I

(Actos aprovados ao abrigo dos Tratados CE/Euratom cuja publicação é obrigatória)

REGULAMENTOS

REGULAMENTO (CE) N.º 429/2008 DA COMISSÃO

de 25 de Abril de 2008

relativo às regras de execução do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho no que se refere à preparação e apresentação de pedidos e à avaliação e autorização de aditivos destinados à alimentação animal

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de Setembro de 2003, relativo aos aditivos destinados à alimentação animal [1], nomeadamente os n.os 4 e 5 do artigo 7.º,

Após consulta da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, nos termos dos n.os 4 e 5 do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003,

Considerando o seguinte:

(1) É necessário estabelecer regras de execução relativas ao procedimento de autorização de aditivos destinados à alimentação animal ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, incluindo regras para a preparação e apresentação de pedidos e para a avaliação e autorização de tais aditivos. Estas regras têm por objectivo substituir as disposições previstas no anexo da Directiva 87/153/CEE do Conselho [2], que fixa linhas directrizes para a avaliação dos aditivos na alimentação para animais.

(2) Essas regras devem prever os requisitos a satisfazer pelo processo que acompanha o pedido. Devem, em particular, definir os dados científicos a apresentar para a identificação e caracterização do aditivo em causa e os estudos a apresentar para demonstrar a sua eficácia e segurança para o ser humano, para os animais e para o ambiente tendo em vista a verificação e avaliação dos pedidos de autorização pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (a Autoridade).

(3) A extensão dos estudos necessários para avaliar as suas propriedades ou efeitos pode variar em função da natureza do aditivo ou das condições de utilização solicitadas. Por conseguinte, deve conceder-se aos operadores certa flexibilidade no que diz respeito ao tipo de estudos e de material a submeter para demonstrar a segurança e eficácia do aditivo em causa. Os operadores que utilizem esta flexibilidade devem ter de justificar no processo a sua escolha.

(4) A Autoridade deve dispor da possibilidade de solicitar informação suplementar, quando necessário, a fim de determinar se o aditivo cumpre as condições de autorização referidas no artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

(5) É indispensável aplicar normas de qualidade adequadas ao desenvolver processos para aditivos destinados a alimentos para animais ou água no sentido de garantir que os resultados dos ensaios laboratoriais não sejam contestados.

(6) Se necessário, devem ser definidos requisitos específicos para cada categoria de aditivos referida no n.º 1 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

(7) Com o objectivo de estimular os esforços para obter autorizações para espécies menores, mantendo todavia o nível necessário de segurança, devem ser previstas

[1] JO L 268 de 18.10.2003, p. 29. Regulamento alterado pelo Regulamento (CE) n.º 378/2005 da Comissão (JO L 59 de 5.3.2005, p. 8).

[2] JO L 64 de 7.3.1987, p. 19. Revogada pelo Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

condições específicas para ter em conta a possibilidade de se extrapolarem para as espécies menores os resultados dos estudos efectuados sobre as espécies principais.

(8) As regras de execução relativas a pedidos de autorização devem ter em conta requisitos diferentes para animais produtores de géneros alimentícios e para outros animais, para os quais os aspectos relativos à avaliação de segurança para o consumidor humano não são relevantes.

(9) Deve-se reduzir ao mínimo o recurso a procedimentos que envolvam a utilização de animais de laboratório para fins experimentais ou outros fins científicos e para ensaios em animais, de acordo com a Directiva 86/609/CEE do Conselho, de 24 de Novembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares, e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à protecção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos ([1]).

(10) Para evitar repetir estudos desnecessariamente, devem ser previstos procedimentos simplificados de autorização de aditivos já autorizados para utilização em géneros alimentícios.

(11) No que respeita aos aditivos já autorizados por um período ilimitado ao abrigo da Directiva 70/524/CEE do Conselho ([2]), deve ser prevista a possibilidade, se necessário, de o requerente demonstrar a eficácia, sempre que não estejam disponíveis estudos, através de qualquer outro material disponível para esse fim, em especial material referente ao longo historial de utilização do aditivo em causa.

(12) Devem ser previstas regras para pedidos de alteração de autorizações, em conformidade com o n.º 3 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

(13) Devem também ser previstas regras para pedidos de renovação de autorização, em conformidade com o artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

(14) No que diz respeito às disposições referentes aos estudos de segurança e eficácia a realizar em apoio ao pedido, é necessário prever um período de transição durante o qual continuam a aplicar-se as regras actuais. Os pedidos apresentados antes da entrada em vigor do presente regulamento devem continuar a ser tratados em conformidade com o anexo da Directiva 87/153/CEE. No que diz respeito aos pedidos apresentados durante um determinado período após a entrada em vigor, tendo em conta o longo período de tempo necessário para alguns estudos, os requerentes devem poder optar entre as regras previstas no presente regulamento e as do anexo da Directiva 87/153/CEE. As regras de execução foram definidas com base nos conhecimentos científicos e técnicos actuais e devem ser adaptadas, se for caso disso, a qualquer novo progresso.

([1]) JO L 358 de 18.12.1986, p. 1; versão rectificada no JO L 117 de 5.5.1987, p. 31. Directiva com a redacção que lhe foi dada pela Directiva 2003/65/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 230 de 16.9.2003, p. 32).

([2]) JO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1800/2004 da Comissão (JO L 317 de 16.10.2004, p. 37).

(15) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente da Cadeia Alimentar e da Saúde Animal,

ADOPTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

1. «Animais de companhia e outros animais não produtores de géneros alimentícios», animais pertencentes a espécies normalmente alimentadas, criadas ou mantidas, mas não consumidas por seres humanos, à excepção dos cavalos;

2. «Espécie menor», animais produtores de géneros alimentícios à excepção dos bovinos (animais produtores de leite e de carne, incluindo vitelos), ovinos (animais produtores de carne), suínos, galinhas (incluindo galinhas poedeiras), perus e peixe pertencentes aos *Salmonidae*.

Artigo 2.º

Apresentação de um pedido

1. Um pedido de autorização de um aditivo destinado à alimentação animal, tal como previsto no artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, é apresentado utilizando o formulário definido no anexo I.

É acompanhado de um processo, tal como previsto no artigo 3.º (a seguir designado «o processo»), contendo os dados e documentos referidos no n.º 3 do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

2. Sempre que, em conformidade com o artigo 18.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, o requerente solicite que determinadas partes do processo referido no n.º 1 sejam mantidas confidenciais, este apresenta uma justificação verificável para cada documento ou cada parte de um documento cuja divulgação da informação nele contida poderia significativamente lesar a sua posição concorrencial. As partes confidenciais são submetidas separadamente do resto do processo e não são incluídas no resumo referido no n.º 3, alínea h), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003. O requerente envia à Comissão uma cópia das partes do processo cujo tratamento foi solicitado como confidencial e a justificação que as deve acompanhar.

Artigo 3.º

Processo

1. O processo demonstra adequada e suficientemente que o aditivo destinado à alimentação animal satisfaz as condições de autorização prevista no artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

2. Os requisitos gerais para a preparação e apresentação do processo são os estabelecidos no anexo II.

Os requisitos específicos a cumprir pelo processo, conforme o caso, são os estabelecidos no anexo III.

A duração mínima dos estudos a longo prazo é a estabelecida no anexo IV.

3. Em derrogação ao disposto no n.º 2, o requerente pode apresentar um processo que não cumpra os requisitos previstos no n.º 2, desde que apresente uma justificação para cada elemento que não obedeça a esses requisitos.

Artigo 4.º

Medidas de transição

1. Continua a aplicar-se a pedidos de autorização apresentados antes da data de entrada em vigor do presente regulamento o anexo da Directiva 87/153/CEE.

2. Para os pedidos de autorização apresentados antes de 11 de Junho de 2009 os requerentes podem optar pela continuação da aplicação das secções III e IV das partes I e II do anexo da Directiva 87/153/CEE em vez dos pontos 1.3, 1.4, 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 3.3, 3.4, 4.1.3, 4.1.4, 4.2.3, 4.2.4, 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 7.4, 8.3 e 8.4 do anexo III e em vez das disposições previstas na coluna «Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo» dos quadros do anexo IV.

Artigo 5.º

Entrada em vigor

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e directamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 25 de Abril de 2008.

Pela Comissão

Androulla VASSILIOU

Membro da Comissão

ANEXO I

FORMULÁRIO DE PEDIDO REFERIDO NO N.º 1 DO ARTIGO 2.º E DADOS ADMINISTRATIVOS

1. **FORMULÁRIO DE PEDIDO**

COMISSÃO EUROPEIA

DIRECÇÃO-GERAL

SAÚDE E DEFESA DO CONSUMIDOR

(Endereço)

Data: .....

Assunto: Pedido de autorização de um aditivo destinado à alimentação animal em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

□ Autorização de um aditivo destinado à alimentação animal ou de uma nova utilização de um aditivo destinado à alimentação animal [n.º 1 do artigo 4.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003]

□ Autorização de um produto existente [n.ºs 2 ou 7 do artigo 10.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003]

□ Alteração de uma autorização existente [n.º 3 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003]

□ Renovação de uma autorização de um aditivo destinado à alimentação animal [artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003]

□ Autorização urgente [artigo 15.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003]

(Por favor indicar claramente seleccionando uma das caixas)

O(s) requerente(s) e/ou o(s) seu(s) representante(s) na Comunidade [n.º 3 do artigo 4.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003], nas condições exigidas no n.º 3, alínea a), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 (nome, endereço…)

.....

.....

apresenta(m) o presente pedido a fim de obter uma autorização para o seguinte produto como um aditivo destinado à alimentação animal:

1.1. **Identificação e caracterização do aditivo**

Nome de aditivo [caracterização da(s) substância(s) ou do(s) agente(s) activo(s), tal como definido nas subsecções 2.2.1.1 e 2.2.1.2 do anexo II]:

.....

.....

Designação comercial (se adequado para as autorizações ligadas ao detentor):

.....

.....

na(s) categoria(s) e no(s) grupo(s) funcional(ais) de aditivos ([1]) (lista):

.....

.....

Espécie(s)-alvo:

.....

.....

.....

Nome do detentor da autorização: [n.º 6 do artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003]

.....

.....

Este aditivo já está autorizado em legislação relativa à alimentação animal pela Directiva …/…/CE(E) ou pelo Regulamento (CE) n.º …/… sob o número … como (categoria do aditivo)

.....

Este aditivo já está autorizado em legislação relativa à alimentação humana pela Directiva …/…/CE(E) ou pelo Regulamento (CE) n.º …/… sob o número … como

.....

para utilização em

.....

Se o produto consistir em, contiver ou for produzido a partir de um organismo geneticamente modificado (OGM), por favor faculte a seguinte informação:

- ☐ Identificador único [Regulamento (CE) n.º 65/2004 da Comissão ([2])] (sempre que adequado):

  .....

- ☐ Quer os pormenores sobre qualquer autorização concedida em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1829/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho ([3]):

  .....

- ☐ Quer os pormenores de qualquer pedido de autorização pendente ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1829/2003:

  .....

1.2. **Condições de utilização**

1.2.1. *Utilização em alimentos completos para animais*

Espécie ou categoria animal:

.....

.....

([1]) Para o grupo funcional «Outros aditivos zootécnicos», na categoria dos aditivos zootécnicos, é necessário definir claramente qual a função pretendida para o aditivo.

([2]) JO L 10 de 16.1.2004, p. 5.

([3]) JO L 268 de 18.10.2003, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 298/2008 (JO L 97 de 9.4.2008, p. 64).

Idade ou peso máximos:

.....

.....

Dose mínima (se adequado): mg ou unidades de actividade ([4]) ou unidades formadoras de colónias (UFC) ou ml/kg de alimento completo para animais com um teor de humidade de 12 %

.....

.....

Dose máxima (se adequado): mg ou unidades de actividade ou UFC ou ml/kg de alimento completo para animais com teor de humidade de 12 %

.....

.....

Para alimentos líquidos para animais as doses mínimas e máximas podem ser expressas por litro.

1.2.2. *Utilização em água*

Dose mínima (se adequado): mg ou unidades de actividade ou UFC ou ml/l de água

.....

.....

Dose máxima (se adequado): mg ou unidades de actividade ou UFC ou ml/l de água

.....

.....

1.2.3. *Condições especiais de utilização (se adequadas)*

Espécie ou categoria animal:

.....

.....

Idade máxima:

.....

.....

Dose mínima (se adequado): mg ou unidades de actividade ou UFC/Kg de alimentos complementares para animais com teor de humidade de 12 %

.....

.....

([4]) A definição de «unidade» é apresentada pelo requerente.

Dose máxima (se adequado): mg ou unidades de actividade ou UFC/Kg de alimentos complementares para animais com teor de humidade de 12 %

.....

.....

Para alimentos líquidos para animais as doses mínimas e máximas podem ser expressas por litro.

Condições ou restrições de utilização (se adequado):

.....

.....

.....

Condições ou restrições específicas de manuseamento (se adequado):

.....

.....

.....

.....

Limite máximo de resíduos (se adequado):

Espécie ou categoria animal:

.....

.....

Resíduo marcador:

.....

.....

Tecidos ou produtos-alvo:

.....

.....

.....

Resíduos máximos em tecidos ou produtos (μg/kg):

.....

.....

.....

Intervalo de segurança:

.....

1.3. **Amostras de referência**

Número de amostra do Laboratório Comunitário de Referência (LCR) (se aplicável):

.....

Número/código do lote:

.....

Data de fabrico:

.....

Data do termo de validade:

.....

Concentração:

.....

Peso:

.....

Descrição física:

.....

Descrição dos contentores:

.....

Requisitos de armazenamento:

.....

1.4. **Modificação solicitada (quando necessário)**

.....

.....

.....

.....

A cópia deste pedido foi enviada directamente com o processo à Autoridade e ao LCR com as amostras de referência.

Assinatura .....

1.5. **Anexos:**

- ☐ Processo completo (apenas para a Autoridade);
- ☐ Resumo público do processo;
- ☐ Resumo pormenorizado do processo;
- ☐ Lista das partes do processo cujo tratamento foi solicitado como confidencial e uma cópia das mesmas (apenas para a Comissão e para a Autoridade);
- ☐ Cópia dos dados administrativos do(s) requerente(s);
- ☐ Três amostras do aditivo destinado à alimentação animal para o LCR, em conformidade com o n.º 3, alínea f), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 (apenas para o LCR);
- ☐ Ficha de segurança para o material (apenas para o LCR);
- ☐ Certificado de identificação e análise (apenas para o LCR); bem como
- ☐ Confirmação do pagamento da taxa ao LCR [artigo 4.º do Regulamento (CE) n.º 378/2005 ([5])].

Preencher as partes adequadas do formulário e suprimir as que não são relevantes. O formulário de pedido original (com os restantes anexos solicitados) é enviado directamente para a Comissão Europeia.

2. **DADOS ADMINISTRATIVOS DO(S) REQUERENTE(S)**

Pormenores de contacto para apresentar um pedido de autorização de um aditivo destinado à alimentação animal ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 1831/2003

1. Empresa ou pessoa requerente
   - a) Nome da empresa ou pessoa requerente
   - b) Endereço (rua, número, código postal, cidade, país)
   - c) Telefone
   - d) Fax
   - e) Correio electrónico (se disponível)
2. Pessoa de contacto (para toda a correspondência com a Comissão, a Autoridade e o LCR)
   - a) Nome da pessoa de contacto
   - b) Cargo
   - c) Endereço (rua, número, código postal, cidade e país)
   - d) Telefone
   - e) Fax
   - f) Correio electrónico (se disponível)

([5]) Regulamento (CE) n.º 378/2005 da Comissão, de 4 de Março de 2005, sobre as regras de execução do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo às competências e funções do Laboratório Comunitário de Referência no respeitante aos pedidos de autorização de aditivos destinados à alimentação animal (JO L 59 de 5.3.2005, p. 8). Regulamento alterado pelo Regulamento (CE) n.º 850/2007 (JO L 188 de 20.7.2007, p. 3).

ANEXO II

REQUISITOS GERAIS A CUMPRIR PELO PROCESSO PREVISTO NO ARTIGO 3.º

ASPECTOS GERAIS

O presente anexo define os requisitos para estabelecer a lista e as características de estudos e informação sobre substâncias, microrganismos e preparados a apresentar com os processos nos termos do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 para:

— uma autorização como novo aditivo destinado à alimentação animal,

— uma autorização para uma nova utilização de um aditivo destinado à alimentação animal,

— uma alteração de uma autorização existente de um aditivo destinado à alimentação animal, ou

— uma renovação da autorização de um aditivo destinado à alimentação animal.

Os processos devem permitir a realização de uma avaliação de aditivos com base no estado actual dos conhecimentos e permitir a verificação do cumprimento por parte destes aditivos dos princípios fundamentais para a autorização, estabelecidos no artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

Os estudos a apresentar e a respectiva extensão dependerão da natureza do aditivo, da categoria e grupo funcional, do tipo de autorização (não específica ao requerente *vs* específica ao requerente), da própria de substância, dos animais-alvo e das condições de utilização. O requerente usa como referência o presente anexo e o anexo III a fim de avaliar quais os estudos e a informação a apresentar com o pedido.

O requerente apresenta claramente as razões para a omissão ou o desvio do processo em relação a quaisquer dados previstos no presente anexo, no anexo III e no anexo IV.

O processo inclui os relatórios pormenorizados de todos os estudos efectuados, apresentados em conformidade com o sistema de numeração proposto no presente anexo. O processo inclui referências e cópias de todos os dados científicos publicados mencionados e cópias de quaisquer outros pareceres relevantes que já tenham sido emitidos por qualquer organismo científico reconhecido. Sempre que estes estudos já tenham sido avaliados por um organismo científico europeu no seguimento da legislação em vigor na Comunidade, é suficiente uma referência ao resultado da avaliação. Os dados dos estudos que foram conduzidos e publicados previamente ou provenientes da avaliação interpares referem-se claramente ao mesmo aditivo que o apresentado no pedido de autorização.

Os estudos, incluindo os que foram conduzidos e publicados previamente ou provenientes da avaliação interpares, são executados e documentados de acordo com normas de qualidade adequadas [por exemplo, as Boas Práticas de Laboratório (BPL)], em conformidade com a Directiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de Fevereiro de 2004, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas ([1]) ou com a Organização Internacional de Normalização (ISO).

Quando forem realizados estudos *in vivo* ou *in vitro* fora da Comunidade, o requerente demonstra que as instalações em causa cumprem os princípios da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económico (OCDE) das Boas Práticas de Laboratório ou de normas ISO.

A determinação das propriedades físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas tem de ser efectuada pelos métodos fixados na Directiva 67/548/CEE do Conselho, de 27 de Junho de 1967, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, embalagem e rotulagem das substâncias perigosas ([2]), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2004/73/CE da Comissão ([3]), ou por métodos actualizados reconhecidos por organismos científicos internacionais. A utilização de métodos diferentes dos referidos deve ser justificada.

É incentivada a utilização de métodos *in vitro* ou de métodos que limitam ou substituem os ensaios habituais com recurso a animais para ensaio em laboratório ou que reduzem o número de animais utilizados nestes ensaios. Tais métodos devem apresentar a mesma qualidade e fornecer o mesmo nível de garantia que o método que pretendem substituir.

([1]) JO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

([2]) JO L 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2006/121/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 396 de 30.12.2006, p. 855. Rectificação no JO L 136 de 29.5.2007, p. 281).

([3]) JO L 152 de 30.4.2004, p. 1. Rectificação no JO L 216 de 16.6.2004, p. 3.

A descrição dos métodos de análise em alimentos para animais ou na água está em conformidade com as regras de BPL tal como definidas na Directiva 2004/10/CE e/ou na norma EN ISO/IEC 17025. Estes métodos cumprem o disposto no artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 882/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 29 de Abril de 2004, relativo aos controlos oficiais realizados para assegurar a verificação do cumprimento da legislação relativa aos alimentos para animais e aos géneros alimentícios e das normas relativas à saúde e ao bem-estar dos animais ([4]).

Cada processo contém um resumo público e um resumo científico pormenorizado, a fim de permitir ao aditivo em causa ser identificado e caracterizado.

Cada processo contém uma proposta de monitorização pós-comercialização, sempre que tal seja exigido pelo n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 e uma proposta de rotulagem, tal como referida no n.º 3, alínea e), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

Avaliação da segurança

Baseia-se em estudos destinados a demonstrar a segurança da utilização do aditivo em relação:

a) Às espécies-alvo ao níveis mais elevados propostos de incorporação nos alimentos para animais ou na água e num múltiplo desse nível para determinar uma margem de segurança;

b) Aos consumidores que ingerem produtos alimentares obtidos de animais que receberam o aditivo, os seus resíduos ou os seus metabolitos. Neste caso, a segurança será garantida através da definição de Limites Máximos de Resíduos (LMR) e de intervalos de segurança com base numa Dose Diária Admissível (DDA) ou um Nível Máximo de Ingestão Tolerável (UL);

c) Às pessoas susceptíveis de serem expostas ao aditivo por contacto respiratório, das mucosas, oftalmológico ou cutâneo ao manipular o aditivo ou ao incorporá-lo em pré-misturas ou em alimentos completos para animais ou na água ou ao utilizar alimentos para animais e água que contenham o aditivo em causa;

d) Aos animais e seres humanos, no que se refere à selecção e propagação de genes com resistência antimicrobiana; e

e) Ao ambiente, em consequência do próprio aditivo ou de produtos dele derivados, directamente e/ou excretados pelos animais.

Sempre que um aditivo contenha múltiplos constituintes, cada um pode ser separadamente avaliado em termos de segurança para o consumidor e considerar-se depois o efeito cumulativo (sempre que se possa demonstrar que não há interacções entre os constituintes). Alternativamente, é avaliada a mistura completa.

Avaliação de eficácia

É feita com base em estudos cuja finalidade é demonstrar a eficácia de um aditivo em termos dos objectivos da sua utilização prevista, tal como definido no n.º 1 do artigo 6.º e no anexo I do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

1. **SECÇÃO I: RESUMO DO PROCESSO**

1.1. **Resumo público em conformidade com o n.º 3, alínea h), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003**

O requerente apresenta um resumo que indica as principais características do aditivo em causa. O resumo não contém informação confidencial e é estruturado do seguinte modo:

1.1.1. *Conteúdo*

a) Nome do(s) requerente(s);

b) Identificação do aditivo;

c) Método de produção e método de análise;

d) Estudos sobre segurança e eficácia do aditivo;

e) Condições propostas de utilização; e

f) Proposta de monitorização pós-comercialização no mercado.

([4]) JO L 165 de 30.4.2004. Rectificação no JO L 191 de 28.5.2004, p. 1.

1.1.2. *Descrição*

a) Nome e endereço do(s) requerente(s);

Esta informação é facultada em todos os casos, independentemente do tipo de autorização do aditivo destinado à alimentação animal (específica ao requerente ou não específica ao requerente). Quando um processo for apresentado por um grupo de requerentes, é indicado o nome de cada um deles.

b) Identificação do aditivo

A identificação do aditivo contém um resumo da informação exigida de acordo com anexo II ou III, em função do tipo de autorização do aditivo destinado à alimentação animal. Designadamente: nome do aditivo, classificação proposta por categoria e grupo funcional, espécies/categorias animais-alvo e doses.

c) Método de produção e método de análise

É descrito o processo de fabrico.

