlar için saha izlemeleri tercihen onaylama döneminin ikinci yarısında olmak üzere sırasıyla *Eimeria spp.* ve *Histomonas meleagridis* direnci üzerinde yapılır.

BELİRLİ KATKI MADDESİ KATEGORİLERİ VEYA BAZI ÖZEL DURUMLARLA İLGİLİ YEM KATKI MADDESİ BAŞVURU DOSYASININ HAZIRLANMASI VE SUNUMU İÇİN ÖZEL GEREKLİLİKLER

Yönetmelik, katkı maddelerinin kategorileri veya Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasına göre diğer özel amaçlar konusunda gerektiğinde dosyaların hazırlanması için ek destek sağlanmasını öngörür.

Aşağıdakiler için dosyaların hazırlanmasında özel gereklilikler belirtilmelidir.

- (1) Teknolojik katkı maddeleri,
- (2) Duyusal katkı maddeleri,
- (3) Besinsel katkı maddeleri,
- (4) Zooteknik katkı maddeleri,
- (5) Koksidiyostatlar ve histomonostatlar,
- (6) Yaygın türlerden yaygın olmayan türlere uyarılama,
- (7) Ev ve süs hayvanları ve gıda amaçlı olmayan diğer hayvanlar,
- (8) Gıdalarda kullanılmasına izin verilen katkı maddeleri,
- (9) Onayların tadili,
- (10) Onayların yenilenmesi,

(11) Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin yürürlük tarihinden önceki yem katkı maddeleri mevzuatı kapsamında izin verilmiş olan belirli katkı maddelerinin yeniden değerlendirilmesi.

Yukarıda yer alan 11 özellik için özel gereklilikler başlıklar halinde aşağıda verilmiştir. Her başvuruda aşağıdaki birden fazla özellik için özel gereklilik sunulabilir.

Genel koşul olarak bu kısımlarda belirtilen herhangi bir bilginin dosyadan çıkarılmasının gerekçesi sunulur.

1. TEKNOLOJİK KATKI MADDELERİ

1.1. Birinci Kısım: Dosyanın Özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

1.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımını aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır.

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanmayan katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı paragraflar uygulanır.

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanan diğer katkı maddeleri için İkinci Kısımda yer alan tüm hükümler uygulanır.

1.3. Üçüncü Kısım: Katkı Maddesinin Güvenirliğine İlişkin Çalışmalar

Aşağıdaki hususların gösterildiği durumlarda Ek-2'nin Üçüncü Kısımında yer alan 3.1, 3.2 ve 3.4 numaralı kısımlar silaj katkı maddelerini kapsamaz:

- Nihai yemde tespit edilebilir oranda herhangi bir aktif madde/maddeler ve ilgili metabolitler veya aktif etken/etken maddeler bulunmaması veya

- Silajın normal bileşeni olarak oluşan ve katkı maddesi olarak kullanılan aktif madde/maddeler ve etken madde/maddeler, katkı maddesi kullanılmadan hazırlanan silaja göre bu bileşenlerin konsantrasyonlarında büyük ölçüde bir artışa neden olmaması (Örnek: maruziyette herhangi bir önemli değişikliğin olmadığı durumlar).

Diğer durumlarda Ek-2'nin Üçüncü Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

1.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar Ksenobiyotik (Besinle alınan doğal bileşikler dışında kalan ve çeşitli yollardan canlı vücuduna giren kimyasal maddeler.) maddeler için: Ek-2'nin 3.1 numaralı kısmı uygulanır.

1.3.1.1. Hedef türlere yönelik tolerans çalışmaları

Silaj katkı maddeleri için:

- Ürün bazal rasyona eklenir ve sonuçlar aynı rasyonda olumsuz kontrol durumu ile karşılaştırılır. Bazal rasyon, katkı maddesi kullanılmadan hazırlanan tek bir silaj kaynağı içerebilir.

- Tolerans çalışmaları için belirlenen miktar, normal kullanım sırasında silolanmış materyallerin çoklu konsantrasyonun varlığına göre belirlenir. Bu çalışmalarda canlı mikroorganizma içeren ürünlere ve bu mikroorganizmaların silolama sırasında canlılığını koruma ve çoğalma durumuna özellikle dikkat edilir.

Tolerans çalışmaları normalde süt inekleri başta olmak üzere geniş getiren türler ile sınırlandırılabilir. Diğer türleri kapsayan çalışmalar ise sadece silolanmış malzemenin niteliğinin geniş getirmeyen hayvanlarda kullanımına daha uygun olduğu durumlarda gereklidir.

Diğer maddeler:

Yemde kullanımı onaylanmamış olan ve teknolojik katkı maddesi olarak onay başvurusu yapılan diğer maddelerin hayvanlarda önerilen en yüksek düzeyde kullanımının zararsız olduğu kanıtlanır. Bu kanıtlama işlemi en duyarlı hedef türlerden birinde veya bir laboratuvar hayvanı türünde yapılan bir deneme ile sınırlandırılabilir.

1.3.1.2. Mikrobiyal çalışmalar

Ek-2'nin 3.1.2 numaralı kısmı uygulanır.

1.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

1.3.2.1. Metabolik çalışmalar ve kalıntı çalışmaları

Aşağıdakilerin olması halinde metabolik çalışmalar ve kalıntı çalışmaları gerekli değildir.

(1) Yemde besleme sırasında ilgili madde veya bunların metabolitleri yoksa veya

(2) İdrar/dışkı yoluyla değişmeden atılan madde veya metabolitleri absorbe edilmediklerini kanıtlar nitelikteyse veya

(3) Madde fizyolojik bileşikler şeklinde absorbe edilirse veya

(4) Katkı maddesinin aktif bileşeni/bileşenleri sadece mikroorganizmalardan veya enzimlerden oluşursa.

Madde gıda veya yem maddelerinde önemli miktarlarda doğal olarak mevcutsa veya vücut sıvıları veya dokularının normal bir bileşeni ise de metabolik çalışmalara gerek duyulmaz. Ancak bu durumlarda tavsiye edilen yüksek doz uygulanmış grupta ve muamele görmemiş grupta dokuların/ürünlerin karşılaştırılması ile sınırlandırılacak kalıntı çalışmalarının yapılması gerekir.

1.3.2.2. Toksikolojik çalışmalar

Aşağıdaki durumlarda toksikolojik çalışmaların yapılmasına gerek yoktur:

(1) Yemde besleme sırasında ilgili madde veya bunların metabolitleri yoksa veya

(2) Madde fizyolojik bileşik/bileşikler şeklinde absorbe edilirse veya

(3) Ürün, silolanmış ürünlerde yaygın olarak karşılaşılan veya gıdada hâlihazırda kullanılan mikroorganizmaları içeriyorsa veya

(4) Ürün; belgelendirilebilir güvenilir kullanım geçmişine sahip mikroorganizmalardan elde edilen yüksek derecede saf enzimlerden oluşursa.

Yukarıda belirtilen özelliklere sahip olan mikroorganizmalar ve enzimler için genotoksisite çalışmaları (mutajenite dâhil) ve subkronik oral toksisite çalışmaları gerekir. Genotoksisite çalışmaları canlı hücrelerin mevcut olduğu durumlarda yapılmaz.

Yukarıda bahsedilenlerden ayrı tutulmayan ksenobiyotik maddeler için Ek-2'nin 3.2.2 numaralı alt kısmındaki hükümler uygulanır.

Diğer maddeler için ise maruziyet derecesi ve biçimi göz önünde bulundurularak duruma göre bir yaklaşım belirlenir.

1.3.2.3. Tüketici güvenliği değerlendirmesi

Gıda amaçlı hayvanlar için katkı maddeleri başvurularında Ek-2'nin 3.2.3 numaralı kısmı geçerlidir.

1.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenirliliğine ilişkin çalışmalar

Bu çalışmalarda Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmı geçerlidir. Aksi ispat edilmedikçe enzim ve mikroorganizma içeren katkı maddelerinin solunum yolları hassasiyeti oluşturduğu varsayılır.

1.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenirliliğine ilişkin çalışmalar

Bu çalışmalarda Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmı geçerlidir. Silaj katkı maddelerinde katkı maddesinin depolanması sırasında yığın veya siloda oluşabilecek sızıntının çevre üzerinde oluşturacağı etki göz önünde bulundurulur.

1.4. Dördüncü Kısım: Katkı Maddesinin Etkinliğine İlişkin Çalışmalar

Teknolojik katkı maddelerinin yemin özelliklerini geliştirmesi veya koruması amaçlanır. Ancak bunların genelde hayvansal üretim üzerinde doğrudan biyolojik etkisi yoktur. Katkı maddesinin etkinliği, tanınmış ve kabul edilebilir metotlarda belirtilen uygun kriterler yoluyla ve amaçlanan kullanım koşullarına göre uygun kontrol yemi ile kıyaslanarak kanıtlanmalıdır.

Etkinlik, radyonüklid kontaminasyonun kontrolünde kullanılan maddeler hariç olmak üzere in vitro çalışmalar ile değerlendirilir. Çeşitli fonksiyonel gruplar için uygun son noktalar tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 1
Farklı teknolojik katkı maddelerine ilişkin son noktalar

Fonksiyonel grup	Etkinliğin gösterilmesine ilişkin son noktalar
(a) Koruyucu maddeler	Özellikle biyotik ve bozulmaya yol açan organizmalar olmak üzere mikrobiyal gelişmenin inhibisyonu. İddia edilen koruyucu etkinin geçerli olduğu süre gösterilir.
(b) Antioksidanlar	Yem maddelerinin işlenmesi ve/veya depolanması sırasında önemli besinlerin/bileşenlerin oksidatif hasara karşı korunması. İddia edilen antioksidan etkinin geçerli olduğu süre gösterilir.
(c) Emülgatörler	Karışamayan veya az karışabilen yem maddelerinin stabil emülsiyonların formu/devamlılığı.
(ç) Stabilizatörler	Yemlerin fizikokimyasal durumunun muhafazası.
(d) Kıvam Artırıcılar	Yemler veya yem maddelerinin viskozitesi.
(e) Jelleştirici maddeler	Yemlerin yapısında değişikliğe neden olan jel formu.

