31994L0040

L 208/15 *IL-ĠURNAL UFFIĊJALI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ* 11.8.1994

ID-DIRETTIVA TAL-KUMMISSJONI 94/40/KE

tat-22 ta' Lulju 1994

li temenda d-Direttiva tal-Kunsill 87/153/KEE li tistabbilixxi linji-gwida għall-assessjar ta' addittivi fin-nutriment ta' l-annimali

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kunsidrat it-Trattat li jistabbilixxi l-Komunità Ewropeja,

Wara li kunsidrat id-Direttiva tal-Kunsill 70/524/KEE tat-23 ta' Novembru 1970 li tikkonċerna l-addittivi fit-tgħam ta' l-annimali ([1]), kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 94/17/KE ([2]), u partikolarment l-Artikolu 9 tagħha,

Billi d-Direttiva tal-Kunsill 70/524/KEE tipprovdi linji-gwida għall-assessjar ta' l-addittivi fin-nutriment ta' l-annimali sussegwentement adottata bid-Direttiva tal-Kunsill 87/153/KEE ([3]) u kull emenda għalihom fid-dawl ta' l-avvanzi fl-għerf xjentifiku u tekniku;

Billi dawk il-linji-gwida għandhom jiġu supplimentati bl-istabbiliment ta' kriterji sabiex jiġu eżaminati t-talb għall-awtorizzazzjoni ta' enżimi u mikro-organiżmi sabiex jintużaw bħala addittivi fit-tgħam;

Billi skond id-dispożizzjonijiet tad-Direttiva tal-Kunsill 93/114/KE ([4]) huwa meħtieġ li jiġu inklużi fil-proċedura tal-Komunità għall-awtorizzazzjoni ta' l-addittivi, il-ħtiġiet tad-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE tat-23 ta' April 1990 fuq ir-rilaxx deliberat fl-ambjent ta' organiżmi modifikati ġenetikament ([5]), kif emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 94/15/KE ([6]) għall-evalwazzjoni ta' riskji ambjentali speċifiċi, sabiex jistgħu jiġu applikati fuq l-addittivi li jkun fihom jew jikkonsistu minn organiżmi modifikati ġenetikament; billi bħala konsegwenza, huwa xieraq li tkun emendata d-Direttiva 87/153/KEE sabiex tkunu konformi mal-ħtiġiet tad-Direttiva 90/220/KEE;

Billi, ladarba saru emendi numerużi, jidher utili li jiġi provvdut konsolidament tal-linji-gwida fl-Anness għal din id-Direttiva;

Billi l-miżuri li hemm provvediment dwarhom f'din id-Direttiva huma konformi ma' l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti tat-Tgħam ta' l-annimali,

ADOTTAT DIN ID-DIRETTIVA:

Artikolu 1

L-Anness tad-Direttiva 87/153/KEE huwa hawnhekk mibdul bl-Anness ta' din id-Direttiva.

Artikolu 2

L-Istati Membri għandhom idaħħlu fis-seħħ il-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi meħtieġa sabiex ikunu konformi ma' din id-Direttiva mhux aktar tard mill-1 ta' Ottubru 1994. Għandhom minnufih jgħarrfu bihom lill-Kummissjoni.

Meta l-Istati Membri jadottaw dawn id-dispożizzjonijiet, dawn għandhom ikollhom referenza għal din id-Direttiva jew għandhom ikunu akkumpanjati b'din ir-referenza mal-waqt tal-pubblikazzjoni uffiċjali tagħhom. Il-proċedura għal din ir-referenza għandha tkun adottata mill-Istati Membri.

Artikolu 3

Din id-Direttiva għandha tidħol fis-seħħ fl-għoxrin jum ta' wara l-publikazzjoni tagħha fil-*Ġurnal Uffiċjali tal-Komunitajiet Ewropej*.

Magħmulha fi Brussell, fit-22 ta' Lulju 1994.

Għall-Kummissjoni

René STEICHEN

Membru tal-Kummissjoni

([1]) ĠU L 270, ta' l-14.12.1970, p. 1.
([2]) ĠU L 105, tas-26.4.1994, p. 19.
([3]) ĠU L 64, tas-7.3.1987, p. 19.
([4]) ĠU L 334, tal-31.12.1993, p. 24.
([5]) ĠU L 117, tat-8.5.1990, p. 15.
([6]) ĠU L 103, tat-22.4.1994, p. 20.

