



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Advieslijst met verboden additieven in **tabaksproducten** en **e-sigaretten**

Colofon

© RIVM 2023

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2022-0224

I.M.E. Bakker-'t Hart (auteur), RIVM
J.L.A. Pennings (auteur), RIVM
A. Havermans (auteur), RIVM
Y. Staal (auteur), RIVM
W. Visser (auteur), RIVM
W.N.M. Klerx (auteur), RIVM
R. Talhout (auteur), RIVM

Contact:

I.M.E. Bakker-'t Hart
Centrum voor gezondheidsbescherming (GZB)
ingrid.t.hart@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van programma 5 Risicoschatting en -beoordeling ten bate van Beleid (RBB) <2022 ABB.RBB.03>.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Advieslijst met verboden toegevoegde stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten

Er worden veel stoffen aan sigaretten en e-sigaretten toegevoegd die schadelijk of verslavend zijn. Of ze maken roken en vaperen aantrekkelijker. Europese regels voor tabaksproducten moeten ervoor zorgen dat sigaretten en e-sigaretten minder schadelijk, verslavend en aantrekkelijk zijn. De Europese richtlijn geeft aan welke stoffen er wel en niet in tabaksproducten en e-sigaretten mogen zitten. De richtlijn is vrij algemeen en noemt, behalve cafeïne en taurine, geen concrete stoffen.

Er staat bijvoorbeeld in dat er geen stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten mogen zitten die de gebruiker het idee geven dat roken of vaperen voordelen heeft voor de gezondheid, zoals vitaminen. Ook mogen er geen kankerverwekkende stoffen aan het product worden toegevoegd. Daarbij geldt voor e-sigaretten dat er geen stoffen in de vloeistof of damp mogen zitten die gevaarlijk zijn voor de gezondheid.

In opdracht van het ministerie van VWS heeft het RIVM een concrete lijst gemaakt van stoffen die volgens de richtlijn niet aan tabaksproducten of e-sigaretten mogen worden toegevoegd. Op dit moment staan er 149 stoffen en stofgroepen op deze lijst. Deze lijst is een advies voor het ministerie van VWS, dat over een verbod gaat beslissen.

De lijst is bedoeld om de richtlijn te verduidelijken. De lijst helpt ook om te controleren of deze stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten zitten, nu en in de toekomst. Het RIVM adviseert om de lijst regelmatig uit te breiden als er nieuwe stoffen in beeld komen die onder de Europese regels vallen.

De basis voor de lijst zijn de stoffen van de lijsten die Duitsland en België al hebben gemaakt van verboden toevoegingen aan tabaksproducten en e-sigaretten. Het RIVM is het meestal eens met hun onderbouwing voor een verbod. Een paar stoffen zijn niet opgenomen omdat het RIVM de onderbouwing niet sterk genoeg vond.

Het RIVM heeft ook drie stoffen toegevoegd: nicotinezouten, vitamine E acetaat en titaniumdioxide. Van deze stoffen was al bekend dat ze schadelijk of verslavend zijn. De meeste stoffen van de lijst zitten voor zover bekend in een klein aantal van de tabaksproducten en e-sigaretten. Ook zonder toevoegingen blijven roken en vaperen slecht voor de gezondheid.

Kernwoorden: tabak, sigaretten, e-sigaretten, roken, vaperen, verboden stoffen, ingrediënten, additieven, tabaksproductenrichtlijn, aantrekkelijkheid, verslavendheid, schadelijkheid, gezondheid

Synopsis

Recommended Dutch list of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes

A large number of substances are added to cigarettes and e-cigarettes that are harmful or addictive or that make smoking and vaping more attractive. European rules on tobacco products must ensure that cigarettes and e-cigarettes are less harmful, addictive and attractive. The European directive sets out which substances may or may be contained in tobacco products and e-cigarettes. The directive is fairly general in nature and, apart from caffeine and taurine, does not refer to any specific substances.

For example, the directive states that tobacco products and e-cigarettes must not contain substances that may give the user the idea that smoking or vaping has health benefits, such as vitamins. Nor may any carcinogenic substance be added to the product. In addition, e-cigarettes must not contain any substances in the liquid or vapour that pose a risk to human health.

On behalf of the Ministry of Health, Welfare and Sport, RIVM has drawn up a specific list of substances that, under the directive, may not be added to tobacco products or e-cigarettes. That list currently includes 149 substances and substance groups. The list is compiled to serve as a recommendation for the Ministry of Health, Welfare and Sport, which will be deciding on a ban.

The list is intended as a means to clarify the directive. It also helps in checking whether these substances are present in tobacco products and e-cigarettes – both now and in the future. RIVM recommends regularly expanding the list if new substances come into the picture that fall under European rules.

The Dutch list is based on lists of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes previously drawn up by Germany and Belgium. In general, RIVM concurred with their reasons to ban a particular substance. A number of substances were not included due to the fact that RIVM did not consider the relevant substantiation to be robust enough.

RIVM has also added three substances: nicotine salts, vitamin E acetate and titanium dioxide. These substances were already known to be hazardous or addictive. Most of the substances on the list are known to be contained in a small number of tobacco products and e-cigarettes. Even in the absence of any additives, smoking and vaping are still harmful to human health.

Keywords: tobacco, cigarettes, e-cigarettes, smoking, vaping, prohibited substances, ingredients, additives, Tobacco Products Directive, attractiveness, addictiveness, harmfulness, health

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

Summary — 11

- 1 Aanleiding tot het maken van een advieslijst met verboden stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten — 13**
- 2 Methode — 15**
 - 2.1 Totstandkoming advieslijst met verboden stoffen 15
 - 2.2 Lijsten met verboden stoffen van andere EU-landen: Duitsland en België — 15
 - 2.2.1 Duitsland — 15
 - 2.2.2 België — 16
 - 2.3 Andere Europese lijsten en mogelijke schadelijke stoffen — 16
 - 2.4 Overname stoffen uit de Belgische en Duitse lijst — 16
 - 2.5 Toetsing van stoffen van Duitse en Belgische lijst aan eigenschappen zoals beschreven in TPD artikelen 7 en 20 — 16
 - 2.6 In de Nederlandse advieslijst opgenomen stoffen die niet voorkomen op de Duitse of Belgische lijst — 18
 - 2.7 Percentage voorkomen stof in geregistreerde tabaksproducten of e-liquids in EU-CEG op 1 juni 2021 — 18
 - 2.8 Stoffen die niet opgenomen zijn in de Nederlandse advieslijst — 18
- 3 Resultaten en discussie — 21**
 - 3.1 Hoofdcategorieën — 21
 - 3.2 Subcategorieën — 22
 - 3.3 Unieke stoffen en CAS-nummers — 24
 - 3.4 Huidig stofgebruik in tabaksproducten en e-sigaretten — 24
 - 3.5 Verwachte gevolgen voor de beschikbaarheid en het gebruik van tabaksproducten en e-sigaretten — 25
- 4 Conclusie, implicaties, limitaties en aanbevelingen — 27**
 - 4.1 Conclusie — 27
 - 4.2 Implicaties — 27
 - 4.3 Limitaties — 27
 - 4.4 Aanbevelingen — 28
- 5 Non-official English translation — 29**
- 6 Reason for drawing up a list of prohibited substances in tobacco products and e-cigarettes — 31**
- 7 Method — 33**
 - 7.1 Realisation of the recommended list of prohibited substances — 33
 - 7.2 Lists of prohibited substances of other EU countries: Germany and Belgium — 33
 - 7.2.1 Germany — 33
 - 7.2.2 Belgium — 33
 - 7.3 Other European lists and possibly harmful substances — 34
 - 7.4 Adoption of substances from the Belgian and German lists — 34

7.5	Testing of German and Belgian list substances against properties described in TPD articles 7 and 20 — 34
7.6	Substances included in the recommended Dutch list that do not occur in the German or Belgian lists — 35
7.7	Percentage of registered tobacco products or e-liquids in EU-CEG for which a substance is reported, as at 1 June 2021 — 36
7.8	Substances not included in the recommended Dutch list — 36
8	Results and discussion — 39
8.1	Main categories — 39
8.2	Subcategories — 40
8.3	Unique substances and CAS numbers — 42
8.4	The use of substances in tobacco products and e-cigarettes today — 42
8.5	Expected consequences for the availability and use of tobacco products and e-cigarettes — 43
9	Conclusion, implications, limitations and recommendations — 45
9.1	Conclusion — 45
9.2	Implications — 45
9.3	Limitations — 45
9.4	Recommendations — 46
10	Dankbetuiging — 47
11	Literatuurlijst — 49
	Bijlage Advieslijst met verboden additieven in tabaksproducten en e-sigaretten (Appendix: Recommended list of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes) — 52

Samenvatting

In de Tabaksproductenrichtlijn (TPD) worden additieven en ingrediënten beschreven die verboden zijn in tabaksproducten en e-sigaretten. Stoffen die onder deze TPD-artikelen vallen zijn verboden om de aantrekkelijkheid, verslavendheid of toxiciteit van deze producten te verminderen. Omdat maar enkele stoffen in deze TPD-artikelen worden gespecificeerd heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het RIVM gevraagd een advieslijst op te stellen met stoffen. De verwachting is dat een lijst met stoffen de wetgeving verder zal verduidelijken en daarnaast de handhaving zal ondersteunen.

We hebben een Duitse en Belgische lijst met verboden stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten als uitgangspunt gebruikt voor het samenstellen van een Nederlandse advieslijst. Elke stof van de Duitse en Belgische lijst is getoetst aan wetenschappelijke en grijze literatuur. De uitkomst van deze toetsing bepaalde of de stof opgenomen werd op de Nederlandse lijst. Daarnaast is de lijst uitgebreid met een aantal stoffen waarvan bekend was dat deze aantrekkelijk, verslavend en/of toxisch zijn door eerder onderzoek van het RIVM of anderen.

De lijst met additieven is de bijlage in dit rapport. De lijst wordt in zes hoofdcategorieën onderverdeeld op basis van TPD artikelen 7.6a-e en 20.3e. Voor elke stof(groep) uit de lijst is het specifieke TPD-artikel en lid vermeld. Daarnaast wordt weergegeven in hoeveel procent van de geregistreerde tabaksproducten of e-liquids een stof is opgegeven in de Common Entry Gate van de EU op 1 juni 2021 door de fabrikant. Het EU-CEG systeem is een online tool waarin fabrikanten alle tabaksproducten en e-sigaretten moeten aanmelden die ze op de Nederlandse markt willen brengen. In het EU-CEG worden onder andere de gebruikte additieven opgegeven. Op de Nederlandse advieslijst is te zien of een stof vermeld is op de Duitse lijst en/of Belgische lijst of dat deze is toegevoegd door het RIVM.

De kans is aanwezig dat stoffen onder één of meerdere van de eerdergenoemde TPD-artikelen vallen, maar nog niet bekend zijn tijdens deze inventarisatie. Daarom is deze lijst niet uitputtend en kan het RIVM in de toekomst adviseren nieuwe stoffen toe te voegen aan de lijst.

De in de TPD artikelen 7.6 en 20.3 vermelde groepen additieven mogen niet aan tabaksproducten en e-sigaretten toegevoegd worden, ook als deze niet op de lijst staan. Het is de taak van de fabrikant om ervoor te zorgen dat deze stofgroepen niet aanwezig zijn in tabaksproducten en e-sigaretten.

Het RIVM raadt aan om jaarlijks de EU Common Entry Gate te controleren op het toevoegen van verboden stoffen van de lijst aan tabaksproducten of e-sigaretten. Ook adviseert het RIVM om de lijst regelmatig te actualiseren bij het in beeld komen van nieuwe stoffen die behoren tot de groepen genoemd in TPD artikelen 7.6 of 20.3.

Summary

The Tobacco Products Directive (TPD) describes additives and ingredients that are prohibited in tobacco products and e-cigarettes. Substances under these Articles are prohibited in order to limit the attractiveness, addictiveness or toxicity of these products. Only few substances are specified in these Articles and therefore the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) commissioned RIVM to draw up a list of substances. It is expected that a list of substances will help to further clarify existing legislation and that it will also support enforcement.

We used existing lists from Germany and Belgium of prohibited substances in tobacco products and e-cigarettes as principal sources to setup a recommended list for the Netherlands. Each substance on the German and Belgian list was screened using scientific and grey literature. The result of that test determined whether the substance was to be included in the recommended Dutch list of prohibited substances. Subsequently, the list was expanded with substances of which we already know that they are attractive, addictive or toxic, based on our own research or external studies.

The list of additives is annexed to this report. The list is divided into six main categories, based on Article 7(6), points (a) to (e) and Article 20(3), point (e) of the TPD. For each substance (or substance category) included, the list mentions the relevant TPD article and paragraph. In addition, the list indicates the percentage of registered tobacco products or e-liquids in which a substance was declared in the Common Entry Gate of the EU on 1 June 2021 by the manufacturer. The EU-CEG system is an online tool in which manufacturers must register all tobacco products and e-cigarettes they want to place on the Dutch market. Among other things, manufacturers declare the additives used in EU-CEG. The Dutch list specifies whether a substance occurs in the German or Belgian lists or whether it was added by RIVM.