(f) Bağlayıcılar	Pelet formunun performansı veya pelet stabilitesi.
(g) Radyonüklidlerin kontrolünde kullanılan maddeler	Hayvansal gıdalarda kontaminasyonun azaltıldığına ilişkin kanıt.
(ğ) Topaklaşmayı önleyici maddeler	Akışkanlık. İddia edilen topaklaşmayı önleyici etkinin süresi gösterilir.
(h) Asit düzenleyiciler	Yemlerdeki pH ve/veya tamponlama kapasitesi.
(ı) Silaj katkı maddeleri	- Silaj üretiminin geliştirilmesi, - İstenmeyen mikroorganizmaların inhibisyonu, - Atık sıvıların azaltılması, - Aerobik stabilitenin geliştirilmesi.
(i) Denatüranlar	Yem maddelerinin kalıcı olarak tanımlanması.

Silaj katkı maddeleri

Silolama işleminde istenen etkinin gösterilmesi için ayrı denemeler yapılır. Bu denemeler aşağıda belirtilen kategorilerin her birinde bir örnek üzerinde yapılır (tüm veya belirlenmemiş kaba yemler dahil):

- Silajı kolay yapılan kaba yemler: Taze materyalde (Örnek: Mısır bitkisinin tümü, brome grass/ brom otu, ryegrass/çavdar otu veya şeker pancarı posası) çözünür karbonhidrat oranı > %3 ise

- Silajı nispeten zor yapılan kaba yemler: Taze materyalde (Örnek: çimen, çayır otu veya solmuş yonca) çözünür karbonhidrat oranı %1,5-3 arasında ise

- Silajı zor yapılan kaba yemler: Taze materyalde (Örnek: ayrık otu veya baklagiller) çözünür karbonhidrat oranı < %1,5 ise

kuru madde (KM) açısından tanımlanan kaba yemlerin alt kategorileri için bir sınırlama varsa, kuru madde aralığı açıkça belirtilir. Farklı botanik kökenli örneklerin kullanımının uygun olduğu hallerde fiilen temsil edilen aralığa göre üç test yapılır.

Belirli yem maddeleri için özel testler gerekir.

Çalışma normalde doksan gün veya sabit sıcaklıkta (tavsiye edilen aralık 15-25°C) daha uzun sürer. Çalışmaların daha kısa sürmesi halinde gerekli açıklama yapılır.

Aşağıdaki parametrelerin ölçümleri kural olarak, negatif kontrol ile karşılaştırılarak yapılır.

- Kuru madde ve hesaplanmış kuru madde kaybı (uçucu maddeler için düzeltilmiştir),
- pH düşüşü,
- Uçucu yağ asitlerinin (örnek: asetik, bütirik ve propiyonik asit) ve laktik asidin konsantrasyonu,

- Alkol (etanol) konsantrasyonu,

- Amonyak konsantrasyonu (g/kg cinsinden toplam nitrojen miktarı),

- Hidro-çözünür karbonhidrat içeriği.

Buna ek olarak, özel iddiayı doğrulamak için diğer mikrobiyolojik ve kimyasal parametreler uygun olarak dahil edilir (Örnek: mayaları sindiren laktat, *Clostridia*, *Listeria* ve biyojenik aminlerin sayıları).

Çevre üzerindeki muhtemel etkisi de göz önünde bulundurularak, tüm deneme süresi boyunca oluşan atık suyun toplam miktarına göre atık suların azaltılmasını amaçlayan bir etki değerlendirmesi yapılır (Örnek: atık suyun ekotoksitesitesi veya biyolojik oksijen ihtiyacı). Atık su oluşumunun azalması doğrudan gösterilir. Silonun kapasitesi, atık suyun basınçla

çıkarılmasına uygun olmalıdır. Çalışmanın süresi genellikle elli gündür. Farklı bir sürenin söz konusu olması halinde durumla ilgili gerekli açıklama yapılır.

Geliştirilmiş aerobik stabilite, negatif kontrolle karşılaştırılarak gösterilir. Stabilite çalışmaları, katkı maddesinin havaya maruz kalmasından sonra en az yedi gün sürmeli ve katkı maddesinin stabilitesinin işlem görmemiş kontrol katkı maddesine göre en az iki gün daha uzun sürdüğü kanıtlanmalıdır. Denemenin 20°C ortam sıcaklığında yapılması tavsiye edilir ve sıcaklıkta 3°C veya daha fazla artış olması durumu, yukarıda sözü edilen stabil olmama durumunun göstergesi olarak kabul edilir. Sıcaklık ölçümlerinin yerine CO₂ oluşumunun ölçümü yapılabilir.

1.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izlenebilirlik planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendinde belirtilen hüküm doğrultusunda uygulanır. Piyasaya arz sonrası izlenebilirlik planı, sadece GDO'dan üretilen veya GDO'lu olan katkı maddeleri için gereklidir.

2. DUYUSAL KATKI MADDELERİ

2.1. Renklendiriciler

2.1.1. Birinci Kısım: Dosyanın Özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

2.1.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımındaki hükümler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır;

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanmayan katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlar uygulanır;
- Belirli bir onay sahibi adına onaylanan diğer katkı maddeleri için İkinci Kısım uygulanır.

2.1.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmı bütün katkı maddeleri için uygulanır.

(1) Hayvanlara verildiğinde, hayvansal gıdaya renk veren maddelere yönelik olarak, Ek-2'nin Üçüncü Kısımında yer alan 3.1, 3.2 ve 3.4 numaralı kısımlar bütünüyle uygulanır.

(2) Yemlere renk veren ya da rengi düzenleyen maddeler için Üçüncü Kısımın 3.1 numaralı kısmına ilişkin çalışmalar gereklidir ve bu çalışmalar, tavsiye edilen miktarda katkı maddesi verilen hayvanlar üzerinde gerçekleştirilir. Kanıt aynı zamanda mevcut bilimsel yayınlara atıf yapılarak da sağlanabilir. Ek-2'nin Üçüncü Kısımının 3.2 ve 3.4 numaralı kısımları uygulanır.

(3) Süs balıkları ve kuşlarının renklerini olumlu yönde etkileyen maddelere yönelik olarak, Ek-2'nin Üçüncü Kısımının 3.1 numaralı kısmına ilişkin çalışmalar gereklidir ve bu çalışmalar, tavsiye edilen miktarda katkı maddesi verilen hayvanlar üzerinde gerçekleştirilir. Kanıt aynı zamanda mevcut bilimsel yayınlara atıf yapılarak da sağlanabilir. Ancak 3.2 ve 3.4 numaralı kısımlar uygulanmaz.

2.1.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin Dördüncü Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

(a) Hayvanlara verilirken, hayvansal gıdaya renk veren maddelere yönelik olarak:

Tavsiye edilen kullanım koşuluna göre katkı maddesi verilen hayvanlardan elde edilen ürünlerin rengine görülen değişiklikler, uygun metodoloji kullanılarak ölçülür. Katkı maddesi kullanımının, ürün stabilitesi veya gıdanın organoleptik ve besleyici nitelikleri üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı ortaya konulur. Prensip olarak, belirli bir maddenin hayvansal ürünlerin bileşimi/özellikleri üzerindeki etkisinin iyi bir şekilde belgelenmesinden

sonra, diğer çalışmalar da (Örnek: biyoyararlanım çalışmaları) katkı maddesinin etkinliğine ilişkin yeterli kanıt sağlar.

(b) Yem maddelerine renk veren veya rengi düzenleyen maddelere yönelik olarak:

Etkinliğin kanıtı, amaçlanan kullanım koşullarını yansıtan uygun laboratuvar çalışmalarının kontrol grubundaki yemlerle karşılaştırılmasıyla sağlanır.

(c) Süs balıkları ve kuşlarının rengini olumlu şekilde etkileyen maddelere yönelik olarak:

Etkiyi/etkileri gösteren çalışmalar tavsiye edilen miktarda katkı maddesi verilen hayvanlar üzerinde gerçekleştirilir. Renk değişiklikleri, uygun metodoloji kullanılarak ölçülür. Etkinliğin kanıtı da diğer deneysel çalışmalar (Örnek: biyoyararlanım) veya bilimsel literatür referans alınarak da sağlanabilir.

2.1.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izlenebilirlik planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendinde belirtilen hüküm doğrultusunda uygulanır. Piyasaya arz sonrası izleme planı, sadece GDO'dan üretilen veya GDO'lu olan katkı maddeleri için gereklidir.

2.2. Aromatik bileşikler

2.2.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

2.2.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

- Doğal ürün olması durumunda; bitki, hayvan ve diğer organizmaların tamamı veya parçaları veya bunların, ufalama, öğütme veya kurutma (Örnek: Birçok bitki ve baharatlar) gibi çok sınırlı işleme sonucu ortaya çıkan ürünleri, duyuusal katkı maddeleri kategorisinin aromatik bileşikler fonksiyonel grubu altında değerlendirilemez.

Bu ürünlerin başvurularının değerlendirilmesi için aromatik bileşikler aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

1. Doğal ürünler

1.1. Doğal ürünler - botanik olarak tanımlanan,

1.2. Doğal ürünler - bitkisel kökenli olmayan.

2. Doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanan aromatik bileşikler

3. Sentetik maddeler.

Başvurusu yapılan ürünün grubu belirtilir. Ürün yukarıda sözü edilen gruplardan hiçbirine dahil değilse bu durum belirtilir ve gerekçesi açıklanır.

2.2.2.1. Aktif madde/maddelerin veya etken/etkenlerin özelliklerinin belirlenmesi

Ek-2'nin 2.2 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

Buna ek olarak:

Tüm aromatik bileşik grupları için gıda ve yemde bulunan aromatik bileşiklerin tanımlanmasında kullanılan FLAVIS, Avrupa Konseyi, JECFA, CAS veya uluslararası kabul edilen başka bir numaralandırma sisteminde ilgili tanımlayıcı kimlik numaraları mevcutsa belirtilmelidir.