São descritos os procedimentos gerais dos métodos analíticos a utilizar para a análise para efeitos de controlos oficiais do aditivo como tal, em pré-misturas e em alimentos para animais, tal como definido no presente anexo e no anexo III. Se necessário, com base na informação apresentada de acordo com o presente anexo e o anexo III, é incluído o protocolo do(s) método(s) a utilizar para a análise para efeitos de controlos oficiais dos aditivos ou seus metabolitos em alimentos de origem animal.

d) Estudos sobre segurança e eficácia do aditivo

É fornecida a conclusão em relação à segurança e eficácia do aditivo com base nos diferentes estudos executados. Os resultados dos estudos podem ser incluídos em forma de tabela para apoiar a conclusão do(s) requerente(s). Apenas são indicados no resumo os estudos exigidos de acordo com anexo III.

e) Condições propostas de utilização

O(s) requerente(s) apresenta(m) a proposta de condições de utilização. Em particular, o requerente descreve o nível de utilização na água ou em alimentos para animais, conjuntamente com as condições pormenorizadas de utilização em alimentos complementares para animais. É igualmente exigida informação quando forem utilizados outros métodos de administração ou incorporação em alimentos para animais ou na água. São descritas quaisquer condições específicas de utilização (por exemplo, incompatibilidades), requisitos específicos de rotulagem e espécies animais às quais se destinado o aditivo.

f) Proposta de monitorização pós-comercialização no mercado

Esta parte refere-se apenas a aditivos que, de acordo com o n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, não pertençam às categorias mencionadas no n.º 1, alíneas a) e b), do artigo 6.º do mesmo regulamento e a aditivos abrangidos pelo âmbito de legislação comunitária referente à comercialização de produtos que consistam em, contenham ou sejam produzidos a partir de OGM.

1.2. **Resumo científico do processo**

É fornecido um resumo científico incluindo detalhes de cada parte dos documentos apresentados para apoiar o pedido, de acordo com o presente anexo e o anexo III. Este resumo inclui as conclusões elaboradas pelo(s) requerente(s).

O resumo tem de seguir a ordem do presente anexo e abordar todos os elementos com referência às páginas relevantes do processo.

1.3. **Lista de documentos e outros pormenores**

O requerente tem de identificar o número e os títulos dos volumes de documentação apresentados em apoio do pedido. É incluído um índice pormenorizado com referência a volumes e páginas.

1.4. **Lista de partes do processo cujo tratamento foi solicitado como confidencial, se necessário**

A lista faz referência aos volumes e às páginas relevantes do processo.

2. **SECÇÃO II: IDENTIDADE, CARACTERIZAÇÃO E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO ADITIVO; MÉTODOS DE ANÁLISE**

O aditivo tem de ser plenamente identificado e caracterizado.

2.1. **Identidade do aditivo**

2.1.1. *Designação do aditivo*

Se necessário, é feita uma proposta para a designação comercial para aditivos ligados a um detentor de autorização.

2.1.2. *Proposta de classificação*

É feita uma proposta para a classificação de um aditivo para uma ou mais categorias e grupos funcionais, de acordo com as suas funções principais, nos termos do artigo 6.º e do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

Têm de ser fornecidos quaisquer dados relativos a outras utilizações conhecidas de substâncias activas ou agentes idênticos (por exemplo, nos géneros alimentícios, na medicina humana ou veterinária, na agricultura e na indústria). Tem de ser especificada qualquer outra autorização como aditivo destinado à alimentação humana ou animal, medicamento para uso veterinário ou outro tipo de autorização da substância activa.

2.1.3. *Composição qualitativa e quantitativa (substância activa/agente, outros constituintes, impurezas, variação entre lotes)*

Enumeram-se a(s) substância(s) activa(s)/agente(s) e todos os outros constituintes do aditivo, fornecendo-se a proporção em peso no produto final. É determinada a variação qualitativa e quantitativa da(s) substância(s) activa(s)/agente(s) lote a lote.

Quanto aos microrganismos: É determinado o número das células ou esporos viáveis expressas como UFC por grama.

Quanto às enzimas: É descrita cada actividade (principal) declarada e é revelado o número de unidades de cada actividade no produto final. São igualmente mencionadas as actividades colaterais relevantes. As unidades de actividade são definidas preferivelmente em μmoles de produto libertado por minuto a partir do substrato, indicando-se igualmente o pH e a temperatura.

Se o componente activo do aditivo for uma mistura de substâncias activas ou de agentes, sendo cada uma delas manifestamente definível (qualitativa e quantitativamente), os constituintes da(s) substância(s) activa(s)/agente(s) têm de ser descritos separadamente e fornecidas as respectivas proporções na mistura.

Outras misturas nas quais os componentes não podem ser descritos por uma única fórmula química e/ou onde nem tudo pode ser identificado são caracterizadas pelos componente(s) que contribuem para a sua actividade e/ou componente(s) principal(ais) típico(s).

Sem prejuízo de qualquer pedido de informação suplementar feito pela Autoridade em conformidade com o n.º 2 do artigo 8.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, o requerente pode omitir a descrição de outros constituintes que não suscitem problemas de segurança à excepção de substâncias activas ou agentes para aditivos que não se enquadrem nas categorias dos aditivos zootécnicos, coccidiostáticos e histomonostáticos e não sejam abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento (CE) n.º 1829/2003. Em qualquer caso, todos os estudos assinalados no processo devem ser baseados no aditivo próprio cuja autorização se solicita e podem facultar informação sobre outros preparados diferentes possíveis que poderiam ser efectuados. Pode ser permitido um identificador interno, incluído em documentos de terceiros, e é necessária uma declaração para enumerar os identificadores e confirmar que o(s) identificador(es) se refere(m) à(s) formulação(ões) para a(s) qual(ais) é apresentado o pedido.

2.1.4. *Pureza*

O requerente identifica e quantifica as impurezas químicas e microbianas, substâncias com propriedades tóxicas ou outras propriedades indesejáveis que não são intencionalmente acrescentadas e que não contribuem para a actividade do aditivo. Além disso, para produtos de fermentação, o requerente confirma a ausência de organismos produtores no aditivo. É descrito o protocolo utilizado para o rastreio de rotina de lotes de produção para detecção de contaminantes e impurezas.

Todos os dados apresentados têm de apoiar a proposta de especificação do aditivo.

Encontram-se enumerados *infra* os requisitos específicos em função do processo de produção, em conformidade com a legislação comunitária em vigor.

2.1.4.1. Aditivos cuja autorização está ligada a um detentor de autorização

Para aditivos cuja autorização esteja ligada a um detentor de autorização, é fornecida a informação relevante relativa ao processo específico utilizado pelo fabricante, com base nas normas existentes utilizadas para outros fins relacionados. Podem ser utilizadas as especificações do Comité Misto FAO-OMS de Peritos em Aditivos Alimentares (CMPAA) ou as especificações de autorizações de aditivos alimentares da Comunidade Europeia.

2.1.4.2. Aditivos cuja autorização não está ligada a um detentor de autorização

Para aditivos destinados à alimentação animal cuja autorização não esteja ligada a um detentor de autorização, podem ser utilizadas as normas existentes utilizadas para outros fins relacionados, ou que possuam especificações para aditivos alimentares, tal como autorizados na Comunidade Europeia ou provenientes do CMPAA. Sempre que tais normas não estiverem disponíveis, ou sempre que relevante para o processo de fabrico, são, pelo menos, descritos os seguintes aspectos e determinadas as suas concentrações:

— quanto aos microrganismos: contaminação microbiológica, micotoxinas, metais pesados,

— para produtos de fermentação (que não contêm microrganismos como agentes activos): seguem os mesmos requisitos que os dos relativos aos produtos de microrganismos (ver *supra*). É igualmente indicado até que ponto o meio de crescimento gasto é incorporado no produto final,

— para substâncias derivadas de plantas: contaminação microbiológica e botânica (por exemplo, planta de óleo de rícino, sementes de ervas daninhas e, em especial, cravagem de centeio), micotoxinas, contaminação por pesticidas, valores máximos para solventes e, quando necessário, substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico cuja ocorrência se conhece na planta original,

— para substâncias derivadas de animais: contaminação microbiológica, metais pesados e valores máximos para solventes, quando necessário,

— para substâncias minerais: metais pesados, dioxinas e PCB,

— para produtos produzidos por síntese e processos químicos: são identificados todos os produtos químicos utilizados nos processos de síntese e quaisquer produtos intermédios que permaneçam no produto final e são dadas as suas concentrações.

A selecção de micotoxinas para análise é feita de acordo com as diferentes matrizes, quando necessário.

2.1.5. *Estado físico de cada forma do produto*

No que se refere a preparados sólidos são apresentados dados relativos à distribuição da dimensão das partículas, forma das partículas, densidade, densidade aparente, potencial de formação de poeiras e à utilização de processos que afectam as propriedades físicas. Para preparados líquidos, são fornecidos dados sobre viscosidade e tensão superficial. Sempre que o aditivo se destine a ser utilizado na água, são demonstradas a solubilidade ou o grau de dispersão.

2.2. **Caracterização da(s) substância(s) activa(s)/agente(s)**

2.2.1. *Descrição*

É fornecida uma descrição qualitativa da substância activa ou do agente. Inclui a pureza e a origem da substância ou do agente e quaisquer outras características relevantes.

2.2.1.1. Produtos químicos

As substâncias quimicamente bem definidas são descritas pela designação genérica, designação química segundo a nomenclatura IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada), outras designações e abreviaturas genéricas internacionais e/ou Número CAS (*Chemical Abstracts Service*). Devem ser incluídos a fórmula estrutural e molecular e o peso molecular.

Para compostos quimicamente definidos utilizados como aromatizantes, é incluído o número FLAVIS relativo ao grupo químico relevante. Para extractos de plantas, devem ser incluídos os marcadores fitoquímicos.

As misturas nas quais os componentes não podem ser descritos por uma única fórmula química e/ou nem todos podem ser identificados são caracterizadas pelos componente(s) que contribuem para a sua actividade e/ /ou componente(s) principal(ais) típico(s). É identificado o composto marcador para permitir avaliar a estabilidade e apresentar uma forma de rastreabilidade.

Para as enzimas e preparados enzimáticos, são fornecidos para cada actividade declarada o número e o nome sistemático propostos pela União Internacional de Bioquímica (UIB) na edição mais recente da «Nomenclatura das Enzimas». Para as actividades ainda não incluídas, é utilizada uma designação sistemática coerente com as regras de nomenclatura da UIB. São aceitáveis designações triviais desde que sejam inequívocas e utilizadas de forma coerente no processo e que possam ser claramente relacionadas com a designação sistemática e o número UIB na sua primeira menção. Deve ser fornecida a origem biológica de cada actividade enzimática.

A origem microbiana de substâncias químicas produzidas por fermentação é igualmente descrita (ver 2.2.1.2 Microrganismos).

2.2.1.2. Microrganismos

É apresentada a origem para todos os microrganismos, quer sejam utilizados como produto ou como estirpe de produção.

Para microrganismos utilizados como produto ou como estirpe de produção, é indicada qualquer história de modificação. A designação e a classificação taxonómica de cada microrganismo são apresentadas, de acordo com a última informação publicada nos Códigos Internacionais de Nomenclatura (CIN). As estirpes microbianas são depositadas numa colecção de culturas internacionalmente reconhecida (de preferência na União Europeia) e mantidas pela colecção de culturas durante a vida autorizada do aditivo. Tem de ser fornecido um certificado de depósito emitido pela colecção, que especifica o número de adesão sob o qual a estirpe é mantida. Além disso, são descritas todas as características morfológicas, fisiológicas e moleculares relevantes necessárias para a identificação única da estirpe e os meios de confirmar a sua estabilidade genética. Para os OGM é fornecida a descrição das modificações genéticas. É incluído um identificador único a cada OGM, nos termos do Regulamento (CE) n.º 65/2004 da Comissão, de 14 de Janeiro de 2004, que estabelece um sistema para criação e atribuição de identificadores únicos aos organismos geneticamente modificados.

2.2.2. *Propriedades relevantes*

2.2.2.1. Produtos químicos

É fornecida a descrição das propriedades físicas e químicas. São fornecidas, sempre que adequado, a constante de dissociação, pKa, propriedades electrostáticas, ponto de fusão, ponto de ebulição, densidade, pressão de vapor, solubilidade em água e em solventes orgânicos, K_{ow} e K_d/K_{oc}, espectro de massa e de absorção, dados de RMN, possíveis isómeros e qualquer outra propriedade física pertinente.

Uma substância produzida através de fermentação está isenta de actividades antimicrobianas relevantes para a utilização de antibióticos em seres humanos ou animais.

2.2.2.2. Microrganismos

— Toxinas e factores de virulência

É demonstrada a ausência ou a insignificância de toxinas ou factores de virulência. As estirpes de bactérias pertencentes a um grupo taxonómico que inclua membros cuja capacidade para produzir toxinas ou factores de virulência seja conhecida estão sujeitas a ensaios adequados para demonstrar a nível molecular e, se necessário, a nível celular a ausência de motivos de apreensão.

Para as estirpes de microrganismos para as quais não existe historial de utilização segura aparente e cuja biologia permaneça mal conhecida, é necessário um conjunto completo de estudos toxicológicos.

— Produção de antibióticos e resistência aos antibióticos

Os microrganismos utilizados como aditivos ou como estirpe de produção estão isentos de actividade antibiótica ou não são capazes de produzir substâncias antibióticas relevantes enquanto antibióticos em seres humanos e animais.

As estirpes de microrganismos destinadas a utilização como aditivos não contribuem para aumentar o reservatório de genes de resistência aos antibióticos já presentes na flora intestinal dos animais e no ambiente. Consequentemente, todas as estirpes de bactérias são testadas à resistência aos antibióticos utilizados em medicamentos para uso humano e veterinário. Sempre que for detectada resistência, são estabelecidas a base genética da resistência e a probabilidade de transferência da resistência a outros organismos presentes no intestino.

As estirpes de microrganismos que transportam uma resistência adquirida a antimicrobiano(s) não são utilizadas como aditivos destinados à alimentação animal, a menos que se possa demonstrar que a resistência é um resultado de mutação(ões) cromossomática(s) e não é transferível.

2.3. **Processo de fabrico, incluindo quaisquer tratamentos específicos eventuais**

Para definir os pontos críticos do processo que podem ter uma influência na pureza da(s) substância(s) activa(s)/ /agente(s) ou do aditivo é fornecida uma descrição do processo de fabrico. É fornecida uma ficha de segurança dos produtos químicos utilizados no processo de produção.

2.3.1. *Substância(s) activa(s)/agente(s)*

É apresentada uma descrição do processo de produção (por exemplo, síntese química, fermentação, cultivo, extracção do material orgânico ou destilação) utilizado na preparação da(s) substância(s) activa(s)/agente(s) do aditivo, se adequado, por meio de um fluxograma. É apresentada a composição dos meios de fermentação/ /cultivo. Os métodos de purificação são pormenorizadamente descritos.

Para microrganismos geneticamente modificados (MGM), utilizados como fonte de aditivos e produzidos em condições de confinamento, aplica-se a Directiva 90/219/CE do Conselho ([5]). É incluída uma descrição dos processos de fermentação (meio de cultura, condições de fermentação e tratamento a jusante dos produtos da fermentação).

2.3.2. Aditivo

É apresentada uma descrição pormenorizada do processo de fabrico do aditivo. Devem ser apresentadas as fases-chave na preparação do aditivo, incluindo o(s) ponto(s) de introdução da(s) substância(s) activa(s)/agente(s) e outros constituintes, e quaisquer etapas de tratamento subsequentes que afectem o preparado de aditivos, se adequado, por meio de um fluxograma.

2.4. **Propriedades físico-químicas e tecnológicas do aditivo**

2.4.1. *Estabilidade*

A estabilidade é, de modo geral, medida pelo acompanhamento analítico da(s) substância(s) activa(s)/agente(s) ou da sua actividade/viabilidade. Para as enzimas, a estabilidade pode ser definida em termos de perda de actividade catalítica; para os microrganismos em termos de perda de viabilidade; para as substâncias aromatizantes em termos de perda de aroma. Para outras misturas/extractos químicos a estabilidade pode ser avaliada mediante a monitorização da concentração de uma ou mais substâncias marcadoras adequadas.

Estabilidade do aditivo

É estudada a estabilidade de cada formulação do aditivo à exposição a diferentes condições ambientais (luz, temperatura, pH, humidade, oxigénio e material de embalagem). O prazo de validade esperado para o aditivo na sua forma comercial deve ser baseado em, pelo menos, dois modelos de situação que abranjam a gama provável de condições de utilização [por exemplo, 25 °C, 60 % humidade relativa do ar (HR) e 40 °C, 75 % HR].

([5]) JO L 117 de 8.5.1990, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Decisão 2005/174/CE da Comissão (JO L 59 de 5.3.2005, p. 20).

Estabilidade do aditivo utilizado em pré-misturas e alimentos para animais

Para aditivos utilizados em pré-misturas e em alimentos para animais, com excepção de compostos de aromatizantes, é estudada a estabilidade de cada formulação do aditivo em condições de fabrico e armazenamento comuns de pré-misturas e de alimentos para animais. Os estudos de estabilidade em pré-misturas têm, pelo menos, seis meses de duração. A estabilidade é testada preferivelmente com pré-misturas contendo oligoelementos; de outra forma, o aditivo deve ser rotulado como «Não misturar com oligoelementos».

Os estudos de estabilidade em alimentos para animais têm normalmente uma duração de, pelo menos, três meses. A estabilidade é verificada de modo geral em alimentos para animais em pasta e granulados (incluindo a influência da granulação ou outras formas de tratamento) para as espécies animais principais do pedido.

Para aditivos destinados a serem utilizados em água, a estabilidade de cada formulação do aditivo tem de ser estudada em água em condições que imitem a utilização prática.

Sempre que se verifique uma perda de estabilidade, e sempre que necessário, são caracterizados os produtos potenciais da degradação ou decomposição.

São apresentados os dados de análises que incluam, pelo menos, uma observação no início e uma no final do período de armazenamento.

Se necessário, os estudos contêm a composição quantitativa e qualitativa pormenorizada das pré-misturas ou dos alimentos para animais utilizados nas experiências.

2.4.2. *Homogeneidade*

Tem de ser demonstrada a capacidade para a distribuição homogénea do aditivo destinado à alimentação animal (com excepção de compostos de aromatizantes) em pré-misturas, alimentos para animais ou água.

2.4.3. *Outras características*

Têm de ser descritas outras características, como potencial de formação de poeiras, propriedades electrostáticas ou dispersibilidade em líquidos.

2.4.4. *Incompatibilidades ou interacções físico-químicas*

Têm de ser demonstradas as incompatibilidades ou interacções físico-químicas que se possam esperar com os alimentos para animais, excipientes, outros aditivos aprovados ou medicamentos.

2.5. **Condições de utilização do aditivo**

2.5.1. *Modo de utilização proposto na alimentação animal*

São indicadas as espécies ou categorias animais, a faixa etária ou a fase de produção de animais, em conformidade com as categorias constantes do anexo IV do presente regulamento. São mencionadas as contra-indicações possíveis. É definida a utilização proposta, em alimentos para animais ou água.

Os pormenores do método de administração proposto e do nível de inclusão devem ser apresentados para pré-misturas, alimentos para animais ou água para abeberamento. Além disso, devem ser fornecidos quando necessário, a dose proposta nos alimentos completos para animais, a duração de administração proposta e o intervalo de segurança proposto. É exigida uma justificação sempre que uma utilização particular de um aditivo em alimentos complementares para animais seja proposta.

2.5.2. *Informação relacionada com a segurança de utilizadores/trabalhadores*

2.5.2.1. Produtos químicos

Tem de ser fornecida uma ficha de segurança para o material formatada em conformidade com a Directiva 91/155/CEE da Comissão, de 5 de Março de 1991, que define e estabelece, nos termos do artigo 10.º da Directiva 88/379/CEE do Conselho, as modalidades do sistema de informação específico relativo às preparações perigosas ([6]). Se necessário, são propostas medidas de prevenção dos riscos profissionais e meios de protecção durante o fabrico, manipulação, utilização e eliminação.

([6]) JO L 76 de 22.3.1991, p. 35. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2001/58/CE (JO L 212 de 7.8.2001, p. 24).

2.5.2.2. Microrganismos

É apresentada uma classificação em conformidade com a Directiva 2000/54/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de Setembro de 2000, relativa à protecção dos trabalhadores contra riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho (Sétima directiva especial nos termos do n.º 1 do artigo 16.º da Directiva 89/391/CEE) ([7]). Para microrganismos não classificados no grupo 1 nesta directiva, é facultada aos clientes informação que lhes permita adoptar as medidas de protecção relevantes para os seus trabalhadores, tal como definido no n.º 2 do artigo 3.º da referida directiva.

2.5.2.3. Requisitos de rotulagem

Sem prejuízo das disposições de rotulagem e embalagem definidas no artigo 16.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, são indicados quaisquer requisitos específicos de rotulagem e, quando necessário, as condições específicas para utilização e manipulação (incluindo incompatibilidades e contra-indicações conhecidas) e instruções para a utilização adequada.

2.6. **Métodos de análise e amostras de referência**

Os métodos de análise são apresentados no formato normalizado recomendado pela ISO (ou seja, ISO 78-2).

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 1831/2003 e com o Regulamento (CE) n.º 378/2005, são avaliados pelo LCR os métodos de análise incluídos nesta secção. O LCR apresenta à Autoridade um relatório de avaliação que indica se estes métodos são apropriados para ser utilizados em controlos oficiais do aditivo destinado à alimentação animal, objecto do pedido. A avaliação do LCR concentra-se nos métodos definidos nas secções 2.6.1 e 2.6.2.

Se o Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, de 26 de Junho de 1990, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal ([8]), tiver estabelecido um LMR para a substância objecto do pedido, a secção 2.6.2 não será sujeita a avaliação pelo LCR. O requerente preenche a secção 2.6.2 facultando o mesmo método, informação e pormenores (incluindo actualizações relevantes) para apresentação à Agência Europeia dos Medicamentos (AEAM) em conformidade com o anexo V do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 e em conformidade com a «Nota aos requerentes e orientações», volume 8 da série «Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia».

Podem igualmente ser incluídos na avaliação os métodos analíticos descritos em 2.6.3, se o LCR, a Autoridade ou a Comissão assim considerar necessário.

Em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 378/2005, o requerente fornece amostras de referência directamente ao LCR antes da avaliação do dossier técnico e amostras de substituição antes da data de validade.

Os requerentes referem-se à orientação pormenorizada apresentada pelo LCR em conformidade com o artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 378/2005.

2.6.1. *Métodos de análise para a substância activa*

É fornecida a caracterização pormenorizada do(s) método(s) analítico(s) qualitativo(s) e, sempre que aplicável, quantitativo(s) para determinar o cumprimento dos níveis máximo ou mínimo propostos da(s) substância(s) activa(s)/agente(s) no aditivo, pré-misturas, alimentos para animais e, sempre que adequado, na água.