There is a possibility that substances exist which fall under one or more of the TPD articles referred to above but had not yet become known when this list was drawn up. The list is not exhaustive, therefore, and in future RIVM may recommend that further substances be added to it.

Also note that additives or ingredients mentioned in articles 7(6) and 20(3) of the TPD are not allowed to tobacco products or e-cigarettes, even if they do not occur on the list. It is the manufacturers' responsibility to ensure that their tobacco products and e-cigarettes do not contain any substances from those groups.

RIVM recommends an annual check the EU Common Entry Gate for continued addition of prohibited substances from the list to tobacco products and e-cigarettes. In addition, RIVM recommends that the list be updated regularly whenever new substances are found that fall under Article 7(6) or Article 20(3) of the TPD.

1 Aanleiding tot het maken van een advieslijst met verboden stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten

De Tabaksproductenrichtlijn (TPD) is opgesteld om uniforme regels voor tabaksproducten en e-sigaretten te hebben in de gehele Europese Unie (EU) [1]. In TPD artikelen 7, zesde en negende lid en artikel 20, derde lid staan regels over additieven en ingrediënten (hierna genoemd: "additieven") die verboden zijn in tabaksproducten of e-sigaretten. Stoffen die onder deze TPD-artikelen vallen zijn verboden om de aantrekkelijkheid, verslavendheid of toxiciteit van deze producten te verminderen. Er worden maar enkele stoffen in de TPD-artikelen 7.6 en 20.3 gespecificeerd. Om de wet verder te verduidelijken heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het RIVM gevraagd een advieslijst (hierna genoemd: "lijst") op te stellen van additieven die volgens artikelen 7.6, 7.9 en 20.3 van de Tabaksproductenrichtlijn (TPD) verboden zijn [1, 2]. Met een dergelijke stoffenlijst wordt daarnaast een handvat gecreëerd om handhaving te ondersteunen.

Hieronder staan passages uit de artikelen van de TPD waar in dit rapport naar wordt verwezen:

Artikel 7, lid zes van de TPD stelt dat: *"De lidstaten verbieden het in de handel brengen van tabaksproducten die de volgende additieven bevatten: a) vitaminen of andere additieven die de indruk wekken dat een tabaksproduct gezondheidsvoordelen biedt of minder gezondheidsrisico's oplevert; b) cafeïne of taurine of andere additieven en stimulerende chemische verbindingen die in verband worden gebracht met energie en vitaliteit; c) additieven die emissies kleuren; d) voor voor roken bestemde tabaksproducten, additieven die de inhalatie of de opname van nicotine faciliteren, en e) additieven die in onverbrande vorm CMR-kenmerken hebben."*

Artikel 20, lid drie van de TPD stelt dat: *"De lidstaten bewerkstellingen het volgende: [...] c) de nicotinehoudende vloeistof bevat geen van de in artikel 7, lid 6, vermelde additieven; d) bij de productie van de nicotinehoudende vloeistof worden uitsluitend zeer zuivere ingrediënten gebruikt. Van andere stoffen dan de in lid 2, tweede alinea, onder b), van dit artikel bedoelde ingrediënten zijn in de nicotinehoudende vloeistof alleen sporen aanwezig indien deze sporen bij de productie technisch onvermijdelijk zijn; e) in de nicotinehoudende vloeistof worden behalve nicotine uitsluitend ingrediënten gebruikt die, zowel in verhitte als niet-verhitte toestand, niet gevaarlijk zijn voor de gezondheid van de mens; [...]."*

In artikel 7, lid negen staat dat er geen additieven in tabaksproducten aanwezig mogen zijn die bij gebruik de toxische of verslavende werking, of carcinogene, mutagene of reprotoxische (CMR)-kenmerken van een tabaksproduct in significante of meetbare mate vergroten. Stoffen die hieronder vallen zijn niet meegenomen in de lijst uit dit rapport, omdat

het op basis van de literatuur en met huidige testen onmogelijk is aan te tonen dat een additief deze schadelijke eigenschappen verhoogt [3].

Andere Europese landen zijn ons voorgegaan in het maken van vergelijkbare lijsten met verboden stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten [4-7]. Verduidelijking van de TPD met een lijst met verboden stoffen is dus door verschillende lidstaten gewenst.

Alle tabaksproducten en e-sigaretten die fabrikanten op de Nederlandse markt willen brengen, moeten aangemeld worden in het Common Entry Gate van de EU (EU-CEG) [8]. In het EU-CEG worden verschillende producteigenschappen ingevoerd, waaronder de gebruikte additieven [8]. EU-CEG vormt daarmee een goede bron voor het vinden van voorbeeldstoffen die vallen onder één of meerdere van de hierboven genoemde TPD-artikelen.

In het volgende hoofdstuk wordt ingegaan op de werkwijze en totstandkoming van de advieslijst met verboden stoffen uit dit rapport.

2 Methode

2.1 Totstandkoming advieslijst met verboden stoffen

Als uitgangspunt is gezocht naar lijsten met verboden stoffen die al bestaan in andere Europese landen. De Duitse en Belgische lijst vormen de voornaamste bronnen voor de Nederlandse lijst met verboden stoffen. Voor elke stof van de Duitse of Belgische lijst is de onderbouwing getoetst aan wetenschappelijke of grijze literatuur. Aan de hand van deze toetsing is besloten of de betreffende stof of stofgroep wordt opgenomen op de Nederlandse advieslijst. Daarnaast is de lijst uitgebreid met een aantal stoffen waarvan bekend was dat deze aantrekkelijk, verslavend en/of toxisch zijn door eerder onderzoek van het RIVM of anderen. Er is gekozen voor één lijst met stoffen die verboden zijn in e-sigaretten en/of tabaksproducten, omdat dit het meest overzichtelijk is en de meeste TPD-artikelen voor beide producten gelden. Als een stof(groep) alleen in e-sigaretten en dus niet voor tabaksproducten verboden kan worden met de huidige TPD, is dit als zodanig aangegeven in de lijst.

2.2 Lijsten met verboden stoffen van andere EU-landen: Duitsland en België

Zowel Duitsland als België heeft een lijst met stoffen die niet toegestaan zijn in tabaksproducten en e-sigaretten [4, 5]. Hieronder volgt een korte samenvatting van welke stoffen er op de Duitse en Belgische lijsten te vinden zijn.

2.2.1 *Duitsland*

De ingrediëntenlijst uit Duitsland komt uit de bijlagen bij paragrafen 4 en 28 van de in Duitsland geldende verordening voor tabaksproducten en e-sigaretten [4]. Het betreft twee lijsten: één met additieven die verboden zijn in tabaksproducten en één met ingrediënten die verboden zijn in e-sigaretten. Deze twee lijsten komen grotendeels overeen. De categorie van stoffen die inhalatie faciliteren of de opname van nicotine bevorderen komt wel voor in de Duitse lijst met niet-toegestane additieven in tabak, maar niet op die van e-sigaretten. Categorieën of stoffen die wel voorkomen in de Duitse lijst met niet-toegestane ingrediënten in e-sigaretten, maar niet op de lijst met niet-toegestane additieven in tabak, zijn suikers (waaronder glucose, fructose en galactose) en stoffen die schadelijk zijn voor de gezondheid van de mens (TPD artikel 20.3e).

Als naslagwerk is een uit het Duits naar het Engels vertaald opiniestuk gebruikt, opgesteld door het Federale Instituut voor Risicobeoordeling (BfR) [9]. Dit document bevat voor de meeste stoffen de reden van opname op de lijst. De toxiciteit wordt onderbouwd met wetenschappelijke literatuur en risicobeoordelingen en de aantrekkelijkheid van stoffen wordt voornamelijk onderbouwd op basis van grijze literatuur en beoordelingen door deskundigen.

2.2.2

België

De Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (FOD Volksgezondheid) in België heeft een lijst opgesteld ter verduidelijking van artikel 5, paragraaf 3.4 van het koninklijk besluit van 5/02/2016.

Artikel 5, paragraaf 3.4 luidt:

“Het is verboden om producten op basis van tabak in de handel te brengen die de volgende additieven bevatten: [...] met betrekking tot voor het roken bestemde producten op basis van tabak, additieven die de inhalatie of de opname van nicotine faciliteren;” Deze lijst is niet beperkend en kan aangepast worden op basis van nieuwe kennis. Het verbod is van toepassing op bestaande en nieuwsoortige tabaksproducten.

De Belgische lijst bevat alleen stoffen die onder het artikel 7.6d van de TPD vallen. Dit zijn onder meer alle stoffen die de transient receptor potential cation channel 8 (TRPM8) receptor activeren.

2.3

Andere Europese lijsten en mogelijke schadelijke stoffen

Ook Hongarije heeft een lijst met verschillende stoffen die gereguleerd zijn, maar hierin wordt niet onderbouwd wat de reden tot opname van een stof op hun lijst is [6]. Om deze reden is de Hongaarse lijst niet meegenomen voor de samenstelling van de Nederlandse advieslijst. Op een later moment is ook een lijst van verboden stoffen uit Frankrijk met het RIVM gedeeld. Deze lijst werd echter pas bekend nadat de Nederlandse advieslijst was opgesteld [7]. Ook zijn op een later moment verschillende lijsten met schadelijke stoffen van o.a. het International Agency for Research on Cancer (IARC), de Europese verordening betreffende indeling, etikettering en verpakking (CLP) en het RIVM vergeleken met alle stoffen die voorkomen in de EU-CEG database. Mogelijk kunnen hier ook stoffen van in aanmerking komen tot de lijst met verboden stoffen uit dit rapport. De lijst uit dit rapport is niet uitputtend; dit houdt in dat op basis van nieuwe inzichten aanvullende stoffen op een later moment kunnen worden toegevoegd.

2.4

Overname stoffen uit de Belgische en Duitse lijst

De meeste stoffen en stofgroepen zijn overgenomen uit de Duitse en Belgische lijsten en samengevoegd tot één lijst. Bij algemene subcategorieën die uit de Duitse en Belgische lijst naar voren kwamen, zoals vitamines en aminozuren, hebben wij voorbeelden in het EU-CEG gezocht en toegevoegd aan de lijst. Naast het EU-CEG als bron, is er voor voorbeelden van vitamines en mineralen gebruik gemaakt van richtlijnen voedingssupplementen, babyvoeding en verrijking [10, 11]. Deze richtlijnen zijn al opgenomen in huidige wetgeving en bevatten verschillende vitamines en mineralen die als voorbeeld gebruikt kunnen worden. Ook zijn de in EU-CEG geregistreerde L-aminozuren opgenomen als voorbeeldstof in de lijst.

2.5

Toetsing van stoffen van Duitse en Belgische lijst aan eigenschappen zoals beschreven in TPD artikelen 7 en 20

Om te beslissen of een stof werd overgenomen van de Duitse of Belgische lijst op de Nederlandse advieslijst, hebben wij de

onderbouwingen, waar aanwezig, gelezen en getoetst aan wetenschappelijke en grijze literatuur. Er is voor alle (categorieën) additieven en op verschillende manieren getoetst of deze eigenschappen hebben die worden omschreven in Artikel 7 en 20 van de TPD. Hieronder wordt per TPD artikel de aanpak van de toetsing beschreven.

Voor stoffen die mogelijk behoren tot de types additieven zoals vermeld in TPD 7.6a hebben we gezocht via Google of er de indruk werd gewekt dat deze stof gezondheidsvoordelen biedt of minder gezondheidsrisico's oplevert. Er is gezocht op stofnaam en, indien beschikbaar, de chemische stofnaam in zowel het Nederlands en Engels. De eerste Google pagina werd bekeken voor suggesties dat de stof behoort tot de categorie beschreven in TPD artikel 7.6a. Indien op de eerste pagina niets werd gevonden is er nog op de tweede Google pagina gekeken. Er is bijvoorbeeld gekeken naar of een stof werd aangeboden als voedingssupplement en er is ook gekeken naar de marketing van deze stoffen.

Voor stoffen die mogelijk behoren tot de additieven zoals vermeld in TPD 7.6b hebben we gezocht via Google of er een sprake was van stimulerende chemische verbindingen die in verband worden gebracht met energie en vitaliteit. Er werd dezelfde methode aangehouden als bij de Google zoektocht naar stoffen die mogelijk vallen onder TPD artikel 7.6a. Ook hier is gekeken naar het gebruik in voedingssupplementen en de marketing van deze stoffen.

Voor stoffen die mogelijk behoren tot de additieven zoals vermeld in TPD 7.6c hebben we geen concrete voorbeelden gevonden in EU-CEG.

Voor stoffen die mogelijk behoren tot de additieven zoals vermeld in TPD 7.6d hebben we in de wetenschappelijke literatuur gezocht naar bewijs of deze de TRPM8-receptor activeren. De stoffen waarvoor dat geldt hebben we overgenomen [12-17].

Voor stoffen die mogelijk behoren tot de additieven zoals vermeld in TPD 7.6e hebben we voor elke stof opgezocht wat de reden was van verbieden volgens de Duitse lijst. Voor *Sassafras*, methyleugenol, estragol, propylparabeen en titaniumdioxide is daarnaast gezocht in rapporten van internationale instanties (EFSA, IARC en EMA¹) naar uitspraken over de schadelijkheid specifiek gericht op mogelijke CMR-eigenschappen.