Bütün aromatik bileşikler için;

(1) Doğal ürünler - botanik olarak tanımlananlar

Doğal bitkisel kökenli ürünlerin özelliği bitkisel kaynağın bilimsel adını, botanik sınıfını (familya, cins, tür, uygun görüldüğü takdirde alt türler ve çeşidi) ve diğer dillerdeki ortak adları ve eş anlamlarını içerir. Kullanılan bitkinin kısımları (yaprakları, çiçekleri, tohumları, meyveleri, kökleri vs) ve daha az tanınan bitkilerde yetiştirme yeri, kimliklendirme kriteri ve bu bitkilerle ilgili diğer ilgili hususlar belirtilir. Ekstraktların ana bileşenleri tanımlanır, miktarları belirtilir ve bunların miktar aralığı ya da değişkenliği gösterilir. Ek-2'nin 2.1.4 numaralı kısmında belirtilen bulaşıklık gösterilir. Ekstraktın elde edildiği

bitkideki, insanlar veya hayvanlar için toksikolojik etkiye sahip maddelerin konsantrasyonları da raporlanır.

Bitkisel kaynağın farmakolojik veya ilgili özelliklerine ilişkin olarak, bunların kısımları veya bunlardan elde edilen ürünler kapsamlı olarak incelenir ve rapor edilir.

(2) Doğal ürünler – bitkisel kökenli olmayan

Yukarıda belirtilen yaklaşıma eşdeğer bir çalışma yapılır.

(3) Doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanan aromatik bileşikler

Ek-2'nin 2.2.1.1 numaralı kısmının genel gerekliliklerinin yanı sıra, aromatik bileşiklerin kaynağı belirtilir.

2.2.2.2. Üretim ve imalat metodu

Ek-2'nin 2.3 numaralı kısmı uygulanır.

Ekstraksiyon işlemiyle elde edilen birçok bileşiğin kompleks karışımları olan ve kimyasal açıdan iyi tanımlanmamış doğal ürünler genellikle çok sayıda bileşenin karıştırılmasıyla elde edilir. Böyle bir durumda ekstraksiyon işleminin detaylı açıklaması yapılır. Ekstraksiyon işlemini açıklarken esansiyel yağ, saf, eser miktar, ekstrakt gibi ilgili terimler ile bitkisel aromatik bileşikler için yaygın olarak kullanılan ifadelerin kullanılması tavsiye edilir. Kullanılan ekstraksiyon solventleri belirlenir ve solventlerin kalıntılarından kaçınmak için önlemler alınır ve varlığı önlenemeyen toksikolojik etkiye sahip olanlarının kalıntı limitleri tespit edilir. Ekstraktın özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan terimler ekstraksiyon metoduyla ilgili referansı içerir.

2.2.2.3. Analiz metotları

(1) İnsanlar veya hayvanlar için toksikolojik açıdan tehlike yaratan maddeleri içermeyen doğal ürünlere yönelik olarak (botanik kökenli olan veya olmayan), Ek-2'nin 2.6 numaralı kısmında sözü edilen analiz metotlarının standart gerekliliği yerine, ürünün ana veya karakteristik bileşenlerinin amacına uygun olan daha basit kalitatif analiz metodu kullanılabilir.

(2) İnsanlar veya hayvanlar için toksikolojik açıdan tehlike yaratmayan, doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanan aromatik bileşikler için, Ek-2'nin 2.6 numaralı kısmında sözü edilen analiz metotlarının standart gerekliliği yerine, amaca uyan daha basit kalitatif analiz metodu kullanılabilir.

Toksikolojik tehlike oluşturabilecek maddeleri içeren doğal ekstraktlar, toksikolojik tehlike oluşturabilecek doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanan aromatik bileşikler ve sentetik maddeler gibi bütün diğer aromatik bileşikler için Ek-2'nin 2.6 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

2.2.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Tüm aromatik bileşikler için, hayvanın hem doğal maruziyetinden hem de yemlere aromatik bileşiklerin eklenmesinden sonraki maruziyeti ve alım miktarı hesaplanır.

Sentetik maddeler grubuna dahil olan aromatik bileşikler için, Ek-2'nin Üçüncü Kısımındaki hükümler uygulanır.

2.2.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

(1) Doğal ürünler (botanik olarak tanımlanan veya bitkisel kökenli olmayan)

Bu ürünlerin güvenilirliği, ürünlerin ana ve karakteristik bileşenlerine dayanarak ve toksikolojik açıdan tehlike yarattığı bilinen maddeler dikkate alınarak değerlendirilebilir. Ana ve karakteristik bileşenlerin kimyasal aromatik bileşik veya yem katkı maddesi olarak izin verilmemiş olması durumunda, bunların insanlar ve hayvanlar için toksikolojik açıdan tehlike yaratan maddeler olup olmadıklarının doğrulanması ve Ek-2'nin 3.1 numaralı kısmındaki hükümler doğrultusunda toksikolojik özelliklerinin sağlanması gerekmektedir.

(2) Doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanmış aromatik bileşikler

Doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanmış aromatik bileşiklerin insanların kullanımına ilişkin olarak tescil edilmiş aromatik bileşik olması durumunda, hedef türlerin güvenliği, başvuru sahibi tarafından önerilen yem alım miktarı ile insanların gıda alım seviyesinin karşılaştırılması göz önünde bulundurularak değerlendirilir. İnsanlara yönelik değerlendirmenin dayandırıldığı metabolik ve toksikolojik veriler sunulur.

Başvuru sahibi tarafından önerilen hedef hayvanın alım seviyesinin, insanların gıda alım seviyesinden ciddi ölçüde yüksek olduğu durumlar veya maddenin gıda içerisinde bulunmasına izin verilmediği durumlar gibi alım seviyelerinin ikisinin de birbirine yakın olmadığı diğer tüm durumlarda, hedef hayvanların güvenliği, aşağıdaki veriler göz önünde bulundurularak değerlendirilebilir:

- Toksikolojik tehlike eşiği prensibi (JECFA'nın hayvan ağırlığı ve yem alımı dikkate alınarak hedef hayvan için uygun eşik belirlenmesine ilişkin prensibi),
- Bileşenlere ilişkin mevcut toksikolojik ve metabolizma verileri,
- Kimyasal yapısına ilişkin tehlikenin değerlendirilmesi.

Tolerans çalışmalarına sadece eşik değerlerinin aşıldığı veya belirlenemediği durumlarda ihtiyaç duyulur.

2.2.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Aromatik bileşik metabolitlerinin insanlar için toksikolojik yönden hayvansal ürünlerde birikime neden olmadığına dair deliller sağlanır. Aromatik bileşiklerin yemlere ilave edilmesi sonucu hayvansal kökenli gıdalarda kalıntı oluşturmaları halinde tüketici maruziyetinin detaylı bir şekilde hesaplanması gerekir.

(a) Metabolik ve kalıntı çalışmaları

(1) Doğal ürünler (botanik olarak tanımlanan veya bitkisel kökenli olmayan)

Bu ürünlerin yemde aromatik bileşik olarak kullanıldığı durumlarda insanlar açısından güvenilirliği ile ilgili çalışmalar ürünün, hedef hayvan üzerindeki metabolizmasına, ana ve karakteristik bileşenlerine ilişkin kalıntı çalışmalarına ve ürün ekstraktında toksikolojik etki oluşturacak maddelerin bulunmamasına dayanır.

Ana veya karakteristik bileşenler kimyasal olarak tanımlanmış aromatik bileşik olarak onaylanmamış ise veya hedef hayvanların yem alım miktarının, insanların gıda alım miktarından ciddi anlamda daha yüksek olması durumunda, Ek-2'nin 3.2.1 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

(2) Doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanmış aromatik bileşikler

Bu ürünlere insanların kullanımına yönelik aromatik bileşik olarak izin verilmemesi veya başvuru sahibi tarafından önerilen hedef hayvanın yem alım miktarının, insan gıda alım miktarından ciddi oranda daha yüksek olduğu durumlarda, Ek-2'nin 3.2.1 numaralı kısmına göre, metabolik duruma ilişkin mevcut bilgi sağlanır ve yenilebilir dokulardaki ve ürünlerdeki olası birikimin hesaplanması için kullanılır.

(b) Toksikolojik çalışmalar

(1) Doğal ürünler (botanik olarak tanımlanan veya bitkisel kökenli olmayan)

Bu ürünlerin yemde aromatik bileşik olarak kullanıldığı durumlarda insanlar açısından güvenilirliği ile ilgili çalışmalar, ürünün ana ve karakteristik bileşiklerinin toksikolojik verilerine ve ekstraktında toksikolojik etki oluşturabilecek maddelerin bulunmamasına dayandırılır.

Ana ve karakteristik bileşiklere ilişkin metabolik çalışmaların hayvan dokularında veya ürünlerinde birikim olduğu ve hedef hayvana yönelik toksikolojik tehlike eşiğinin aşıldığını gösterdiği durumlarda birtakım toksikolojik çalışmalar gerekir. Ek-2'nin 3.2.2 numaralı kısmına göre, bu toksikolojik çalışmalar, mutajenite ve subkronik oral toksisite çalışmaları da dahil olmak üzere genotoksisite çalışmalarını kapsar.

(2) Doğal ya da eşdeğeri sentetik, kimyasal olarak tanımlanmış aromatik bileşikler

Ek-2'nin 3.2.2 numaralı kısmına göre, bu ürünlere ilişkin metabolik çalışmalarla hayvansal doku veya ürünlerde birikim olduğu ve hedef hayvan için toksikolojik tehlike eşliğinin aşıldığının ortaya koyulması halinde, mutajenisite ve subkronik oral toksisite çalışmaları da dahil olmak üzere genotoksisite çalışmalarını kapsayan toksikolojik çalışmalar gerekir.

2.2.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

2.2.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

2.2.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Ürünün aromatik özelliklerine ilişkin bilgiler genellikle yayımlanmış literatüre dayandırılarak sağlanır. Bu bilgiler ayrıca, pratik kullanım tecrübeleriyle de gösterilebilir, aksi takdirde hayvanlar üzerindeki çalışmalar da gerekli olabilir.

Başvurusu yapılan ürünün, Yönetmeliğin Ek-1'inde yer alan aromatik bileşiklerin tanımının dışında, yemde, hayvanda veya hayvan menşeli gıdada başka özellikler sergilemesi durumunda, bunun kapsamlı olarak araştırılması ve bildirilmesi gerekmektedir.

2.2.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izlenebilirlik planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendinde belirtilen hüküm uygulanır. Bu hüküm, piyasaya arzdan sonra izleme planının yalnızca GDO'lu olan veya GDO'dan üretilen katkı maddeleri için gerekli olduğuyla ilgilidir.