2.6.1.1. Estes métodos cumprem os mesmos requisitos que os relativos aos métodos de análise utilizados para fins de controlo oficial em conformidade com o artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 882/2004. Cumprem, nomeadamente, pelo menos um dos seguintes requisitos:

— cumprimento das regras comunitárias relevantes (por exemplo, métodos comunitários de análise) sempre que existirem,

— cumprimento de regras ou protocolos reconhecidos internacionalmente, por exemplo, os que o Comité Europeu de Normalização (CEN) aceitou, ou os acordados na legislação nacional (por exemplo, métodos-padrão do CEN),

([7]) JO L 262 de 17.10.2000, p. 21.

([8]) JO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 203/2008 da Comissão (JO L 60 de 5.3.2008, p. 18).

— são aptos para o objectivo pretendido, desenvolvidos em conformidade com protocolos científicos e validados numa prova do anel em conformidade com um protocolo internacionalmente reconhecido em matéria de experiências colaborativas (por exemplo, ISO 5725 ou IUPAC), ou

— são validados internamente de acordo com orientações internacionais harmonizadas para a validação interna de métodos de análise ([9]) no que diz respeito aos parâmetros de caracterização mencionados em 2.6.1.2.

2.6.1.2. A caracterização pormenorizada do(s) método(s) inclui as características adequadas estabelecidas no anexo III do Regulamento (CE) n.º 882/2004.

2.6.1.3. As características de desempenho dos métodos validados internamente são verificadas mediante o ensaio do método num segundo laboratório acreditado e independente. Os resultados de tais ensaios são apresentados conjuntamente com qualquer outra informação que apoia a transferibilidade do método a um laboratório de controlo oficial. Por motivos de independência e participação na avaliação da documentação fornecida pelo requerente, sempre que o segundo laboratório seja um laboratório participante no consórcio de laboratórios nacionais de referência (LNR) assistindo o LCR, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 378/2005, o laboratório envia uma declaração de interesses ao LCR, assim que o pedido seja recebido pelo LCR, descrevendo o trabalho do laboratório no pedido e não participa na sua avaliação.

2.6.1.4. O LCR pode seleccionar características adequadas, tal como mencionado ao abrigo do anexo III do Regulamento (CE) nº 882/2004 no seu relatório de avaliação à Autoridade.

2.6.1.5. Os critérios de desempenho para métodos de grupos específicos de substâncias (por exemplo, enzimas) podem ser estabelecidos nas orientações pormenorizadas apresentadas pelo LCR em conformidade com o artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 378/2005.

2.6.2. *Métodos de análise para a determinação dos resíduos do aditivo ou dos seus metabolitos em géneros alimentícios*

É apresentada a caracterização pormenorizada do(s) método(s) analítico(s) qualitativo(s) e quantitativo(s) para a determinação dos resíduos marcadores e/ou metabolitos do aditivo em tecidos-alvo e em produtos de origem animal.

2.6.2.1. Estes métodos cumprem os mesmos requisitos que os relativos aos métodos de análise utilizados para fins de controlo oficial em conformidade com o artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 882/2004. Nomeadamente, os métodos cumprem, pelo menos, um dos requisitos mencionados em 2.6.1.1.

2.6.2.2. A caracterização pormenorizada do(s) método(s) inclui as características adequadas tal como estabelecidas no anexo III do Regulamento (CE) n.º 882/2004 e tem em conta os requisitos estabelecidos na Decisão 2002/657/CE da Comissão ([10]). São considerados, quando necessário, os mesmos critérios de desempenho definidos em decisões da Comissão que estabelecem métodos analíticos a utilizar para detectar certas substâncias e seus resíduos em produtos de origem animal, de acordo com a Directiva 96/23/CE do Conselho.

O limite de quantificação (LOQ) para cada método não deve exceder metade do LMR correspondente e deve ser validado na gama situada entre, pelo menos, metade e duas vezes o valor do LMR.

2.6.2.3. As características de desempenho dos métodos validados internamente são verificadas mediante o ensaio do método num segundo laboratório acreditado e independente. São apresentados os resultados de tais ensaios. Por motivos de independência e participação na avaliação da documentação fornecida pelo requerente, sempre que o segundo laboratório seja um laboratório participante no consórcio de laboratórios nacionais de referência (LNR) assistindo o LCR, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 378/2005, o laboratório envia uma declaração de interesses ao LCR, assim que o pedido seja recebido pelo LCR, descrevendo o trabalho do laboratório no pedido e não participa na sua avaliação.

2.6.2.4. O LCR pode seleccionar as características adequadas das mencionadas no ponto 2.6.2.2 no seu relatório de avaliação à Autoridade.

([9]) M. Thompson et al.: Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis (IUPAC Technical Report) Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 5, pp. 835-855, 2002.

([10]) JO L 221 de 17.8.2002, p. 8. Decisão com a última redacção que lhe foi dada pela Decisão 2004/25/CE (JO L 6 de 10.1.2004, p. 38).

2.6.2.5. Os critérios de desempenho para métodos de grupos específicos de substâncias (por exemplo, enzimas) podem ser estabelecidos nas orientações pormenorizadas apresentadas pelo LCR em conformidade com o artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 378/2005.

2.6.3. *Métodos de análise relativo à identidade e caracterização do aditivo*

O requerente apresenta uma descrição dos métodos utilizados para a determinação das características constantes sob os números 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3, e 2.4.4.

Em conformidade com anexo II do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, com a redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 378/2005, os métodos apresentados ao abrigo desta secção podem igualmente ser avaliados, se tal for considerado relevante pela Autoridade ou pela Comissão para a avaliação do pedido.

Recomenda-se que os métodos descritos ao abrigo desta secção sejam internacionalmente reconhecidos. Para os métodos que não sejam internacionalmente reconhecidos, os mesmos têm de ser plenamente descritos. Nesses casos, os estudos são executados por laboratórios acreditados e independentes e documentados de acordo com as normas de qualidade adequadas (por exemplo, BPL em conformidade com a Directiva 2004/10/ /CE ou normas ISO).

Os métodos de identificação e caracterização do aditivo cumprem os mesmos requisitos que os relativos aos métodos de análise utilizados para fins de controlo oficial em conformidade com no artigo 11.º do Regulamento (CE) n.º 882/2004, em especial sempre que estejam definidos requisitos legais (por exemplo impurezas, substâncias indesejáveis).

3. SECÇÃO III: ESTUDOS RELATIVOS À SEGURANÇA DO ADITIVO

Os estudos incluídos nesta secção e nos anexos específicos destinam-se a permitir a avaliação:

— da segurança de utilização do aditivo nas espécies-alvo,

— de qualquer risco associado à selecção e/ou transferência de resistência a antimicrobianos e ao aumento da persistência e disseminação de agentes enteropatogénicos,

— dos riscos para o consumidor de géneros alimentícios derivados de animais alimentados com alimentos contendo ou tratados com o aditivo ou que poderiam resultar do consumo de géneros alimentícios contendo resíduos do aditivo ou dos seus metabolitos,

— dos riscos da inalação e do contacto com outro tecido das mucosas, com os olhos ou com a pele, para as pessoas susceptíveis de manipular o aditivo, tal qual ou incorporado nas pré-misturas ou nos alimentos para animais, e

— dos riscos de efeitos nocivos para o ambiente decorrentes do próprio aditivo ou de produtos dele derivados, tanto directamente como excretados pelos animais.

3.1. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo

Os estudos incluídos nesta secção destinam-se a avaliar:

— a segurança de utilização do aditivo nas próprias espécies-alvo, e

— qualquer risco associado à selecção e/ou transferência de resistência a antimicrobianos e ao aumento da persistência e disseminação de agentes enteropatogénicos.

3.1.1. *Estudos de tolerância para as espécies-alvo*

O objectivo do ensaio de tolerância é apresentar uma avaliação limitada da toxicidade a curto prazo do aditivo para os animais-alvo. É igualmente utilizado para determinar uma margem de segurança, se o aditivo for consumido em doses mais elevadas do que as recomendadas. Tais ensaios de tolerância devem ser realizados para apresentar provas da segurança para cada uma das espécies/categorias animais-alvo para as quais é efectuada um pedido. Em alguns casos é aceitável incluir alguns elementos do ensaio de tolerância numa das experiências de eficácia desde que os requisitos para estes ensaios referidos *infra* sejam cumpridos. Todos os estudos relatados nesta secção devem ser baseados no aditivo descrito na secção II.

3.1.1.1. A concepção de um ensaio de tolerância inclui um mínimo de três grupos:

— um grupo sem suplemento,

— um grupo com a dose recomendada mais elevada, e

— um grupo experimental com o nível múltiplo da dose recomendada mais elevada.

No grupo experimental, o aditivo é dado, de modo geral, a um valor correspondente a dez vezes a dose recomendada mais elevada. Os animais testados são submetidos a uma rotina de monitorização para detecção de provas visuais dos efeitos clínicos, características do desempenho, qualidade do produto, hematologia e análises químicas de rotina do sangue e de outros parâmetros susceptíveis de estarem relacionados com as propriedades biológicas do aditivo. São considerados parâmetros críticos conhecidos dos estudos toxicológicos em animais para ensaio em laboratório. Qualquer efeito nocivo detectado durante os ensaios de eficácia é também comunicado nesta secção. A mortalidade inexplicada no ensaio de tolerância é investigada por necropsia e, se necessário, histologia.

Se se puder demonstrar a tolerância a um valor igual a 100 vezes a dose máxima recomendada, não é exigida a realização de hematologia ou análises químicas de rotina do sangue. Se o produto for tolerado apenas a um nível inferior a dez vezes a dose recomendada mais elevada, o estudo é projectado de modo a que possa ser calculada uma margem de segurança para o aditivo e são apresentados parâmetros adicionais (por necropsia e histologia, se relevante, e outros critérios adequados).

Para alguns aditivos, em função da sua toxicologia e metabolismo ou utilização, pode não ser necessário realizar ensaios de tolerância.

A concepção experimental utilizada tem de incluir elementos estatísticos de eficácia adequada.

3.1.1.2. Duração dos ensaios de tolerância

Quadro 1

Duração dos ensaios de tolerância: Suínos

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Leitões não desmamados	14 dias	Preferivelmente, a partir de 14 dias anteriores ao desmame
Leitões desmamados	42 dias	Durante 42 dias após o desmame
Suínos de engorda	42 dias	Massa corporal no início do estudo ≤ 35 kg
Porcas reprodutoras	1 ciclo	Desde a inseminação até ao fim do período de desmame

Se se solicitar a aplicação em leitões não desmamados e desmamados, seria considerado suficiente um estudo combinado (14 dias para leitões não desmamados e 28 dias para leitões desmamados). Se a tolerância para leitões desmamados for demonstrada, não é exigido um estudo separado para suínos de engorda.

Quadro 2

Duração dos ensaios de tolerância: Aves de capoeira

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Frangos de engorda/frangos para postura	35 dias	A partir da incubação
Galinhas poedeiras	56 dias	Preferivelmente, durante o primeiro terço do período de postura
Perus de engorda	42 dias	A partir da incubação

Podem ser utilizados dados de tolerância de frangos ou perus de engorda para demonstrar a tolerância relativamente a frangos/galinhas ou perus/peruas para postura/criação, respectivamente.

Quadro 3

Duração dos ensaios de tolerância: Bovinos

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Vitelos de engorda	28 dias	Massa corporal inicial ≤ 70 kg
Vitelos de criação; bovinos de engorda ou reprodução	42 dias	
Vacas leiteiras	56 dias	

Se se solicitar a aplicação em vitelos de criação e bovinos de engorda, seria considerado suficiente um estudo combinado (28 dias para cada período).

Quadro 4

Duração dos ensaios de tolerância: Ovinos

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Borregos de criação e engorda	28 dias	

Quadro 5

Duração dos ensaios de tolerância: Salmonídeos e outros peixes

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Salmão e truta	90 dias	

Em alternativa a uma duração de 90 dias, poderia ser executado um estudo no qual os peixes aumentem pelo menos por um factor de dois a sua massa corporal inicial relativamente ao início da experiência.

Se o aditivo se destinar a ser utilizado apenas em reprodutores, os ensaios de tolerância são realizados o mais próximo possível do período de postura. Os ensaios de tolerância duram durante 90 dias e é prestada atenção à qualidade dos ovos e à sua sobrevivência.

Quadro 6

Duração dos ensaios de tolerância: Animais de companhia e outros animais não produtores de géneros alimentícios

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Cães e gatos	28 dias	

Quadro 7

Duração dos ensaios de tolerância: Coelhos

Animais-alvo	Duração dos estudos	Característica dos animais-alvo
Coelhos de engorda	28 dias	
Coelhas reprodutoras	1 ciclo	Desde a inseminação até ao fim do período de desmame

Se se solicitar a aplicação em coelhos não desmamados e desmamados, seria considerado suficiente um período de 49 dias (com início uma semana após o nascimento) e deve incluir as coelhas até ao desmame.

Se um aditivo for aplicado durante um período específico e mais curto que o estabelecido pela definição da categoria animal, é administrado de acordo com as condições propostas de utilização. Contudo, o período de observação não é mais curto que 28 dias e envolve o parâmetro relevante (por exemplo, para porcas de reprodução o número de leitões nascidos vivos ao considerar o período de gestação, ou o número e peso de leitões desmamados ao considerar o período de amamentação).

3.1.1.3. Condições experimentais

Os estudos são relatados individualmente, dando pormenores de todos os grupos experimentais. O protocolo dos ensaios é cuidadosamente elaborado em relação aos dados descritivos gerais. Em especial, é registado o seguinte:

1. Efectivo ou bando: localização e tamanho; condições de alimentação e criação, método de alimentação; para espécies aquáticas, dimensão e número de tanques ou recintos na exploração, condições de luz e qualidade da água, incluindo temperatura e salinidade;

2. Animais: espécie (para as espécies aquáticas destinadas ao consumo humano, deve referir-se o seu nome comum seguido, entre parêntesis, do seu binómio latino), raça, idade (tamanho para as espécies aquáticas), sexo, modo de identificação, fase fisiológica e estado geral de saúde;

3. Datas e duração exacta dos ensaios: Datas e natureza dos exames efectuados;

4. Regimes alimentares: descrição do fabrico e da composição quantitativa do ou dos regimes alimentares em termos de ingredientes utilizados, nutrientes relevantes (valores analisados) e energia. Registos relativos à ingestão de alimentos;

5. Estabelece-se a concentração da(s) substância(s) activa(s) ou agente(s) (e, quando for caso disso, de outra substâncias utilizadas como termo de comparação) nos alimentos para animais através de uma análise de controlo, utilizando um método reconhecido adequado: Número(s) de referência dos lotes;

6. Número de grupos de ensaio e de grupos-testemunha, número de animais de cada grupo: O número de animais envolvidos nos ensaios deve permitir a realização de análises estatísticas. Devem referir-se os métodos utilizados para as avaliações estatísticas. O relatório inclui todos os animais e/ou unidades experimentais envolvidos nos ensaios. Os casos que não puderem ser avaliados devido à falta ou perda de dados são comunicados e é classificada a sua distribuição nos grupos de animais;

7. Deve comunicar-se o momento e a prevalência de quaisquer consequências indesejáveis do tratamento em indivíduos ou grupos (fornecer pormenores acerca do programa de observações utilizado no estudo); e

8. Os tratamentos terapêuticos/preventivos, se necessário, não interagem com o modo proposto de acção do aditivo e são registados individualmente.

3.1.2. *Estudos microbianos*

São apresentados estudos para determinar a capacidade do aditivo de induzir resistência cruzada a antibióticos utilizados em medicamentos para uso humano ou veterinário, de seleccionar estirpes bacterianas resistentes em condições reais nas espécies-alvo, de causar efeitos em organismos patogénicos oportunistas presentes no tracto digestivo, de causar a disseminação ou excreção de microrganismos zoonóticos.

Se a(s) substância(s) activa(s) possuir(em) actividade antimicrobiana ao nível de concentração no alimento para animais, é determinada a concentração inibitória mínima (MIC, *Minimum Inhibitory Concentration*) em espécies bacterianas adequadas, em conformidade com os procedimentos normalizados. Sempre que seja demonstrada actividade antimicrobiana relevante, é estabelecida a capacidade do aditivo de seleccionar estirpes bacterianas resistentes *in vitro* e nas espécies-alvo e de induzir resistência cruzada aos antibióticos relevantes ([11]).

São apresentados para todos os aditivos microbianos ensaios a nível de utilização recomendada bem como para aqueles outros aditivos para os quais se possa antecipar um efeito na microflora do intestino. Estes estudos demonstram que a utilização do aditivo não cria condições conducentes a um crescimento excessivo e disseminação de microrganismos potencialmente patogénicos.

A escolha dos microrganismos a monitorizar depende das espécies-alvo, mas inclui espécies zoonóticas relevantes, independentemente de se produzirem efectivamente ou não sintomas em animais-alvo.

3.2. **Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores**

O objectivo é avaliar a segurança do aditivo para o consumidor e estabelecer resíduos potenciais do aditivo ou dos seus metabolitos em alimentos derivados de animais alimentados com alimentos ou água contendo ou tratados com o aditivo.

([11]) Uma lista não exaustiva está disponível em: www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

3.2.1. *Estudos metabólicos e de resíduos*

O estabelecimento do destino metabólico do aditivo nas espécies-alvo é uma etapa determinante na identificação e quantificação dos resíduos nos tecidos ou produtos comestíveis derivados de animais alimentados com alimentos ou água contendo o aditivo. Têm de ser apresentados estudos no que se refere à absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância (e dos seus metabolitos).

Têm de ser realizados estudos utilizando métodos de ensaio internacionalmente validados e estes são executados em conformidade com a legislação europeia em vigor ou as directrizes da OCDE relativas aos pormenores metodológicos e de acordo com os princípios de BPL. O estudo respeita as regras relativas ao bem-estar dos animais estabelecidas na legislação comunitária e não são repetidos se tal não for necessário.

Os estudos metabólicos e de resíduos no(s) animal(ais)-alvo são executados com a substância activa incorporada na alimentação (não dada por gavagem a menos que tal seja adequadamente justificado).

É feita a identificação estrutural de metabolitos que representem mais de 10 % dos resíduos totais nos tecidos e produtos comestíveis e mais de 20 % dos resíduos totais nas excreções. Se os passos metabólicos da substância activa suscitarem quaisquer apreensões a nível toxicológico, são identificados os metabolitos abaixo dos limites *supra*.

Os estudos cinéticos dos resíduos constituirão a base para o cálculo da exposição dos consumidores e do estabelecimento de um intervalo de segurança e de LMR, se necessário. É apresentada uma proposta para resíduo marcador.

Para alguns aditivos, em função da sua natureza ou utilização, pode nem sempre ser necessário realizar estudos metabólicos e de resíduos.

3.2.1.1. Estudos metabólicos

O objectivo dos estudos metabólicos é avaliar a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do aditivo nas espécies-alvo.

Os estudos exigidos são:

1. O balanço metabólico no seguimento da administração de uma dose única da substância activa na dosagem proposta para utilização (montante total correspondente à ingestão diária) e possivelmente uma dose múltipla (se justificada) para avaliar a taxa e o grau aproximados de absorção, distribuição (plasma/sangue) e excreção (urina, bílis, fezes, leite ou ovos, ar expirado, excreção através das guelras) em machos e fêmeas, quando necessário; e

2. O perfil metabólico, a identificação do(s) metabolito(s) em excreções e tecidos e a distribuição nos tecidos e produtos são estabelecidos no seguimento da administração repetida da dose do composto marcado a animais até ao estado estacionário (equilíbrio metabólico) identificado através dos níveis no plasma. A dose aplicada corresponde à dose mais elevada proposta para utilização e é incorporada na alimentação.

3.2.1.2. Estudos de resíduos

Tem-se em consideração a quantidade e natureza dos resíduos não extraíveis em tecidos ou produtos comestíveis.

São exigidos estudos de resíduos para todas as substâncias para as quais são necessários estudos metabólicos.

Se a substância for um constituinte natural de fluidos do corpo ou tecidos ou se encontrar naturalmente presente em montantes significativos em géneros alimentícios ou alimentos para animais, a exigência de realização de estudos de resíduos limita-se à comparação dos níveis no tecido/produto num grupo não tratado e no grupo a quem foi dada em suplemento a dose mais elevada objecto do pedido.

Para as espécies principais, os estudos avaliam simultaneamente os resíduos totais de importância toxicológica e identificam o resíduo marcador da substância activa no tecido comestível (fígado, rim, músculo, pele, pele + gordura) e em produtos (leite, ovos e mel). O resíduo marcador é o resíduo seleccionado para ensaio cuja concentração tem uma relação conhecida com o resíduo total nos tecidos que causa apreensão a nível toxicológico. Os estudos mostram igualmente a permanência dos resíduos nos tecidos ou produtos de forma a estabelecer um intervalo de segurança adequado.

Para a determinação de um intervalo de segurança, são os seguintes os números mínimos sugeridos de animais e/ou produtos amostrados em cada ponto temporal:

— Tecidos comestíveis:

  — bovinos, ovinos, suínos e espécies menores: 4,

  — aves de capoeira: 6,

  — salmonídeos e outros peixes: 10.

— Produtos:

  — leite: 8 amostras por ponto temporal,

  — ovos: 10 ovos por ponto temporal,

  — mel: 8 amostras por ponto temporal.

É tida em conta uma distribuição por sexo adequada.

Os resíduos são medidos em intervalo de segurança zero (estado estacionário) e, pelo menos, em três outros pontos temporais de amostragem.

É apresentada uma proposta para resíduo marcador.

Os estudos sobre a absorção, distribuição e excreção, incluindo a identificação dos metabolitos principais têm de ser executados nas espécies animais para ensaio em laboratório nas quais é obtido o NOAEL mais baixo ou, por defeito, no rato (ambos os sexos). Podem ser necessários estudos adicionais relativos a metabolitos específicos se estes metabolitos forem produzidos por espécies-alvo e não se formem de forma significativa nas espécies para ensaio em laboratório.

3.2.1.3. Estudos metabólicos e de eliminação

É executado um estudo relativo ao metabolismo, incluindo o balanço, o perfil metabólico e a identificação dos metabolitos principais na urina e nas fezes. Se outra espécie para ensaio em laboratório mostrar uma diferença acentuada em relação à sensibilidade do rato, será exigida informação adicional.

3.2.1.4. Biodisponibilidade dos resíduos

A avaliação dos riscos para os consumidores relacionados com resíduos associados a produtos de origem animal pode ter em consideração um factor de segurança adicional na determinação da sua biodisponibilidade utilizando animais para ensaio em laboratório adequados bem como métodos reconhecidos.

3.2.2. *Estudos toxicológicos*

A segurança do aditivo é avaliada com base nos estudos toxicológicos executados *in vitro* e *in vivo* em animais para ensaio em laboratório. De modo geral, incluem medições de:

1. Toxicidade aguda;

2. Genotoxicidade (mutagenicidade, clastogenicidade);

3. Toxicidade oral subcrónica;

4. Toxicidade oral crónica/carcinogénese;

5. Toxicidade na reprodução, nomeadamente teratogenicidade; e

6. Outros estudos.

Caso subsistam motivos de preocupação, realizam-se estudos complementares que forneçam informações adicionais necessárias para a avaliação da segurança da substância activa e dos seus resíduos.

Com base nos resultados destes estudos tem de ser estabelecido um NOAEL toxicológico.

Podem ser necessários estudos adicionais relativos a metabolitos específicos se estes metabolitos forem produzidos por espécies-alvo e não se formem de forma significativa nas espécies para ensaio em laboratório. Se estiverem disponíveis estudos metabólicos em seres humanos, os dados são tomados em consideração ao decidir da natureza de eventuais estudos adicionais.