Voor stoffen die mogelijk behoren tot de ingrediënten zoals vermeld in TPD 20.3e hebben we eerst gekeken of deze stoffen voorkomen in het RIVM-voorstel voor een lijst met toegestane smaakstoffen in e-liquids. Er waren geen stoffen die op beide lijsten voorkwamen. Vervolgens is onderzocht of er van de stof gevaar voor de gezondheid van de mens te verwachten is op basis van wetenschappelijke literatuur.

¹ EFSA = European Food Safety Authority, IARC = International Agency for Research on Cancer, EMA = European Medicines Agency

2.6 In de Nederlandse advieslijst opgenomen stoffen die niet voorkomen op de Duitse of Belgische lijst

Subcategorieën zijn aangevuld met voorbeelden uit EU-CEG, bijvoorbeeld voor vitamines, aminozuren, koffie-extracten of planten extracten (*Mentha*, *Thymus* etc.).

De volgende addities zijn als nieuwe stof of stofgroep toegevoegd aan de lijst:

1. De stofgroep nicotinezouten
2. De stof titaniumdioxide
3. De stof vitamine E acetaat

In het volgende hoofdstuk (3. resultaten en discussie) wordt ingegaan op de reden tot opname van deze stoffen.

2.7 Percentage voorkomen stof in geregistreerde tabaksproducten of e-liquids in EU-CEG op 1 juni 2021

Wij hebben in het EU-CEG gezocht naar stoffen van de lijst in Bijlage I die worden toegevoegd aan tabaksproducten en/of e-liquids. De EU-CEG data van 1 juni 2021 zijn gebruikt. Zowel stofnamen als CAS-nummers zijn opgezocht om te bepalen in hoeveel procent van de producten een stof voorkomt. CAS-nummers zijn unieke nummers voor chemische substanties toegewezen door de Chemical Abstracts Service en zijn gebruikt omdat deze verschillende spelwijzen van dezelfde stof kunnen samenbrengen. Indien een stof in één product meerdere keren werd opgegeven in EU-CEG is deze maar één keer meegeteld. Een voorbeeld hiervan is titaniumdioxide dat zowel in het papier als filter van de sigaret voorkomt. In de tabel in de Bijlage is te zien in hoeveel procent van de tabaksproducten of e-liquids de stof wordt toegevoegd, op basis van de voor de Nederlandse markt aangemelde producten in EU-CEG.

In de Nederlandse advieslijst wordt aangegeven of een stof of stofgroep voorkomt op de Duitse lijst met tabaksproducten of e-sigaretten en/of op de Belgische lijst. Indien de stof op geen van beide lijsten vermeld is, is deze toegevoegd door het RIVM.

2.8 Stoffen die niet opgenomen zijn in de Nederlandse advieslijst

We hebben besloten de meeste stoffen van de Duitse en Belgische lijst over te nemen op de Nederlandse advieslijst na een controle op basis van wetenschappelijke en grijze literatuur en door de Google zoekmachine. Voor enkele stoffen van de Duitse of Belgische lijst konden wij geen onderbouwing voor TRPM8 activatie vinden en deze zijn daarom op dit moment niet opgenomen in de lijst. De chemische structuur van deze stoffen maakt het wel aannemelijk dat ze eenzelfde werking kunnen hebben als andere TRPM8 activatoren. De reden dat deze stoffen wel op de Duitse en Belgische lijsten staan is uit voorzorg, om te voorkomen dat vergelijkbare stoffen zullen worden gebruikt als stoffen die verboden zijn. Stoffen die onder andere wetgeving vallen, zoals drug(precursor)s of geneesmiddelen/actieve stoffen, zijn niet in de lijst opgenomen. In Tabel 1 staat welke stoffen of stofgroepen niet zijn opgenomen en wat de reden hiervan is.

Tabel 1 Stoffen die niet zijn opgenomen in de Nederlandse advieslijst van niet-toegestane additieven in tabaksproducten en e-sigaretten

Stof(groep)	Bron	Reden tot geen overname
5-methyl-4-(1-pyrrolidiny)-3-2H-furanon	Belgische lijst	In wetenschappelijk artikel staat dat deze stof inactief is voor TRPM8 [12]
p-menthan 3-carboxylzuren en geassocieerde esters	Duitse lijst tabak	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
p-menthan 3-ester	Duitse lijst tabak	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
p-menthan 3-ether	Duitse lijst tabak	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
Monomenthyl succinaat	Belgische lijst	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
Menthyl-3-hydroxybutyraat	Belgische lijst	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
Menthyl acetaat	Belgische lijst	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
Menthol ethyleen glycol carbonaat	Belgische lijst	Onvoldoende bewijs van TRPM8 activatie
Gamma-butyrolacton	RIVM (EU-CEG)	Valt onder andere wetgeving dan tabaksproducten en e-sigaretten
Anatabine	Letland (uitvraag onder EU-regulatoren)	Onvoldoende data beschikbaar over inhalatie toxiciteit

3 Resultaten en discussie

3.1 Hoofdcategorieën

We hebben een advieslijst opgesteld van stoffen die volgens de TPD niet aanwezig mogen zijn in e-sigaretten en tabaksproducten. Deze lijst met niet-toegestane additieven is te vinden in de Bijlage en kan in zes hoofdcategorieën worden onderverdeeld, op basis van TPD artikelen 7.6a-e en 20.3e. Voor elke stof(groep) uit de lijst is het specifieke TPD-artikel en lid vermeld. Er is per artikel aangegeven wanneer additieven niet toegestaan zijn in zowel e-sigaretten als tabaksproducten en wanneer dit alleen geldt voor e-sigaretten met de huidige TPD. Daarnaast is er weergegeven in hoeveel procent van de geregistreerde tabaksproducten of e-liquids een stof is opgegeven in EU-CEG (op 1 juni 2021). Ook is terug te zien of een stof vermeld is op de Duitse lijst en/of Belgische lijst. Indien een stof niet op één van deze twee lijsten voorkomt, is deze toegevoegd door het RIVM.

Elke hoofdcategorie bevat één of meerdere subcategorieën, op de derde hoofdcategorie (TPD 7.6c: kleuring van emissies) na. Voor deze derde hoofdcategorie zijn geen voorbeelden gevonden in de Duitse lijst, Belgische lijst of in de EU-CEG database. Additieven kunnen mogelijk tot meerdere categorieën behoren: voor een paar stoffen is gekozen deze in twee categorieën op te nemen. Korte omschrijvingen en aantallen van hoofd- en subcategorieën zijn weergegeven in Tabel 2.

Niet-uitputtende lijst

Er zullen additieven nog niet in gebruik of beeld zijn tijdens het opstellen van de huidige lijst die wel onder één of meerdere van de eerdergenoemde TPD-artikelen vallen. Daarom is deze advieslijst niet uitputtend en kunnen er in de toekomst nieuwe stoffen worden toegevoegd aan de lijst.

Tabel 2 Aantallen en korte omschrijvingen van de hoofd- en subcategorieën van de lijst met additieven die niet toegestaan zijn in tabaksproducten en e-sigaretten op grond van TPD artikelen 7 en 20. Subcategorieën kunnen een unieke stof of een stofgroep zijn.

Hoofdcategorie	Subcategorie	
TPD artikel en verkorte omschrijving	Aantal subcategorieën per hoofdcategorie	Korte omschrijving van iedere subcategorie
Tabak en e-sigaretten		
7.6a gezondheidsvoordelen of minder gezondheidsrisico's	5	- Vitamines - Amino-zuren - Carnitine - Flavonoïden en anti-oxidatieve fosfolipiden - Natriumseleniet
7.6b energie en vitaliteit	9	- Cafeïne - Taurine - Maltodextrine

Hoofdcategorie	Subcategorie	
TPD artikel en verkorte omschrijving	Aantal subcategorieën per hoofdcategorie	Korte omschrijving van iedere subcategorie
Tabak en e-sigaretten		
		- Extracten van koffieplant - Extracten van theeplant <i>Camelia sinensis</i> - Extracten van Guaraná - Extracten van matéplant - Thujon - Suikers
7.6c emissies kleuren	0	n.v.t.
7.6d inhalatie of nicotineopname faciliteren	3	- Nicotinezouten - TRPM8 receptor agonisten - Extracten van de volgende planten: munt, eucalyptus, basilicum, tijm en salie
7.6e CMR-eigenschappen (onverbrande vorm)	2	- Stoffen die geclassificeerd worden als CMR categorie 1A, 1B of 2 zoals beschreven in deel 3 van appendix VI van EC 1272/2008 - Overige stoffen
E-sigaretten		
20.3e niet gevaarlijk voor gezondheid van de mens (verhit en onverhit)	3	- Smaakstoffen - Plantenextracten - Overige stoffen
Totaal: 6	Totaal: 22	

3.2

Subcategorieën

De huidige lijst bevat 22 subcategorieën. Een subcategorie kan een verzameling van verschillende stoffen zijn, zoals plantenextracten, maar een subcategorie kan ook één unieke stof bevatten, zoals cafeïne.

De eerste hoofdcategorie bevat de subcategorieën vitamines en aminozuren en daarnaast nog een aantal stoffen of stofgroepen die in verband worden gebracht met gezondheidsvoordelen of minder gezondheidsrisico's [9]. Zo is bijvoorbeeld carnitine een populair middel voor duursporters en wordt naringine aanbevolen voor gewichtsbeheersing [18, 19]. De categorie flavonoïden en anti-oxidatieve fosfolipiden staan op de Duitse lijst van verboden stoffen. Naringine is een voorbeeld van een stof uit EU-CEG die toegevoegd is aan deze categorie.

De subcategorieën uit de tweede hoofdcategorie, additieven en stimulerende chemische verbindingen die in verband worden gebracht met energie en vitaliteit, komen van de Duitse lijst. Daarnaast zijn er een aantal extra voorbeelden van suikers, zoals sucrose en invertsuiker, toegevoegd aan deze categorie. Suikers, zoals glucose, galactose en fructose, mogen niet toegevoegd worden aan e-sigaretten, vanwege het feit dat deze, naast een aantrekkelijke zoete smaak, ook in verband kunnen worden gebracht met energie en vitaliteit [9].

In tabaksproducten is het verbieden van alle suikers ingewikkeld, omdat in de TPD het volgende artikel is opgenomen:

Artikel 7, lid een van de TPD stelt dat: *“De lidstaten mogen het gebruik van additieven die voor de vervaardiging van tabaksproducten van wezenlijk belang zijn, bijvoorbeeld suiker ter vervanging van de tijdens het droogproces verloren gegane suiker, niet verbieden, mits deze additieven geen kenmerkend aroma produceren en zij de verslavende werking of toxiciteit, of de CMR-kenmerken van het tabaksproduct niet in significante of meetbare mate vergroten.”*

Naast dat suikers al van nature in tabak zitten, worden deze ook toegevoegd als smaakstof, als bindmiddel en om de tabak vochtig te houden [20]. Suikers vormen het grootste aandeel van alle toegevoegde stoffen of extracten in sigaretten. Verbranding van suikers zorgt voor de vorming van karamelachtige stoffen, die een aantrekkelijke, zoete smaak aan de rook geven en de bittere smaak van rook maskeren [20]. Ook komen bij verbranding van suikers zuren vrij die de pH verlagen. De verlaagde pH zorgt ervoor dat de rook minder scherp van smaak wordt en gemakkelijker te inhaleren is. Ook ontstaat bij verbranding van suikers acetaldehyde: een stof die de verslavende werking van nicotine versterkt [21]. Door alle suikers te reguleren, dus zowel de natuurlijk aanwezige als de toegevoegde suikers, zal roken naar verwachting minder aantrekkelijk en mogelijk minder verslavend worden [22]. Om dit mogelijk te maken is een aanpassing van de huidige TPD nodig..

Bij de derde hoofdcategorie zijn geen voorbeelden van specifieke stoffen of stofgroepen die emissies kleuren in de Duitse lijst opgegeven of door onszelf gevonden.

De vierde hoofdcategorie, stoffen die inhalatie of opname van nicotine faciliteren, bestaat uit subcategorieën en stoffen en stofgroepen uit de Duitse en Belgische lijsten. Deze hoofdcategorie bevat met name stoffen die een verkoelende werking hebben door de thermoreceptor TRPM8 te activeren en komen van zowel de Duitse lijst als de Belgische lijst [23]. Voor menthol, menthon en carvon zijn er nog een aantal additionele CAS-nummers gevonden en toegevoegd aan de lijst. Bij de subcategorie “plantenextracten” van o.a. munt en eucalyptus, hebben wij specifieke extracten en oliën toegevoegd uit het EU-CEG. Deze extracten en oliën bevatten één of meerdere TRPM8 activatoren. Daarnaast hebben wij de stofgroep “nicotinezouten” toegevoegd als subcategorie, omdat hiervan bekend is dat inhalatie van nicotine vergemakkelijkt wordt bij concentraties boven de 24 mg/mL [24, 25]. Nicotinezouten bestaan uit geprotoneerde nicotine en een negatief geladen base. De positieve lading van nicotine zorgt voor minder irritatie bij inhalatie ten opzichte van neutraal geladen nicotine [24]. Voor het effect van lagere

concentraties van nicotinezouten dient nog aanvullend onderzoek te worden gedaan. Wij adviseren geen onderscheid te maken in concentraties van nicotinezouten, en nicotinezouten als stofgroep uit voorzorg op te nemen in de lijst.