L-ANNESS

GWIDA GĦALL-ASSESSJAR TA' ADDITTIVI FL-ASPETTI ĠENERALI TAT-TGĦAM

ASPETTI ĠENERALI

Dawn il-linji-gwida huma intżi li jkunu ta' gwida għall-istabbiliment ta' dossiers dwar is-sustanzi u t-tħejjijiet li għandhom jiġu preżentati għall-awtorizzazzjoni bħala addittivi fit-tgħam ta' l-annimali. Dawn id-dossiers għandhom jgħinu fl-assessjar li jrid issir dwar l-addittivi bażati fuq l-istat preżenti ta' l-għerf u għandu jagħmilha possibbli sabiex jissgura l-konformità tagħhom mal-prinċipji fundamentali stabbiliti għad-dħul tagħhom, li huma s-suġġett tad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 7(2) tad-Direttiva 70/524/KEE.

L-istudji kollha miġbura fil-linji-gwida jistgħaw jiġu meħtieġa u, jekk meħtieġ, tagħrif addizzonali jista' jiġi mitlub. Bħala regola ġenerali, l-istudji sabiex titfassal l-identità, il-kundizzjonijiet ta' l-użu, il-proprjetajiet fiżiko-kimiċi, l-metodi ta' stabbilizzazzjoni u l-effikaċità ta' l-addittiv, kif ukoll l-metaboliżmu, l-effetti bijoloġiċi u tossoloġiċi fuq l-ispeċji mirata għandhom jiġu provduti. Meta l-addittiv huwa intiż għal kategorija ta' l-annimali li jappartienu lil xi speċji definita, dawn l-istudji għandhom jiġu mwettqa fuq din il-kategorija mirata. Dawn l-istudji meħtieġa għall-evalwazzjoni tar-riskji għas-saħħa umana jew għall-ambjent jiddependu essenzjalment fuq in-natura ta' l-addittiv u ċ-ċirkustanzi ta' l-użu tagħhom. F'dan ir-rigward, l-ebda regola stretta ma hija applikabbli.

Mhux dejjem jista' jkun meħtieġ li jkollok addittivi ntiżi esklusivament għall-għalf ta' l-annimali għal programm eżawrit ta' tossiċità kronika, mutaġeniċità u testjar karċjoġenità bħal dak meħtieġ għall-addittivi intiżi sabiex titma' l-bhejjem li minnhom hu derivat prodott ta' konsum uman. Sabiex tkun stabbilita t-tossiċità kronika, studji fuq żewġt ispeċji mirata jew speċji mirata waħda u firien għal perijodu ta' sena jkunu ġeneralment biżżejjed. L-istudji fuq il-mutageneċità u il-karċjoġenesi jistgħu ġeneralment jiġu meħlusa jekk il-kompożizzjoni kimika, l-esperjenza prattika, jew kull kunsiderazzjoni oħra ma jindikawx il-possibilità ta' bdil. Huwa possibbli li tiddispensa ma' l-analiżi tal-fdalijiet fl-annimali.

L-għerf tal-metaboliżmu ta' l-addittiv f'bhejjem produttivi u tal-fdalijiet u l-bijo-attività tagħhom huwa essenzjali. Partikolarment għandu jgħin fil-medda tas-studji tossiloġiċi li jridu jsiru fuq l-annimali tal-laboratorju sabiex ikunu assesjati r-riskji, jekk ikun hemm, għall-konsumatur. Din l-evalwazzjoni ma' tistax tkun ibbażata biss fuq fatti magħrufa ristretti sabiex tistabbilixxi l-effetti diretti ta' l-addittivi fuq l-annimali tal-laboratorju. Dan ta' l-aħħar ma' jipprovdix informazzjoni speċifika dwar l-effetti attwali tal-fdalijiet li jirriżultaw mill-metaboliżmu fl-ispeċji li għaliha l-addittiv huwa intiż.

Kull applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni ta' l-addittiv jew xi użu ġdid ta' l-addittiv għandha tiġi appoġġata minn dossier li għandu jinkludi rapporti dettaljati preżentati fl-ordni u nummerati kif propost f'dawn il-linji-gwida. Għandhom jingħataw raġunijiet għall-omissjoni mid-dossier ta' fatti preskritti f'dawn il-linji-gwida. Pubblikazzjonijiet fejn hemm riferenza għalihom għandhom jiġu mehmuża magħhom ir-rapporti ta' l-esperimenti li għandhom jinkludu l-pjan, in-numru ta' riferenza, id-data ta' bidu u tmiem ta' l-esperiment, deskrizzjoni dettaljata tat-testijiet, tar-riżultati u l-analiżi tagħhom kif ukoll l-isem, l-indirizz, u l-firma tal-persuna responsabbli mill-istudju. Kull lott tat-tgħam ta' l-annimali wżat fl-istudji ta' l-esperimenti fuq l-annimali għandu jiġi analizzat għal konċentrazzjoni tas-sustanzi attivi li huma rilevanti billi jiġi wżat metodu xieraq kif ukoll rapport fuq ir-riżultati analitiċi għandu jkun ipprovvdut. Ir-rapport għandu jsemmi wkoll id-dożi individwali li huma stabbiliti f'kull studju esperimentali, id-dati korrispondenti, l-isem, l-indirizz u l-firma tal-persuna responsabbli mill-kontrolli. Barra minn hekk, ċertifikat imfassal mill-laboratorju jew laboratorji fejn saru l-esperimenti sabiex juri li t-testijiet kienu mwettqa bi qbil mal-prinċipji tal-prattika tajba fil-laboratorju skond id-Direttiva tal-Kunsill 87/18/KEE, dwar l-armonizzazzjoni tal-liġijiet, tar-regolamenti u tad-dispożizzjonijiet amministrattivi li għandhom x'jaqsmu ma' l-applikazzjoni tal-prinċipji tal-prattika tajba fil-laboratorju u l-verifika ta' l-applikazzjonijiet tagħhom għat-testijiet fuq sustanzi kimiċi [1], għandha tiġi mehmuża mar-rapport.