Têm de ser realizados estudos toxicológicos com a substância activa. Se a substância activa estiver presente num produto de fermentação, é testado o produto de fermentação. O produto de fermentação testado tem de ser idêntico ao que se destina a ser utilizado no produto comercial.

Têm de ser realizados estudos utilizando métodos de ensaio internacionalmente validados e estes são executados em conformidade com a legislação europeia em vigor ou as directrizes da OCDE relativas os pormenores metodológicos e de acordo com os princípios de BPL. Os estudos envolvendo animais para ensaio em laboratório respeitam as regras relativas ao bem-estar dos animais estabelecidas na legislação comunitária e não são repetidos se tal não for necessário.

3.2.2.1. Toxicidade aguda

São necessários estudos de toxicidade aguda para classificar e apresentar a caracterização limitada da toxicidade do composto.

Os estudos de toxicidade aguda são efectuados em, pelo menos, duas espécies de mamíferos. Uma espécie de animais para ensaio em laboratório pode ser substituída, se adequado, por uma espécie-alvo.

Não é necessário identificar o valor DL_{50} exacto; é normalmente considerada suficiente uma determinação aproximada da dose letal mínima. A dosagem máxima não excede 2 000 mg/kg de massa corporal.

De forma a reduzir o número e o sofrimento dos animais em questão, estão continuamente a ser elaborados novos protocolos de ensaios de toxicidade aguda da dose. Os estudos realizados por estes novos procedimentos serão aceites, quando validados adequadamente.

Devem ser seguidas as Directrizes 402 (Toxicidade Dérmica Aguda), 420 (Método da Dose Fixa), 423 (Método da Classe de Toxicidade Aguda) e 425 (Protocolo *Up and Down*) da OCDE.

3.2.2.2. Estudos de genotoxicidade incluindo a mutagenicidade

De forma a identificar as substâncias activas e, quando apropriado, os seus metabolitos e produtos de degradação com propriedades mutagénicas e genotóxicas, deve efectuar-se uma combinação seleccionada de diferentes ensaios de genotoxicidade. Se adequado, os ensaios são realizados sem e com activação metabólica mamífera e é tida em conta a compatibilidade do material de ensaio com o sistema de ensaio.

O grupo principal inclui os seguintes ensaios:

1. Indução de mutações genéticas em bactérias e/ou células mamíferas (preferivelmente, o ensaio TK do linfoma no rato);

2. Indução de aberrações cromossomáticas em células mamíferas; e

3. Ensaio *in vivo* em espécies mamíferas.

Pode ser necessária a realização de ensaios complementares dependendo dos resultados obtidos nos ensaios mencionados *supra* e tendo em conta o perfil toxicológico da substância bem como a sua utilização prevista.

Os protocolos devem estar em conformidade com as Directrizes 471 (ensaio de mutação reversa de *Salmonella typhimurium*), 472 (ensaio de mutação reversa de *Escherichia coli*), 473 (ensaio de aberração cromossomática de mamíferos — *in vitro*), 474 (ensaio dos micronúcleos em eritrócitos de mamíferos), 475 (ensaio de aberração cromossomática da medula óssea de mamíferos), 476 (ensaio de mutação genética em células de mamíferos — *in vitro*) ou 482 (síntese de ADN não programada em células de mamífero — *in vitro*) da OCDE, assim como com outras directrizes da OCDE pertinentes para ensaios *in vitro* e *in vivo*.

3.2.2.3. Estudos de toxicidade oral subcrónica por repetição de dose

Para investigar o potencial tóxico subcrónico da substância activa, deve apresentar-se, pelo menos, um estudo sobre uma espécie roedora com uma duração mínima de 90 dias. Se considerado necessário, tem ser executado um segundo estudo com uma espécie não roedora. O item de ensaio deve ser administrado oralmente com um mínimo de três níveis para além de um grupo de controlo para obter uma resposta à dose. Normalmente, deve esperar-se que a dose máxima utilizada revele provas de efeitos nocivos. A dose mínima não deve produzir quaisquer provas de toxicidade.

Os protocolos para estes estudos devem estar em conformidade com as Directrizes 408 (roedores) ou 409 (não roedores) da OCDE.

3.2.2.4. Estudos de toxicidade crónica oral (incluindo estudos relativos aos efeitos cancerígenos)

Para investigar o potencial crónico tóxico e cancerígeno, tem de ser realizado um estudo de toxicidade crónica oral em, pelo menos, uma espécie cuja duração é de no mínimo 12 meses. As espécies escolhidas são as mais adequadas com base em todos os dados científicos disponíveis, incluindo os resultados dos estudos de 90 dias. A espécie por defeito é o rato. Se for solicitado um segundo estudo, são utilizados um roedor ou uma espécie mamífera não roedora. O item de ensaio deve ser administrado oralmente com um mínimo de três níveis para além de um grupo de controlo para obter uma resposta à dose.

Se o estudo de toxicidade crónica for combinado com um exame de carcinogenicidade, então a duração é alargada a 18 meses para ratinhos e hamsters e a 24 meses para ratos.

Os estudos dos efeitos cancerígenos podem não ser necessários se a substância activa e os seus metabolitos:

1. Derem resultados constantemente negativos nos ensaios de genotoxicidade;

2. Não estiverem estruturalmente relacionados com agentes cancerígenos conhecidos; e

3. Não produzirem efeitos indicativos de (pré)neoplasia potencial em ensaios de toxicidade crónica.

Os protocolos deveriam estar em conformidade com as Directrizes 452 (estudo de toxicidade crónica) ou 453 (estudo combinado de toxicidade crónica/carcinogenicidade) da OCDE.

3.2.2.5. Estudos de toxicidade na reprodução (incluindo toxicidade de desenvolvimento pré-natal)

Para identificar os danos possíveis para a função reprodutora masculina ou feminina ou os efeitos nocivos para a progenitura resultantes da administração da substância activa, têm de se realizar os seguintes estudos da função reprodutora:

1. Estudo da toxicidade para a função reprodutora em duas gerações; e

2. Estudo da toxicidade de desenvolvimento pré-natal (estudo de teratogenicidade).

Para novas experiências, podem ser utilizados métodos alternativos validados que reduzam a utilização de animais.

3.2.2.5.1. Estudo da toxicidade para a função reprodutora em duas gerações

Os estudos da função reprodutora devem ser efectuados e estender-se por, pelo menos, duas gerações em linha directa (F1, F2) em pelo menos uma espécie, normalmente roedora, e podem combinar-se com um estudo de teratogenicidade. A substância a investigar é administrada oralmente aos machos e às fêmeas num momento adequado antes do acasalamento. A administração prossegue até ao desmame da geração F2.

Têm de se observar e registar cuidadosamente todos os parâmetros relevantes relativos à fertilidade, gestação, parto, comportamento materno, lactação, crescimento e desenvolvimento da geração F1 desde a fertilização até à maturidade bem como o desenvolvimento da geração F2 até ao desmame. Os protocolos para o estudo de toxicidade na reprodução devem estar em conformidade com a Directriz 416 da OCDE.

3.2.2.5.2. Estudo da toxicidade de desenvolvimento pré-natal (estudo de teratogenicidade)

O objectivo é detectar quaisquer efeitos nocivos na fêmea grávida e no desenvolvimento do embrião e do feto em consequência da exposição a partir da implantação e durante todo o período de gestação. Tais efeitos incluem o aumento da toxicidade nas fêmeas grávidas, da morte do feto/embrião, a alteração do crescimento fetal e malformações e anomalias estruturais no feto.

O rato é geralmente a espécie de escolha para o primeiro estudo. Se for observado um resultado negativo ou ambíguo para a teratogenicidade, é conduzido outro estudo de toxicidade de desenvolvimento numa segunda espécie, preferivelmente o coelho. Se o estudo no rato for positivo para a teratogenicidade, não é necessário um estudo numa segunda espécie, excepto se um exame de todos os estudos principais indicar que a DDA seria baseada na teratogenicidade do rato. Neste caso, seria exigido um estudo numa segunda espécie para determinar a espécie mais sensível a este parâmetro. Os protocolos devem estar em conformidade com a Directriz 414 da OCDE.

3.2.2.6. Outros estudos toxicológicos e farmacológicos específicos

Caso subsistam motivos de preocupação, realizam-se estudos complementares que forneçam informações adicionais úteis para a avaliação da segurança da substância activa e dos seus resíduos. Tais estudos podem incluir o exame dos efeitos farmacológicos, de efeitos em animais juvenis (pré-púberes), imunotoxicidade ou neurotoxicidade.

3.2.2.7. Determinação dos níveis de efeito negativo não observado (NOAEL)

O NOAEL tem por base, regra geral, os efeitos toxicológicos, mas os efeitos farmacológicos poderiam, ocasionalmente, ser mais adequados.

Selecciona-se o NOAEL mais baixo. Na identificação de um NOAEL expresso em mg/kg de massa corporal por dia, têm-se em conta todos os resultados das secções anteriores bem como todos os dados publicados relevantes (incluindo qualquer informação adequada relativa aos efeitos da substância activa na espécie humana) e, se adequado, informações relativas a estruturas químicas próximas.

3.2.3. *Avaliação de segurança para o consumidor*

A segurança para o consumidor é avaliada por uma comparação da DDA estabelecida (dose diária admissível) e da ingestão teórica calculada do aditivo ou dos seus metabolitos a partir dos géneros alimentícios. No caso de vitaminas e oligoelementos, pode ser utilizado o UL (Nível Máximo de Ingestão Tolerável) em vez da DDA.

3.2.3.1. Proposta de Dose Diária Admissível (DDA) para as substâncias activas

A Dose Diária Admissível (DDA) (expressa como mg de aditivo ou de material relacionado com o aditivo por pessoa por dia) obtém-se dividindo o NOAEL mais baixo (mg por kg de massa corporal) por um factor de segurança adequado e multiplicando por uma massa corporal humana média de 60 kg.

Sempre que adequado, propõe-se uma DDA. Uma DDA pode igualmente ser «não especificada» devido a uma baixa toxicidade em ensaios animais. Não é proposta uma DDA se a substância mostrar propriedades genotóxicas ou cancerígenas relevantes para o ser humano.

A definição de uma DDA exige normalmente a semelhança do destino metabólico da substância activa em animais-alvo e em animais para ensaio em laboratório (ver 3.2.1.4 Biodisponibilidade dos resíduos), o que assegura que os consumidores são expostos aos mesmos resíduos que os animais para ensaio em laboratório utilizados nos estudos toxicológicos. Se não for este o caso, estudos adicionais numa segunda espécie de animal para ensaio em laboratório ou com os metabolitos específicos às espécies-alvo podem ainda permitir a definição de uma DDA.

O factor de segurança utilizado para determinar a DDA para um aditivo particular tomará em consideração a natureza dos efeitos biológicos e a qualidade dos dados utilizados para identificar o NOAEL, a importância destes efeitos para o ser humano e a sua reversibilidade, bem como qualquer conhecimento do(s) efeito(s) directo(s) dos resíduos no ser humano.

É utilizado um factor de segurança de, pelo menos, 100 no cálculo da DDA (se for apresentado um conjunto toxicológico completo). Quando estiverem disponíveis dados relativos à substância activa em relação ao ser humano, pode ser aceitável um factor de segurança mais baixo. Poderiam ser aplicados factores de segurança mais elevados para justificar fontes de incerteza adicionais em relação a dados ou sempre que o NOAEL seja definido com base num parâmetro crítico particular, como a teratogenicidade.

3.2.3.2. Nível Máximo de Ingestão Tolerável (UL)

Para alguns aditivos pode ser mais adequado basear a avaliação de segurança no UL, que é o nível máximo de ingestão diária crónica total de um nutriente (de todas as fontes) considerado (por organismos científicos nacionais ou internacionais) como não sendo susceptível de constituir um risco de efeitos nocivos para a saúde dos consumidores ou de grupos específicos de consumidores.

O processo contém dados para demonstrar que a utilização do aditivo não levaria a uma situação na qual o UL poderia ser excedido considerando todas as fontes possíveis do nutriente.

Se os níveis de resíduos resultantes do aditivo alimentar ou do(s) seu(s) metabolito(s) em produtos de origem animal forem mais elevados que o considerado normal ou esperado para estes produtos, este facto é claramente indicado.

3.2.3.3. Exposição do consumidor

A ingestão total do aditivo e/ou dos seus metabolitos de todas as fontes pelo consumidor é inferior à DDA ou ao UL.

O cálculo da ingestão teórica de géneros alimentícios de origem animal é executado considerando a concentração (resíduos totais como a média aritmética e o maior valor individual) medida em tecidos e produtos aquando do fim da utilização do aditivo. Além disso, se necessário, nos diferentes intervalos de segurança, os valores diários provenientes do consumo de géneros alimentícios são determinados de acordo com um cenário pessimista.

Para aditivos destinados a multiespécies, a exposição proveniente dos tecidos é calculada independentemente para mamíferos, aves e peixes e é tomado o valor mais elevado. Sempre que adequado, a exposição proveniente do leite e dos ovos é acrescentada a este número. Por exemplo, sempre que se solicita a aplicação de um aditivo em mamíferos de lactação e aves poedeiras, os respectivos valores mais elevados nos tecidos comestíveis são acrescentados aos do consumo de leite e ovos. Sempre que se solicita a aplicação de um aditivo em peixes, aves poedeiras e mamíferos de lactação, os respectivos valores mais elevados nos tecidos comestíveis são acrescentados aos do consumo de leite e ovos. Outras combinações são previstas da mesma maneira.

Em certas situações (por exemplo, alguns dos aditivos nutritivos e sensoriais ou aditivos destinados a espécies menores), pode ser adequado refinar subsequentemente a avaliação da exposição humana utilizando valores relativos ao consumo mais realistas, mas mantendo mesmo assim a abordagem mais conservadora. Sempre que possível esta abordagem baseia-se em dados comunitários.

Quadro 1

Valores teóricos do consumo humano diário (g de tecidos ou produtos)

	Mamíferos	Aves	Peixes	Outros
Músculo	300	300	300 (*)	
Fígado	100	100	—	
Rim	50	10	—	
Tecido adiposo	50 (**)	90 (***)	—	
+ Leite	1 500	—	—	
+ Ovos	—	100	—	
+ Mel				20

(*) Músculo e pele em proporções normais.
(**) Para os suínos, 50 g de gordura e pele nas proporções normais.
(***) Tecido adiposo e pele nas proporções normais.

3.2.3.4. Proposta de Limites Máximos de Resíduos (LMR)

Um limite máximo de resíduos significa a concentração máxima de resíduos (expressos como µg de resíduo marcador por kg de tecido húmido ou produto comestível) que pode ser aceite pela Comunidade para ser legalmente permitido ou reconhecido como aceitável em géneros alimentícios. Tem por base o tipo e a quantidade de resíduos considerados sem nenhum risco toxicológico para a saúde humana, tal como expresso pela DDA. Um LMR não pode ser fixado na ausência de uma DDA.

Ao definir LMR para aditivos destinados à alimentação animal, é dada igualmente consideração a resíduos provenientes de outras fontes (por exemplo, géneros alimentícios de origem vegetal). Além disso, poderá reduzir-se o LMR para torná-lo coerente com as condições de utilização do aditivo destinado à alimentação animal e na medida em que se disponha de métodos práticos de análise.

Sempre que adequado, os LMR isolados (expressos como mg de resíduo marcador por kg de tecido natural ou produto comestível) são fixados para diferentes tecidos ou produtos das espécies animais-alvo. Os LMR isolados relativos a diferentes tecidos ou produtos reflectem a cinética de degradação e a variabilidade dos níveis de resíduos nesses tecidos/produtos nas espécies animais destinadas ao consumo. A variabilidade é normalmente reflectida mediante a utilização do limite de confiança de 95 % do valor médio. Se o limite de confiança não puder ser calculado devido a um baixo número de amostras, a variabilidade é expressa, em vez disso, mediante a tomada em consideração do valor individual mais elevado.

Os estudos referentes aos limites máximos de resíduos de coccidiostáticos e histomonostáticos devem ser realizados no seguimento das regras adequadas em vigor para medicamentos veterinários (volume 8 «Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia — Nota aos requerentes e orientações. Medicamentos veterinários. Definição de Limites Máximos de Resíduos (LMR) para os resíduos de medicamentos veterinários em géneros alimentícios de origem animal». Outubro de 2005).

Os estudos para estabelecer limites máximos de resíduos para categorias de aditivos que não coccidiostáticos e histomonostáticos são apresentados, se necessário, de acordo com o presente anexo.

Para determinar a exposição do consumidor aos resíduos totais (tal como calculados em 3.2.3.3), os LMR propostos para os diferentes tecidos ou produtos têm em conta a razão entre o resíduo marcador e o resíduo total (quadro 2).

Quadro 2

Definições usadas para a determinação de LMR

$_{i\text{-}j}$	Tecidos/produtos isolados (fígado, rim, músculo, pele + tecido adiposo, leite, ovos, mel) em momentos diferentes
$LMR_{i\text{-}j}$	Limite máximo de resíduos em tecidos/produtos (mg de substância marcadora kg^{-1})
$Qt_{i\text{-}j}$	Consumo humano diário de tecidos/produtos isolados (kg) fixados pelo quadro 1 ou seu refinamento
$TRC_{i\text{-}j}$	Concentração de resíduos total em tecidos/produtos isolados (mg kg^{-1})
$MRC_{i\text{-}j}$	Concentração de resíduo marcador em tecidos/produtos isolados (mg kg^{-1})
$RMTR_{i\text{-}j}$	Razão entre $MRC_{i\text{-}j}$ e $TRC_{i\text{-}j}$ para tecidos/produtos isolados
$DITR_{i\text{-}j}$	Ingestão alimentar para tecidos/produtos isolados calculada a partir dos resíduos totais (mg) $DITR_{i\text{-}j} = Qt_{i\text{-}j} \times TRC_{i\text{-}j}$
$DITR_{LMRi\text{-}j}$	Ingestão alimentar calculada a partir de LMR (mg) dos tecidos/produtos isolados $DITR_{MRLi\text{-}j} = Qt_{i\text{-}j} \times MRL_{i\text{-}j} \times RMTR_{i\text{-}j}^{-1}$

Os valores medidos para TRC e MRC inserem-se segundo o caso no modelo constante no quadro 3, calculando-se os outros valores. Sempre que não estiver disponível um conjunto de dados completo porque os valores são inferiores ao limite de detecção (LD), uma extrapolação de RMTR pode ser aceitável.

A definição de um LMR apenas pode ser executada se a soma dos DITR isolados for inferior à DDA. Se a DDA for ultrapassada, uma alternativa seria utilizar dados de um intervalo de segurança mais longo ou dosagens inferiores. Uma primeira proposta para um LMR pode ser obtida utilizando o valor MRC como guia e tomando em consideração o LOQ do método analítico. A soma do $DITR_{LMR}$ obtido a partir dos LMR propostos deve ser inferior à DDA e próximo da soma dos DITR isolados. Se a DDA for ultrapassada, é então proposto um LMR inferior e a comparação é repetida.

Em relação a determinados aditivos, os resíduos podem apresentar níveis inferiores ao LMR no leite, nos ovos ou na carne, mas não obstante, podem interferir com a qualidade dos géneros alimentícios, nomeadamente em procedimentos de transformação de géneros alimentícios. Para estes aditivos, pode ser adequado considerar um «nível máximo de resíduos compatível com a transformação (MPCR) (de produtos alimentares)», para além do estabelecimento do LMR.

Quadro 3

Modelo para definir uma proposta de LMR

	Fígado	Rim	Músculo	Pele + tecido adiposo	Leite	Ovos	Mel	Soma
TRC ([1]) (mg kg^{-1})								—
MRC ([2]) (mg kg^{-1})								—
RMTR ([2])								—
DITR ([3]) (mg)								
LMR proposto (mg kg^{-1})								—
$DITR_{LMR}$(mg)								

([1]) Considerando o intervalo de segurança proposto.
([2]) Estabelecido idealmente ao mesmo tempo que TRC.
([3]) Calculado a partir de valores TRC.

3.2.3.5. Proposta de um intervalo de segurança

Este intervalo de segurança inclui o período que é necessário para permitir que os níveis de resíduos se situem abaixo do LMR após a cessação da administração do aditivo.

3.3. **Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores**

Os trabalhadores podem ser expostos principalmente por inalação ou por exposição tópica durante o fabrico, a manipulação ou a utilização do aditivo. Por exemplo, os trabalhadores de explorações agrícolas são potencialmente expostos ao manipular ou misturar o aditivo. É fornecida informação adicional sobre a forma de manipular as substâncias.

Inclui-se uma avaliação dos riscos para os trabalhadores. Sempre que disponível, a experiência nas unidades de produção é frequentemente uma importante fonte de informação na avaliação dos riscos para os trabalhadores decorrentes da exposição ao aditivo tanto por via aérea como tópica. Merecem uma especial atenção os aditivos ou os alimentos para animais tratados com aditivos ou ainda as excreções animais que se encontram na forma pulverulenta ou que a possam originar, bem como os aditivos destinados à alimentação animal que possam ter um potencial alergénico.

3.3.1. *Avaliação do risco toxicológico em relação à segurança dos utilizadores/trabalhadores*

Os riscos para trabalhadores são avaliados numa série de estudos utilizando o aditivo na forma para a qual o pedido é apresentado. Realizam-se também estudos de toxicidade relativos à inalação aguda excepto se o produto não possa formar um pó ou vapor respirável. Efectuam-se estudos relativos à irritação cutânea e caso tenham resultados negativos, avalia-se a irritação das mucosas (por exemplo, os olhos). É também avaliado o potencial alergénico/potencial de sensibilização cutânea. Os dados de toxicidade gerados para se responder aos critérios de segurança dos consumidores (ver o ponto 3.2.2) são utilizados para avaliar a toxicidade sistémica potencial do aditivo. Todos estes elementos são avaliados, se necessário, por medição directa e estudos específicos.

3.3.1.1. Efeitos no sistema respiratório

Fornecem-se provas de que os níveis de poeiras ou de vapor no ar não constituem um perigo para a saúde dos utilizadores/trabalhadores. Estas provas incluem, se necessário:

— ensaios de inalação em animais para ensaio em laboratório,

— dados epidemiológicos publicados e/ou dados do próprio requerente sobre a sua instalação de trabalho e/ /ou irritação, e

— ensaios de sensibilização do sistema respiratório.

São executados estudos de toxicidade relativos à inalação aguda se mais de 1 % em peso do produto for constituído por partículas ou gotas com um diâmetro de menos de 50 μm.

Os protocolos para os estudos de toxicidade relativos à inalação aguda devem estar em conformidade com a Directriz 403 da OCDE. Se forem considerados necessários estudos de toxicidade subcrónica, os mesmos deveriam seguir a Directriz 412 da OCDE (toxicidade de inalação em doses repetidas: estudo de 28 ou de 14 dias) ou 413 (toxicidade subcrónica de inalação: estudo de 90 dias).