De vijfde categorie bevat stoffen met CMR-kenmerken in onverbrande vorm. De stoffen en stofgroepen zijn overgenomen van de Duitse lijst en daaraan is de stof titaniumdioxide met alle gevonden CAS-nummers toegevoegd. Deze stof is door het IARC geclassificeerd als type 2B (mogelijk carcinogeen voor mensen). Titaniumdioxide is ook opgenomen in de prioriteitenlijst van additieven, die is samengesteld naar aanleiding van TPD artikel 6 [26, 27]. Titaniumdioxide wordt met name gebruikt voor het bewerkstellingen van de witte kleur van het papier en filters van sigaretten.

De zesde hoofdcategorie bevat stoffen die vallen onder TPD artikel 20.3e. De subcategorieën en stoffen komen van de Duitse lijst. *Polypodium vulgare* extract, pulegone en Pennyroyal (*Mentha pulegium*) zijn toegevoegd als voorbeelden bij de betreffende subcategorieën. Daarnaast hebben wij aan de hoofdcategorie een stof toegevoegd: vitamine E acetaat. Vitamine E acetaat is de stof die het sterkst in verband is gebracht met de door e-sigaretten veroorzaakte longschade (E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury: EVALI) [28, 29].

3.3 Unieke stoffen en CAS-nummers

Er worden in totaal 17 stofgroepen en 132 unieke stoffen beschreven in de lijst met niet-toegestane additieven. Unieke stoffen kunnen zowel zuivere chemische verbindingen zijn als mengsels van stoffen zoals plantenextracten.

Een CAS nummer is een uniek toegewezen nummer voor een chemische stof door de Chemical Abstracts Service (CAS). Stofnamen en CAS nummers zijn grotendeels overgenomen van de Duitse en Belgische lijsten. Bij de stofnamen zijn soms aanvullende CAS nummers gevonden in het EU-CEG en toegevoegd aan de lijst. Dezelfde stof kan verschillende namen hebben (bijv. "menthon" of "2-Propyl-(2)-5-Methyl-cyclohexanon") en daarnaast kunnen stofnamen verschillende spelwijzen hebben, bijv. in verschillende talen (bijvoorbeeld "menthon" of "menthone"). CAS nummers zijn in principe uniek voor één stof, waardoor verschil in spelwijze wordt overkomen bij het opzoeken van een stof in een databestand. Ook is dit nuttig als er bijvoorbeeld een referentiestandaard nodig is voor chemische analyses en kan het gebruik van CAS nummers helpen in de communicatie op nationaal en internationaal niveau. Echter, voor enkele stoffen zijn er meerdere CAS nummers gevonden, zonder verschillen gevonden te hebben in de beschreven stereochemie of zoutvorm (bijvoorbeeld voor (-)-menthyl lactaat en titaniumdioxide). Stofnamen zijn leidend in de lijst en CAS nummers dienen ter ondersteuning.

3.4 Huidig stofgebruik in tabaksproducten en e-sigaretten

De meeste stoffen van de lijst komen in tabaksproducten en e-sigaretten voor volgens EU-CEG data. Sommige stoffen worden niet of nauwelijks opgegeven in het EU-CEG (bijvoorbeeld veel vitamines,

cafeïne, *Sassafras* extracten), maar er zijn ook stoffen die frequent worden toegevoegd, zoals suikers en veel verkoelende stoffen als menthol en linalool. Suikers worden hoofdzakelijk voor tabaksproducten opgegeven in EU-CEG: 32% van de geregistreerde producten bevatten minimaal één van de suikers uit de lijst. Verkoelende stoffen (TRPM8 activatoren) zoals (-)-menthol, linalool en WS-3 worden met name opgegeven voor e-liquids (respectievelijk 6.8%, 12%, 2.5%), maar ook, al dan minder frequent, geregistreerd voor tabaksproducten (respectievelijk 2.7%, 1.0%, 0.2%). Daarnaast wordt de stof titaniumdioxide frequent gevonden in tabaksproducten (9.9%) en maar een enkele keer in e-liquids (0.02%). Titaniumdioxide wordt gebruikt voor het witter maken van sigarettenfilters en -papier, wat dit verschil verklaart.

3.5 Verwachte gevolgen voor de beschikbaarheid en het gebruik van tabaksproducten en e-sigaretten

Als er strenger wordt toegezien op het gebruik van de stoffen uit de Bijlage in tabaksproducten en e-sigaretten, zal blijken dat sommige producten mogelijk niet meer gemaakt kunnen worden of zal de receptuur van deze producten moeten worden aangepast. Echter, toevoegen of gebruik van deze stofgroepen in tabaksproducten en e-sigaretten was al niet toegestaan op grond van de TPD.

Met een lijst is er duidelijkheid voor de fabrikant welke stoffen of stofgroepen in ieder geval verboden zijn in Nederland. Door het verbieden van stofgroepen wordt voorkomen dat er een zeer vergelijkbare stof ter vervanging van de oorspronkelijke verboden stof wordt toegevoegd aan tabaksproducten en e-sigaretten. Fabrikanten blijven verantwoordelijk voor het vermijden van toevoegingen die vallen onder TPD artikelen 7.6 en 20.3.

Het verbod op specifieke stoffen of stofgroepen zorgt niet alleen dat fabrikanten een duidelijker beeld krijgen van welke additieven volgens de TPD verboden zijn. Ook het publiek, waaronder gebruikers van tabaksproducten en e-sigaretten, zal een beter inzicht hebben in het huidige gebruik en verbod van deze stoffen. Het verbieden van toevoegen van bijvoorbeeld menthol of suikers zal de aantrekkelijkheid onder gebruikers, maar ook niet-gebruikers verminderen.

4 Conclusie, implicaties, limitaties en aanbevelingen

4.1 Conclusie

We hebben een lijst met additieven samengesteld die op grond van de TPD niet in tabaksproducten en e-sigaretten zouden mogen zitten. De lijst is onderverdeeld in zes hoofdcategorieën met de TPD artikelen 7.6a-e en 20.3e als basis. Op dit moment bevat de lijst 149 stoffen en stofgroepen. De voornaamste bronnen voor het samenstellen van deze lijst zijn vergelijkbare lijsten met verboden additieven uit België en Duitsland. Na een controle op basis van informatie verkregen uit wetenschappelijke en grijze literatuur en de Google zoekmachine, hebben we besloten de meeste stoffen van deze lijsten over te nemen op de Nederlandse advieslijst. Voor enkele stoffen van de Duitse of Belgische lijst kon geen onderbouwing voor TRPM8 activatie gevonden worden en deze zijn daarom niet opgenomen in de lijst. Daarnaast hebben we een aantal stoffen of stofgroepen toegevoegd aan de lijst die behoren tot één van de categorieën zoals omschreven in de TPD. Deze stoffen of categorieën zijn in beeld gekomen door EU-CEG data, wetenschappelijke literatuur of internationale samenwerkingen. Stoffen die onder andere wetgeving vallen, zoals drug(precursor)s of geneesmiddelen/actieve stoffen, zijn niet in de lijst van dit rapport opgenomen. De lijst is niet uitputtend: er kan in de toekomst geadviseerd worden andere stoffen toe te voegen aan de lijst op grond van nieuwe data en/of kennis. Ten slotte geldt dat er geen onder de TPD artikelen 7.6 en 20.3 vermelde stoffen in tabaksproducten en e-sigaretten mogen zitten, ook als deze niet op de lijst staan. Het is aan de fabrikant om ervoor te zorgen dat deze stoffen niet aanwezig zijn in tabaksproducten en e-sigaretten.

4.2 Implicaties

We verwachten dat de lijst zal bijdragen aan het verminderen van de aantrekkelijkheid, verslavendheid en toxiciteit van tabaksproducten en e-sigaretten. De aantrekkelijkheid is al deels aangepakt door het verbieden van menthol en andere kenmerkende aroma's in sigaretten en shagtabak [1]. Ook worden smaakstoffen die geen tabakssmaak hebben in e-liquids verboden [30]. Daarnaast zullen kenmerkende aroma's in verhitte tabaksproducten (HTP) verboden worden [31]. Een lijst met concrete voorbeelden van verboden stoffen zal monitoring en handhaving mogelijk maken.

4.3 Limitaties

Een lijst met verboden stoffen is in theorie oneindig lang en zal nooit alle stoffen die onder artikelen 7.6 en 20.3 van de TPD vallen bevatten, omdat er ook nieuwe stoffen ontdekt kunnen worden.

Suikers, zoals glucose en fructose, kunnen in verband worden gebracht met energie en vitaliteit (TPD artikel 7.6b) naast dat deze een zoete smaak geven. Echter, er is ook een artikel in de TPD (TPD artikel 7.1) dat toestaat om verloren gegane suikers in tabak aan te vullen door suiker toe te voegen. Verschillende landen kunnen verschillende criteria hanteren om een stof wel of niet valt onder een TPD artikel. De vraag zou kunnen rijzen of het bestaan van verschillende lijsten in

verschillende Europese landen harmonisatie in regulering van tabaksproducten en e-sigaretten, één van de hoofddoelen van de TPD, in de weg zit.

4.4 Aanbevelingen

Het RIVM adviseert om jaarlijks het EU-CEG te controleren op

- het nog steeds toevoegen van verboden stoffen van de lijst
- nieuwe stoffen die behoren tot de TPD artikelen 7.6 en 20.3

Daarnaast kunnen ook andere signalen over stoffen die vallen onder TPD artikelen 7 en 20, uit bijvoorbeeld de literatuur of (inter)nationale samenwerkingen, leiden tot ad hoc advies van opname in de lijst.

Nicotinezouten beslaan een groep van geprotoneerde nicotine in combinatie met verschillende basen. Voor concentraties boven de 24 mg/ml is bekend dat nicotinezouten zorgen voor minder irritatie bij inhalatie dan vrije base nicotine. Aanvullend onderzoek is nodig voor de effecten van lagere (<24 mg/ml) concentraties nicotinezouten. Wij adviseren om uit voorzorg alle vormen van geprotoneerde nicotine te verbieden en geen onderscheid te maken in de concentratie of zoutvorm.

Verder adviseren wij risicogerichte handhaving op specifieke stoffen van de lijst. Dit is bevorderlijk voor zowel het gerichter achterhalen van producten met ingrediënten/additieven als het opzetten van chemische analyse methoden.

Door alle suikers te reguleren, dus zowel de natuurlijk aanwezige als de toegevoegde suikers, zal roken naar verwachting minder aantrekkelijk en mogelijk minder verslavend worden [22]. Om dit mogelijk te maken is een aanpassing van de huidige TPD nodig.

Het overgrote deel van de stoffen is verboden in zowel tabaksproducten als e-liquids, namelijk de stoffen uit de hoofdcategorieën (TPD Artikelen 7.6a-e en 20.3c). TPD artikel 20.3e heeft alleen betrekking op e-liquids. Omdat de stoffen verboden in e-sigaretten op grond van artikel 20.3 gevaarlijk zijn voor de gezondheid adviseren wij deze ook te verbieden in tabaksproducten. Met de huidige TPD zal dit waarschijnlijk niet mogelijk zijn, vanwege artikel 7.1 waarin uitzonderingen en voorwaarden worden beschreven voor het toevoegen van suikers aan tabak [1]. Het is op dit moment onmogelijk om met bestaande methoden de toegenomen toxiciteit te bepalen van een additief op een al toxisch product [3]. Vanwege de grote verschillen in samenstellingen van tabaksproducten is het niet mogelijk het effect van één additief te beoordelen. Daarom adviseert het RIVM de TPD zo aan te passen dat schadelijke additieven in alle producten gereguleerd kunnen worden.

5 Non-official English translation

We prepared a non-official English translation to support other countries in their legislation. This report and list with additives is useful for the European Union (EU) in particular since the Tobacco Products Directive (TPD) applies to these countries.

Important note: this translation is not a legal document.

Recommended list of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes

6 Reason for drawing up a list of prohibited substances in tobacco products and e-cigarettes

The Tobacco Products Directive (TPD) was created to have uniform rules for tobacco products and e-cigarettes throughout the European Union (EU) [1]. TPD Articles 7, sixth and ninth paragraphs and Article 20, third paragraph contain rules on additives and ingredients (hereafter called: "additives") prohibited in tobacco products or e-cigarettes. Substances covered by these TPD articles are prohibited to reduce the attractiveness, addictiveness or toxicity of these products. Only a few substances are specified in TPD Articles 7.6 and 20.3. To further clarify the law, the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) has asked RIVM to prepare a recommended list (hereinafter referred to as: "list") of additives that are prohibited under Articles 7.6, 7.9 and 20.3 of the TPD [1, 2]. Such a substance list will additionally create a handle to support enforcement.