Id-determinazzjoni ta' proprjetajiet fiżiko-kimiċi, tossiloġiċi u ekotossiloġiċi għandhom jiġu mwettqa bi qbil mal-metodi stabbiliti bid-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, tar-regolamenti u tad-dispożizzjonijiet amministrattivi li għandhom x'jaqsmu mal-klassifikazzjoni, l-imballar u l-ittikketjar ta' sostanzi perikolużi [2], kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 93/105/KE [3], jew b'metodi magħrufa internazzjonalment minn korpi xjentifiċi. L-użu ta' metodi oħrajn għandu jkun ġustifikat.

---

(1) ĠU L 15, tas-17.1.1987, p.29
(2) ĠU L 196, tas-16.8.1967, p.1
(3) ĠU L 294, tat-30.11.1993, p.21

Kull dossier għandu jkollu sommarju adekwat. Id-dossiers li għandhom x'jaqsmu ma' antibijotiċi, koċċidjostati u sostanzi oħra mediċinali, iż-żieda tal-promuturi, tal-mikro-organiżmi u/jew tat-tħejjijiet ta' enżimi, għandu jkollhom magħhom monografu, li jkun konformi mal-mudell ipprovvdut fit-Taqsima V, li jgħinu biex l-addittiv ikkonċernat li jkun identifikat u karatterizzat bi qbil ma' l-Artikolu 8(1) tad-Direttiva 70/524/KEE.

It-terminu "addittiv", kif użat f'dawn il-linji-gwida, jirreferi għal sustanzi attivi jew it-tħejjijiet li fihom sustanzi attivi fl-istat li fih ikunu inkorporati qabel it-taħlit u fit-tgħam ta' l-annimali. Is-sustanza attiva tista' tkun sustanza kimika speċifikata, mikro-organiżmu jew tħejjija ta' enżima.

F'dawn il-linji-gwida l-espressjoni "Sustanzi kimiċi speċifikati", tfisser sustanzi kimiċi li għalihom huwa miftiehem isem kimiku skond in-nomenklatura IUPAC.

Il-Kummissjoni għandha tiġi mgħarrfa fi żmien raġjonevoli mill-Istat Membru li jressaq id-dossier dwar kull bidla li saret fil-proċess tal-fabbrikazzjoni jew fil-kompożizzjoni ta' l-addittiv, l-oqsma ta' l-applikazzjoni tagħha jew fil-kundizzjonijiet għall-użu tagħha. Dan jista' jeħtieġ is-sottomissjoni tal-dokumentazzjoni li hija addatata għall-assesjar il-ġdid. Dawn il-ħtiġiet ikunu speċjalment meħtieġa għall-prodotti mnissla minn mikro-organiżmi, li l-karatteristiċi ġenetiċi tagħhom kienu mibdula jew inqalgħu bħala mutanti naturali.

KONTENUT

SEZZJONI I: Sommarju tal-fatti magħrufa fid-dossie

SEZZJONI II: Identità, karatterizzazzjoni u kundizzjonijiet ta' l-użu tal-Metodi additivi tal- kontroll

SEZZJONI III: Studji li għandhom x'jaqsmu ma' l-effikaċità ta' l-addittivi

1. Studji li għandhom x'jaqsmu ma' titjib fil-karatteristiċi ta' tgħam ta' l-annimali
2. Studji relattati ma' l-effetti ta' l-addittivi fil-produzzjoni ta' l-annimali
3. Studji li għandhom x'jaqsmu mal-kwalità tal-produzzjoni ta' l-annimali