3. BESİNSEL KATKI MADDELERİ

3.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımındaki hükümler uygulanır.

3.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımındaki hükümler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır:

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanmayan katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlarda belirtilen hükümler uygulanır.

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanan diğer katkı maddeleri için İkinci Kısımda belirtilen hükümler uygulanır.

3.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddelerinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

3.3.1. Hedef türlerde katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

3.3.1.1. Hedef türlerin toleransı

1. 27/12/2011 tarihli ve 28155 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Yemlerin Piyasaya Arzı ve Kullanımı Hakkında Yönetmelikle izin verilen üre ile Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin yürürlük tarihinden önceki yem katkı maddeleri mevzuatı kapsamında yem katkı maddesi olarak izin verilmiş olan ve birikme ihtimali olmayan iz elementler, vitaminler, provitaminler ve benzer etkiye sahip kimyasal açıdan iyi tanımlanmış maddeler ile amino asitler, bunların tuzları ve analogları için herhangi bir çalışma gerekli değildir.

2. Birikme potansiyeline ve benzer etkiye sahip olan vitaminler, provitaminler ve kimyasal açıdan iyi tanımlanmış maddeler için etki göstermesi beklenen veya bilinen vitaminlerden farklı etki gösterdiği hali hazırda ortaya konmuş olan bileşenlerin tolerans

değerinin gösterilmesi gereklidir. Bazı durumlarda tolerans testi unsurları (dizayn ya da değerlendirme ölçütleri), etkinlik denemelerinden biri ile birleştirilebilir.

3. Daha önceden izin verilmemiş üre türevleri, amino asit analogları ve iz elementlerin bileşenleri için tolerans, belirlenir. Aktif maddenin ham fermantasyon ürününden ayrılmamış olması veya yüksek düzeyde arıtılmamış olması halinde veya üretim organizmasının belirgin bir güvenli kullanım geçmişi olmaması ve toksik metabolitlerin üretim ihtimalini engellemek için biyolojisinin yeterince bilinmiyor olması durumunda, tolerans demonstrasyonu ile fermantasyon ürünleri aranır.

4. Başvurunun tüm hayvan türleri/kategoriler için olduğu durumlarda, en son bilgilere göre en hassas türlere (veya uygun bir laboratuvar hayvanına) ilişkin tek bir tolerans çalışması yeterli olur.

3.3.1.2. Mikrobiyal çalışmalar

Ek-2'nin 3.1.2 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

3.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

3.3.2.1. Metabolik ve kalıntı çalışmaları

Normal şartlarda metabolik çalışmalara ihtiyaç duyulmaz. Üre türevleri için, etkinlik denemelerinde ruminal metabolizma çalışılır.

Kalıntı veya tortu çalışmaları yalnızca vücutta birikme potansiyeli olan 'benzer etkiye sahip vitaminler, provitaminler ve kimyasal açıdan iyi tanımlanmış maddeler' fonksiyonel grubu içerisinde yer alan katkı maddeleri ve biyoyararlanımın geliştirilmiş olduğu iz element bileşiklerinin fonksiyonel grubu için gereklidir. Böyle bir durumda, Ek-2'nin 3.2.1 numaralı kısmında tanımlanan prosedür geçerli olmaz.

3.3.2.2. Toksikolojik çalışmalar

Toksikolojik çalışmalar, fermantasyon ürünleri ve henüz onaylanmamış katkı maddeleri için gereklidir. Fermantasyon ürünlerine yönelik olarak, genotoksisite ve subkronik toksisite çalışmalarının:

1. Aktif maddenin, ham fermantasyon ürününden ayrılmamış ve yüksek düzeyde arıtılmamış olması halinde veya

2. Üretim organizmasının belirli bir güvenli kullanım geçmişiye sahip olmaması ve toksik metabolitlerinin üretim ihtimalini engellemek için biyolojisinin bilinmemesi halinde sağlanması gerekmektedir.

Üretim organizmasının toksin ürettiği bilinen bazı suşların bulunduğu bir gruba dahil olması durumunda, bu organizmalar toksikolojik çalışmalara dahil edilmez.

3.3.2.3. Tüketici güvenilirliği değerlendirmesi

Ek-2'nin 3.2.3 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

3.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

3.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

İz element bileşiklerine ait olan yeni aktif maddeler için Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

3.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Etkinlik çalışmaları, halihazırda yem katkı maddesi olarak onaylanmış olan üre, amino asitler, amino asit tuzları ve analogları, iz element bileşikleri ile yem katkı maddesi olarak onaylanmış olan vitaminler, provitaminler ve benzer etkiye sahip kimyasal açıdan iyi tanımlanmış maddeler için gerekli değildir.

Yem katkı maddesi olarak halihazırda onaylanmamış olan üre, amino asitler, amino asit tuzları ve analogları, iz element bileşikleri ile yem katkı maddesi olarak halihazırda

onaylanmamış olan vitaminler, provitaminler ve benzer etkiye sahip kimyasal açıdan iyi tanımlanmış maddelerin etkinliğinin gösterilmesi için kısa süreli bir çalışma gereklidir.

Besinsel etkisi talep edilen diğer maddeler için, Ek-2'nin Dördüncü Kısımında yer alan hükümlere göre en az bir uzun dönem etkinlik çalışması yapılır.

Gerekli olduğu durumlarda, çalışmalar, katkı maddesinin hayvanların besinsel ihtiyaçlarını karşılayabildiğini göstermelidir. Testler, hayvanların gereksinimlerinin altındaki konsantrasyonlarda besin maddesi içeren rasyonun yer aldığı bir test grubunu içerir. Ancak ciddi boyutta yetersiz bir kontrol grubu kullanılan denemelerden kaçınılır. Genel olarak etkinliğin tek bir hayvan türü veya kategorisinde (laboratuvar hayvanları dahil) gösterilmesi yeterli olur.

3.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izlenebilirlik planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre uygulanır.

4. ZOOTEKNİK KATKI MADDELERİ

4.1. Enzimler ve mikroorganizmalar haricindeki diğer zooteknik katkı maddeleri

4.1.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımındaki hükümleri uygulanır.

4.1.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımındaki hükümleri uygulanır.

4.1.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

4.1.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.1. numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

4.1.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

(1) Metabolik ve kalıntı çalışmaları

Aşağıda belirtilen durumların söz konusu olması halinde bu çalışmalar gerekli görülmez:

- Madde veya metabolitlerinin esas olarak absorbe edilmediği veya değişikliğe uğramadan vücuttan atıldığı gösterilebilirse veya

- Maddenin fizyolojik formda veya bileşenlerinin fizyolojik düzeyde absorbe edilmesi durumunda.

Maddenin doğal olarak gıda veya yem maddelerinde önemli miktarlarda bulunması ya da vücut sıvılarının veya dokularının normal bir bileşeni olması halinde metabolizma çalışmalarına gerek duyulmaz.

Ancak bu gibi durumlarda, uygulama yapılmamış gruptaki dokular veya ürünlerdeki düzey ile tavsiye edilen en yüksek miktarın uygulandığı gruptaki düzeylerin karşılaştırılmasıyla sınırlandırılabilir kalıntı çalışmalarının yapılması gerekir.

Diğer tüm durumlarda, Ek-2'nin 3.2.1. numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

(2) Toksikolojik çalışmalar

Maddenin fizyolojik bileşen/bileşenler şeklinde absorbe edilmesi durumunda toksikolojik çalışmalar gerekli görülmez.

Ksenobiyotik maddeler için Ek-2'nin 3.2.2 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

Diğer maddelere yönelik olarak, maruziyetin düzeyi ve biçimi göz önünde bulundurularak, her vaka için ayrı bir yaklaşımda bulunulur ve bu bölümde belirtilen verilerden herhangi birinin çıkarılması tam olarak gerekçelendirilir.

(3) Tüketici güvenliği değerlendirmesi

Gıda amaçlı hayvanlar için Ek-2'nin 3.2.3 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

4.1.3.3. Katkı maddesinin kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

4.1.3.4. katkı maddesinin çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmında yer alan hükümleri uygulanır.

4.1.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin Dördüncü Kısımında yer alan hükümleri uygulanır.

(1) Hayvansal üretimi, performansı veya hayvan refahını olumlu etkileyen ve 'diğer zooteknik katkı maddeleri' fonksiyonel grubuna dahil olan katkı maddeleri.

Etkiler sadece hedef hayvan türü veya kategorisiyle ilgili olarak gösterilebilir. Katkı maddelerinin özelliklerine bağlı olarak sonuç ölçütleri; performans özelliklerine (Örnek: yemden yararlanma, ortalama günlük canlı ağırlık artışı, hayvansal ürünlerin artışı), karkas kompozisyonuna, sürünün performansına, üreme parametrelerine veya hayvan refahına dayalı olabilir. Etki şekli kısa süreli etkinlik çalışmaları veya ilgili son noktayı ölçen laboratuvar çalışmalarıyla kanıtlanır.

(2) Hayvansal üretimin çevresel sonuçlarını olumlu etkileyen katkı maddeleri

Çevreyi olumlu etkileyen katkı maddelerinin (örnek: nitrojen veya fosfor salınımının, metan üretiminin ve istenmeyen aromaların oluşumunun azaltılması) hedef türlerdeki etkinliği, önemli derecede faydalı etkilerin görüldüğü hayvanlarda kısa süreli üç etkinlik çalışmasıyla kanıtlanabilir. Çalışmalarda yem katkı maddesine uyumlu bir yanıt alma olasılığı göz önünde bulundurulur.

4.1.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre uygulanır.

4.2. Zooteknik katkı maddeleri: Enzimler ve mikroorganizmalar

4.2.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

4.2.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

4.2.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

4.2.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.1.1 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

Başvuru sahiplerine mümkün olan durumlarda deneme grubunda en az yüz kat aşırı doz kullanmaları ve bunun sonunda gerekli son noktaların sayısını azaltmaları önerilir. Katkı maddesinin konsantre formu bu amaç için kullanılabilir. Konsantrasyon mevcut taşıyıcı miktarını azaltarak ayarlanabilir, ancak aktif/etken maddenin veya maddelerinin diğer fermantasyon ürünlerine oranının nihai üründe aynı kalması gerekir. Enzimler için rasyonda uygun substratlar yer alır.