3.3.1.2. Efeitos nos olhos e na pele

Quando disponível, fornecem-se provas directas da ausência de irritação e/ou de sensibilização com base em situações humanas conhecidas. Estes dados são complementados com resultados de ensaios validados em animais relativos à irritação dos olhos e da pele, bem como ao potencial de sensibilização utilizando o aditivo adequado. É também avaliado o potencial alergénico/potencial de sensibilização cutânea. Os protocolos para estes estudos deveriam estar em conformidade com as Directrizes 404 da OCDE (irritação/corrosão cutânea), 405 (irritação/corrosão ocular), 406 (sensibilização da pele), 429 (sensibilização da pele — ensaio do nódulo linfático local).

Se forem conhecidas propriedades corrosivas, quer dos dados publicados quer dos ensaios *in vitro* específicos, não são executados outros ensaios *in vivo*.

A toxicidade cutânea tem de ser considerada se o aditivo for tóxico por inalação. Os estudos têm de estar em conformidade com a Directriz 402 da OCDE (toxicidade cutânea aguda).

3.3.1.3. Toxicidade sistémica

Os dados de toxicidade gerados para se responder aos critérios de segurança dos consumidores e outros requisitos (incluindo a toxicidade em doses repetidas, a mutagenicidade, o potencial cancerígeno, os ensaios de função reprodutora e o destino metabólico) são utilizados para avaliar a toxicidade sistémica.

3.3.1.4. Avaliação da exposição

Fornecem-se informações acerca das utilizações do aditivo susceptíveis de originar uma exposição através de todas as vias (inalatória, cutânea ou ingestão). Esta informação inclui uma avaliação quantitativa quando esta se encontrar disponível, tal como a concentração atmosférica típica, a contaminação cutânea ou a ingestão. Quando não se dispuser de informações quantitativas, fornecem-se informações suficientes para permitir uma avaliação adequada da exposição.

3.3.2. *Medidas para controlar a exposição*

Com recurso à informação da avaliação toxicológica e de exposição, é tirada uma conclusão sobre os riscos para a saúde dos utilizadores/trabalhadores (inalação, irritação, sensibilização e toxicidade sistémica). Podem propor-se medidas cautelares para reduzir ou eliminar a exposição. Contudo, a utilização de equipamentos de protecção pessoal apenas é encarada como uma medida de última instância para prevenir qualquer risco residual após a implementação de medidas de controlo. É preferível, por exemplo, considerar a reformulação do produto.

3.4. **Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente**

A consideração do impacto ambiental dos aditivos é importante uma vez que a administração de aditivos ocorre tipicamente durante períodos longos, envolve frequentemente grandes grupos de animais e a(s) substância(s) activa(s) podem ser excretadas em grande medida sob a forma de composto principal ou seus metabolitos.

É seguida uma abordagem por etapas para determinar o impacto ambiental dos aditivos. Todos os aditivos têm de ser avaliados através da Fase I para identificar quais os aditivos que não precisam de mais ensaios. Para os restantes aditivos, é necessária uma segunda fase de estudo (Fase II) para fornecer informações adicionais, as quais podem revelar a necessidade de estudos complementares. Estes estudos são efectuados em conformidade com a Directiva 67/548/CEE.

3.4.1. *Fase I da avaliação*

O objectivo da fase I da avaliação é determinar se é provável um efeito ambiental significativo do aditivo ou dos seus metabolitos e se é necessária uma fase II da avaliação (ver árvore de decisão).

A isenção da fase II da avaliação pode ser concedida com base num de dois critérios, a menos que haja motivos para preocupação com base científica:

a) A natureza química e o efeito biológico do aditivo e das suas condições de utilização indicam que o impacto será negligenciável, ou seja, sempre que o aditivo por:

   — uma substância fisiológica ou natural que não resultará num aumento substancial da sua concentração no ambiente, ou

   — destinado a animais não produtores de géneros alimentícios;

b) A concentração ambiental previsível (PEC), no caso mais desfavorável, é demasiado baixa para ser preocupante. A PEC é avaliada para cada compartimento que suscita preocupações (ver *infra*), supondo que 100 % da dose ingerida é excretada enquanto composto principal.

Se o requerente não puder demonstrar que o aditivo é abrangido por uma destas categorias de isenção, será exigida uma fase II da avaliação.

3.4.1.1. Aditivos para animais terrestres

Quando as excreções do gado forem aplicadas na terra, a utilização de aditivos destinados à alimentação animal pode dar origem à contaminação do solo, da água subterrânea e da água superficial (através de drenagem e escoamento).

Considerando todos os compostos excretados espalhados na terra, verificar-se-ia a PEC no caso mais desfavorável para o solo (PEC_{soil}). Se a PEC_{soil} (por defeito: 5 cm de profundidade) for inferior a 10 μg/kg, não é exigida outra avaliação.

Se a PEC para a contaminação da água subterrânea (PEC_{gw}) for inferior a 0,1 μg/l, não é necessária a fase II da avaliação do impacto ambiental do aditivo na água subterrânea.

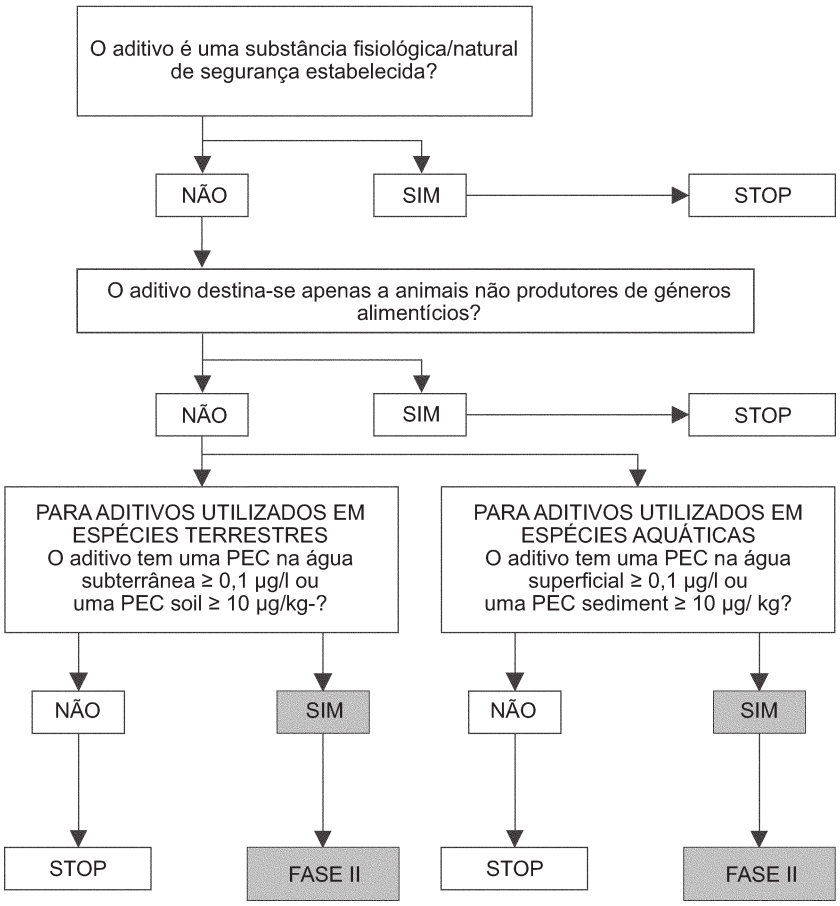
3.4.1.2. Aditivos para animais aquáticos

Os aditivos destinados à alimentação animal utilizados em aquicultura podem resultar em contaminação do sedimento e da água. Na avaliação dos riscos ambientais para peixes de viveiro em gaiolas, supõe-se que seja o sedimento o compartimento que suscita preocupação. Para peixes de viveiro em sistemas em terra, considera-se que o efluente que flui para a água superficial constitui o risco ambiental principal.

Considerando todos os compostos excretados depositados no sedimento, verificar-se-ia a PEC no caso mais desfavorável para o sedimento ($PEC_{sediment}$). Se a $PEC_{sediment}$ (por defeito: 20 cm de profundidade) é inferior a 10 μg/kg de peso húmido, não é exigida outra avaliação.

Se a PEC na água superficial (PEC_{sw}) for inferior a 0,1 μg/l, não é exigida outra avaliação.

Fase I — Árvore de decisão



3.4.2. *Fase II da avaliação*

O objectivo da fase II é avaliar o potencial de os aditivos afectarem espécies não alvo no ambiente, incluindo espécies aquáticas e terrestres ou de alcançarem a água subterrânea a níveis inaceitáveis. Não é prático avaliar os efeitos dos aditivos em todas as espécies no ambiente que podem ser expostas ao aditivo no seguimento da sua administração às espécies-alvo. Os níveis taxonómicos testados destinam-se a servir de substitutos ou indicadores para a gama de espécies presentes no ambiente.

A fase II da avaliação tem por base uma abordagem de quociente de risco, na qual é comparada a PEC calculada e a concentração previsível sem efeitos (PNEC) para cada compartimento. A PNEC é determinada a partir de parâmetros determinados experimentalmente divididos por um factor de avaliação adequado. O valor PNEC é calculado para cada compartimento.

A fase II da avaliação começa, se possível, com um refinamento da PEC e utiliza uma abordagem a dois níveis relativamente à avaliação dos riscos ambientais.

O primeiro nível, Fase II A, utiliza um número limitado de estudos de destino e efeito para produzir uma avaliação de risco conservadora baseada em exposição e efeitos no compartimento ambiental de preocupação. Se o rácio PEC/PNEC for inferior à unidade, não é exigida mais nenhuma avaliação, a menos que se espere bioacumulação.

Se o rácio PEC/PNEC previr um risco inaceitável (rácio > 1), o requerente progride para a fase IIB para refinar a avaliação dos riscos ambientais.

3.4.2.1. Fase II A

Para além dos compartimentos considerados na Fase I, a PEC para a água superficial tem de ser calculada considerando o escoamento e a drenagem.

Com base em dados não considerados na Fase I, pode calcular-se uma PEC mais refinada para cada compartimento ambiental em causa. Ao estimar a PEC refinada, tem-se em conta o seguinte:

a) A concentração da(s) substância(s) activa(s)/metabolitos que causam preocupação no estrume/fezes de peixe após a administração do aditivo a animais no nível de dose proposto. Este cálculo inclui a consideração das taxas de dosagem e da quantidade de excreções produzidas;

b) A degradação potencial da(s) substância(s) activa(s)/metabolitos que causam preocupação excretados devido à prática normal de processamento e armazenamento do estrume antes da sua aplicação na terra;

c) A adsorção/dessorção da(s) substância(s) activa(s)/metabolitos que causam preocupação em solo ou sedimento para aquicultura, determinada, de preferência, por estudos em solo/sedimento (OCDE 106);

d) Degradação em sistemas de solo e água/sedimento (OCDE 307 e 308, respectivamente); e

e) Outros factores tais como hidrólise, fotólise, evaporação, diluição através de lavra.

Para efeitos da Fase II da avaliação dos riscos, adopta-se o maior valor da PEC obtida através destes cálculos para cada um dos compartimentos ambientais em causa.

Se estiver prevista uma persistência elevada no solo/sedimento (tempo para a degradação de 90 % da concentração original do composto: DT_{90} > 1 ano), é considerado o potencial para acumulação.

São determinadas as concentrações de aditivos (ou metabolitos) que produzem efeitos nocivos graves para vários níveis tróficos nos compartimentos ambientais que causam preocupação. Estes ensaios são, em grande medida, ensaios agudos e deveriam seguir as directrizes da OCDE ou directrizes semelhantes bem estabelecidas. Os estudos para o ambiente terrestre incluem: toxicidade para minhocas; três plantas terrestres; e microrganismos do solo (por exemplo, efeitos na fixação do azoto). Os estudos para o ambiente da água doce incluem: toxicidade em peixes; *Daphnia magna*; algas; e um organismo que habite no sedimento. Em caso de gaiolas marinhas, são estudadas três espécies das diferentes famílias de organismos que habitam no sedimento.

Efectua-se o cálculo do valor PNEC para cada compartimento ambiental em estudo. A PNEC é normalmente derivada do valor da toxicidade mais baixa observada nos ensaios *supra* e da divisão por um factor de segurança de, pelo menos, 100 em função do parâmetro e do número de espécies de ensaio utilizadas.

O potencial de bioacumulação pode ser estimado a partir do valor do coeficiente de partição n-octanol/água, Log K_{ow}. Valores ≥ 3 indicam que a substância pode ser bioacumulável. A fim de avaliar o risco para o envenenamento secundário, considera-se realizar um estudo do factor de bioconcentração (BCF) na fase II B.

3.4.2.2. Fase II B (estudos toxicológicos mais pormenorizados)

No que respeita aos aditivos para os quais, na sequência da Fase II A da avaliação, não possa ser excluído um risco ambiental, é necessária mais informação relativa aos efeitos sobre as espécies biológicas no(s) compartimentos(s) ambiental(ais) em que os estudos da Fase II A indicaram possíveis problemas. Nesta situação, são necessários mais ensaios para determinar os efeitos crónicos e mais específicos nas espécies microbianas, vegetais e animais adequadas. Esta informação adicional permitirá a aplicação de um factor de segurança inferior.

Os ensaios adicionais de ecotoxicidade adequados encontram-se descritos em diversas publicações, por exemplo, nas directrizes da OCDE. É necessário escolher adequadamente estes ensaios para garantir que são apropriados à situação em que o aditivo e/ou os seus metabolitos podem ser libertados e dispersos no ambiente. O refinamento da avaliação do efeito para o solo ($PNEC_{soil}$) poderia basear-se em estudos sobre os efeitos crónicos nas minhocas, em estudos adicionais sobre a microflora do solo e em algumas espécies vegetais relevantes, em estudos dos invertebrados das pastagem (incluindo insectos) e em aves selvagens.

O refinamento da avaliação do efeito para a água/sedimento poderia basear-se em ensaios de toxicidade crónica nos organismos aquáticos/bentónicos mais sensíveis identificados na Fase II A da avaliação.

Se necessário, deveriam ser executados estudos de bioacumulação, de acordo com a Directriz 305 da OCDE.

4. SECÇÃO IV: ESTUDOS RELATIVOS À EFICÁCIA DO ADITIVO

Os estudos demonstram a eficácia para cada utilização proposta e satisfazem pelo menos uma das características definidas no n.º 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, de acordo com as categorias e os grupos funcionais de aditivos destinados à alimentação animal da maneira prevista pelo artigo 6.º e o anexo I do referido regulamento. Além disso, os estudos têm de permitir a avaliação da eficácia do aditivo de acordo com as práticas comuns de pecuária na União Europeia.

A concepção experimental utilizada tem de ser justificada de acordo com a utilização do aditivo, da espécie e da categoria animal. Ao utilizar animais, as experiências são conduzidas de modo a que a sua saúde e as condições de criação dos animais não afectem negativamente a interpretação dos resultados. Para cada experiência, descrevem-se os efeitos positivos e negativos, tanto tecnológicos como biológicos. É igualmente demonstrada a ausência de efeitos que prejudiquem as características distintivas dos produtos de origem animal. As experiências são, idealmente, conformes com os critérios estabelecidos por um regime de garantia de qualidade reconhecido e sujeito a auditoria externa. Na ausência de tal regime, são apresentados os elementos de prova para demonstrar que o trabalho foi feito por pessoal qualificado, utilizando as instalações e o equipamento adequados e é efectuado sob a responsabilidade de um director de estudo nomeado.

O protocolo experimental é cuidadosamente elaborado pelo director de estudo no que se refere a dados descritivos gerais, por exemplo, métodos, aparelhos e materiais utilizados, detalhes das espécies, da raça ou das estirpe de animais, seu número e condições sob quais foram alojadas e alimentadas. Para todos os estudos que envolvam animais, as condições experimentais são descritas de acordo com 3.1.1.3. Os relatórios finais, dados brutos, planos de estudo, bem como as substâncias de ensaio bem caracterizadas e identificadas são arquivados para consulta futura.

Os estudos são concebidos para demonstrar a eficácia da mais baixa dose recomendada de aditivo, visando parâmetros sensíveis em comparação com um grupo de controlo negativo e, opcionalmente, positivo. Tais estudos incluem igualmente a dose máxima recomendada, sempre que seja proposta. Não se recomenda uma concepção única, dando-se flexibilidade que permita uma liberdade científica na concepção e na condução dos estudos.

É igualmente prestada atenção às interacções biológicas ou químicas conhecidas ou potenciais entre o aditivo, outros aditivos e/ou medicamentos veterinários e/ou constituintes do regime alimentar, onde tal seja relevante para a eficácia do aditivo em causa (por exemplo, compatibilidade do aditivo microbiano com coccidiostáticos e histomonostáticos ou ácido orgânico).

4.1. **Estudos *in vitro***

Para todos os aditivos tecnológicos e alguns aditivos sensoriais que afectam as características da alimentação, a eficácia é demonstrada utilizando um estudo baseado em laboratório. O estudo é concebido para abranger uma gama representativa de materiais à qual o aditivo é aplicado. Os resultados são avaliados preferivelmente por ensaios sem parâmetros, e demonstram mudanças previstas com uma probabilidade de $P \leq 0,05$.

Podem ser utilizados estudos *in vitro*, particularmente os que simulam aspectos do tracto gastrointestinal, para outros tipos de aditivos a fim de apoiarem a sua eficácia. Estes estudos deveriam permitir a avaliação estatística.

4.2. **Estudos de eficácia a curto prazo com animais**

Os estudos de disponibilidade biológica podem ser utilizados para demonstrar até que ponto uma nova forma, fonte de um nutriente ou corante podem substituir um aditivo equivalente já aprovado ou estabelecido.

Os estudos de digestão/balanço podem ser utilizados em apoio dos estudos de desempenho em animais para apresentar elementos de prova sobre modos de acção. Em alguns casos, particularmente em relação a benefícios ambientais, a eficácia pode ser melhor demonstrada por estudos de balanço que podem ser preferidos a estudos de eficácia a longo prazo. Tais experiências utilizam números e espécies/categorias animais adequados às condições de utilização propostas.

Conforme o caso, podem ser propostos outros estudos de eficácia a curto prazo com animais e estes podem substituir os estudos de eficácia a longo prazo com animais, desde que plenamente justificado.

4.3. **Estudos de eficácia a longo prazo com animais**

Os estudos devem ser efectuados em, pelo menos, duas localizações diferentes.

A concepção experimental utilizada tem de incluir consideração de poder estatístico adequado e riscos de tipos 1 e 2. O protocolo tem de ser suficientemente sensível para detectar quaisquer efeitos do aditivo na dose mais baixa recomendada (risco de tipo 1 α, $P \leq 0,05$ em geral e $P \leq 0,1$ para ruminantes, espécies menores, animais de companhia e animais não destinados à produção de alimentos) e de apresentar poder estatístico suficiente para garantir que o protocolo experimental responde ao objectivo do estudo. O risco do tipo 2 β é inferior ou igual a 20 %, em geral, e 25 % para experiências com ruminantes, espécies menores, animais de companhia e animais não destinados à produção de alimentos, o que dá origem a um poder (1-β) superior ou igual a 80 % (75 % para ruminantes, espécies menores, animais de companhia e animais não destinados à produção de alimentos).

Reconhece-se que a natureza de alguns aditivos torna difícil definir as condições experimentais nas quais podem ser alcançados resultados óptimos. Consequentemente, a possibilidade de utilizar a metanálise é considerada quando o número de experiências disponíveis for superior a três. Por este motivo, são utilizadas concepções de protocolo semelhantes para todas as experiências para que os dados possam no fim ser testados em termos de homogeneidade e agrupados (se os ensaios assim o indicarem) para uma avaliação estatística a nível de $P \leq 0,05$.

4.4. **Duração de estudos de eficácia a longo prazo com animais-alvo**

Em geral, a duração de experiências de eficácia corresponde ao período de aplicação solicitado.

As experiências de eficácia são realizadas de acordo com as práticas agrícolas na União Europeia e com a duração mínima, tal como indicada no anexo IV.

Se um aditivo for aplicado durante um período específico e mais curto que o estabelecido pela definição de categoria animal, é administrado de acordo com as condições propostas de utilização. Contudo, o período de observação não é mais curto que 28 dias e envolve o parâmetro relevante (por exemplo, para porcas de reprodução o número de leitões nascidos vivos ao considerar o período de gestação, ou o número e peso de leitões desmamados ao considerar o período de lactação).

Para outras espécies ou categorias animais para as quais não foi estabelecido no anexo IV um período mínimo de duração dos estudos, é tomado em conta um período de administração, de acordo com as condições propostas de utilização.

4.5. **Requisitos de eficácia para categorias de aditivos e grupos funcionais**

Para todos os aditivos destinados a produzir um efeito em animais, são solicitados estudos *in vivo*.

Para as categorias de aditivos zootécnicos e coccidiostáticos e histomonostáticos, a eficácia é demonstrada por, pelo menos, três estudos de eficácia a longo prazo. Contudo, para alguns dos aditivos zootécnicos e as restantes categorias de aditivos que produzem efeito em animais, podem ser aceites estudos de eficácia a curto prazo se a eficácia puder ser demonstrada inequivocamente.

Para outras categorias de aditivos sem efeito directo em animais é apresentado, pelo menos, um estudo de eficácia *in vitro*.

4.6. **Estudos sobre a qualidade dos produtos de origem animal sempre que este não seja o efeito alegado**

A fim de demonstrar que o aditivo não produz um efeito negativo, ou outro efeito não solicitado (higiénico e tecnológico se adequado), nas características organolépticas e nutritivas de géneros alimentícios derivados de animais alimentados com o aditivo (quando este não for o efeito desejado), são colhidas as amostras adequadas durante uma das experiências de eficácia. São observados dois grupos: um grupo sem suplemento; e um grupo com a dosagem mais elevada proposta para o aditivo. Os dados permitem a avaliação estatística. A omissão destes estudos tem de ser adequadamente justificada.

5. **SECÇÃO V: PLANO DE MONITORIZAÇÃO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO**

Em conformidade com o n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, é apresentada uma proposta de monitorização pós-comercialização no mercado para certas categorias de aditivos, a fim de seguir e identificar quaisquer efeitos directos ou indirectos, imediatos, deferidos ou imprevistos resultantes da utilização do aditivo na saúde humana, animal ou no ambiente, em conformidade com as características dos produtos em causa.

A concepção do plano de monitorização é pormenorizada caso a caso e identifica quem (por exemplo, o requerente, os utilizadores) executará as várias tarefas que o plano de monitorização exige, quem é responsável por assegurar que o plano de monitorização é posto em vigor e executado adequadamente e assegura que haja um itinerário através do qual as autoridades competentes são avisadas de qualquer nova informação relativa à segurança de utilização do aditivo. A Comissão e a Autoridade serão informadas de quaisquer efeitos nocivos observados, sem prejuízo das disposições de supervisão estabelecidas no artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

Em casos onde a substância activa seja igualmente um antibiótico reconhecido e a sua utilização tenha revelado seleccionar estirpes bacterianas resistentes no seu nível de utilização como alimento para animais, são empreendidos estudos de terreno para monitorizar a resistência bacteriana ao aditivo como elemento da monitorização pós-comercialização.

Para os coccidiostáticos e histomonostáticos, a monitorização no terreno da resistência de *Eimeria* spp. e *Histomonas meleagridis*, respectivamente, é empreendida, preferivelmente, durante a última parte do período de autorização.