Below the passages from articles in the TPD to which this report refers:

Article 7(6) of the TPD states that: *'Member States shall prohibit the placing on the market of tobacco products containing the following additives: (a) vitamins or other additives that create the impression that a tobacco product has a health benefit or presents reduced health risks; (b) caffeine or taurine or other additives and stimulant compounds that are associated with energy and vitality; (c) additives having colouring properties for emissions; (d) for tobacco products for smoking, additives that facilitate inhalation or nicotine uptake; and (e) additives that have CMR properties in unburnt form.'*

Article 20(3) of the TPD states that: *'Member States shall ensure that: [...] (c) the nicotine-containing liquid does not contain additives listed in Article 7(6); (d) only ingredients of high purity are used in the manufacture of the nicotine-containing liquid. Substances other than the ingredients referred to in point (b) of the second subparagraph of paragraph 2 of this Article are only present in the nicotine-containing liquid in trace levels, if such traces are technically unavoidable during manufacture; (e) except for nicotine, only ingredients are used in the nicotine-containing liquid that do not pose a risk to human health in heated or unheated form; [...].'*

According to Article 7(9), tobacco products must not contain additives in quantities that increase the toxic or addictive effect or the carcinogenic, mutagenic or reprotoxic (CMR) properties of a tobacco product at the stage of consumption to a significant or measurable degree. Substances covered by this paragraph have not been included in the list in this report, because it is too complicated to demonstrate on the basis of the literature that an additive increases these harmful properties.

Other European countries have preceded us in creating similar lists of prohibited substances in tobacco products and e-cigarettes [4-7]. Thus,

clarification of the TPD with a list of prohibited substances is desired by several member states.

All tobacco products and e-cigarettes that manufacturers want to place on the Dutch market must be notified in the EU-CEG [8]. In EU-CEG various product properties are entered, including the additives used [8]. EU-CEG is thus a good source for finding example substances that fall under one or more of the TPD articles mentioned above

In the next chapter we explain our working method in more detail, and how we compiled the list of prohibited substances in this report.

7 Method

7.1 Realisation of the recommended list of prohibited substances

As a starting point, we looked for lists of prohibited substances that already exist in other European countries. The German and Belgian lists are the principal sources for the list of prohibited substances. For each substance on the German or Belgian list, the substantiation was checked against scientific or gray literature. On the basis of this review it was decided whether the substance or substance group in question would be included on the Dutch advisory list. In addition, the list was expanded to include a number of substances known to be attractive, addictive and/or toxic through previous research by the RIVM or others. One list of substances banned in e-cigarettes and/or tobacco products was chosen because it is most convenient and most TPD articles apply to both products. If a substance (group) can only be banned in e-cigarettes and thus not for tobacco products with the current TPD, it has been indicated as such in the list.

7.2 Lists of prohibited substances of other EU countries: Germany and Belgium

Germany and Belgium both have a list of substances that are not permitted for use in tobacco products and e-cigarettes[4, 5]. Below is a brief summary of the types of substances to be found in the German and Belgian lists.

7.2.1 *Germany*

The German list of ingredients is taken from two annexes to Sections 4 and 28 of the German regulation on tobacco products and e-cigarettes [4]. In fact this concerns two lists: one of additives prohibited for use in tobacco products and one of ingredients prohibited for use in e-cigarettes. These two lists are largely identical. The category of substances that facilitate inhalation or promote nicotine uptake occurs in the German list of prohibited additives in tobacco, but not in the list for e-cigarettes. Categories or substances that do occur in the German list of prohibited ingredients for e-cigarettes but not in the German list of prohibited additives in tobacco are sugars (including glucose, fructose and galactose) and substances that are harmful to human health (Article 20(3), point (e)).

In addition, we used an article from the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), translated from German into English, as a reference work [9]. For most substances in the list, that document specifies the reason for their inclusion. Toxicity data are supported by scientific literature and risk assessments, while the attractiveness of the substances is substantiated mainly by references to grey literature and expert assessments.

7.2.2 *Belgium*

The Belgian Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment (FOD Health) has compiled a list for the purpose of clarifying Section 5, paragraph 3.4 of Royal Decree 5/02/2016.

Section 5, paragraph 3.4 reads as follows:

'It is prohibited to market tobacco-based products that contain the following additives:

[...] with respect to tobacco-based products for smoking, additives that facilitate inhalation or nicotine uptake;'

This list is not exhaustive and can be adapted to reflect new knowledge.

The prohibition applies to existing and new types of tobacco products.

The Belgian list includes only substances covered by TPD Article 7.6d. These include all substances that activate the transient receptor potential cation channel 8 (TRPM8) receptor.

7.3 Other European lists and possibly harmful substances

Hungary also has a list of substances, but it does not specify the reason for inclusion of a substance on their list [6]. This is why the Hungarian list was not consulted in the process of compiling the recommended Dutch list. At a later point in time, a French list of prohibited substances was also shared with RIVM. However, by that time the recommended Dutch list had already been completed [7]. In addition, several other lists of harmful substances - from the International Agency for Research on Cancer (IARC), the European Regulation on classification, labelling and packaging (CLP), RIVM and others - were compared at a later point in time with all the harmful substances registered in the EU-CEG database. Some of the substances from those lists may also qualify for inclusion in the list of prohibited substances in this report. The list in this report is not exhaustive: based on evolving insights, further substances may be added later.

7.4 Adoption of substances from the Belgian and German lists

Most substances and substance categories were taken over from the German and Belgian lists and combined in a single list of substance names and categories. For general substance categories from the German and Belgian lists, such as vitamins and amino acids, we searched EU-CEG for examples and added them to the list. In addition to EU-CEG, we obtained examples of vitamins and minerals from guidelines for food supplements, baby food and fortification [10, 11]. L-amino acids registered in EU-CEG are also included as sample substances in the list.

7.5 Testing of German and Belgian list substances against properties described in TPD articles 7 and 20

Our decision on whether a particular substance should be included in the recommended Dutch list is based on an analysis of the arguments underlying their inclusion in the German or Belgian lists. In addition, we analysed all (categories of) additives for properties described in Article 7 and Article 20 of the TPD.

For substances that could belong to the types of additives referred to in Article 7(6), point (a) of the TPD, we performed a Google search to see whether they create the impression of having health benefits or presenting reduced health risks. A search was conducted by substance name and, if available, the chemical substance name (in both Dutch and English). The first Google page was viewed for suggestions that the

substance belongs to the category described in TPD article 7.6a. If nothing was found on the first page, the second Google page was checked. For example, we checked whether substances were offered as food supplements and how they were marketed.

For substances that could belong to the additives referred to in Article 7(6), point (b) of the TPD, we performed a Google search to find references to stimulant compounds associated with energy and vitality. The same method was followed as in the Google search for substances potentially covered by TPD article 7.6a. Again, the use in dietary supplements and the marketing of these substances were examined.

For substances that could belong to the additives referred to in Article 7(6), point (c) of the TPD we did not find any concrete examples in EU-CEG.

For substances that could belong to the additives referred to in Article 7(6), point (d) of the TPD, we searched the scientific literature for evidence of their ability to activate thermoreceptor TRPM8 (Transient receptor potential cation channel 8). We included those that were found to have this ability [12-17].

For each substance that could belong to the additives referred to in Article 7(6), point (e) of the TPD, we identified the reason for its prohibition according to the German list. For *sassafras*, methyl eugenol, estragole, propylparaben and titanium dioxide we additionally examined reports from international bodies (EFSA, IARC and EMA²) for statements about harmful effects with a specific focus on potential CMR properties.

For substances that could belong to the ingredients referred to in Article 20(3), point (e) of the TPD, we first checked whether they occur in the RIVM proposal for a list of permitted flavourings in e-liquids. There were no substances that occurred on both lists. We then analysed the scientific literature to identify whether a substance could be expected to have a harmful effect on human health.

7.6 Substances included in the recommended Dutch list that do not occur in the German or Belgian lists

Subcategories have been supplemented with examples from the EU-CEG system, e.g. for vitamins, amino acids, coffee extracts or vegetable extracts (*Mentha*, *Thymus* etc.).

The following additives or ingredients have been added to the list as new substances or substance group:

4. the substance group of nicotine salts
5. the substance titanium oxide
6. the substance vitamin E acetate

The next chapter (3. Results and discussion) discusses the reasons for their inclusion in more detail.

² EFSA = European Food Safety Authority, IARC = International Agency for Research on Cancer, EMA = European Medicines Agency

7.7 Percentage of registered tobacco products or e-liquids in EU-CEG for which a substance is reported, as at 1 June 2021

All tobacco products and e-cigarettes that manufacturers wish to sell on the Dutch market must be reported in EU-CEG[8]. The various product properties registered in EU-CEG include the additives or ingredients used. We searched EU-CEG for substances in the list of the Annex that are added to tobacco products and/or e-liquids. We used the EU-CEG data as at 1 June 2021 for that purpose. We searched for both substance names and CAS numbers to determine the percentage of products in which a particular substance is found. CAS numbers are unique numbers for chemical substances assigned by the Chemical Abstracts Service. We used these numbers because they avoid confusion due to different spelling variants of the same substance. If a substance in one product was reported multiple times in EU-CEG, it was only counted once. One example is titanium dioxide, which is found both in the paper and in the filter material of a cigarette. The table in the Annex shows the percentages of tobacco products or e-liquids registered in the Dutch EU-CEG system in which the substance occurs.

The recommended Dutch list also indicates whether a substance occurs on the German and/or Belgian list of tobacco products and e-cigarettes. If a substance occurs in neither of those lists, RIVM has added it.

7.8 Substances not included in the recommended Dutch list

Following checks based on information obtained from scientific and grey literature and the Google search engine, we decided to include most of the substances on the German and Belgian lists in the recommended Dutch list. For some substances in the German and Belgian lists we found no evidence for TRPM8 activation, so for now these substances have not been included in the Dutch list. The reason these substances do appear on the German and Belgian lists is precautionary, to prevent similar substances from being used as substances that are banned. Substances that fall under the scope of other legislation, such as drugs or drug precursors and medicines/active ingredients, have not been included in the list in this report either. Table 1 shows the substances and substance groups that have not been included and why they were not included.

Table 1 Substances not included in the recommended Dutch list of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes

Substance (or substance group)	Source	Reason for non-inclusion
5-methyl-4-(1-pyrrolidinyl)-3-2H-furanone	Belgian list	A scientific article identifies this substance as inactive for TRPM8 [12]
p-menthane 3-carboxylic acids and associated esters	German list for tobacco	Insufficient evidence of TRPM8 activation
p-menthane 3-ester	German list for tobacco	Insufficient evidence of TRPM8 activation
p-menthane 3-ether	German list for tobacco	Insufficient evidence of TRPM8 activation
Monomenthyl succinate	Belgian list	Insufficient evidence of TRPM8 activation
Menthyl-3-hydroxybutyrate	Belgian list	Insufficient evidence of TRPM8 activation
Menthyl acetate	Belgian list	Insufficient evidence of TRPM8 activation
Menthol ethylene glycol carbonate	Belgian list	Insufficient evidence of TRPM8 activation
Gamma-butyrolactone	RIVM (EU-CEG)	Falls under the scope of legislation other than that for tobacco products and e-cigarettes
Anatabine	Latvia (question to EU regulators)	Insufficient information on inhalation toxicity

8 Results and discussion

8.1 Main categories

We have compiled an advisory list of substances that should not be present in e-cigarettes and tobacco products according to the TPD. This list of unauthorized additives can be found in the Appendix and can be divided into six main categories, based on TPD Articles 7.6a-e and 20.3e. For each substance (or substance category) included, the list mentions the relevant TPD Article and paragraph. It is indicated for each Article when additives are not allowed in both e-cigarettes and tobacco products and when it only applies to e-cigarettes according to the current TPD.

In addition, the list indicates the percentage of registered tobacco products or e-liquids for which a substance is reported in EU-CEG (as at 1 June 2021). It also shows whether a substance is included in the German and/or Belgian lists. If a substance does not occur on either of these two lists, it was added by RIVM.

Each main category consists of one or more subcategories, with the exception of the third category (Article 7(6), point (c) of the TPD: colouring for emissions). This is because for this third category no examples were found in the German or Belgian lists nor in the EU-CEG database. Additives may possibly belong to more than one category: for a few substances it has been decided to include them in two categories. Brief descriptions and numbers of main and subcategories are presented in Table 2.

Non-exhaustive list

There will be additives not yet in use or picture during the preparation of the current list that do fall under one or more of the aforementioned TPD articles. The list is not exhaustive, therefore, and in future RIVM may recommend that further substances be added to it.

Table 2 Numbers and brief descriptions of the main and subcategories of the list of additives that are prohibited in tobacco products and e-cigarettes based on Articles 7 and 20 of the TPD. Subcategories may be a single unique substance or a substance group.

Main category	Subcategory	
TPD article and brief description	Number of subcategories per main category	Brief description of each subcategory
Tobacco and e-cigarettes		
7(6), point (a) health benefits or reduced health risks	5	- Vitamins - Amino acids - Carnitine - Flavonoids and antioxidative phospholipids - Sodium selenite
7(6), point (b) energy and vitality	9	- Caffeine - Taurine

Main category	Subcategory	
TPD article and brief description	Number of subcategories per main category	Brief description of each subcategory
Tobacco and e-cigarettes		
		- Maltodextrin - Coffee plant extracts - Tea plant (<i>Camelia sinensis</i>) extracts - Guarana plant extracts - Yerba mate plant extracts - Thujone - Sugars
7(6), point (c) colouring for emissions	0	n/a
7(6), point (d) facilitate inhalation or nicotine uptake	3	- Nicotine salts - TRPM8 receptor agonists - Extracts of the following plants: mint, eucalyptus, basil, thyme and sage
7(6), point (e) CMR properties (in unburnt form)	2	- Substances classified as CMR categories 1A, 1B or 2 as described in Annex VI, part 3 of EC 1272/2008 - Other substances
e-cigarettes		
20(3), point (e) do not pose a risk to human health (in heated or unheated form)	3	- Flavourings - Plant extracts - Other substances
Total: 6	Total: 22	

8.2 Subcategories

The list contains 22 subcategories. A subcategory can be a collection of various substances (e.g. vegetable extracts), but it can also contain a single unique substance (e.g. caffeine).