Ek-2'nin 3.1.2 numaralı kısmı, tüm mikroorganizmalar ve mikrobiyota üzerinde doğrudan katalitik etkisi olan veya aksine bağırsak mikrobiyotasını etkilediği öne sürülen enzimler için uygulanır.

Mikroorganizmalarda yeni bir maruziyet veya maruziyet düzeyinde önemli bir artış söz konusu olduğu durumda, katkı maddesinin sindirim kanalının ortakçı mikrobiyotası üzerinde olumsuz etki yaratmadığını göstermek için ilave çalışmalar gerekli olabilir. Geviş getiren hayvanlar için mikrobiyotanın doğrudan sayımı, yalnızca rumen fonksiyonunda (uçucu yağ asidi konsantrasyonlarında değişiklik, propiyonat konsantrasyonunda azalma veya selülozde azalma bakımından in vitro olarak ölçülür) meydana gelen olumsuz değişikliğin ortaya konması için gereklidir.

4.2.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

(1) Metabolik çalışmalar ve kalıntı çalışmalarına gerek yoktur.

(2) Ek-2'nin 3.2.2 numaralı kısmına göre toksikolojik çalışmalar

Enzimler ve mikroorganizmalar, çoğu durumda fermentasyon işleminden kaynaklanan diğer bileşenleri içerebilen katkı maddesinin yalnızca bir parçasını oluşturur. Sonuç olarak, bu katkı maddelerinin ilave edildiği su veya yemle beslenen hayvanlardan elde edilen gıdaların tüketicilere zarar verebilecek mutajenik veya diğer maddeleri içermediğinden emin olmak için katkı maddesini test etmek gereklidir.

Ancak, memeliler (insanlar da dahil) tarafından doğrudan veya dolaylı olarak sindirilmesi amaçlanan canlı bakterilerin çoğu, belirgin güvenli kullanım geçmişi olan organizma gruplarından veya toksik tehlikelerin açık bir şekilde tanımlandığı gruplardan seçilir. Benzer şekilde, enzimlerin üretimi için mevcut durumda kullanılan mikroorganizmalara ilişkin tehlikeler genellikle belirlenir ve bu tehlikeler modern üretim metotlarıyla önemli ölçüde azaltılır. Bu nedenle, geçmişte güvenilir şekilde kullanıldığı bilinen mikrobiyal kaynaklar ve mikroorganizmalardan elde edilen enzimlerde ve fermentasyon işlemi bileşenlerinin iyi tanımlandığı ve bilindiği durumlarda toksisite testleri (Örnek: Oral toksisite ve genotoksisite testi) gerekli görülmemektedir. Bununla birlikte, hem canlı organizmalara hem de enzimlerin üretilmesi için kullanılan organizmalara yönelik olarak, Ek-2'nin 2.2.2.2 numaralı kısmında belirtilen özel durumlar her zaman dikkate alınır.

Organizmanın veya uygulamanın yeni olduğu ve toksik metabolitlerin oluşma ihtimalini önlemek için organizmanın biyolojisi ile ilgili yeterli bilgiye sahip olunmadığı durumlarda, canlı mikro-organizmalar veya enzimler içeren katkı maddeleriyle yapılan genotoksisite ve oral toksisite çalışmaları uygulanır. Bu durumda bu çalışmalar, mutajenisite ve subkronik oral toksisite çalışması da dâhil olmak üzere genotoksisite çalışmaları şeklinde yapılır. Bu tür çalışmalar, hücresiz fermentasyon besi yeri veya katı durumdaki fermentasyon için uygun ekstrakt ile gerçekleştirilir.

4.2.3.3. Katkı maddesinin kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Aşağıdaki hususlar hariç Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmı uygulanır:

- Aksini gösteren bir durum bulunmadıkça proteinli maddeler olan enzim ve mikroorganizmaların solunum sistemini duyarlı hale getirdiği varsayılır. Bu nedenle, doğrudan herhangi bir test gerekli değildir.

- Ürünün formüle edilmesi (Örnek: Mikro-kapsülleme) sayesinde testlerden bazılarını veya tamamına ihtiyaç duyulmayabilir. Bu gibi durumlarda, uygun gerekçe sunulur.

4.2.3.4. Katkı maddesinin çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmında yer alan hükümler, bağırsak kökenli olmayan veya çevrede yaygın olmayan mikroorganizmalar için uygulanır.

4.2.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddelerinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin Dördüncü Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

(1) Hayvansal üretimi, performansı veya hayvan refahını olumlu etkileyen ve 'diğer zooteknik katkı maddeleri' fonksiyonel grubuna dahil olan katkı maddeleri.

Etkiler sadece hedef hayvan türü veya kategorisiyle ilgili olarak gösterilebilir. Katkı maddesinin özelliklerine bağlı olarak sonuç ölçütleri; performans özelliklerine (yemden yararlanma, ortalama günlük canlı ağırlık artışı, hayvansal ürünlerin artışı), karkas kompozisyonuna, sürünün performansına, üreme parametrelerine veya hayvan refahına dayalı olabilir. Etki şekli kısa süreli etkinlik çalışmaları veya ilgili son noktayı ölçen laboratuvar çalışmalarıyla kanıtlanır.

(2) Hayvansal üretimin çevresel sonuçlarını olumlu etkileyen katkı maddeleri.

Çevreyi olumlu etkileyen katkı maddelerinin (Örnek: Nitrojen veya fosfor salınımının, metan üretiminin ve istenmeyen aromaların oluşumunun azaltılması) hedef türlerdeki etkinliği, önemli derecede faydalı etkilerin görüldüğü hayvanlarda kısa süreli üç etkinlik çalışmasıyla kanıtlanabilir.

4.2.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre uygulanır.

5. KOKSİDİYOSTATLAR VE HİSTOMONOSTATLAR

5.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

5.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları; analiz metotları

Ek-2'nin ikinci kısmında yer alan hükümler uygulanır.

5.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

5.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar Ek-2'nin 3.1 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

5.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.2 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

5.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

5.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

5.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Bu katkı maddeleri, hayvanları *Eimeria spp.* veya *Histomonas meleagridis* invazyonundan korur. Katkı maddesinin özel etkilerinin (Örnek: Kontrol edilen türler) kanıtlanmasına ve profilaktik özelliklerine (Örnek: Morbidite, mortalite, oosit sayısı ve lezyon skorunda azalma) önem verilir. Uygun olduğu durumda, katkı maddesinin ağırlık artışı ve yemden yararlanma (besi amaçlı kanatlı hayvanlar, yarkalar ve tavşanlar) üzerine etkisi ile kuluçka özellikleri üzerine etkileri hakkında bilgi sunulur.

Gerekli etkinlik verileri, hedef hayvan denemelerinin üç türünden oluşur:

- Tek ve karma yapay enfeksiyonlar,
- Kullanım koşullarının gerçeğe benzetilmesi için doğal/yapay enfeksiyon,
- Saha denemelerinde gerçek kullanım koşulları.

Tek ve karma yapay enfeksiyonlarla yapılan denemeler (Örnek: Kanatlılara yönelik tel kafesler) parazitlere karşı ilgili etkinliği göstermeyi amaçlar ve tekrar gerektirmez. Kullanım koşullarının gerçeğe benzetilmesini sağlayan çalışmalar için (Örnek: Kanatlılarla yapılan yer

kafesi çalışmaları ve tavşanlarla yapılan tel kafes çalışmaları) üç önemli sonuç gereklidir. Aynı zamanda doğal enfeksiyonun bulunduğu üç saha çalışması gereklidir.

5.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Bu kısım Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre uygulanır.

6. YAYGIN TÜRLERDEN YAYGIN OLMAYAN TÜRLERE UYARLAMA (EKSTRAPOLASYON)

Katkı maddesinin kullanımına izin verilen türle fizyolojik olarak karşılaştırılabilen bir başka türe yönelik kullanım izni için daha sınırlı bir başvuru kabul edilir.

Aşağıda belirtilen gereklilikler, sadece yaygın türler için hâlihazırda izin verilmiş katkı maddelerine, yaygın olmayan türlerde de izin verilmesi için geçerlidir.

Sadece yaygın olmayan türler için talep edilen yeni katkı maddelerine dair izinler hakkında, katkı maddesinin kategorisine/fonksiyonel grubuna bağlı olarak tüm kısımlar uygulanır (Ek-3'te yer alan ilgili gerekliliklere bakılır).

6.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

6.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımını aşağıda belirtilen şekilde uygulanır.

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanan katkı maddeleri için İkinci Kısımda yer alan hükümler uygulanır.

- Diğer katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlar uygulanır.

6.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

6.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

6.3.1.1.Hedef türlerin toleransı

Katkı maddelerinin farklı kategorilerine/fonksiyonel gruplarına yönelik gereklilikler uygulanır.

Katkı maddesinin fizyolojik açıdan benzer olan yaygın türlerde geniş güvenilirlik marjına (en az on katı) sahip olması durumunda, yaygın olmayan benzer türler için tolerans çalışması gerekli değildir.

Yaygın olan üç hedef türün (monogastrik ve geniş getiren memeliler ve kanatlılar dâhil) benzer ve geniş güvenilirlik marjına sahip olması durumunda, yaygın olmayan ve fizyolojik açıdan benzemeyen türler (Örnek: Atlar veya tavşanlar) için ek tolerans çalışması gerekli değildir. Toleransın gerekli olduğu durumlarda, yaygın olmayan türler (tavşanlar hariç) için yürütülen çalışmaların süresi, büyüme aşamasında olan hayvanlar için en az yirmi sekiz gün ve yetişkin hayvanlar için kırk iki gündür.

Tavşanlara yönelik olarak aşağıdaki süreler geçerlidir:

Besi amaçlı tavşanlar: Yirmi sekiz gün, damızlık tavşanlar: Bir döngü (tohumlamadan süttten kesme döneminin sonuna kadar). Henüz süt emen ve süttten kesilmiş tavşanlar için başvuru yapılmışsa kırk dokuz günlük bir sürenin (doğumdan bir hafta sonra başlamak üzere) yeterli olacağı düşünülür ve bu süre süttten kesme dönemine kadar olan tavşanları da kapsar. Balıklar için (alabalık türleri hariç) doksan günlük süre gereklidir.