ANEXO III

REQUISITOS ESPECÍFICOS A SATISFAZER PELO PROCESSO PREVISTO NO ARTIGO 3.º NO QUE DIZ RESPEITO A CERTAS CATEGORIAS DE ADITIVOS OU CERTAS SITUAÇÕES PARTICULARES, TAL COMO PREVISTO NO N.º 5 DO ARTIGO 7.º DO REGULAMENTO (CE) N.º 1831/2003

O Regulamento (CE) n.º 1831/2003 prevê o auxílio adicional para a preparação de processos, se necessário, para cada das categorias de aditivos ou para outras situações particulares, em conformidade com o n.º 5 do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

Lista dos requisitos específicos para estabelecer processos para:

1. Aditivos tecnológicos
2. Aditivos sensoriais
3. Aditivos nutritivos
4. Aditivos zootécnicos
5. Coccidiostáticos e histomonostáticos
6. Extrapolação de espécies principais para espécies menores
7. Animais de companhia e outros animais não produtores de géneros alimentícios
8. Aditivos já autorizados para utilização em géneros alimentícios
9. Alteração das autorizações
10. Renovação das autorizações
11. Reavaliação de certos aditivos já autorizados ao abrigo da Directiva 70/524/CEE.

Quaisquer pedidos podem ser apresentados seguindo um ou mais dos requisitos específicos mencionados *supra*.

Condições gerais

É justificada a ausência, no processo, de qualquer dado previsto nestas secções.

1. ADITIVOS TECNOLÓGICOS

1.1. Secção I: Resumo do processo

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

1.2. Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos não sujeitos a um detentor de autorização específico aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 e 2.6,

— para outros aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II.

1.3. **Secção III: Estudos referentes à segurança do aditivo**

As subsecções 3.1, 3.2 e 3.4 do anexo II não se aplicam a aditivos de silagem sempre que se puder demonstrar que:

— nenhuma quantidade detectável da(s) substância(s) activa(s) ou metabolitos relevantes ou o(s) agente(s) activo(s) sobrevivem no alimento para animais final, ou

— a(s) substância(s) activa(s) e agente(s) ocorrem como componente de silagem normais e a utilização do aditivo não aumenta substancialmente a sua concentração comparada com a silagem preparada sem utilização do aditivo (ou seja, sempre que não existir alteração substancial em termos da exposição).

Nos restantes casos, aplica-se toda a secção 3 do anexo II.

1.3.1. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo*

Para substâncias xenobióticas ([1]): aplica-se toda a subsecção 3.1 do anexo II.

1.3.1.1. Estudos de tolerância para as espécies-alvo

Para aditivos de silagem:

— O produto é acrescentado a um regime alimentar básico e os resultados são comparados a um controlo negativo com o mesmo regime. O regime alimentar básico pode conter uma única fonte de silagem preparada sem a utilização de um aditivo.

— A dose seleccionada para os estudos de tolerância é um múltiplo da concentração presente no material ensilado na altura da utilização normal sempre que este valor possa ser estabelecido conclusivamente. Consideração particular é dada a um produto contendo microrganismos viáveis e a sua capacidade de sobrevivência e multiplicação durante a ensilagem.

Os estudos de tolerância podem geralmente ser limitados a uma espécie ruminante, normalmente vacas leiteiras. Apenas são exigidos estudos que envolvam outras espécies quando a natureza do material ensilado o tornar mais adequado para utilização com não ruminantes.

Outras substâncias:

Para as outras substâncias para as quais se solicita autorização como aditivos tecnológicos ainda não autorizados para utilização na alimentação animal, é demonstrada a ausência de consequências nocivas para os animais ao nível mais elevado proposto. Esta demonstração pode ser limitada a uma experiência numa das espécies-alvo mais sensíveis ou numa espécie animal para ensaio em laboratório.

1.3.1.2. Estudos microbianos

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.1.2 do anexo II.

1.3.2. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores*

1.3.2.1. Estudos metabólicos e de resíduos

Não são exigidos estudos metabólicos e de resíduos se:

1. A substância ou os seus metabolitos não estiverem presentes no alimento para animais aquando da alimentação; ou

2. A substância for excretada inalterada, ou se puder demonstrar que os seus metabolitos não são absorvidos em grande medida; ou

([1]) Um xenobiótico é uma substância química que não é um componente natural do organismo a ela exposto. Pode igualmente abranger substâncias presentes em concentrações muito mais elevadas que o habitual.

3. A substância for absorvida sob a forma de compostos fisiológicos; ou

4. O(s) componente(s) activo(s) do aditivo consiste(m) apenas em microrganismos ou enzimas.

Também não são exigidos estudos metabólicos se a substância estiver naturalmente presente em montantes significativos em géneros alimentícios ou alimentos para animais ou a substância for um constituinte normal de fluidos ou tecidos corporais. Contudo, nestes casos, há uma exigência de estudos de resíduos que podem ser limitados à comparação dos níveis nos tecidos/produtos num grupo não tratado e no grupo a quem foi dada em suplemento a dose mais elevada recomendada.

1.3.2.2. Estudos toxicológicos

Não são exigidos estudos toxicológicos se:

1. A substância ou os seus metabolitos não estiverem presentes no alimento para animais aquando da alimentação; ou

2. A substância for absorvida sob a forma de composto(s) fisiológico(s); ou

3. O produto consistir em microrganismos encontrados geralmente em materiais ensilados ou aqueles já utilizados em géneros alimentícios; ou

4. O produto consistir em enzimas com um grau de pureza elevado provenientes de microrganismos com um historial de utilização segura documentado.

Para microrganismos e enzimas não excluídos *supra*, são exigidos estudos de genotoxicidade (incluindo mutagenicidade) e um estudo de toxicidade oral subcrónica. Os estudos de genotoxicidade não são feitos na presença de células vivas.

Para substâncias xenobióticas, não isentas anteriormente, aplica-se a totalidade da subsecção 3.2.2 do anexo II.

Para outras substâncias, é tomada uma abordagem caso a caso, tendo em conta o nível e os meios de exposição.

1.3.2.3. Avaliação de segurança para o consumidor

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.2.3 do anexo II para aditivos cuja utilização se solicita para animais produtores de géneros alimentícios.

1.3.3. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II. Presume-se que os aditivos contendo enzimas e microrganismos sejam sensibilizadores respiratórios, a menos que sejam apresentados elementos convincentes de prova em contrário.

1.3.4. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.4 do anexo II. Para os aditivos de ensilagem, são considerados os efeitos do aditivo na produção de efluente proveniente do silo fossa ou silo durante a ensilagem.

1.4. **Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo**

Os aditivos tecnológicos têm por objectivo melhorar ou estabilizar as características dos alimentos para animais mas não produzem, em geral, um efeito biológico directo na produção animal. Têm de se fornecer provas da eficácia do aditivo mediante critérios adequados, indicados em métodos reconhecidos e aceites, nas condições de utilização prática e em comparação com alimentos para animais de controlo adequados.

A eficácia será avaliada por estudos *in vitro*, com excepção de substâncias para controlo de contaminação por radionuclídeo. O seguinte quadro indica os parâmetros adequados para os vários grupos funcionais.

Valores-limite para diferentes aditivos tecnológicos

Grupo funcional		Parâmetros para demonstração de eficácia
a)	Conservantes	Inibição de crescimento microbiano, particularmente o de bióticos e de organismos de deteriorações. É demonstrado o período para o qual é alegado um efeito de preservação.
b)	Antioxidantes	Protecção contra dano oxidativo dos nutrientes/componentes-chave durante transformação e/ou armazenamento do alimento para animais. É demonstrado o período para o qual é alegado um efeito de protecção.
c)	Emulsionantes	Formação/manutenção de emulsões estáveis dos ingredientes dos alimentos para animais, de outra maneira imiscíveis ou insuficientemente miscíveis.
d)	Estabilizantes	Manutenção do estado físico-químico dos alimentos para animais.
e)	Espessantes	Viscosidade das matérias-primas para a alimentação animal ou dos alimentos para animais.
f)	Gelificantes	Formação de um gel resultante numa mudança na textura do alimento para animais.
g)	Aglutinantes	Durabilidade do granulado ou desempenho da formação de grânulos.
h)	Substâncias para o controlo de radionuclídeos	Provas de contaminação reduzida de alimentos de origem animal.
i)	Antiaglomerantes	Capacidade de fluxo. É demonstrado o período para o qual é alegado um efeito antiaglomerante.
j)	Reguladores de acidez	pH e/ou capacidade-tampão em alimentos para animais.
k)	Aditivos de silagem	— Melhoria da produção de silagem; — Inibição de microrganismos indesejáveis; — Redução de efluentes; — Melhoria da estabilidade aeróbia.
l)	Desnaturantes	Identificação indelével de matérias-primas para a alimentação animal.

Aditivos de silagem

São efectuados ensaios separados para demonstrar o efeito solicitado no processo de silagem ([2]). As experiências são realizadas com um exemplo de cada uma das seguintes categorias (sempre que estejam envolvidas todas as forragens ou algumas forragens não especificadas):

— forragem fácil de ensilar: > 3 % de hidratos de carbono solúveis no material fresco (por exemplo, milho de planta inteira, azevém, bromus ou polpa de beterraba sacarina),

— forragem moderadamente difícil de ensilar: 1,5-3 % de hidratos de carbono solúveis no material fresco (por exemplo, erva de febra, festuca ou luzerna murcha),

— forragem difícil de ensilar: < 1,5 % de hidratos de carbono solúveis no material fresco (por exemplo, panasco ou leguminosas).

Quando os pedidos são restritos a subcategorias de forragem descritas em termos de matéria seca (MS), é explicitamente indicada a gama de matéria seca. São então realizados três ensaios com material representativo da gama utilizando, sempre que possível, exemplos de origem botânica diferente.

São exigidos ensaios específicos para alimentos especiais para animais.

([2]) Para efeitos do presente regulamento, entende-se por «Processo de ensilagem» o processo pelo qual a deterioração natural da matéria orgânica é controlada por acidificação em meio anaeróbico resultando da fermentação natural e/ou da adição de aditivos de silagem.

A duração do estudo é normalmente de 90 dias ou mais a uma temperatura constante (intervalo recomendado 15-25 ºC). A utilização de uma duração mais curta tem de ser justificada.

Regra geral, são apresentadas as medições dos seguintes parâmetros em comparação com o controlo negativo:

— matéria seca e perdas calculadas de matéria seca (corrigidas para voláteis),

— diminuição do pH,

— concentração dos ácidos gordos voláteis (por exemplo, ácido acético, butírico e propiónico) e ácido láctico,

— concentração de álcoois (etanol),

— concentração de amoníaco (g/kg de azoto total), e

— teor de hidratos de carbono hidrossolúveis.

Além disso, são incluídos outros parâmetros microbiológicos e químicos, segundo o caso, para fundamentar a alegação específica feita (por exemplo, número de leveduras assimiladoras de lactato, número de *Clostridia*, de *Listeria* e aminas biogénicas).

Um efeito procurado para a redução de efluente será avaliado em função do volume total de efluente produzido durante todo o período experimental, tendo em conta o efeito provável no ambiente (por exemplo, ecotoxicidade do efluente ou da procura biológica de oxigénio). A redução de produção de efluente é demonstrada directamente. A capacidade do silo é suficiente para permitir a libertação de efluente com a aplicação de pressão. A duração do estudo é normalmente de 50 dias. Se for utilizado um período diferente, tal decisão é justificada.

A melhoria da estabilidade aeróbia é demonstrada em comparação com um controlo negativo. Os estudos de estabilidade têm uma duração de, pelo menos, sete dias após a exposição ao ar e o aditivo apresenta provas de estabilidade durante, pelo menos, mais dois dias em relação à do grupo de controlo não tratado. Recomenda-se que a experiência seja feita a uma temperatura ambiente de 20 ºC e que seja utilizado como indicador de instabilidade um aumento de temperatura de 3 ºC ou mais em relação à temperatura de base. A medição da temperatura pode ser substituída pela medição da produção de CO_2.

1.5. **Secção V: Monitorização pós-comercialização**

Esta secção aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003. Ou seja, é exigido um plano de monitorização pós-comercialização no mercado apenas para aditivos que sejam OGM ou que sejam produzidos a partir de OGM.

2. ADITIVOS SENSORIAIS

2.1. Corantes

2.1.1. *Secção I: Resumo do processo*

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

2.1.2. *Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise*

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos não sujeitos a um detentor de autorização específico aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 e 2.6,

— para outros aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II.

2.1.3. *Secção III: Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo*

Aplica-se na íntegra para cada aditivo a subsecção 3.3 do anexo II.

1. Para substâncias que, quando dadas a animais, acrescentam cores a géneros alimentícios de origem animal aplicam-se na íntegra as subsecções 3.1, 3.2 e 3.4 da secção III do anexo II;

2. Para substâncias que acrescentam ou restituem a cor em alimentos para animais, os estudos referidos na subsecção 3.1 da secção III são executados em animais alimentados com o aditivo na dose recomendada. Os elementos de prova podem igualmente ser apresentados por referência à literatura científica existente. Aplicam-se as subsecções 3.2 e 3.4 da secção III do anexo II;

3. Para substâncias que afectam favoravelmente a cor de peixes ou aves ornamentais, são exigidos os estudos referidos na subsecção 3.1 da secção III do anexo II e executados em animais alimentados com o aditivo na dose recomendada. Os elementos de prova podem igualmente ser apresentados por referência à literatura científica existente. Contudo, não é exigido o cumprimento das subsecções 3.2 e 3.4.

2.1.4. *Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo*

Aplica-se a totalidade da secção IV do anexo II.

a) Para substâncias que, quando administradas aos animais, conferem cor aos géneros alimentícios de origem animal:

As mudanças da cor dos produtos obtidos de animais alimentados com o aditivo nas condições recomendadas de utilização são medidas utilizando a metodologia adequada. É demonstrado que a utilização do aditivo não afecta adversamente a estabilidade dos produtos ou as qualidades organolépticas e nutritivas dos géneros alimentícios. Em princípio, se os efeitos de uma substância particular na composição/ /características de produtos de origem animal estiverem bem documentados, então outros estudos (por exemplo, estudos de disponibilidade biológica) podem apresentar elementos adequados de prova da eficácia;

b) Para substâncias que conferem ou restituem a cor dos alimentos para animais:

São apresentadas provas de eficácia pelos estudos de laboratório adequados que reflictam as condições de utilização pretendidas em comparação com alimentos para animais de controlo;

c) Para substâncias que afectam favoravelmente a cor de peixes e pássaros ornamentais:

São executados estudos que demonstram o(s) efeito(s) em animais alimentados com o aditivo nos níveis recomendados de utilização. As mudanças de cor são medidas utilizando a metodologia adequada. As provas de eficácia podem igualmente ser apresentadas por outros estudos experimentais (por exemplo, disponibilidade biológica) ou por referência à literatura científica.

2.1.5. *Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização*

Esta secção aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003. Ou seja, é exigido um plano de monitorização pós-comercialização apenas para aditivos que sejam OGM ou que sejam produzidos a partir de OGM.

2.2. **Compostos aromatizantes**

2.2.1. *Secção I: Resumo do processo*

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

2.2.2. *Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise*

Em geral, no caso do grupo «produtos naturais», as plantas inteiras, os animais e outros organismos e partes destes ou os produtos deles derivados resultantes da transformação muito limitada, tal como o esmagamento, a moagem ou a secagem (por exemplo, várias plantas aromáticas e especiarias), não são considerados como abrangidos por este grupo funcional da categoria dos aditivos sensoriais.

Para efeitos da avaliação de pedidos relativos a estes produtos, os aromatizantes são classificados do seguinte modo:

1. Produtos naturais:

   1.1. Produtos naturais — definidos botanicamente.

   1.2. Produtos naturais — de origem não vegetal.

2. Aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos

3. Substâncias artificiais.

É indicado o grupo em causa, ao qual pertence o produto objecto do pedido. Se o produto não se enquadrar em nenhum dos grupos mencionados *supra*, tal facto é mencionado e justificado.

2.2.2.1. Caracterização da(s) substância(s) activa(s)/agente(s)

Aplica-se a totalidade da subsecção 2.2 do anexo II.

Além disso:

Para todos os grupos de aromatizantes, são sempre fornecidos, quando disponíveis, o(s) número(s) de identificação em causa (como o do FLAVIS ([3]), o do Conselho da Europa ([4]), o do CMPAA, o do CAS ([5]) ou qualquer outro sistema de numeração internacionalmente aceite) utilizado(s) especificamente para a identificação dos produtos aromatizantes nos alimentos para animais e nos géneros alimentícios.

1. Produtos naturais — definidos botanicamente

A caracterização dos produtos naturais definidos botanicamente inclui o nome científico da planta de origem, a sua classificação botânica (família, género, espécie, subespécie e variedade, se adequado) e os nomes e sinónimos comuns em tantas línguas europeias quanto possível ou noutra(s) língua(s) (tal como a (s) do(s) lugar(es) de cultivo ou origem), quando disponível. São indicadas as partes da planta utilizadas (folhas, flores, sementes, frutos, tubérculos, etc.) e, para plantas menos conhecidas, o lugar de cultivo, os critérios de identificação e outros aspectos relevantes destas plantas. São identificados e quantificados os componentes principais do extracto e é apresentada a sua gama ou variabilidade. É dada atenção especial a impurezas, tal como mencionado na subsecção 2.1.4 do anexo II. São igualmente relatadas as concentrações de substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico ([6]) para seres humanos ou animais, que podem ocorrer na planta a partir da qual o extracto é produzido.

As propriedades farmacológicas ou conexas da planta de origem, das suas partes ou dos produtos dela derivados são plenamente investigadas e relatadas.

2. Produtos naturais — de origem não vegetal

Pode ser utilizada uma abordagem equivalente à mencionada *supra*.

3. Aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos

Além dos requisitos gerais da subsecção 2.2.1.1 do anexo II, é especificada a origem do aromatizante.

([3]) Número de identificação para substâncias aromatizantes quimicamente definidas utilizadas no FLAVIS, o sistema de informação da UE sobre aromatizantes, a base de dados utilizada no âmbito do Regulamento (CE) n.º 1565/2000 da Comissão, de 18 de Julho de 2000, que estabelece as medidas necessárias para a adopção de um programa de avaliação em aplicação do Regulamento (CE) n.º 2232/96 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 180 de 19.7.2000, p. 8).

([4]) N.º COE: Número do Conselho da Europa para os produtos aromatizantes botanicamente definidos no Relatório n.º 1 do Conselho da Europa sobre «Fontes de aromas naturais», volume I, Estrasburgo, 2000 e volumes subsequentes.

([5]) N.º CAS: Número de registo do «Chemical Abstracts Service» (CAS), identificador único para substâncias químicas amplamente utilizado em inventários químicos.

([6]) Para efeitos desta secção do presente regulamento, entende-se por «substância que levanta preocupação a nível toxicológico» uma substância com uma dose diária ou semanal tolerável (DDT ou DST), uma DDA, ou com uma restrição na sua utilização, ou um princípio activo tal como definido na Directiva 88/388/CEE do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros no domínio dos aromas destinados a serem utilizados nos géneros alimentícios e dos materiais de base para a respectiva produção, ou uma substância indesejável.

2.2.2.2. Método de produção e fabrico

Aplica-se a totalidade da subsecção 2.3 do anexo II.

No caso dos produtos naturais não quimicamente bem definidos, de modo geral misturas complexas de muitos compostos obtidos por um processo de extracção, é apresentada uma descrição pormenorizada do processo de extracção. Recomenda-se que a descrição utilize a terminologia relevante tal como óleo essencial, absoluto, tintura, extracto e termos relacionados ([7]), utilizados amplamente para produtos aromatizantes botanicamente definidos para descrever o processo de extracção. São especificados os solventes de extracção utilizados, as precauções tomadas para evitar resíduos de solventes e os níveis de resíduos sempre que estes levantem uma preocupação a nível toxicológicos e se a sua presença for inevitável. Os termos utilizados para caracterizar o extracto podem incluir uma referência ao método de extracção.

2.2.2.3. Métodos de análise

1. Para produtos naturais (definidos botanicamente ou de origem não vegetal) que não contêm substâncias que levantem preocupação a nível toxicológico para seres humanos ou animais, o requisito normalizado para métodos de análise da subsecção 2.6 do anexo II pode ser substituído por um método de análise qualitativo mais simples adaptado ao objectivo para os componentes principais ou característicos do produto.

2. Para aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos que não são substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico para seres humanos ou animais, o requisito normalizado para métodos de análise da subsecção 2.6 do anexo II pode ser substituído por um método de análise qualitativo mais simples adaptado ao objectivo.

Aplica-se a totalidade da subsecção 2.6 do anexo II para todos os outros aromatizantes, tais como os extractos naturais que contêm substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico, aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos que são, eles próprios, substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico e aromatizantes artificiais.

2.2.3. *Secção III: Estudos referentes à segurança do aditivo*

Para todos os aromatizantes, são apresentados os cálculos da exposição animal e da ingestão a partir da exposição natural e no seguimento da adição do aromatizante aos alimentos para animais.

Para aromatizantes pertencentes ao grupo das substâncias artificiais, aplica-se a totalidade da secção III do anexo II.

2.2.3.1. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo

1. Produtos naturais (definidos botanicamente ou de origem não vegetal)

A segurança destes produtos pode ser avaliada com base nos seus componentes principais e característicos e tendo igualmente em consideração substâncias conhecidas que levantam preocupação a nível toxicológico. Se os componentes principais ou característicos não estiverem ainda autorizados como aromatizantes quimicamente definidos ou como aditivos destinados à alimentação animal, tem de se verificar se são substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico para seres humanos ou animais e as suas propriedades toxicológicas têm de ser apresentadas em conformidade com a subsecção 3.1 do anexo II.

2. Aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos

Se estas substâncias forem aromatizantes autorizados para seres humanos, a segurança para espécies-alvo pode ser avaliada tendo em conta a comparação entre o nível de ingestão pelas espécies-alvo a partir dos alimentos para animais proposto pelo requerente com o dos seres humanos através dos géneros alimentícios. São apresentados os dados metabólicos e toxicológicos utilizados para a realização da avaliação para uso humano.

Em todos os outros casos diferentes do caso em que ambos os níveis de ingestão sejam semelhantes, tal como no caso em que o nível de ingestão pelo animal-alvo proposto pelo requerente seja substancialmente mais alto que o do ser humano através dos géneros alimentícios, ou em que a substância não esteja autorizada para géneros alimentícios, a segurança para os animais-alvo pode ser avaliada tendo em conta os seguintes dados: o princípio do limiar de preocupação a nível toxicológico ([8]), dados metabólicos e toxicológicos disponíveis para compostos conexos, e consideração do alerta de estrutura química (seguindo, por analogia, o Regulamento (CE) n.º 1565/2000 da Comissão, de 18 de Julho de 2000, que estabelece as medidas necessárias para a adopção de um programa de avaliação em aplicação do Regulamento (CE) n.º 2232/96 do Parlamento Europeu e do Conselho ([9]).

São necessários estudos de tolerância apenas quando os limiares são excedidos ou não podem ser determinados.

([7]) Definidos no apêndice 4 do relatório n.º 1 do Conselho da Europa sobre «Fontes de aromas naturais», volume I, Estrasburgo, 2000.

([8]) CMPAA (FAO/OMS, 1996, Aditivos alimentares, série 35, IPCS, OMS, Genebra), o limiar correspondente para o animal-alvo deveria ser ajustado para ter em conta o peso do animal e a ingestão através dos alimentos para animais.