The first main category contains the subcategories of vitamins and amino acids plus a number of other substances or substance groups that we and others (including Germany) associate with health benefits or reduced health risks [9]. For example, carnitine is popular among endurance athletes, and naringin is recommended in weight control programmes [18, 19]. The category of flavonoids and anti-oxidative phospholipids was in the German list of prohibited substances. Naringin is an example of a substance from EU-CEG that did not occur on the German list and was added to this category.

The subcategories in the second main category, additives and stimulant compounds associated with energy and vitality, are from the German list. A number of other examples of sugars, such as sucrose and invert sugar, have been added to this category. Sugars, such as glucose,

galactose and fructose, are not permitted as additives in e-cigarettes because of the fact that in addition to their attractive sweet taste they can also be associated with energy and vitality[9].

Prohibiting all sugars in tobacco products is complicated, because of the following Article in the TPD:

Article 7(1) of the TPD states that: *'Member States shall not prohibit the use of additives which are essential for the manufacture of tobacco products, for example sugar to replace sugar that is lost during the curing process, provided those additives do not result in a product with a characterising flavour and do not increase to a significant or measureable degree the addictiveness, toxicity or the CMR properties of the tobacco product.'*

In addition to the fact that sugars are naturally present in tobacco, they are added as flavourings, as binding agents and to keep the tobacco moist [20]. Sugars account for the majority of added substances or extracts in cigarettes. When sugars are burnt, caramel-like substances are formed that lend an attractive sweet flavour to the smoke and mask its bitter taste [20]. The burning of sugars also releases acids that lower the pH of the smoke. This causes the smoke to be less pungent in taste and makes it easier to inhale. In addition, the burning of sugars produces acetaldehyde, a substance that reinforces the addictive effect of nicotine [21]. Regulating all sugars, i.e. both those naturally present and added sugars, is expected to make smoking less attractive and possibly also less addictive [22]. To make this possible, an amendment to the current TPD is needed.

For the third category, no examples of specific substances or substance groups for colouring emissions occurred in the German list nor did we find any ourselves.

The fourth category, substances facilitating inhalation or nicotine uptake, consists of subcategories and substances and substance groups from the German and Belgian lists. These substances are TRPM8 receptor agonists, in particular, and are from both the German list and the Belgian list. For menthol, menthone and carvone we found a number of additional CAS numbers and added them to the list. For the subcategory of 'vegetable extracts' (e.g. mint and eucalyptus) we added specific extracts and oils from EU-CEG. Those extracts and oils contain one or more TRPM8 activators. In addition we added the substance group of 'nicotine salts' as these are known to facilitate inhalation of nicotine when used in concentrations in excess of 24 mg/ml [24, 25]. Nicotine salts consist of protonated nicotine and a negatively charged base. The positive charge of nicotine reduces irritation upon inhalation compared with neutrally charged nicotine [24]. To establish the effect of lower concentrations of nicotine salts, further research is required. Our advice is not to differentiate between concentrations and to include nicotine salts as a substance group in the list as a precautionary measure.

The fifth category contains substances which, in unburnt form, have CMR properties. The substances and substance groups were taken over

from the German list, and we have added the substance titanium dioxide with all CAS numbers found. The IARC has classified this substance as type 2B (possibly carcinogenic to humans). Titanium dioxide has also been included in the priority list of additives compiled in connection with Article 6 of the TPD [26, 27]. Titanium dioxide is mainly used to achieve the white colour of cigarette paper and filters.

The sixth main category is that of the substances that fall under Article 20(3), point (e) of the TPD. The subcategories and substances were taken from the German list. We have added *Polypodium vulgare* extract, pulegone and Pennyroyal (*Mentha pulegium*) as examples of the relevant subcategories. In addition, we have added a substance to the main category, namely vitamin E acetate. Vitamin E acetate has been associated more strongly than any other substance with lung injury caused by e-cigarettes (E-cigarette or Vaping Use-Associated Lung Injury: EVALI) [28, 29].

8.3 Unique substances and CAS numbers

In all, 17 substance groups and 132 unique substances are described in the list of prohibited additives. Unique substances can be pure compounds or, for example, mixtures of various substances (as in vegetable extracts).

A CAS number is a number uniquely assigned to a particular chemical substance by the Chemical Abstracts Service. Substance names and CAS numbers have largely been taken over from the German and Belgian lists. For some substance names, additional CAS numbers were found in EU-CEG and added to the list. One and the same substance may have various different names (e.g. 'menthone' or '2-Propyl-(2)-5-Methyl-cyclohexanone'), and substance names may also occur in different spelling variations, for example in different languages (e.g. 'menthone' and 'menthon'). In principle, a CAS number uniquely identifies a single substance, which solves the problem of spelling variations during substance name searches in a database. CAS numbers are also useful in cases where a reference standard is required for chemical analysis and ensure unambiguous communication at the national and international level. However, for some substances we found multiple CAS numbers without finding any differences in terms of the described stereochemistry or salt structure (e.g. for (-)-menthyl lactate and titanium dioxide). The list is essentially based on substance names, with CAS numbers serving to support identification.

8.4 The use of substances in tobacco products and e-cigarettes today

According to EU-CEG data, most substances in the list occur in tobacco products and e-cigarettes. Some substances are very rarely reported, if at all, in EU-CEG (such as many vitamins, caffeine and *Sassafras* extracts), while other substances are reported quite frequently, such as sugars and many substances with a cooling effect such as menthol and linalool. Sugars are reported in EU-CEG mainly for tobacco products: 32% of all registered products contain at least one of the sugars from the list. Cooling substances (TRPM8 activators) such as (-)-menthol, linalool and WS-3 are reported in particular for e-liquids (6.8%, 12%,

2.5%) but also, less frequently, for tobacco products (2.7%, 1.0%, 0.2%). The substance titanium dioxide is frequently found in tobacco products (9.9%) but very rarely in e-liquids (0.02%). Titanium dioxide is added as a whitening agent to the paper and filter material of cigarettes, which explains the difference.

8.5 Expected consequences for the availability and use of tobacco products and e-cigarettes

In case of stricter supervision of the use of substances from the Annex in tobacco products and e-cigarettes it will become apparent that some products can no longer be manufactured or that the formula will have to be adapted. However, adding or using those substance groups in tobacco products and e-cigarettes was already prohibited under the TPD.

With a list there is clarity for the manufacturer which substances or substance groups are in any case prohibited in the Netherlands. Prohibiting substance groups helps to prevent situations in which a highly comparable substance is added to tobacco products and e-cigarettes to replace a prohibited substance. The manufacturers remain responsible for avoiding additives that fall under Articles 7(6) and 20(3) of the TPD.

The prohibition of specific substances or substance groups not only helps to provide manufacturers with a clearer picture of additives that are prohibited under the TPD. The general public, too, including the users of tobacco products and e-cigarettes, will have a better view of the extent to which substances are used or prohibited. For example, prohibiting the addition or use of menthol or sugars will reduce the attractiveness of substances among users and non-users alike.

9 Conclusion, implications, limitations and recommendations

9.1 Conclusion

We have compiled a list of additives that should not be used in tobacco products and e-cigarettes under the TPD. The list is divided into six main categories based on Article 7(6), points (a) to (e) and Article 20(3), point (e) of the TPD. The list currently contains 149 substances and substance categories. The principal sources used for this list are comparable lists of prohibited additives from Belgium and Germany. Following checks based on information obtained from scientific and grey literature and from a Google search engine, we decided to include most of the substances from these lists in the recommended Dutch list. For some substances in the German and Belgian lists no evidence for TRPM8 activation could be found, so these substances have not been included in the Dutch list. In addition, we added a number of substances or substance groups to the list that belong to one of the categories described in the TPD. Those substances or substance categories were identified using EU-CEG data, scientific literature or through international collaborations. Substances that fall under the scope of other legislation, such as drugs or drug precursors and medicines/active ingredients, have not been included in the list in this report. The list is not exhaustive: in the future, RIVM may recommend that further substances be added to the list based on new data and/or knowledge. Finally, substances mentioned in Articles 7(6) and 20(3) of the TPD may not be used in tobacco products and e-cigarettes, even if they do not occur on the list. It is the manufacturers' responsibility to ensure that their tobacco products and e-cigarettes do not contain those substances.

9.2 Implications

We expect that the list will further reduce the attractiveness, addictiveness and toxicity of tobacco products and e-cigarettes. The attractiveness was already addressed in part by prohibiting the use of menthol and other characterising flavours in cigarettes and roll-your-own tobacco [1]. In addition, flavourings without a tobacco flavour are prohibited in e-liquids [30]. Characterising flavours in heated tobacco products (HTP) will also be prohibited [31]. A list with concrete examples of forbidden substances will facilitate monitoring and enforcement.

9.3 Limitations

In theory, any list of prohibited substances is endless and will never contain all substances that fall under Articles 7(6) and 20(3) of the TPD, because new substances may be discovered in the course of time. Sugars such as glucose and fructose, in addition to creating a sweet flavour, can be associated with energy and vitality (Article 7(6), point (b) of the TPD). However, the TPD also contains an article (Article 7(1)) that allows manufacturers to add sugar in order to replace sugars that are lost in tobacco. Different countries may have different criteria for whether or not a substance falls under a TPD article. The question might arise whether the existence of different lists in different European

countries hinders harmonization in regulation of tobacco products and e-cigarettes, one of the main goals of the TPD.

9.4 Recommendations

RIVM recommends performing an annual check of EU-CEG for

- continued addition of prohibited substances from the list;
- new substances covered by Articles 7(6) and 20(3) of the TPD.

In addition, other signals (e.g. from the literature or national/international collaborations) concerning substances that fall under Articles 7 and 20 of the TPD may result in ad hoc recommendations for inclusion in the list.

Nicotine salts are a group of substances that consist of protonated nicotine combined with various bases. In concentrations in excess of 24 mg/ml, nicotine salts are known to cause less irritation upon inhalation than freebase nicotine. Supplementary research is required to study the effects of lower concentrations of nicotine salts (<24 mg/ml). As a precautionary measure, we recommend prohibiting all forms of protonated nicotine and not differentiating on the basis of concentration or salt structure.

We further recommend establishing a system of risk-based enforcement for specific substances in the list. This will help both to ensure a more targeted detection of products that contain the ingredients/additives concerned and to set up more targeted chemical analysis methods.

Regulating all sugars, i.e. both those naturally present and added sugars, is expected to make smoking less attractive and possibly also less addictive [22]. To make this possible, an amendment to the current TPD is needed.

The vast majority of substances are prohibited both in tobacco products and e-liquids, i.e. the substances from the categories mentioned in Article 7(6), points (a) to (e) and Article 20(3), point (c) of the TPD. Article 20(3), point (e) of the TPD only concerns e-liquids. Because the substances banned in e-cigarettes under Article 20(3) point (e) are hazardous to health, we recommend that they also be banned in tobacco products. With the current TPD, this will probably not be possible because of Article 7(1) which describes exceptions and conditions for adding sugars to tobacco [1]. It is currently impossible to determine the increased toxicity of an additive on an already toxic product with existing methods [3]. Due to the large differences in compositions of tobacco products, it is not possible to assess the effect of a single additive. Therefore, RIVM recommends amending the TPD so that harmful additives can be regulated in all products.

10 Dankbetuiging

Wij willen de toetsers Charlotte Pauwels en Peter Keizers bedanken voor hun kritische blik en feedback op het conceptrapport. We further wish to express our gratitude to Thomas Schulz of BfR and Eline Remue of SPF Santé Publique - FOD Volksgezondheid with providing us with their list with forbidden substances and valuable discussions.