6.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

6.3.2.1. Metabolik alışmalar

Katkı maddelerinin farklı kategorilerine ve fonksiyonel gruplarına yönelik gereklilikler uygulanır.

Buna ek olarak, izin talep edilen yaygın olmayan türle fizyolojik olarak karşılaştırılabilen türde katkı maddesi hali hazırda onaylanmışsa metabolik çalışmalar gerekli değildir. Fizyolojik açıdan benzerliğin olmadığı durumlarda, in vitro çalışmalara dayanan (Örnek: Etiketli bileşik kullanılarak hepatositlerde gerçekleştirilir) metabolik profil karşılaştırması metabolik yakınlığın değerlendirilmesi için yeterli kabul edilir.

Yaygın olmayan türün yaygın türe fizyolojik açıdan benzer olmaması durumunda, katkı maddesinin metabolik etkisinin göstergesi yaygın olmayan türden sağlanır.

6.3.2.2. Kalıntı alışmaları

Metabolik benzerlik belirtildiğinde veya ortaya konulduğunda, yalnızca yenilebilir doku ve ürünlerdeki belirleyici madde kalıntısının miktar tayinine ihtiyaç duyulur. Diğer tüm durumlarda, Ek-2'nin 3.2.1.2 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

6.3.2.3. Tüketici güvenliği değerlendirmesi

Maksimum Kalıntı Limitleri (MRL) İçin Öneri

Maksimum kalıntı limitlerinin belirlenmesi, yaygın olan benzer türlerle kıyaslanan yaygın olmayan türlerin yenilebilir dokularındaki kalıntı içeriğinde önemli bir farklılığın ortaya çıkmadığı varsayılarak yapılabilir.

Maksimum kalıntı limitleri, hayvan sınıfları için;

- Büyüme aşamasında olan yaygın ruminantlardan büyüme aşamasında olan tüm ruminantlara,

- Süt ineklerinin sütünden, süt veren diğer ruminantların sütüne,
 - Atlar hariç olmak üzere, domuzlardan tüm monogastrik memelilere,
 - Tavuklardan veya hindilerden diğer kanatlılara,
 - Yumurta tavuklarından diğer yumurtacı kanatlılara,
 - Alabalık türlerinden tüm yüzgeçli balıklara,
- uyarlanabilir.

Yaygın geviş getiren hayvanlar ve yaygın monogastrik memeliler için maksimum kalıntı limitlerinin bulunması halinde atlara yönelik maksimum kalıntı limitleri bunlara göre uyarlanabilir.

Farklı metabolik kapasitelere ve doku kompozisyonuna sahip yaygın türler olan sığır, koyun, keçi, domuz ve tavuktan (veya kanatlı) aynı MRL'lerin elde edilmesi halinde aynı MRL'ler, balık hariç tek tırnaklı ve tavşanlar için de uyarlanabilir. Ana maddelerin kas ve deride belirleyici madde kalıntısı olarak kabul edilebilmesi koşuluyla; alabalıkgiller ve diğer yüzgeçli balıklar için MRL'lerin uyarlanması hali hazırda olanak sağlayan ve söz konusu hayvanlar için MRL'lerin belirlenmesine ilişkin ulusal/uluslararası kabul edilen veteriner amaçlı tıbbi ürünlere dair kılavuzlara göre, MRL'ler tüm gıda amaçlı hayvanlara uyarlanabilir.

Tüm gıda amaçlı hayvanların yenilebilen doku ve ürünlerinde kalıntıları izlemek için analitik metotlar mevcut olmalıdır.

6.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin alışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

6.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenilirliğine ilişkin alışmalar

Fizyolojik olarak karşılaştırılabilen yaygın türler için yapılan değerlendirmeden, çevresel risk değerlendirmesi tahmin edilebilir. Tavşanlarda kullanılması amaçlanan katkı maddeleri için, katkı maddelerinin her bir kategorisi/fonksiyonel grubuna yönelik gereklilikler göz önünde bulundurularak 6.3 numaralı kısımda yer alan hükümler uygulanır.

6.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Katkı maddesi aynı fonksiyon için fizyolojik olarak karşılaştırılabilen yaygın türlerde onaylanmışsa, katkının etki şekli bilinirse veya gösterilmişse, aynı etki şekli yaygın olmayan türler için de kanıt olarak kullanılabilir.

Böyle bir bağlantı yapılamadığı durumlarda, etkinlik, Ek-2'nin Dördüncü Kısımında yer alan genel kurallara göre ortaya konulur. Bazı durumlarda, hayvan türlerini aynı üretim aşamasında (Örnek: Süt üretimi için yetiştirilen keçiler ve koyunlar) bir araya getirmek uygun olabilir. Önem derecesi, her bir çalışmada ($P \leq 0,1$); mümkünse meta-analiziyle ($P \leq 0,05$) ortaya konulur.

Etkinliğin gösterilmesi gerekli ise, etkinlik çalışmalarının süresi, fizyolojik olarak karşılaştırılabilen yaygın türlerin üretim aşamalarına benzer olmalıdır. Diğer durumlarda, asgari çalışma süresi, Ek-2'nin 4.4 numaralı kısmı ve Ek-4'ün ilgili hükümlerine uygun olmalıdır.

6.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Ek-2'nin 6.5 numaralı kısmı Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendine göre uygulanır.

7. EV ve SÜS HAYVANLARI VE GIDA AMAÇLI OLMAYAN DİĞER HAYVANLAR

7.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

7.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımında yer alan hükümler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır.

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanmış olan katkı maddeleri için ikinci kısımda yer alan hükümler uygulanır.

- Diğer katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlar uygulanır.

7.3. Üçüncü Kısım: Katkı Maddesinin Güvenilirliğine İlişkin Çalışmalar

7.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Katkı maddelerinin farklı kategorilerine/fonksiyonel gruplarına yönelik gereklilikler uygulanır. Tolerans çalışmasının gerekli olduğu durumlarda, bu çalışma en az yirmi sekiz gün sürer.

Katkı maddesinin üç ana türde (monogastrik, geniş getiren memeliler ve kanatlılar da dahil olmak üzere) karşılaştırılabilir olması ve geniş güvenilirlik marjı göstermesi durumunda tolerans çalışması gerekli görülmez.

7.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalara gerek yoktur. Yem katkı maddesini işleyen kişinin güvende olmasına önem verilir.

7.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

7.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmındaki hükümler uygulanmaz.

7.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Katkı maddelerinin farklı kategorilerine/fonksiyonel grubuna yönelik gereklilikler uygulanır.

Hayvan denemesi yapılmasını gerektiren katkı maddeleri fizyolojik olarak benzer diğer türler için önceden onaylanmışsa, gerekli etki ve etki şeklinin aynı olması koşuluyla etkinin ayrıca ortaya konmasına gerek yoktur. Katkı maddesi önceden onaylanmamışsa veya gerekli etki ya da etki şekli önceki onaydan farklıysa, Ek-2'nin Dördüncü Kısımındaki genel kurallara göre etki ayrıca ortaya konmalıdır.

Uzun dönem etkinlik denemelerinin süresi en az yirmi sekiz gündür.

7.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Ek-2'nin 7.5 numaralı kısmı Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendinde belirtilen hüküm doğrultusunda uygulanır.

8. GIDALARDA KULLANILMASINA İZİN VERİLEN KATKI MADDELERİNİN YEM KATKI MADDESİ OLARAK ONAY BAŞVURUSU

8.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

8.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin ikinci kısmında yer alan hükümler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır.

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanmış olan katkı maddeleri için İkinci Kısımda yer alan hükümler uygulanır.

- Diğer katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlar uygulanır.

8.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Gıda katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin yapılan en güncel resmi değerlendirme dahil edilmeli ve daha sonradan elde edilen tüm verilerle desteklenmelidir.

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğine göre herhangi bir kısıtlamaya maruz kalmadan gıda katkı maddeleri olarak izin verilen veya gıda bileşenleri olarak onaylanan katkı maddelerinin tüketici ve çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar gerekli değildir.

Gıdada kullanıldıklarında bu maddelerin güvenilirliklerine ilişkin mevcut bilgi göz önünde bulundurularak, Ek-2'nin 3.1, 3.2 ve 3.3 numaralı kısımları uygulanır. Buna göre, gıdada kullanılan bu tür maddeler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- Belirtilmeyen ADI (çok düşük toksisiteye sahip olan maddelere verilen üst alım sınırının açık bir belirtisi olmadan) veya
- Belirlenmiş ADI veya UL veya
- Tahsis edilen bir ADI olmayan (mevcut bilginin, güvenli olduklarını belirlemek için yeterli olmadığı maddeler için geçerli olur).

8.3.1. Hedef hayvanlarda katkı maddesi kullanımının güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Yem katkı maddesi için kullanım düzeyinin, gıdada kullanılabilecek benzer olması durumunda, hedef türlerin güvenliği, in vivo mevcut toksikolojik verilerine, kimyasal yapının değerlendirilmesine ve hedef türlerin metabolik kapasitesine dayanılarak değerlendirilebilir. Yemdeki kullanım düzeyinin gıdadaki eşdeğer kullanımından kayda değer ölçüde yüksek olması durumunda, maddenin yapısına bağlı olarak hedef hayvanda tolerans çalışması gerekli olabilir.

8.3.2. Katkı maddesi kullanımının tüketiciler açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Yem katkı maddesi olarak kullanımının, daha yüksek düzeyde tüketici maruziyetiyle sonuçlanması veya gıdada kullandığında verdiği sonuçtan daha farklı bir metabolit yapıya yol açması halinde, daha sonraki toksikolojik ve kalıntı verileri gerekli olur.

8.3.2.1. ADI'nin belirtilmediği gıda katkı maddeleri

Yemde katkı maddelerinin kullanımının, gıdada kullanıldığında elde edilenden farklı bir metabolit yapısına yol açtığı durumların haricinde, tüketici güvenliği değerlendirmesi gerekli görülmez.

8.3.2.2. Belirlenmiş bir ADI veya UL'ye sahip gıda katkı maddeleri

Tüketici güvenliğinin, yem kullanımından kaynaklanan ilave maruziyet veya hedef türlerden kaynaklanan metabolitlerle ilgili belirli bir maruziyet göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme, literatürden sağlanan kalıntı verilerine göre tahminde bulunularak yapılabilir.