([9]) JO L 180 de 19.7.2000, p. 8.

2.2.3.2. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores

São apresentados os elementos de prova de que os metabolitos do aromatizante não resultam numa acumulação no animal de produtos que levantam preocupação a nível toxicológico para os seres humanos. No caso em que a utilização do produto aromatizante solicitado, em consequência da sua adição a alimentos para animais, resulte em resíduos em géneros alimentícios de origem animal, é apresentado o cálculo pormenorizado da exposição dos consumidores.

a) Estudos metabólicos e resíduos

1. Produtos naturais (definidos botanicamente ou de origem não vegetal)

A segurança destes produtos para seres humanos quando utilizados como aromatizantes em alimentos para animais, no que respeita ao seu metabolismo, pode ser baseada no metabolismo (no animal-alvo), em estudos de resíduos dos seus componentes principais e característicos e na ausência no extracto de substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico.

Se os componentes principais ou característicos não estiverem ainda autorizados como aromatizantes quimicamente definidos ou se o nível de ingestão pelos animais-alvo a partir da respectiva alimentação for substancialmente mais elevado que o dos seres humanos a partir dos géneros alimentícios, é exigida a aplicação da totalidade da subsecção 3.2.1 do anexo II.

2. Aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos

Se estes produtos não estiverem autorizados como aromatizantes para seres humanos ou se o nível de ingestão pelos animais-alvo a partir da respectiva alimentação, como proposto pelo requerente for substancialmente mais elevado que o dos seres humanos a partir dos géneros alimentícios, são fornecidos os dados disponíveis sobre o destino metabólico e os mesmos são utilizados para avaliar a acumulação potencial em tecidos e produtos comestíveis, de acordo com subsecção 3.2.1 do anexo II.

b) Estudos toxicológicos

1. Produtos naturais (definidos botanicamente ou de origem não vegetal)

A segurança destes produtos para os seres humanos quando utilizados como aromatizantes em alimentos para animais pode ser baseada nos dados toxicológicos dos seus componentes principais ou característicos e na ausência no extracto de substâncias que levantam preocupação a nível toxicológico.

É exigido um conjunto toxicológico quando os estudos metabólicos dos compostos principais ou característicos revelarem que existe acumulação em tecidos ou produtos de origem animal e for excedido limiar de preocupação a nível toxicológico para o animal-alvo. Este conjunto toxicológico inclui estudos de genotoxicidade, incluindo mutagenicidade e um estudo de toxicidade oral subcrónica, de acordo com subsecção 3.2.1 do anexo II.

2. Aromatizantes naturais ou correspondentes sintéticos quimicamente definidos

É exigido um conjunto toxicológico que inclui estudos de genotoxicidade, incluindo mutagenicidade e um estudo de toxicidade oral subcrónica, de acordo com a subsecção 3.2.1 do anexo II, quando os estudos metabólicos destes produtos mostrarem que existe acumulação em tecidos ou produtos de origem animal e for excedido o limiar de preocupação a nível toxicológico para o animal-alvo.

2.2.3.3. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

2.2.3.4. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.4 do anexo II.

2.2.4. *Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo*

São apresentados os elementos de prova das propriedades aromatizantes, geralmente com base na literatura publicada. As mesmas podem igualmente ser demonstradas por experiência derivada da utilização prática, sempre que disponível, ou, em caso contrário, podem ser exigidos estudos em animais.

Tem de ser plenamente investigado e relatado se o produto objecto do pedido exerce outras funções na alimentação animal, no animal ou nos géneros alimentícios de origem animal para além das referidas na definição de compostos aromatizantes constante do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

2.2.5. *Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização*

Esta secção aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003. Ou seja, é exigido um plano de monitorização de pós-comercialização no mercado apenas para aditivos que sejam OGM ou que sejam produzidos a partir de OGM.

3. **ADITIVOS NUTRITIVOS**

3.1. **Secção I: Resumo do processo**

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

3.2. **Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise**

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos não sujeitos a um detentor de autorização específico aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 e 2.6,

— para outros aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II.

3.3. **Secção III: Estudos referentes à segurança dos aditivos**

3.3.1. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em espécies-alvo*

3.3.1.1. Testes de tolerância nas espécies-alvo

1. Não são exigidos estudos para a ureia e aminoácidos, seus sais e análogos autorizados pela Directiva 82/471/CEE nem compostos de oligoelementos e vitaminas, provitaminas e substâncias quimicamente bem definidas que produzem um efeito semelhante que não possuem um potencial de acumulação já autorizados como aditivos destinados à alimentação animal ao abrigo da Directiva 70/524/CEE.

2. Para os aditivos abrangidos pelo grupo funcional «Vitaminas, provitaminas e substâncias quimicamente bem definidas que produzem um efeito semelhante» e que tenham um potencial de acumulação, será apenas necessário demonstrar tolerância para compostos para os quais se preveja ou tenha sido demonstrado que a potência seja diferente da da(s) vitamina(s) bem estabelecida. Em certos casos, os elementos do ensaio de tolerância (concepção ou critérios) poderiam ser combinados com uma das experiências de eficácia.

3. Será demonstrada a tolerância para os derivados da ureia, análogos de aminoácidos e compostos de oligoelementos não previamente autorizados. Será necessária uma demonstração de tolerância para os produtos de fermentação, a menos que a substância activa esteja separada do produto de fermentação bruto e seja altamente purificada, ou o organismo de produção tenha um historial de utilização segura aparente e seja bem conhecido no que se refere à sua biologia, no sentido de excluir um potencial para a produção dos metabolitos tóxicos.

4. Quando o pedido for solicitado para todas as espécies/categorias animais, é suficiente um estudo de tolerância na espécie mais sensível (ou mesmo um animal adequado para ensaio em laboratório) segundo os conhecimentos mais recentes.

3.3.1.2. Estudos microbianos

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.1.2 do anexo II.

3.3.2. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores*

3.3.2.1. Estudos metabólicos e resíduos

Normalmente, não são exigidos estudos metabólicos. Para derivados de ureia, é estudado o metabolismo ruminante nas experiências de eficácia.

Apenas são exigidos estudos de resíduos ou de deposição para os aditivos abrangidos pelo grupo funcional «Vitaminas, provitaminas e substâncias quimicamente bem definidas que produzam um efeito semelhante» que tenham um potencial de acumulação no corpo e para o grupo funcional dos compostos de oligoelementos sempre que tenha sido aumentada a biodisponibilidade. Nesse caso, não se aplica o procedimento descrito na subsecção 3.2.1 do anexo II. O requisito está limitado à comparação dos níveis nos tecidos ou produtos entre o grupo a quem foi dada em suplemento a dose mais elevada da substância objecto de pedido e um controlo positivo (composto de referência).

3.3.2.2. Estudos toxicológicos

Estes são exigidos para produtos de fermentação e aditivos ainda não autorizados. Para produtos de fermentação, têm de se apresentar estudos de genotoxicidade e de toxicidade subcrónica, a menos que:

1. A substância activa esteja separada do produto de fermentação bruto e seja altamente purificada; ou

2. O organismo de produção tenha um historial de utilização segura aparente e haja um conhecimento suficiente da sua biologia de forma a excluir um potencial de produção de metabolitos tóxicos.

Sempre que o organismo de produção pertença a um grupo no qual algumas estirpes sejam conhecidas por produzir toxinas, a sua presença é especificamente excluída.

3.3.2.3. Avaliação de segurança para o consumidor

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.2.3 do anexo II.

3.3.3. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

3.3.4. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.4 do anexo II às novas substâncias activas pertencentes ao grupo «Compostos de oligoelementos».

3.4. **Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo**

Não são exigidos estudos de eficácia para a ureia, os aminoácidos, sais de aminoácido e análogos já autorizados como aditivos destinados à alimentação animal, compostos de oligoelementos já autorizados como aditivos destinados à alimentação animal e vitaminas, provitaminas e substâncias quimicamente bem definidas que produzam um efeito semelhante já autorizadas como aditivos destinados à alimentação animal.

É exigido um estudo de curta duração para apoiar a eficácia dos derivados da ureia, aminoácidos, sais de aminoácido e análogos ainda não autorizados como aditivos destinados à alimentação animal, compostos de oligoelementos ainda não autorizados como aditivos destinados à alimentação animal e vitaminas, provitaminas e substâncias quimicamente bem definidas que produzam um efeito semelhante ainda não autorizadas como aditivos destinados à alimentação animal.

Para outras substâncias para as quais seja alegado um efeito nutritivo é solicitado, pelo menos, um estudo de eficácia a longo prazo, nos termos de secção 4 do anexo II.

Quando tal seja necessário, os estudos demonstram que o aditivo pode responder às necessidades nutritivas dos animais. Os ensaios incluem um grupo de ensaio com um regime alimentar contendo o nutriente em concentrações inferiores às necessidades dos animais. Contudo, evitam-se as experiências que utilizam um grupo de controlo severamente deficiente. Em geral, será suficiente demonstrar a eficácia numa única espécie ou categoria animal, incluindo animais para ensaio em laboratório.

3.5. **Secção V: Monitorização pós-comercialização**

Esta secção aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

4. **ADITIVOS ZOOTÉCNICOS**

4.1. **Aditivos zootécnicos que não enzimas e microrganismos**

4.1.1. *Secção I: Resumo do processo*

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

4.1.2. *Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise*

Aplica-se a totalidade da secção II do anexo II.

4.1.3. *Secção III: Estudos referentes à segurança dos aditivos*

4.1.3.1. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.1 do anexo II.

4.1.3.2. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores

1. Estudos metabólicos e de resíduos

Estes estudos não são exigidos se:

— se puder demonstrar que a substância ou os seus metabolitos são excretados inalterados e não são absorvidos em grande medida, ou

— a substância for absorvida sob a forma fisiológica e ao nível fisiológico do(s) composto(s).

Não são necessários estudos metabólicos se a substância estiver naturalmente presente em montantes significativos em géneros alimentícios ou alimentos para animais ou se a substância for um constituinte normal de fluidos ou tecidos corporais. Contudo, nestes casos, há uma exigência de estudos de resíduos que podem ser limitados à comparação dos níveis nos tecidos ou produtos num grupo não tratado com os níveis constatados no grupo a quem foi dada em suplemento a dose mais elevada recomendada.

Nos restantes casos, aplica-se toda a subsecção 3.2.1 do anexo II.

2. Estudos toxicológicos

Não são exigidos estudos toxicológicos se a substância for absorvida sob a forma do(s) composto(s) fisiológico(s).

Para substâncias xenobióticas, aplica-se a totalidade da subsecção 3.2.2 do anexo II.

Para outras substâncias, é utilizada uma abordagem caso a caso, tendo em conta o nível e os meios de exposição e qualquer omissão de dados prescritos nesta secção tem de ser plenamente justificada.

3. Avaliação de segurança para o consumidor

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.2.3 do anexo II para animais produtores de géneros alimentícios.

4.1.3.3. Estudos relativos à segurança do aditivo para os utilizadores/trabalhadores

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

4.1.3.4. Estudos relativos à segurança do aditivo para o ambiente

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.4 do anexo II.

4.1.4. *Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo*

Aplica-se a totalidade da secção IV do anexo II.

1. Aditivos que afectam favoravelmente a produção, o desempenho ou o bem-estar animal e o grupo funcional «Outros aditivos zootécnicos».

Os efeitos podem apenas ser demonstrados em relação a cada espécie ou categoria animal-alvo. Em função das propriedades do aditivo, as medidas resultantes podem ser baseadas em características de desempenho (por exemplo, eficiência da alimentação, ganho diário médio, aumento de produtos de origem animal), na composição da carcaça, no desempenho do rebanho, nos parâmetros de reprodução ou de bem-estar dos animais. Os elementos de prova do modo de acção podem ser apresentados por estudos de eficácia a curto prazo ou por estudos de laboratório medindo o parâmetro relevante.

2. Aditivos que influenciam favoravelmente as consequências da produção animal sobre o ambiente

Para estes aditivos que afectam favoravelmente o ambiente (por exemplo, redução da excreção de azoto ou de fósforo ou produção reduzida de metano, odores anormais), as provas de eficácia para as espécies-alvo podem ser dadas por três estudos de eficácia a curto prazo com animais que revelem efeitos benéficos significativos. Os estudos tomam em consideração a possibilidade de uma resposta adaptável ao aditivo.

4.1.5. *Secção V: Monitorização pós-comercialização*

Esta secção aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

4.2. **Aditivos zootécnicos: enzimas e microrganismos**

4.2.1. *Secção I: Resumo do processo*

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

4.2.2. *Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise*

Aplica-se a totalidade da secção II do anexo II.

4.2.3. *Secção III: Estudos referentes à segurança dos aditivos*

4.2.3.1. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.1.1 do anexo II.

Os candidatos são incentivados a utilizar, na medida do possível, pelo menos, uma dose 100 vezes superior no grupo experimental e reduzir consequentemente o número de parâmetros exigidos. Pode ser utilizada para este fim uma forma concentrada do aditivo. A concentração é ajustada mediante a redução do montante de excipiente presente mas a razão agente(s) substância(s) activa(s) para os outros produtos de fermentação deve permanecer a mesma que no produto final. Para as enzimas, o regime alimentar fornece o(s) substrato(s) adequado(s).

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.1.2 do anexo II a todos os microrganismos e enzimas com um efeito catalítico directo em elementos da microbiota ou para os quais, de outra forma, se alegue afectarem a microbiota do intestino.

Quando haja uma nova exposição ou um aumento substancial da extensão de exposição a microrganismos, podem ser necessários estudos adicionais para demonstrar a ausência de efeitos nocivos na microbiota comensal do tracto digestivo. Para ruminantes, apenas serão necessárias contagens directas da microbiota se tal for indiciado por provas de uma mudança negativa de função do rúmen (medida *in vitro* como uma mudança em concentrações voláteis de ácido gordo, redução da concentração de propionato ou celulólise reduzida).

4.2.3.2. Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores

1. Não são exigidos estudos metabólicos e de resíduos.

2. Estudos toxicológicos, de acordo com subsecção 3.2.2 do anexo II.

As enzimas e os microrganismos constituem apenas uma parte do aditivo completo que, na maioria dos casos, pode incluir outros componentes originados a partir do processo de fermentação. Consequentemente, é necessário testar o aditivo para assegurar que não contém material mutagénico ou outro que possa lesar os consumidores humanos de géneros alimentícios derivados de animais alimentados com alimentos para animais ou água tratados com estes aditivos.

Contudo, a maioria das bactérias viáveis destinadas à ingestão directa ou indirecta por mamíferos (incluindo seres humanos) são seleccionadas de grupos de organismos com um historial de utilização segura aparente ou de grupos onde os riscos tóxicos são bem definidos. Do mesmo modo, os riscos associados aos microrganismos utilizados actualmente para a produção de enzimas são bem conhecidos de modo geral e substancialmente reduzidos pelos métodos de produção modernos. Por conseguinte, para enzimas de fontes microbianas e para microrganismos com um historial de utilização segura aparente e sempre que os componentes do processo de fermentação sejam bem definidos e conhecidos, não são considerados necessários ensaios de toxicidade (por exemplo, ensaios de toxicidade oral ou genotoxicidade). Contudo, para organismos vivos e aqueles utilizados para a produção de enzimas, são sempre abordadas as preocupações específicas na secção 2.2.2.2 do anexo II.

Quando o organismo ou a sua aplicação forem novos e a biologia do organismo (de produção) insuficientemente conhecida de forma a excluir um potencial de produção de metabolitos tóxicos, são introduzidos estudos de genotoxicidade e toxicidade oral feitos com os aditivos que contêm microrganismos viáveis ou enzimas. Neste caso, assumem a forma de estudos de genotoxicidade incluindo mutagenicidade e um estudo de toxicidade oral subcrónica. Recomenda-se que tais estudos sejam executados com o caldo de fermentação sem células ou, no caso de uma fermentação em estado sólido, um extracto adequado.

4.2.3.3. Estudos relativos à segurança do aditivo para os utilizadores/trabalhadores

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II, excepto quando:

— se presume que as enzimas e os microrganismos, enquanto substâncias proteináceas, sejam sensibilizadores respiratórios, a menos que sejam apresentados elementos convincentes de prova em contrário. Por conseguinte, não é exigido um ensaio directo,

— a formulação do produto (por exemplo, microcapsulação) pode eliminar a necessidade de alguns ou de todos os ensaios. Em tais casos, é apresentada uma justificação adequada.

4.2.3.4. Estudos relativos à segurança do aditivo para o ambiente

Aplica-se plenamente a totalidade da subsecção 3.4 do anexo II a microrganismos que não tenham origem no intestino ou que não sejam ubíquos no ambiente.

4.2.4. *Secção IV: Estudos referentes à eficácia dos aditivos*

Aplica-se a totalidade da secção IV do anexo II.

1. Aditivos que afectam favoravelmente a produção, o desempenho ou o bem-estar animal e para o grupo funcional «Outros aditivos zootécnicos»

Os efeitos podem apenas ser demonstrados em relação a cada espécie ou categoria animal-alvo. Em função das propriedades do aditivo, as medidas resultantes podem ser baseadas em características de desempenho (por exemplo, eficiência da alimentação, ganho diário médio, aumento de produtos de origem animal), na composição da carcaça, no desempenho do efectivo, nos parâmetros de reprodução ou de bem-estar dos animais. Os elementos de prova do modo de acção podem ser apresentados por estudos de eficácia a curto prazo ou por estudos de laboratório medindo o parâmetro relevante.

2. Aditivos que influenciam favoravelmente as consequências da produção animal sobre o ambiente

Para estes aditivos que afectam favoravelmente o ambiente (por exemplo, redução da excreção de fósforo ou azoto ou redução da produção de metano, odores anormais), as provas de eficácia para as espécies-alvo podem ser dadas por três estudos de eficácia a curto prazo com animais que revelem efeitos benéficos significativos. Os estudos tomam em consideração a possibilidade de uma resposta adaptável ao aditivo.

4.2.5. *Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização*

Esta secção aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

5. COCCIDIOSTÁTICOS E HISTOMONOSTÁTICOS

5.1. Secção I: Resumo do processo

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

5.2. Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise

Aplica-se a totalidade da secção II do anexo II.

5.3. Secção III: estudos referentes à segurança dos aditivos

5.3.1. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.1 do anexo II.

5.3.2. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.2 do anexo II.

5.3.3. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

5.3.4. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.4 do anexo II.

5.4. Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo

Estes aditivos protegem os animais dos resultados de uma invasão de *Eimeria spp*. ou *Histomonas meleagridis*. É dada importância aos elementos de prova dos efeitos específicos do aditivo (por exemplo, espécies controladas) e das suas propriedades profiláticas (por exemplo, redução da morbilidade, mortalidade, contagem de oocistos e índice de lesões). São facultadas, se necessário, as informações sobre o efeito no crescimento e na conversão alimentar (aves de engorda, poedeiras de substituição e coelhos), os efeitos na eclosibilidade (aves de reprodução).

Os dados de eficácia exigidos derivam a partir de três tipos de experiências com animais-alvo:

— infecções artificiais únicas e mistas,

— infecção natural/artificial para simular condições de utilização,

— condições de utilização reais em experiências de terreno.

As experiências com infecções artificiais únicas e mistas (por exemplo, gaiolas em bateria para aves de capoeira) têm por objectivo demonstrar a eficácia relativa contra os parasitas e não exigem réplica. São exigidos três resultados significativos para estudos simulando condições de utilização (por exemplo, estudos de criação no solo em recinto fechado com aves de capoeira, estudos de gaiolas em bateria com coelhos). São igualmente exigidos três estudos de terreno nos quais um grau de infecção natural esteja presente.

5.5. Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização

Esta secção do anexo II aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

6. **EXTRAPOLAÇÃO DE ESPÉCIES PRINCIPAIS PARA ESPÉCIES MENORES**

As espécies menores estão definidas no n.º 2 do artigo 1.º do presente regulamento.

Normalmente, aceitar-se-á uma candidatura mais reduzida para uma proposta de extensão da autorização do uso numa espécie próxima, do ponto de vista fisiológico, de outra espécie para a qual a utilização do aditivo já tenha sido concedida.

Os seguintes requisitos aplicam-se apenas às autorizações solicitadas para espécies menores de aditivos já autorizados para espécies principais. Para as autorizações solicitadas para novos aditivos destinados à alimentação animal solicitadas apenas para espécies menores, aplicam-se plenamente todas as secções, em função da categoria/ /grupo funcional do aditivo (ver requisitos específicos correspondentes do anexo III).

6.1. **Secção I: Resumo do processo**

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

6.2. **Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise**

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II,

— para outros aditivos aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

6.3. **Secção III: Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo**

6.3.1. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo*

6.3.1.1. Estudos de tolerância nas espécies-alvo

Aplicam-se os requisitos para as diferentes categorias/grupos funcionais de aditivos.

Em princípio, não são exigidos estudos de tolerância para as espécies menores se o aditivo revelar uma ampla margem de segurança (pelo menos, um factor de dez) nas espécies principais fisiologicamente semelhantes.

Se três espécies-alvo principais (incluindo mamíferos monogástricos e ruminantes e aves de capoeira) revelarem uma margem de segurança semelhante e ampla, não seria exigido um estudo de tolerância adicional para espécies menores não semelhantes fisiologicamente (por exemplo, cavalos ou coelhos). Sempre que for exigida tolerância, a duração dos estudos para as espécies menores (excepto coelhos) é de, pelo menos, 28 dias para animais em crescimento e 42 dias para animais adultos. Para coelhos, aplicam-se as seguintes durações: Coelhos de engorda: 28 dias; Coelhas reprodutoras: Um ciclo (desde a inseminação até ao fim do período de desmame). Se se solicitar a aplicação em coelhos não desmamados e desmamados, seria considerado suficiente um período de 49 dias (com início uma semana após o nascimento) e deve incluir as coelhas até ao desmame. Para peixes (com excepção de salmonídeos) é exigido um período de 90 dias.

6.3.2. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores humanos*

6.3.2.1. Estudos metabólicos

Aplicam-se os requisitos para as diferentes categorias e grupos funcionais de aditivos.

Além disso, não são exigidos estudos metabólicos se o aditivo já estiver autorizado para utilização numa espécie fisiologicamente comparável às espécies menores para as quais a autorização é solicitada. Na ausência de semelhança fisiológica, é considerada suficiente uma comparação do perfil metabólico baseada em estudos *in vitro* (por exemplo, executado em hepatócitos, utilizando o composto marcado) para avaliar a proximidade metabólica.

Se a espécie menor não for fisiologicamente semelhante a uma espécie principal, é obtida então uma indicação do destino metabólico do aditivo nas espécies menores.

6.3.2.2. Estudos de resíduos

Apenas é necessária a quantificação do resíduo marcador em tecidos e produtos comestíveis quando a proximidade metabólica for dada ou demonstrada. Em todos os restantes casos, aplica-se plenamente a subsecção 3.2.1.2 do anexo II.

6.3.2.3. Avaliação de segurança para o consumidor

Proposta de Limites Máximos de Resíduos (LMR)

A definição de LMR pode ser feita supondo-se que não se verifica nenhuma diferença significativa no teor de resíduos nos tecidos comestíveis de espécies menores em comparação com uma espécie principal semelhante.