11 Literatuurlijst

1. parlement, E., *RICHTLIJN 2014/40/EU VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 3 april 2014 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de productie, de presentatie en de verkoop van tabaks- en aanverwante producten en tot intrekking van Richtlijn 2001/37/EG*. 2014.
2. Ministerie van Volksgezondheid, W.e.S.V., *Beslisnota bij maatregelenbrief rookvrije generatie*, G.e.P.V. Directie Voeding, Editor. 2022.
3. Scientific Committee on Health, E.a.E.R.S., *Opinion on Additives used in tobacco products* 2016, European Commission.
4. Justiz, B.d.J.u.f.V.s.d.B.f., *Verordnung über Tabakerzeugnisse und verwandte Erzeugnisse (Tabakerzeugnisverordnung - TabakerzV)*, in *"Tabakerzeugnisverordnung vom 27. April 2016 (BGBl. I S. 980), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 2. Mai 2019 (BGBl. I S. 547) geändert worden ist"*. 2019.
5. Federale overheidsdienst Volksgezondheid, V.v.d.V.e.L., *Verduidelijking van artikel 5 van het koninklijk besluit van 5/02/2016*, P.e.V. Directoraat-Generaal Dier, Editor. 2022.
6. RIVM, B., *WP9 - D9.4 Additional additives for independent assessment*. Joint Action on Tobacco Control, 2020.
7. ANSES, *Surveillance et contrôle réglementaires des produits du tabac et produits du vapotage sur le marché français*, d.l.e.e.d.t.A. AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE de l'alimentation, Editor. 2022.
8. Commission, E. *EU Common Entry Gate (EU-CEG)*. Available from: https://health.ec.europa.eu/eu-common-entry-gate-eu-ceg_en.
9. (BfR), F.I.f.R.A., *Health evaluation of additives for tobacco products and electronic cigarettes*, in *BfR Opinion No 045/2015 of 30 July 2015*. 2015.
10. Unie, E., *RICHTLIJN 2002/46/EG VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 10 juni 2002 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake voedingssupplementen*, E. Unie, Editor. 2002.
11. Unie, E., *RICHTLIJN 2006/125/EG VAN DE COMMISSIE van 5 december 2006 inzake bewerkte voedingsmiddelen op basis van granen en babyvoeding voor zuigelingen en peuters*, E. Unie, Editor. 2006.
12. Bharate, S.S. and S.B. Bharate, *Modulation of thermoreceptor TRPM8 by cooling compounds*. ACS Chem Neurosci, 2012. **3**(4): p. 248-67.
13. Ovidi, E., et al., *Laurus nobilis, Salvia sclarea and Salvia officinalis Essential Oils and Hydrolates: Evaluation of Liquid and Vapor Phase Chemical Composition and Biological Activities*. Plants (Basel), 2021. **10**(4).
14. Phetkhajone, S., A. Pichakum, and W. Songnuan, *The Study of the Kinetics of Metalaxyl Accumulation and Dissipation in Durian (Durio zibethinus L.) Leaf Using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Technique*. Plants (Basel), 2021. **10**(4).

15. Lee, M.J., J.H. Park, and H.S. Lee, *Acaricidal toxicities and synergistic activities of Salvia lavandulifolia oil constituents against synanthropic mites*. Pest Manag Sci, 2018. **74**(11): p. 2468-2479.
16. Takaishi, M., et al., *1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1*. Mol Pain, 2012. **8**: p. 86.
17. Leffingwell, J.C. *Cool without Menthol & Cooler than Menthol and Cooling Compounds as Insect Repellents*. 2018 [cited 2022 december]; Available from: http://leffingwell.com/cooler_than_menthol.htm.
18. sportvoeding, D. *L-Carnitine carnipure Sportspullementen*. [cited 2023; Available from: <https://www.duursport.nl/product/l-carnitine-carnipure-80-caps/>.
19. Supplements, H.E. *Naringin X-tract*. [cited 2023; Available from: <https://www.salutepura.nl/Medische-Inzichten/Naringin-X-tract/>.
20. Talhout, R., A. Opperhuizen, and J.G. van Amsterdam, *Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition*. Food Chem Toxicol, 2006. **44**(11): p. 1789-98.
21. Talhout, R., A. Opperhuizen, and J.G. van Amsterdam, *Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. **17**(10): p. 627-36.
22. Rezk-Hanna, M., R. Talhout, and S.E. Jordt, *Sugars and Sweeteners in Tobacco and Nicotine Products: FDA Regulatory Implications*. Nicotine Tob Res, 2022.
23. Voets, T.O., G.; Nilius, B., *TRPM8*, in *Transient Receptor Potential (TRP) Channels*, V.N. Flockerzi, B., Editor. 2007, Springer.
24. Leventhal, A.M., et al., *Effect of Exposure to e-Cigarettes With Salt vs Free-Base Nicotine on the Appeal and Sensory Experience of Vaping: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open, 2021. **4**(1): p. e2032757.
25. Pennings, J.L.A., et al., *Comprehensive Dutch market data analysis shows that e-liquids with nicotine salts have both higher nicotine and flavour concentrations than those with free-base nicotine*. Tob Control, 2022.
26. (SCENIHR), S.C.o.E.a.N.I.H.R., *Final Opinion on Additives used in tobacco products (Opinion 1) Tobacco Additives I*, D.C.P.H. Health & Food Safety, Unit C2: Health Information and Scientific Committees, Editor. 2016, European Commission.
27. RIVM, C., *WP9 - D9.2 Inventory of Industry documents - A report on the type of information from the EU-CEG system on enhanced reporting of priority additives*. Joint Action on Tobacco Control, 2019.
28. Reidel, B., et al., *Vaping additives cannabinoid oil and vitamin E acetate adhere to and damage the human airway epithelium*. J Appl Toxicol, 2022.
29. Duffy, B., et al., *Analysis of Cannabinoid-Containing Fluids in Illicit Vaping Cartridges Recovered from Pulmonary Injury Patients: Identification of Vitamin E Acetate as a Major Diluent*. Toxics, 2020. **8**(1).
30. Rijksoverheid. *Regels voor de e-sigaret*. Verbod op e-sigaretten met een smaakje; Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/roken/regels-e-sigaret>.

31. Commission, E. *Europe's Beating Cancer Plan: Commission proposes to prohibit flavoured heated tobacco products*. 2022; Available from: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/europes-beating-cancer-plan-commission-proposes-prohibit-flavoured-heated-tobacco-products-2022-06-29_en.

Bijlage Advieslijst met verboden additieven in tabaksproducten en e-sigaretten (Appendix: Recommended list of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes)

Tabel 1 Advieslijst met verboden additieven in tabaksproducten en e-sigaretten. In deze lijst staan de stoffen en stofgroepen die vallen onder de genoemde groepen bij TPD artikelen 7.6 en 20.3. Naast de stofnamen zijn ook CAS-nummers opgegeven als deze konden worden gevonden voor de stoffen. Ook is er aangegeven in hoeveel tabaksproducten of e-liquids een stof voorkomt op basis van de voor de Nederlandse markt aangemelde producten in EU-CEG**.*

*TPD = Tobacco products directive (2014/40/EU), Tabaksproductenrichtlijn.

** Common Entry Gate van de Europese Unie (EU-CEG), status in Nederland op 1 juni 2021.

¹Duitse lijst met verboden stoffen in tabak, ²Duitse lijst met verboden stoffen in e-liquids, ³Belgische lijst met verboden stoffen in tabaksproducten
NB: bij gebruik van deze lijst is de stofnaam leidend, CAS-nummers zijn opgegeven ter ondersteuning. Stoffen kunnen ook andere stofnamen en/of CAS-nummers hebben. Stofgroepen hebben geen CAS nummers: hier staat 'niet van toepassing' in de kolom CAS nummer(s). Indien het CAS nummer van een stof niet achterhaald kon worden, staat hier 'onbekend'. De lijst is niet beperkend en in de toekomst kunnen er nieuwe stoffen worden voorgedragen tot opname in deze lijst.

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
1. Vitamines of additieven die gezondheidsbevordering suggereren (Vitamins or the following other additives, which are suggestive of health benefits or less health risks of the tobacco product)	7.6a			
a) Vitamines (vitamins)^{1,2}	Niet van toepassing	7.6a	0.11	0.20
Alpha-vitamine E (alpha-vitamin E)	59-02-9	7.6.a	0.03	0.08
Vitamine E (mengsel van tocoferolen en tocotrienolen) (Vitamin E, mixture of tocopherols and tocotrienols)	1406-18-4	7.6.a	0.00	0.03
Vitamine C, ascorbinezuur (Vitamin C, ascorbic acid)	50-81-7	7.6.a	0.05	0.12

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
Vitamine A (Vitamin A)	68-26-8	7.6.a	0.00	0.00
Vitamine D3 (Vitamin D3)	67-97-0	7.6.a	0.00	0.00
Vitamine K (Vitamin K)	12001-79-5	7.6.a	0.00	0.00
Vitamine B1 (Vitamin B1)	59-43-8	7.6.a	0.00	0.00
Vitamine B2 (Vitamin B2)	83-88-5	7.6.a	0.00	0.00
Niacine (Niacin)	59-67-6	7.6.a	0.00	0.00
Pantotheenzuur (Pantothenic acid)	79-83-4	7.6.a	0.00	0.00
Vitamine B6 (Vitamin B6)	65-23-6	7.6.a	0.00	0.00
Foliumzuur (Folic acid)	59-30-3	7.6.a	0.00	0.00
Vitamine B12 (Vitamin B12)	68-19-9	7.6.a	0.00	0.00
Biotine (Biotin)	58-85-5	7.6.a	0.00	0.00
b) Aminozen of gemodificeerde aminozen^{1,2} (Amino acids or modified amino acids)	Niet van toepassing	7.6.a	0.44	0.37
L-Alanine	56-41-7	7.6.a	0.03	0.02
L-Arginine	74-79-3	7.6.a	0.06	0.00
Glycine (Glycin)	56-40-6	7.6.a	0.02	0.00
L-isoleucine	443-79-8	7.6.a	0.03	0.00
L-leucine	61-90-5	7.6.a	0.03	0.06
L-lysine	56-87-1	7.6.a	0.03	0.00

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
Monohydraat (monohydrate)	39665-12-8	7.6.a	0.00	0.02
HCl	657-27-2	7.6.a	0.00	0.06
L-fenylalanine (phenylalanine)	63-91-2	7.6.a	0.03	0.00
L-proline	147-85-3	7.6.a	0.03	0.06
L-serine	56-45-1	7.6.a	0.03	0.02
L-threonine	72-19-5	7.6.a	0.03	0.02
L-tyrosine	60-18-4	7.6.a	0.03	0.00
L-valine	72-18-4	7.6.a	0.04	0.02
L-cysteïne (cysteine)	52-89-1	7.6.a	0.00	0.02
L-5-hydroxytryptofaan (L-5-hydroxytryptophan)	4350-09-8	7.6.a	0.00	0.00
S-adenosyl-methionine (SAM)	485-80-3	7.6.a	0.00	0.00
Carnitine totaal ^{1,2} (Carnitin, total)	Niet van toepassing	7.6.a	0.00	0.00
L-Carnitine ^{1,2}	541-15-1	7.6.a	0.00	0.00
L-Carnitine HCl ^{1,2}	6645-46-1	7.6.a	0.00	0.00
L-Carnitine-L-tartraat ^{1,2} (-tartrate)	36687-82-8	7.6.a	0.00	0.00
c) Flavonoiden en anti-oxidatieve fosfolipiden^{1,2} (Flavonoids as well as antioxidative active phospholipids)	Niet van toepassing	7.6.a	0.00	0.04
Naringine (naringin)	10236-47-2	7.6.a	0.00	0.04

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
d) Natriumseleniet (Sodium selenite)	10102-18-8	7.6.a	0.00	0.00
2. Cafeïne, taurine of de volgende additieven en stimulerende mengsels die geassocieerd kunnen worden met energie en vitaliteit (Coffeine, taurine or the following other additives and stimulating additives and stimulating mixtures, associated with energy and vitality)^{1,2}	7.6b (suikers gelden alleen voor e-sigaretten)			
a) Cafeïne (caffeine)^{1,2}	58-08-2	7.6.b	0.00	0.00
b) Taurine^{1,2}	107-35-7	7.6.b	0.00	0.00
c) Maltodextrine (maltodextrin)^{1,2}	9050-36-6	7.6.b	0.00	0.00
d) Ingrediënten, waaronder verwerkte ingrediënten, extracten en oliën van de koffieplant en koffieboon (Ingredients including processed ingredients, extracts and oils of the coffee plant and coffee bean)^{1,2}	Niet van toepassing	7.6.b	0.83	1.36
Koffieboon oliën (coffee bean oils)	8001-67-0	7.6.b	0.08	0.26
Koffie extract (coffee extract)	84650-00-0	7.6.b	0.34	0.24
Extract van de geroosterde koffieboon (coffee bean, roasted, extract)	68916-18-7	7.6.b	0.11	0.33
Koffie, vast extract / French roast (coffee, solid extract)	327-97-9	7.6.b	0.01	0.00
Koffie furanon (coffee furanone)	3188-00-9	7.6.b	0.17	0.49
Koffie (coffee)	13708-12-8	7.6.b	0.20	0.30

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
e) Ingrediënten, waaronder verwerkte ingrediënten, extracten en oliën van de theeplant <i>Camelia sinensis</i> (Ingredients including processed ingredients, extracts and oils of the tea plant <i>Camelia sinensis</i> L. Kuntze)^{1,2}	Niet van toepassing	7.6.b	0.02	0.49
Thee extract (tea extract)	144207-58-9	7.6.b	0.02	0.49
f) Ingrediënten, waaronder verwerkte ingrediënten, extracten en oliën van Guaraná / <i>Paullinia cupana</i> (Ingredients including processed ingredients, extracts and oils of the guarana plant)^{1,2}	Niet van toepassing	7.6.b	0.00	0.00
g) Ingrediënten, waaronder verwerkte ingrediënten, extracten en oliën van de matéplant / <i>Ilex paraguayensis</i> (Ingredients including processed ingredients, extracts and oils of the Yerba mate plant)^{1,2}	Niet van toepassing	7.6.b	0.04	0.00
Maté oliën (Yerba mate oils)	68916-96-1	7.6.b	0.03	0.00
Maté extract (Yerba mate extract)	73296-98-7	7.6.b	0.00	0.00
f) Thujon (Thujone)^{1,2}	546-80-5	7.6.b	0.02	0.00
g) Suikers, waaronder monosacchariden als glucose², fructose² en galactose² en suikersiropen (sugars including glucose², fructose² and galactose² and sugar-based syrups)	Niet van toepassing	7.6.b	-	-