Kalıntı çalışmalarının gerekli olduğu durumlarda, bu gereklilik, işlenmemiş gruptaki doku veya ürün düzeylerinin, iddia edilen en yüksek dozun ilave edildiği grupla kıyaslanmasıyla sınırlı olur.

8.3.2.3. Tahsis edilen bir ADI'si olmayan gıda katkı maddeleri

ADI'nin tahsis edilmeme nedenleri açık bir şekilde belirtilir. Bu konuyla ilgili tehlikelerin ortaya çıkması ve yem içerisinde katkı maddesinin kullanımının tüketici maruziyetine büyük ölçüde neden olması durumunda, eksiksiz bir toksikolojik değerlendirme gerekli olur.

Yem kullanımından kaynaklanan ilave maruziyet, literatürden sağlanan kalıntı verilerine göre tahmin edilebilir.

Kalıntı çalışmalarının gerekli olduğu durumlarda, bu gereklilik, kontrol grubundaki doku veya ürünlerdeki düzeylerin, iddia edilen en yüksek dozun ilave edildiği grupla kıyaslanmasıyla sınırlı olur.

8.3.3. Katkı maddesi kullanımının kullanıcılar/çalışanlar açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.3 numaralı kısmında yer alan hükümler uygulanır.

Yem katkı maddesi kullanımının kullanıcı açısından güvenilirliği değerlendirilirken gıdalarda kullanılan katkı maddelerinin işlenmesine yönelik önlemler göz önünde bulundurulur.

8.3.4. Katkı maddesi kullanımının çevre açısından güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Ek-2'nin 3.4 numaralı kısmındaki hükümler uygulanır.

8.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Yem için talep edilen fonksiyonun, gıdada kullanılan ile aynı olması durumunda, etkinliğin başka bir şekilde ortaya konulmasına gerek yoktur. Aksi durumda, etkinlik gereklilikleri, Ek-2'nin Dördüncü Kısımına göre uygulanır.

8.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Ek-2'nin 8.5 numaralı kısmı Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendinde belirtilen hüküm doğrultusunda uygulanır.

9. ONAYLARIN TADİLİ

Yönetmeliğe göre onaylanmış bir yem katkı maddesinin onayının tadili için Yönetmeliğin 12 nci maddesinin ikinci fıkrasında belirtilen hüküm doğrultusunda hazırlanan bir dosyanın, yalnızca aşağıda belirtilen gerekliliklerle uyumlu olması gerekir.

Yönetmelik kapsamında onaylanmış yem katkı maddelerinin tanımlayıcı kimlik, özellikler ya da kullanım koşulları gibi esaslarında değişiklik yapılmasına ilişkin bir başvuruda değişikliğin hedef türler, tüketici, kullanıcı veya çevreye zararlı etkisinin bulunmadığı ortaya konmalıdır. Bu katkı maddesi, aktif madde(ler) veya etken(ler) ve kullanım koşullarının aynı olması, saflığının önemli ölçüde benzer olması ve önemli yeni komponentlerin ilave edilmemiş olması koşuluyla bu amaca yönelik olarak eşdeğer kabul edilir. Hedef türler ve tüketicilerin güvenliği, çevre ve etkinlik açısından çalışmaların tekrar edilmesine gerek duyulmayacağı için kısaltılmış bir başvuru yapılabilir.

Başvuruda aşağıdaki gereklilikler aranır;

1. Ek-1’de yer alan hükümler uygulanır. Bu, talep edilen değişikliklerin ayrıntılarını içerir.

2. Ek-2’nin İkinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

3. Katkı maddesinin kimyasal veya biyolojik özelliklerinin mevcut ürünle aynı olduğunu gösteren verilerin sağlanması gerekmektedir.

4. Uygun olduğu durumlarda, biyoeşdeğerliliğin kanıtı, ya teknik özelliklerle veya belirli çalışmalardan elde edilen verilerle ya da yayımlanmış literatürlerle sağlanır. Biyoeşdeğerliğin tam olarak ortaya konmaması halinde, maksimum kalıntı limiti ile kalıntı arınma süresinin uyumunun gösterilmesi gerekmektedir.

5. Mevcut bilimsel bilgi ışığında, katkı maddesinin hedef türler, tüketiciler, çalışanlar ve çevre için onaylanan koşullar kapsamında güvenilir olduğu kanıtlanır.

6. Ürünün onayında piyasaya arz sonrası izleme gereklilikleri belirtiliyorsa izleme raporu tanzim edilir.

7. Değişikliğin gerekliliğini destekleyen özel veriler Ek-2’nin Üçüncü, Dördüncü, Beşinci kısımlarının ilgili bölümlerine uygun olarak sunulması gerekir.

10. ONAYLARIN YENİLENMESİ

Yönetmeliğin 13 üncü maddesine göre onayın yenilenmesine yönelik başvurular, aşağıdaki gerekliliklerle uyumlu olur;

10.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2’nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır. Orijinal onaydan veya onay için yapılan son yenilemeden itibaren yapılan tüm değişiklikleri içeren bir liste ve en güncel gerekliliklere uygun belgeleri içeren bir dosya sunulur. Başvuru sahibi uygulama kapsamını ve tanımlama ve güvenilirlik açısından önceki onay/yenilemeden bu yana mevcut olan yeni bilgileri detaylandıran dosya özetini sunmalıdır.

10.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2’nin İkinci Kısımında yer alan hükümler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır:

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanan katkı maddeleri için İkinci Kısımda yer alan hükümler uygulanır.

- Diğer katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlar uygulanır.

Onaylı katkı maddesinin bileşim, saflık veya etkinliği açısından önemli bir değişiklik yapılmadığını gösteren bir kanıt sunulur. Üretim sürecindeki herhangi bir değişiklik raporlanır.

10.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Mevcut bilgiler ışığında, katkı maddesinin hedef türler, tüketiciler, çalışanlar ve çevre için onaylanan koşullar çerçevesinde güvenilir olduğunun kanıtı sunulur. Orijinal onaydan

veya onay için yapılan son yenilemeden itibaren geçerli süreyi kapsayan ve aşağıdaki hususlara ilişkin bilgileri içeren bir güncelleme sunulur.

- Hedef hayvanlar, tüketiciler, kullanıcılar ve çevreye yönelik kazalar da dahil olmak üzere (önceden bilinmeyen etkiler, tüm şiddetli etki, bilinen etkilerin sıklığının artması) olumsuz etkilere ilişkin raporlar. Olumsuz etkilere ilişkin raporda etkinin yapısı, etkilenen bireylerin/organizmaların sayısı, sonuçlar, kullanım koşulları ve hasar değerlendirmesi yer alır.

- Önceden bilinmeyen etkileşimler ve çapraz kontaminasyonlara ilişkin raporlar,
- Uygun olduğu durumlarda kalıntı izlemesinden sağlanan veriler,
- Epidemiyolojik ve/veya toksikolojik çalışmalardan sağlanan veriler,
- Katkı maddesinin güvenilirliğine ve katkı maddesinin hayvanlara, insanlara ve çevreye yönelik taşıdığı risklere ilişkin diğer tüm bilgiler.

Bu hususlara ilişkin hiçbir ilave bilginin sağlanmaması halinde, bunun nedenleri açık bir şekilde belirtilir.

Piyasaya arz sonrası izleme gerekliliği daha önceki onay kapsamında yer aldıysa, bu izleme programının sonuçlarına ilişkin rapor sunulur.

Yönetmeliğin 13 üncü maddesinin ikinci fıkrasının (ç) bendinde öngörüldüğü üzere, onayın yenilenmesine yönelik başvuru, onayın orijinalinde belirtilen koşulları değiştirmeye veya bu koşullara eklemeler yapmaya yönelik bir düzenlemeyi içerdiği durumlarda, bundan sonra yapılacak izlemelere ilişkin koşulların ve değişiklik önerisini destekleyen verilerin Ek-2'nin Üçüncü, Dördüncü ve Beşinci kısımlarının ilgili bölümlerine uygun olarak sunulması gerekmektedir.

11. HAYVAN BESLEMEDE KULLANILAN YEM KATKI MADDELERİ HAKKINDA YÖNETMELİĞİN YÜRÜRLÜK TARİHİNDEN ÖNCEKİ YEM KATKI MADDELERİ MEVZUATI KAPSAMINDA İZİN VERİLMİŞ OLAN BELİRLİ KATKI MADDELERİNİN YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu kısımda yer alan katkı maddeleri; Hayvan Beslemede Kullanılan Yem Katkı Maddeleri Hakkında Yönetmeliğin yürürlük tarihinden önceki yem katkı maddeleri mevzuatı kapsamında onaylanmış ve Yönetmeliğin 10 uncu maddesi doğrultusunda yeniden değerlendirilecek olan aşağıda belirtilen gruplara dahil katkı maddeleridir;

- Antioksidan maddeler,
- Aromatik ve iştah arttırıcı maddeler,
- Emülsifiye edici ve stabilizatör maddeler, kıvam arttırıcı maddeler ve jel etkenler,
- Pigmentler de dahil olmak üzere renklendiriciler,
- Koruyucu maddeler,
- Vitaminler, provitaminler ve benzer etkiye sahip kimyasal açıdan iyi tanımlanmış maddeler,
- İz elementler,
- Bağlayıcılar, topaklaşmayı önleyici maddeler ve koagulanlar,
- Asitlik düzenleyiciler,
- Radyonüklid bağlayıcılar.

Bu katkı maddelerine yönelik risk değerlendirmesinin düzeyi ve kalitesi, diğer katkı maddeleri için uygulananlarla benzerdir. Bununla beraber, uzun süre boyunca güvenli şekilde kullanılmalarından dolayı, katkı maddesinin, hedef türler, tüketiciler, kullanıcılar ve çevreye yönelik onaylanmış koşullar çerçevesinde güvenilir olduğunu göstermek için bu Tebliğ hükümlerine uygun olan yayımlanmış çalışmalardan sağlanan veriler kullanılabilir.

11.1. Birinci Kısım: Dosyanın özeti

Ek-2'nin Birinci Kısımında yer alan hükümler uygulanır.