Os LMR podem ser extrapolados em classes de animais do seguinte modo:

— de ruminantes principais em crescimento para todos os ruminantes em crescimento,

— de leite de vacas leiteiras para leite de outros ruminantes leiteiros,

— de suínos para todos os mamíferos monogástricos, com exclusão dos cavalos,

— de galinhas ou perus para outras aves de capoeira,

— de galinhas poedeiras para outras aves poedeiras, e

— de salmonídeos para todas as espécies de pescado.

Os LMR para cavalos poderiam ser extrapolados quando existem LMR para um ruminante principal e um mamífero monogástrico principal.

Se forem derivados LMR idênticos em gado bovino (ou ovino), suínos e galinhas (ou aves de capoeira), que representem espécies principais com capacidades metabólicas e composição de tecido diferentes, pode igualmente ser definido o mesmo LMR para ovinos, equídeos e coelhos, o que significa que é considerada possível uma extrapolação para todos os animais produtores de géneros alimentícios, excepto peixes. Considerando a orientação do Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMUV) ([10]), na definição de LMR para salmonídeos e outro pescado, que já permite uma extrapolação de LMR no músculo de uma espécie principal para salmonídeos e outro pescado desde que as substâncias de origem sejam aceitáveis como resíduo marcador para o LMR no músculo e na pele, os LMR podem ser extrapolados para todos os animais produtores de géneros alimentícios.

Estão disponíveis métodos analíticos para monitorizar resíduos no tecido e produtos comestíveis de todos os animais produtores de géneros alimentícios.

6.3.3. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

6.3.4. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente*

Pode ser extrapolada uma avaliação dos riscos ambientais a partir da avaliação executada para as espécies principais fisiologicamente comparáveis. Para os aditivos destinados a serem utilizados em coelhos, aplica-se toda a secção, tendo em consideração os requisitos para cada categoria/grupo funcional de aditivos.

6.4. **Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo**

Quando o aditivo já estiver aprovado para uma espécie principal fisiologicamente comparável para a mesma função e sempre que o modo de acção do aditivo seja conhecido ou demonstrado, os elementos de prova do mesmo modo de acção nas espécies menores podem ser consideradas como provas de eficácia. Quando tal ligação não puder ser feita, a eficácia é demonstrada de acordo com as regras gerais da secção IV do anexo II. Em alguns casos pode ser adequado combinar espécies animais na mesma fase produtiva (por exemplo, caprinos e ovinos utilizados para a produção de leite). A significância deveria ser demonstrada em cada estudo ($P \leq 0{,}1$) ou, se possível, por metanálise ($P \leq 0{,}05$).

([10]) Nota de orientação relativa à definição de limites máximos de resíduos para salmonídeos e outro pescado. Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. *Unidade de avaliação de medicamentos veterinários*. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

Se for exigida uma demonstração da eficácia, a duração dos estudos de eficácia é análoga às fases de produção comparáveis das espécies principais fisiologicamente comparáveis. Noutros casos, a duração mínima do estudo segue as disposições relevantes da subsecção 4.4 do anexo II e do anexo IV.

6.5. **Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização**

Esta secção do anexo II aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

7. **ANIMAIS DE COMPANHIA E OUTROS ANIMAIS NÃO PRODUTORES DE GÉNEROS ALIMENTÍCIOS**

Os animais de companhia e outros animais não produtores de alimento são definidos no n.º 1 do artigo 1.º do presente regulamento.

7.1. **Secção I: Resumo do processo**

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

7.2. **Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise**

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II,

— para outros aditivos aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

7.3. **Secção III: Estudos referentes à segurança do aditivo**

7.3.1. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo*

Aplicam-se os requisitos para as diferentes categorias/grupos funcionais de aditivos. Quando for exigido um estudo de tolerância, a sua duração é de, pelo menos, 28 dias.

Não é exigido um estudo de tolerância se o aditivo revelar uma margem de segurança comparável e ampla em três espécies principais (incluindo mamíferos monogástricos e ruminantes e aves de capoeira).

7.3.2. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores*

Esta subsecção não é geralmente exigida. É tida em consideração a segurança do proprietário.

7.3.3. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

7.3.4. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente*

Não é exigida a aplicação da subsecção 3.4 do anexo II.

7.4. **Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo**

Aplicam-se os requisitos para as diferentes categorias/grupos funcionais de aditivos.

Quando o aditivo, para o qual são exigidos estudos animais, for previamente autorizado para outras espécies fisiologicamente semelhantes, não é exigida mais nenhuma demonstração de eficácia, desde que o efeito solicitado e o modo de acção sejam o mesmo. Se o aditivo não for previamente autorizado ou o efeito solicitado ou o modo de acção forem diferentes da autorização anterior, a eficácia é demonstrada no seguimento das regras gerais da secção IV do anexo II.

A duração das experiências de eficácia a longo prazo é de, pelo menos, 28 dias.

7.5. **Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização**

Esta secção do anexo II aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

8. **ADITIVOS JÁ AUTORIZADOS PARA UTILIZAÇÃO EM GÉNEROS ALIMENTÍCIOS**

8.1. **Secção I: Resumo do processo**

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

8.2. **Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise**

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II,

— para outros aditivos aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

8.3. **Secção III: Estudos referentes à segurança dos aditivos**

São incluídas as avaliações formais de segurança mais recentes do aditivo alimentar e completadas com quaisquer dados produzidos subsequentemente.

Para os aditivos que são autorizados como aditivos alimentares ou aprovados como constituintes para produtos alimentares na União Europeia sem nenhuma restrição, não são, em geral, necessários estudos referentes à segurança para o consumidor e trabalhadores.

São apresentados os dados referidos nas subsecções 3.1, 3.2 e 3.3 do anexo II, tendo em conta o conhecimento actual sobre a segurança destas substâncias quando utilizadas em géneros alimentícios. Deste modo, tais substâncias utilizadas igualmente em alimentos podem classificar-se como:

— DDA não especificada (sem uma indicação explícita do limite superior de ingestão, atribuído a substâncias de toxicidade muito baixa),

— DDA ou UL definidos, ou

— DDA não atribuída (aplicável a substâncias para as quais a informação disponível não é suficiente para estabelecer a sua segurança).

8.3.1. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo em animais-alvo*

Se o nível de utilização no que diz respeito ao aditivo destinado à alimentação animal for semelhante ao dos géneros alimentícios, a segurança para espécies-alvo pode ser avaliada com base nos dados toxicológicos *in vivo* disponíveis, na consideração da estrutura química e na capacidade metabólica das espécies-alvo. Se o nível de utilização em alimentos para animais for consideravelmente mais elevado que a correspondente nos géneros alimentícios, pode ser exigido um estudo de tolerância no animal-alvo, em função da natureza da substância.

8.3.2. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os consumidores*

Se a utilização como aditivo destinado à alimentação animal resultar numa exposição mais elevada dos consumidores, ou num padrão de metabolitos diferente do resultante da utilização em géneros alimentícios, serão então exigidos outros dados toxicológicos e de resíduos.

8.3.2.1. Aditivos alimentares para os quais não está especificada uma DDA

Não é exigida a avaliação de segurança para os consumidores, excepto quando a utilização do aditivo em alimentos para animais resultar num padrão de metabolitos diferente do resultante da sua utilização em géneros alimentícios.

8.3.2.2. Aditivos alimentares com DDA ou UL definidos

A segurança dos consumidores tem de ser avaliada tomando em consideração a exposição adicional decorrente da utilização em alimentos para animais, ou na exposição específica relacionada com os metabolitos com origem na espécie-alvo. Esta avaliação pode ser feita mediante a extrapolação de dados de resíduos a partir da literatura.

Quando são necessários estudos de resíduos, o requisito está limitado a uma comparação dos níveis em tecido ou produtos num grupo não tratado com o grupo a quem foi dada em suplemento a dose solicitada mais elevada.

8.3.2.3. Aditivos alimentares para os quais não está atribuída uma DDA

São claramente especificadas as razões pelas quais não foi atribuída uma DDA. Se tal facto levantar preocupação e a utilização do aditivo em alimentos para animais contribua para um aumento significativo da exposição dos consumidores, é exigida uma avaliação toxicológica completa.

A exposição adicional decorrente da utilização em alimentos para animais pode ser extrapolada de dados de resíduos a partir da literatura.

Quando são necessários estudos de resíduos, o requisito está limitado a uma comparação dos níveis em tecido ou produtos num grupo não tratado com o grupo a quem foi dada em suplemento a dose solicitada mais elevada.

8.3.3. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para os utilizadores/trabalhadores*

Aplica-se a totalidade da subsecção 3.3 do anexo II.

São tidas em conta as medidas cautelares estabelecidas para manipular estas substâncias utilizadas em géneros alimentícios, ao considerar a segurança para o utilizador do aditivo destinado à alimentação animal.

8.3.4. *Estudos relativos à segurança de utilização do aditivo para o ambiente*

É exigida a aplicação da subsecção 3.4 do anexo II.

8.4. **Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo**

Sempre que a função solicitada para a alimentação animal for a mesma que a dos géneros alimentícios, poderia não ser necessária mais nenhuma demonstração de eficácia. De outra forma, os requisitos para eficácia são como os referidos na secção IV do anexo II.

8.5. **Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização**

Esta secção do anexo II aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

9. **ALTERAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES**

Uma vez que se pode confiar na avaliação dos dados fornecidos para autorizações precedentes, um processo preparado para um pedido nos termos do n.º 3 do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 tem de obedecer apenas aos requisitos mencionados *infra*.

Um pedido de alteração dos termos incluídos num regulamento de autorização em vigor, como a identificação, caracterização ou condições de utilização do aditivo, demonstra que a alteração não produz um efeito nocivo nas espécies-alvo, no consumidor, no utilizador ou no ambiente. Um aditivo pode ser, para este fim, considerado como idêntico se a(s) substância(s) activa(s) ou o(s)agente(s) e as condições de utilização forem as mesmas, a sua pureza for essencialmente semelhante e não tenha sido introduzido nenhum constituinte que levante preocupação. Para tais produtos pode ser apresentado um pedido abreviado visto que, normalmente, não será necessário repetir estudos para demonstrar a segurança para as espécies-alvo, o consumidor, o ambiente e a eficácia.

O pedido aborda os seguintes requisitos:

1. Aplica-se a totalidade do anexo I — incluem-se pormenores da alteração solicitada;

2. Aplica-se a totalidade da secção II do anexo II;

3. Os dados têm de ser apresentados indicando que as características químicas ou biológicas do aditivo são essencialmente as mesmas que as do produto estabelecido;

4. Sempre que adequado, os elementos de prova para a bioequivalência são apresentados por especificação, pela literatura publicada ou através de estudos específicos. Quando a bioequivalência não for inteiramente demonstrada, tem de ser demonstrada a conformidade do intervalo de segurança com o LMR;

5. Devem apresentar-se provas de que, à luz dos conhecimentos científicos actuais, o aditivo continua a ser seguro ao abrigo das condições aprovadas para as espécies-alvo, os consumidores, os trabalhadores e o ambiente;

6. É apresentado um relatório sobre os resultados da monitorização pós-comercialização, caso a autorização especifique requisitos nesta matéria; e

7. Têm de ser apresentados os dados específicos que apoiam o pedido de alteração, em conformidade com as partes relevantes de secções III, IV e V do anexo II.

10. RENOVAÇÃO DE AUTORIZAÇÕES

Os pedidos de renovação de autorização nos termos do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 obedecem aos seguintes requisitos:

10.1. Secção I: Resumo do processo

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II. É apresentada uma cópia da autorização original da Comunidade para colocar o aditivo destinado à alimentação animal no mercado, ou a última renovação de autorização. É preparado um processo actualizado de acordo com os requisitos mais recentes e uma lista que apresente todas as variações desde a autorização original ou é apresentada a última renovação de autorização. O requerente tem de apresentar um resumo do processo, pormenorizando o âmbito do pedido e qualquer nova informação que ficou disponível desde a autorização/renovação anterior em termos de identidade e segurança.

10.2. Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II,

— Para outros aditivos aplicam-se os números 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5, 2.6.

São apresentadas provas demonstrativas de que o aditivo não foi significativamente alterado nem se modificou a sua composição, pureza ou actividade em relação ao aditivo que foi autorizado. É comunicada qualquer alteração no processo de fabrico.

10.3. Secção III: Estudos referentes à segurança dos aditivos

São apresentados elementos de prova de que, à luz dos conhecimentos actuais, o aditivo continua a ser seguro ao abrigo das condições aprovadas para as espécies-alvo, os consumidores, os trabalhadores e o ambiente. É apresentada uma actualização em matéria de segurança desde a autorização original ou desde a última renovação com informações relativas às seguintes áreas:

— relatórios sobre os efeitos nocivos incluindo os acidentes (efeitos anteriormente desconhecidos, efeitos graves de qualquer tipo, aumento da incidência dos efeitos conhecidos) para os animais-alvo, os consumidores, os utilizadores e o ambiente. O relatório relativo aos efeitos nocivos inclui a natureza do efeito, o número de indivíduos/organismos afectados, o resultado, as condições de utilização e a avaliação do nexo de causalidade,

— relatórios relativos a interacções e a contaminações cruzadas anteriormente desconhecidas,

— dados relativos ao controlo de resíduos, sempre que adequado,

— dados de estudos epidemiológicos e/ou toxicológicos,

— qualquer outra informação referente à segurança do aditivo e aos riscos do aditivo para os animais, os seres humanos, e o ambiente.

Caso não se forneçam informações complementares relativas a qualquer destas áreas, as razões para este facto são claramente identificadas.

É apresentado um relatório sobre os resultados do programa de monitorização de pós-comercialização no mercado, se tal requisito de monitorização estiver incluído na autorização anterior.

Sempre que, tal como previsto no n.º 2, alínea d), do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, o pedido de renovação da autorização incluir uma proposta para alterar ou completar as condições da autorização original, nomeadamente as condições referentes à monitorização futura, têm de ser apresentados os dados específicos que apoiam a proposta de alteração, em conformidade com as partes relevantes de secções III, IV e V do anexo II.

11. REAVALIAÇÃO DE CERTOS ADITIVOS JÁ AUTORIZADOS AO ABRIGO DA DIRECTIVA 70/524/CEE

Os aditivos abrangidos por este ponto 11 são aditivos que foram autorizados ao abrigo da Directiva 70/524/CEE, que devem ser reavaliados em conformidade com o n.º 2 do artigo 10.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 e que pertencem aos seguintes grupos:

— substâncias antioxidantes,

— substâncias aromatizantes e apetentes,

— substâncias emulsionantes e estabilizantes, espessantes e agentes gelificantes,

— corantes, incluindo os pigmentos,

— conservantes,

— vitaminas, provitaminas e substâncias com efeito análogo quimicamente bem definidas,

— oligoelementos,

— qgentes aglutinantes, antiaglomerantes e coagulantes,

— reguladores de acidez, e

— aglomerantes de radionuclídeos.

O nível e a qualidade da avaliação do risco para estes aditivos são semelhantes a outros aditivos. Contudo, devido ao seu longo historial de utilização segura, podem ser utilizados os dados de estudos já publicados, ao abrigo de disposições estabelecidas pelo presente regulamento, para demonstrar que o aditivo permanece seguro nas condições aprovadas para as espécies-alvo, os consumidores, os utilizadores e o ambiente.

11.1. Secção I: Resumo do processo

Aplica-se a totalidade da secção I do anexo II.

11.2. Secção II: Identidade, características e condições de utilização do aditivo; métodos de análise

Aplica-se a secção II do anexo II do seguinte modo:

— para aditivos não sujeitos a um detentor de autorização específico aplicam-se os pontos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 e 2.6,

— para outros aditivos sujeitos a um detentor de autorização específico, aplica-se toda a secção II.

11.3. **Secção III: Estudos referentes à segurança dos aditivos**

Sempre que um aditivo for avaliado em termos de segurança para as espécies-alvo, os consumidores, os utilizadores/trabalhadores e o ambiente, é apresentado um resumo dos estudos de segurança apresentados para a autorização anterior, juntamente com qualquer nova informação que tenha surgido desde essa autorização anterior. Quando não tenha sido efectuada uma avaliação formal de segurança para a utilização da substância como aditivo destinado à alimentação animal, podem ser utilizados estudos e dados da literatura científica desde que seja equivalente aos que seriam exigidos para um novo pedido. Caso contrário, é apresentado um conjunto completo de estudos de segurança.

11.4. **Secção IV: Estudos referentes à eficácia do aditivo**

Sempre que adequado, o cumprimento do requisito de eficácia previsto no n.º 3 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 pode ser demonstrado por apresentação de material, com excepção de estudos, em especial referentes ao longo historial de utilização.

11.5. **Secção V: Plano de monitorização pós-comercialização**

Esta secção do anexo II aplica-se ao abrigo do disposto no n.º 3, alínea g), do artigo 7.º do Regulamento (CE) n.º 1831/2003.

ANEXO IV

Categorias e definições de animais-alvo e indicação da duração mínima dos estudos de eficácia

1. Quadro. Categoria animais: Suínos

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período/idade	Idade	Peso	
Leitões (não desmamados)	Suínos jovens que obtêm leite de porcas	Desde o nascimento	Até 21-42 dias	Até 6-11 kg	14 dias
Leitões (desmamados)	Suínos jovens que terminaram o período de lactação e criados para reprodução ou produção de carne	A partir de 21-42 dias	Até 120 dias	Até 35 kg	42 dias
Leitões (não desmamados e desmamados)	Suínos jovens para fins de reprodução ou produção de carne desde o nascimento	Desde o nascimento	Até 120 dias	Até 35 kg	58 dias
Suínos de engorda	Suínos que terminaram o período de desmame e destinados à produção de carne até ao dia do transporte para o matadouro	A partir de 60-120 dias	Até 120-250 dias (ou de acordo com o costume local)	80-150 kg (ou de acordo com o costume local)	Até ao peso de abate, mas não menos que 70 dias
Porcas reprodutoras	Suínos fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez	A partir da primeira inseminação			Desde a inseminação até ao fim do segundo período de desmame (dois ciclos)
Porcas, a fim de beneficiar os leitões	Suínos fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez				Pelo menos, duas semanas antes do parto até ao fim de período de desmame

2. Quadro. Categoria animais: Aves de capoeira

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Frangos de engorda	Aves criadas para engorda	A partir da incubação	Até 35 dias	Até ~1 600 g (até 2 kg)	35 dias
Frangas para postura	Aves fêmeas criadas para produção de ovos de mesa ou para fins de reprodução	A partir da incubação	Até ~16 semanas (até 20 semanas)	—	112 dias (se não estiverem disponíveis dados de eficácia para frangos de engorda)

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Galinhas poedeiras	Aves fêmeas produtivas mantidas para fins de produção de ovos	A partir de 16-21 semanas	Até ~13 meses (até 18 meses)	A partir de 1 200 g (brancas) 1 400 g (castanhas)	168 dias
Perus de engorda	Aves criadas para engorda	A partir da incubação	Até ~14 semanas (até 20 semanas) Até ~16 semanas (até 24 semanas)	Peruas: até ~7 000 g (até 10 000 g) Perus: até ~12 000 g (até 20 000 g)	84 dias
Perus reprodutores	Aves fêmeas e machos mantidas para fins de reprodução	Todo o período	Desde 30 a ~60 semanas	Peruas: Desde ~15 000 g Perus: Desde ~30 000 g	Pelo menos seis meses
Perus criados para reprodução	Aves fêmeas e machos jovens criadas para fins de reprodução	A partir da incubação	Até 30 semanas	Peruas: até ~15 000 g Perus: até ~30 000 g	Todo o período (se não estiverem disponíveis dados de eficácia para perus de engorda)

3. Quadro. Categoria animais: Bovinos (bovinos domésticos, incluindo espécies de *Bubalus* e *Bisonte*)

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Vitelos de criação	Vitelos que são criados para reprodução ou para produção de carne de bovino	Desde o nascimento	Até 4 meses	Até 60-80 kg (até 145 kg)	56 dias
Vitelos de engorda	Vitelos para produção de carne de vitela	Desde o nascimento	Até 6 meses	Até 180 kg (até 250 kg)	Até ao abate, mas não menos que 84 dias
Bovinos de engorda	Animais bovinos que tenham terminado o período de desmame e destinados à produção de carne até ao dia do transporte para o matadouro	A partir do desenvolvimento completo da ruminação	Até 10-36 meses	Até 350-700 kg	168 dias

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Vacas leiteiras para produção de leite	Bovinos fêmeas que produziram pelo menos um vitelo				84 dias (é relatado o período total de lactação)
Vacas para reprodução	Bovinos fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez	Desde a primeira inseminação até ao fim do segundo período de desmame			Dois ciclos (se forem solicitados os parâmetros de reprodução)

4. Quadro. Categoria animais: Ovinos

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Borregos de criação	Borregos criados para reprodução futura	Desde o nascimento	Até 3 meses	15-20 kg	56 dias
Borregos de engorda	Borregos que são criados para produção de carne de borrego	Desde o nascimento	Até 6 meses (ou mais)	Até 55 kg	Até ao peso de abate, mas não menos que 56 dias
Ovinos leiteiros (para produção de leite)	Ovinos que tenham produzido pelo menos um borrego				84 dias (é relatado o período total de lactação)
Ovelhas para reprodução	Ovinos fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez	Desde a primeira inseminação até ao fim do segundo período de desmame			Dois ciclos (se forem solicitados os parâmetros de reprodução)

5. Quadro. Categoria animais: Caprinos

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Cabritos de criação	Caprinos jovens criados para reprodução futura	Desde o nascimento	Até 3 meses	15-20 kg	Pelo menos 56 dias

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Cabritos de engorda	Caprinos jovens que são criados para produção de carne de caprino	Desde o nascimento	Até 6 meses		Pelo menos 56 dias
Caprinos leiteiros (para produção de leite)	Caprinos que tenham produzido pelo menos um cabrito				84 dias (é relatado o período total de lactação)
Cabras para reprodução	Caprinos fêmeas fecundados/acasalados pelo menos uma vez	Desde a primeira inseminação até ao fim do segundo período de desmame			Dois ciclos (se forem solicitados os parâmetros de reprodução)

6. Quadro. Categoria animais: Peixes

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Salmão e truta				200-300 g	90 dias ou até a massa corporal inicial ser duplicados.
Salmão e truta	Reprodutores	O mais próximo possível do período de postura			90 dias

7. Quadro. Categoria animais: Coelhos

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Coelhos não desmamados e desmamados		Início uma semana após o nascimento			56 dias
Coelhos de engorda	Coelhos que são criados para produção de carne	Após o período de desmame	Até 8-11 semanas		42 dias

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Coelhas reprodutoras (para reprodução)	Coelhas fecundadas/acasaladas pelo menos uma vez	Desde a inseminação até ao fim do segundo período de desmame			Dois ciclos (se forem solicitados os parâmetros de reprodução)
Coelhas reprodutoras (a fim de beneficiar os coelhos jovens)	Coelhas fecundadas pelo menos uma vez	A partir da primeira inseminação			Pelo menos, duas semanas antes do parto até ao fim de período de desmame (por exemplo, para produto derivado de microrganismo)

8. Quadro. Categoria animais: Cavalos

Categoria	Definição da categoria animal	Período de duração aproximado (peso/idade)			Duração mínima dos estudos de eficácia a longo prazo
		Período	Idade	Peso	
Cavalos	De todas as categorias				56 dias