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
D-Fructose ²	57-48-7	7.6.b	0.26	2.05
D-Glucose ²	50-99-7	7.6.b	0.09	2.58
monohydraat (monohydrate)	5996-10-1	7.6.b	0.00	2.19
Invertsuiker (invert sugar)	8013-17-0	7.6.b	0.05	11.64
Sucrose	57-50-1	7.6.b	0.01	8.66
Glucosestroop (syrops, hydrolyzed starch)	8029-43-4	7.6.b	0.09	4.55
3. Additieven met de eigenschap om emissies te kleuren (Additives with colouring properties for the emissions)^{1,2}	7.6.c			
4. Additieven die de inhalatie faciliteren of de nicotineopname bevorderen (Following additives in smoking tobacco which facilitate inhalation or nicotine uptake)¹	7.6.d			
a) Nicotinezouten totaal (nicotine salts, total)	Niet van toepassing	7.6.d	3.31	0.00
Nicotine benzoaat (-benzoate)	88660-53-1	7.6.d	0.51	0.00
Nicotine ditartraat (-ditartrate)	65-31-6	7.6.d	0.06	0.00
Nicotine lactaat (-lactate)	15197-02-1	7.6.d	0.81	0.00
Nicotine levulinaat (-levulinate)	2226829-61-2	7.6.d	0.13	0.00
Nicotine malaat (-malate)	73057-36-0	7.6.d	0.05	0.00
Nicotine salicylaat (-salicylate)	29790-52-1	7.6.d	1.75	0.00

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
b) TRPM8 receptor agonisten (TRPM8 receptor agonists)	Niet van toepassing	7.6d	-	-
p-Menthan 3-gesubstitueerde en bewerkte stoffen, waaronder ¹	Niet van toepassing	7.6.d	-	-
p-menthan 3-carboxamiden, waaronder p-menthan 3-N-alkylcarboxamiden ^{1,3}	Niet van toepassing	7.6.d	2.52	0.22
N-Ethyl-p-menthane-3-carboxamide (WS-3) ³	39711-79-0	7.6.d	2.51	0.22
N-((Ethoxycarbonyl)methyl)-p-menthane-3-carboxamide (WS-5) ³	68489-14-5	7.6.d	0.00	0.00
(1R,2S,5R)-N-(4-methoxyphenyl)-p-menthanecarboxamide (WS-12, CPS 112) ³	68489-09-8	7.6.d	0.00	0.00
N-tert-butyl-p-menthane-3-carboxamide (WS-14) ³	onbekend	7.6.d	0.00	0.00
N-(4-fluorophenyl)-p-menthane-3-carboxamide (CPS-124) ³	onbekend	7.6.d	0.00	0.00
CPS-125 ³	onbekend	7.6.d	0.00	0.00
N-(4-ethoxyphenyl)-p-menthane-3-carboxamide (CPS-128) ³	onbekend	7.6.d	0.00	0.00
CPS-368 ³	onbekend	7.6.d	0.00	0.00
(-)-menthyl lactaat (-lactate)	59259-38-0	7.6.d	0.16	0.08
(-)-menthyl lactaat (-lactate) ³	61597-98-6	7.6.d	0.04	0.00
(-)-menthyl lactaat (-lactate)	17162-29-7	7.6.d	0.08	0.00
N-(p-menthane-3-carbonyl)-D-alanine ethyl ester (WS-109, CPS-369) ³	onbekend	7.6.d	0.00	0.00

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
2,3-dihydroxypropyl, p-menthane-3-carboxylaat (-carboxylate) (WS-30) ³	912452-14-3, 38706-03-5	7.6.d	0.00	0.00
Menthoxopropane-1,2-diol (MPD, Coolact-10) ³	207792-35-6, 87061-04-9	7.6.d	0.00	0.00
menthon 1,2-glycerol ketal ^{1,3}	563187-91-7	7.6.d	0.01	0.00
p-menthan alcoholen en geassocieerde esters (p-Menthan alcohols and associated esters) ^{1,3}	Niet van toepassing	7.6.d	0.00	0.00
Icilin ^{1,3}	36945-98-9	7.6.d	0.00	0.00
Trimethyl isopropyl butanamide (WS-23) ^{1,3}	51115-67-4	7.6.d	4.65	0.26
Isopulegol totaal (isopulegol, total)	Niet van toepassing	7.6d	-	-
Isopulegol ³	7786-67-6	7.6.d	0.98	0.16
Isopulegol (Coolact P) ^{1,3}	89-79-2	7.6.d	0.62	0.16
1-(di-sec-butyl-phosphoinoyl)-heptane (WS-148, CPS-148) ^{1,3}	onbekend	7.6.d	0.00	0.00
Menthol ^{1,3}	1490-04-6	7.6.d	0.94	0.04
Menthol ³	89-78-1	7.6.d	5.47	1.69
(-)-Menthol ^{1,3}	2216-51-5	7.6.d	6.84	2.68
(+)-Menthol ^{1,3}	15356-60-2	7.6.d	0.07	0.02
Menthon (menthone) ^{1,3}	89-80-5	7.6.d	1.89	0.26
Menthon (menthone)	10458-14-7	7.6.d	0.59	0.02

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
Menthon (menthone)	491-07-6	7.6.d	0.78	0.32
(-)-Menthon ((-)-menthone) ^{1,3}	14073-97-3	7.6.d	1.13	0.04
(+)-Menthon ((+)-menthone) ^{1,3}	3391-87-5	7.6.d	0.02	0.00
L-Carvon (L-carvone) ^{1,3}	6485-40-1	7.6.d	1.45	0.35
L-Carvon (L-carvone)	99-49-0	7.6.d	1.01	0.04
Geraniol ^{1,3}	106-24-1	7.6.d	3.70	1.18
Linalool ^{1,3}	78-70-6	7.6.d	11.89	1.00
1,8-Cineol, eucalyptol (1,8-cineole) ^{1,3}	470-82-6	7.6.d	3.32	0.45
1,4-Cineol (1,4-cineole) ³	470-67-7	7.6.d	0.37	0.00
Hydroxycitronellal ^{1,3}	107-75-5	7.6.d	0.02	0.00
c) De volgende stoffen verkregen uit planten: Oliën en ingrediënten bereid uit planten uit de volgende genera: Munt, Eucalyptus, Basilicum, Tijm en Salie (Following compounds prepared from plants: Oils and ingredients prepared from plants of the following genera, <i>Mentha</i>, <i>Eucalyptus</i>, <i>Ocimum basilicum</i>, <i>Thymus</i> and <i>Salvia</i>)^{1,3}	Niet van toepassing	7.6.d	5.99	3.70
<i>Mentha arvensis</i> extract	90063-97-1	7.6.d	0.61	0.18
<i>Mentha arvensis</i> olie (-oil)	68917-18-0	7.6.d	0.97	0.63
<i>Mentha arvensis piperascens</i> extract	91722-84-8	7.6.d	0.04	0.00

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
<i>Mentha piperita</i> olie (-oil)	8006-90-4	7.6.d	1.96	1.18
<i>Mentha piperita</i> olie (-oil)	84082-70-2	7.6.d	0.31	0.04
<i>Mentha pulegium</i>	8007-44-1	7.6.d	0.01	0.00
<i>Mentha viridis</i> olie (-oil)	8008-79-5	7.6.d	0.98	0.67
<i>Eucalyptus globulus</i> blad olie (-leaf oil)	8000-48-4	7.6.d	0.50	0.08
<i>Eucalyptus globulus</i> olie (-oil)	84625-32-1	7.6.d	0.17	0.10
<i>Eucalyptus radiata</i> olie (-oil)	92201-64-4	7.6.d	0.01	0.00
<i>Ocimum basilicum</i> /basilicum kruid (Basil herb)	8015-73-4	7.6.d	0.00	0.30
Tijm (thyme)	8007-46-3	7.6.d	0.02	0.00
Thymol	89-83-8	7.6.d	0.15	0.18
<i>Salvia sclarea</i> olie (-oil)	8016-63-5	7.6.d	0.17	0.35
<i>Salvia sclarea</i> extract	84775-83-7	7.6.d	0.00	0.02
<i>Salvia lavandulifolia</i> extract	90106-49-3	7.6.d	0.01	0.10
5. De volgende additieven met CMR eigenschappen in onverbrande vorm: (Following additives with CMR properties in unburned form)^{1,2}	7.6e			
a) Stoffen geclassificeerd volgens deel 3 van bijlage VI van verordening (EG) 1272/2008 als CMR categorie 1A, 1B of 2 (Compounds classified according to part 3 of annex VI of	Niet van toepassing	0.00	0.00	ja

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
regulation (EC) 1272/2008 as CMR category 1A, 1B or 2)^{1,2}				
b) De volgende overige stoffen: (following other compounds)	Niet van toepassing			
Berkenteerolie, totaal (birch tar oil, total) ^{1,2}	Niet van toepassing	7.6.e	0.06	0.00
Berkenteerolie (Birch tar oil) ^{1,2}	8001-88-5	7.6.e	0.06	0.00
Berkenteerolie (Birch tar oil) ^{1,2}	85940-29-0	7.6.e	0.00	0.00
Jeneverbesteer (Juniper tar) ^{1,2}	8013-10-3	7.6.e	0.00	0.00
<i>Sassafras</i> olie (-oil) ^{1,2}	8006-80-2	7.6.e	0.00	0.00
<i>Sassafras</i> hout (-wood) ^{1,2}	onbekend	7.6.e	0.00	0.00
<i>Sassafras</i> bladeren (-leaves) ^{1,2}	onbekend	7.6.e	0.00	0.00
<i>Sassafras</i> bast (-bark) ^{1,2}	84787-72-4	7.6.e	0.00	0.00
Methyleugenol ^{1,2}	93-15-2	7.6.e	0.00	0.02
Estragol (estragole) ^{1,2}	140-67-0	7.6.e	0.14	0.04
Propylparabeen (polyparabeen) ^{1,2}	94-13-3	7.6.e	0.00	0.04
Titanium dioxide, totaal (total)	Niet van toepassing	7.6.e	0.02	9.92
Titanium dioxide	1317-70-0	7.6.e	0.00	2.82
Titanium dioxide	1317-80-2	7.6.e	0.00	0.16
Titanium dioxide	13463-67-7	7.6.e	0.02	6.65

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
Titanium dioxide	51745-87-0	7.6.e	0.00	0.30
6. Ingrediënten in de vloeistof die een risico vormen (in verhitte en onverhitte vorm) voor de gezondheid van de mens (met uitzondering van nicotine): (Following ingredients except nicotine in the liquid which constitute in heated or non-heated form a risk to human health)²	20.3.e (e-sigaretten)			
a) De volgende smaakstoffen: (Following flavourings)	Niet van toepassing	20.3.e	-	-
Diacetyl ²	431-03-8	20.3.e	0.13	1.46
2,3-Pentaandion (2,3-Pentandione) ²	600-14-6	20.3.e	0.88	0.65
2,3-Hexaandion (2,3-Hexandione) ²	3848-24-6	20.3.e	0.57	0.02
2,3-Heptaandion (2,3-Heptandione) ²	96-04-8	20.3.e	0.05	0.00
Coumarine (coumarin) ²	91-64-5	20.3.e	0.10	0.00
b) De volgende plantenextracten: (Following compounds extracted from plants)	Niet van toepassing	20.3.e	-	-
Bittere amandelolie (bitter almond oil) ²	8013-76-1	20.3.e	0.01	0.00
Verwerkte ingrediënten en extracten van de wortelstok van <i>Polypodium vulgare</i> (Processed ingredients and extracts of the rhizome of <i>Polypodium vulgare</i>) ²	Niet van toepassing	20.3.e	0.00	0.00
<i>Polypodium vulgare</i> extract	84929-44-2	20.3.e	0.00	0.00

Stof(groep)	CAS nummer(s)	TPD* artikel	% e-liquids EU-CEG**	% Tabaksproducten EU-CEG**
Tabaksproducten en e-sigaretten (TPD Artikelen 7.6a-e)				
Verwerkte ingrediënten, extracten en oliën van de plant <i>Mentha pulegium</i> (Processed ingredients, extracts and oils of the plant <i>Mentha pulegium</i>) ²	Niet van toepassing	20.3.e	0.00	0.00
R-(+)-Pulegone	89-82-7	20.3.e	0.6	0.3
Pulegone	15932-80-6	20.3.e	0.10	0.00
Polei, <i>Mentha pulegium</i> (Pennyroyal, <i>Mentha pulegium</i>)	8013-99-8	20.3.e	0.00	0.00
Agaric acid ²	666-99-9	20.3.e	0.00	0.00
Thujon (Thujone) ^{1,2}	546-80-5	7.6.b	0.02	0.00
c) Overige stoffen: (other compounds)	Niet van toepassing	20.3e	-	-
Vitamine E acetaat (vitamin E acetate)	58-95-7	20.3.e	0.00	0.00

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

maart 2023

De zorg voor morgen
begint vandaag