11.2. İkinci Kısım: Katkı maddesinin tanımlayıcı kimliği, özelliği ve kullanım koşulları ile analiz metotları

Ek-2'nin İkinci Kısımında yer alan hükümler aşağıda belirtildiği şekilde uygulanır;

- Belirli bir onay sahibi adına onaylanmayan katkı maddeleri için 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, 2.6 numaralı kısımlar uygulanır.
- Belirli bir onay sahibi adına onaylanan diğer katkı maddeleri için İkinci Kısımda yer alan hükümler uygulanır.

11.3. Üçüncü Kısım: Katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin çalışmalar

Bir katkı maddesinin, hedef türler, tüketiciler, kullanıcılar/çalışanlar ve çevre açısından güvenilirliğinin değerlendirilmiş olduğu durumlarda, daha önceki onay için sunulan güvenilirlik çalışmalarının özetine ilave olarak daha önceki onaydan sonra elde edilen bilgiler sunulur. Maddenin yem katkı maddesi olarak kullanımı amacıyla resmi güvenilirlik değerlendirmesinin yapılmadığı durumlarda, yeni bir uygulamada gerekli olacak bilgilere eşdeğer olması koşuluyla, bilimsel literatürden sağlanan çalışmalar ve veriler kullanılabilir. Aksi takdirde, güvenilirlik çalışmaları tam olarak sunulur.

11.4. Dördüncü Kısım: Katkı maddesinin etkinliğine ilişkin çalışmalar

Uygun olduğu durumlarda, Yönetmeliğin 5 inci maddesinin beşinci fıkrasında öngörülen etkinlik gerekliliği doğrultusunda sağlanan uygunluk, özellikle uzun süreli kullanım geçmişine ilişkin olarak, çalışmalar dışındaki materyallerin sunulmasıyla gösterilir.

11.5. Beşinci Kısım: Piyasaya arz sonrası izleme planı

Ek-2'nin 11.5 numaralı kısmı Yönetmeliğin 7 nci maddesinin ikinci fıkrasının (f) bendinde yer alan hükümler uygulanır.

**HEDEF HAYVAN KATEGORİLERİ VE TANIMI İLE ETKİNLİK
ÇALIŞMALARININ MİNİMUM SÜRESİ**

Tablo 1
Hayvan kategorisi: Domuz

Kategori	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Yavru domuzlar (emme dönemindeki)	Emme dönemindeki yavru domuzlar	Doğumdan itibaren	21-42 günlüğe kadar	6-11 kg'a kadar	14 gün
Yavru domuzlar (sütten kesilmiş)	Sütten kesilmiş ve üreme veya et üretimi amacıyla yetiştirilen genç domuzlar	21-42 günden itibaren	120 günlüğe kadar	35 kg'a kadar	42 gün
Yavru domuzlar (emme döneminde ve sütten kesilmiş)	Doğumdan itibaren üreme veya et üretimi amacıyla yetiştirilen genç domuzlar	Doğumdan itibaren	120 günlüğe kadar	35 kg'a kadar	58 gün
Besi domuzu	Sütten kesimden, et üretimi için kesime kadar tutulması amaçlanan domuzlar	60-120 günden itibaren	120-250 günlüğe kadar (veya yerel uygulamaya göre)	80-150 kg'a kadar (veya yerel uygulamaya göre)	70 günden az olmamak kaydıyla kesim ağırlığına gelene kadar
Anaç domuzlar	En az bir kez tohumlanmış/çiftleşmiş dişi domuzlar	İlk tohumlamadan itibaren			Tohumlamadan ikinci sütten kesme döneminin sonuna kadar (iki döngü)
Anaç domuzlar (Yavru domuzlarda yarar sağlanması için)	En az bir kez tohumlanmış/çiftleşmiş dişi domuzlar				Doğumdan en az iki hafta öncesinden sütten kesim döneminin sonuna kadar

Tablo 2
Hayvan kategorisi: Kanatlı hayvanlar

Kategori	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık deneme dönemi, ağırlığı ve yaşı			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Etlik Piliç	Besi amacıyla yetiştirilen kanatlılar	Yumurtadan çıkıştan itibaren	35 günlüğe kadar	~1 600 (2000 g'a kadar)	35 gün
Yumurtlama için yetiştirilen piliçler	Ticari yumurta üretimi veya damızlık amacıyla yetiştirilen tavuklar	Yumurtadan çıkıştan itibaren	~16 haftaya kadar (20 haftaya kadar)	—	112 gün (besi tavukları açısından etkinlik verileri mevcut değilse)
Yumurta tavuğu	Yumurta üretimi amacıyla tutulan üretken tavuklar	16-21 haftadan itibaren	~13 aya kadar (18 aya kadar)	1200 g (beyaz) 1400 g (kahverengi)	168 gün
Besi hindisi	Besi amacıyla yetiştirilen hindiler	Yumurtadan çıkıştan itibaren	~14 haftaya kadar (20 haftaya kadar) ~16 haftaya kadar (24 haftaya kadar)	Dişi hindiler:~7000 g'a kadar (10000 g'a kadar) Erkek hindiler~12000 g'a kadar (20000 g'a kadar)	84 gün
Damızlık hindiler	Damızlık amacıyla tutulan dişi ve erkek hindiler	Tüm dönem	30 haftadan itibaren ~ 60 haftaya kadar	Dişi hindiler:~ 15000 gramdan Erkek hindiler:~ 30000 gramdan	En az altı ay
Damızlık amacıyla yetiştirilen hindiler	Damızlık amacıyla yetiştirilen dişi ve erkek genç hindiler	Yumurtadan çıkıştan itibaren	30 haftaya kadar	Dişi hindiler:~ 15000 grama kadar Erkek hindiler:~ 30000 grama kadar	Tüm dönem (besi hindileri açısından etkinlik verileri mevcut değilse)

Tablo 3
Hayvan kategorisi: Büyükbaşlar (mandalar ve bizon türleri de dahil olmak üzere büyükbaşlar)

Kategori	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Yetiştirme amaçlı buzağılar	Üreme veya besi amacıyla yetiştirilen buzağılar	Doğumdan itibaren	4 aya kadar	60-80 kg'dan 145 kg'a kadar	56 gün
Besi buzağısı	Besi amacıyla tutulan buzağılar	Doğumdan itibaren	6 aya kadar	180 kg'a kadar (250 kg'a kadar)	84 günden az olmamak kaydıyla kesime kadar
Besi sığırı	Sütten kesilme dönemini tamamlamış ve kesime kadar besiye alınan sığırlar	Geviş getirme başlangıcından itibaren	10-36 aya kadar	350-700 kg'a kadar	168 gün
Süt inekleri	En az bir kez doğum yapmış olan inekler				84 gün (toplam emzirme dönemi rapor edilir)
Üreme amaçlı inekler	En az bir kez tohumlanmış/çiftleşmiş inekler	İlk tohumlamadan ikinci sütten kesme döneminin sonuna kadar			İki döngü (üreme parametreleri istenirse)

Tablo 4
Hayvan kategorisi: Koyun

Kategorisi	Hayvan kategorisi tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Üreme amaçlı kuzu	Üreme amacıyla yetiştirilen kuzular	Doğumdan itibaren	3 aya kadar	15-20 kg	56 gün
Besi kuzuları	Besi amacıyla yetiştirilen kuzular	Doğumdan itibaren	6 aya kadar (veya daha büyük)	55 kg'a kadar	56 günden az olmamak kaydıyla kesim ağırlığına gelene kadar
Koyunlar (süt üretimi amacıyla)	En az bir kez doğum yapmış olan koyunlar				84 gün (toplam laktasyon dönemi rapor edilir)
Üreme amaçlı koyunlar	En az bir kez tohumlanmış/çiftleşmiş koyunlar	İlk tohumlamadan ikinci sütten kesme döneminin sonuna kadar			İki döngü (üreme parametreleri istenirse)

Tablo 5
Hayvan kategorisi: Keçiler

Kategori	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Yetiştirme amaçlı oğlaklar	Üreme amacıyla yetiştirilen oğlaklar	Doğumdan itibaren	3 aya kadar	15-20 kg	En az 56 gün
Besi amaçlı oğlaklar	Besi amacıyla yetiştirilen oğlaklar	Doğumdan itibaren	6 aya kadar		En az 56 gün
Keçiler (süt üretimi amacıyla)	En az bir kez doğum yapmış olan keçiler				84 gün (toplam emzirme dönemi rapor edilir)
Üreme amaçlı keçiler	En az bir kez tohumlanmış/çiftleşmiş keçiler	İlk tohumlamadan ikinci sütten kesme döneminin sonuna kadar			İki döngü (üreme parametreleri istenirse)

Tablo 6
Hayvan kategorisi: Balık

Kategorisi	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Somon ve alabalık				200-300 g	90 gün veya başlangıç vücut ağırlığı iki katına çıkana kadar
Somon ve alabalık	Damızlık	Yumurtlama dönemine mümkün olduğunca yakın			90 gün

Tablo 7
Hayvan kategorisi: Tavşan

Kategori	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Emme dönemindeki ve sütten kesilmiş tavşanlar		Doğumdan bir hafta sonra başlayarak			56 gün
Besi amaçlı tavşanlar	Et üretimi amacıyla yetiştirilen tavşanlar	Sütten kesme döneminden sonra	8-11 haftaya kadar		42 gün
Damızlık dişi tavşanlar (üreme amaçlı)	En az bir kez tohumlanmış/çiftleşmiş dişi tavşanlar	Tohumlamadan ikinci sütten kesme döneminin sonuna kadar			İki döngü (üreme parametreleri istenirse)
Damızlık dişi tavşanlar (genç tavşanlarda yarar sağlaması için)	En az bir kez tohumlanmış dişi tavşanlar	İlk tohumlamadan itibaren			Doğumdan önce sütten kesme döneminin sonuna kadar en az iki hafta (Örnek: Mikroorganizma ürünü için)

Tablo 8
Hayvan kategorisi: Atlar

Kategorisi	Hayvan kategorisinin tanımı	Yaklaşık dönem (ağırlık/yaş)			Uzun süreli etkinlik çalışmalarının minimum süresi
		Dönem	Yaş	Ağırlık	
Atlar	Tüm atlar				56 gün