SEZZJONI IV: Studji li għandhom x'jaqsmu mas-salvagward ta' l-addittiv

1. Studji fuq speċji mirata

1.1. Studji Tossiloġiċi ta' l-addittiv

1.2. Studji Mikro-bijoloġiċi ta' l-addittiv

1.3. Studju tal-metaboliżmu u tal-fdalijiet

2. Studji fuq il-ħmieġ tal-fdalijiet

3. Studji fuq annimali tal-laboratorju

SEZZJONI V: Forma of monografija

SEZZJONI I

SOMMARJU TAL-FATTI MAGĦRUFA FID-DOSSIER

SEZZJONI II

L-IDENTITÀ, L-KARATTERIZZAZZJONI U L-KUNDIZZJONIJIET GĦALL-UŻU TAL-METODI TA' KONTROLL TA' L-ADDITTIV

1. **L-identita ta' l-addittiv**

1.1. L-isem propjretaru proponut

1.2. It-tip ta' l-addittiv skond il-funzjoni ewlenija

1.3. Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva (is-sustanza attiva, komponenti oħrajn, impuritajiet)

1.4. L-istat fiżiku, id-daqs tal-partikola

1.5. Il-proċess tal-fabbrikazzjoni li jinkludi kull proċedura speċifika fil-proċess

N. B.: Jekk is-sustanza attiva hija taħlita ta' komponenti attivi, li kull waħda minnhom tista' tkun spjegata biċ-ċar, il-komponenti ewlenin għandhom jiġu deskritti separatament u l-proporzjonijiet fit-taħlita jkunu mogħtija.

2. **L-ispeċifikazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mas-sustanza attiva**

2.1. Għal sustanzi kimiċi speċifikati: l-isem ġeneriku, l-isem kimiku skond in-nomenklatura Iupac, ismijiet internazzjoniali ġeneriċi oħra u abbrevjazzjonijiet. In-Numru tas-Servizz ta' Astratti Kimiċi.

Għall-mikro-organiżmi: l-isem u d-deskrizzjoni tassomonika skond il-Kodiċi tan-Nomenklatura internazzjonali. Manwali oħrajn tal-klassifikazzjoni magħrufa internazzjonalment jistgħu jiġu wżati wkoll ([1]).

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi: l-isem skond l-attivitajiet enżimatiċi ewlenin kif deskritti mill-IUB/Iupac. Einecs u Numru SAK.

2.2. Il-Formola, kif ukoll l-użin empiriku, strutturali u molekulari. Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-komponenti ewlenin, jekk is-sustanza attiva hija prodott tal-fermentazzjoni.

Għall-mikro-organiżmi: l-isem u l-post tal-ġbir kulturali, jekk huwa possibbli wieħed fil-ġbir tal-KE, fejn l-isforz huwa depositat u n-numru tad-depożitu, il-modifika ġenetika u kull proprjeta rilevanti għall-identifikazzjoni tagħhom. B'żieda ma' dan, l-oriġini, il-karatteristiċi xierqa morfoloġiċi u fiżjoloġiċi, l-istadji ta' l-iżvilupp, il-fatturi rilevanti li jistgħu jkunu involuti fl-attività bijoloġika tagħhom (bħala addittiv) u fatti oħra ġenetiċi għall-identifikazzjoni. Numru ta' unitajiet li jiffurmaw kolonja kull gramma.

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi: l-oriġini bijoloġiċi (f'każ ta' oriġini mikrobali: l-isem u l-post tal-ġbir kulturali, jekk huwa possibbli wieħed fil-ġbir tal-KE, fejn l-isforz huwa depositat u n-numru tad-depożitu, il-modifika ġenetika u kull proprjeta rilevanti għall-identifikazzjoni tagħhom (inklużi l-fatti magħrufa ġenetiċi), l-attivitajiet lejn mudell sotto-stratt pur kimikament rilevanti u karatteristiċi fiżiko-kimiċi oħra.

2.3. *Il-grad ta' purità*

Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva ta' l-impurità.

Għall-mikro-organiżmi: L-istabbilità ġenetika u l-purità tar-razzez ikkultivati.

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi:

— il-purità, billi teżamina l-livell ta' mikro-organiżmi kkontaminati, metalli tqal, in-nuqqas ta' tossiċi derivati mill-organiżmu tas-sors (e.g. mikotoksini), kif murija minn mudell adattat;

— in-nuqqas ta' attivita antimikrobjali fil-livell ta' għalf konċentrat kif stabbilit minn mudell adattat;

— Kompożizzjoni ta' komponenti mhux enżimatiċi (partikolarment l-Organiċi Solidi Totali ([2]).

2.4. *Proprjetajiet rilevanti*

Għal sustanzi kimiċi speċifikati: Proprjetajiet elettrostatiċi, l-punt ta' taħlil, il-punt ta' togħlija, it-temperatura ta' dekompożizzazzjoni, id-densità, il-pressa tal-fwar, kemm jinħall malajr fl-ilma u solventi organiċi, il-massa u l-assorbiment ta' l-ispettra u kull proprjeta fiżika xierqa oħra.

([1]) Bħal Manwal Bergey tal-Batterjoloġija Sistematika, Il-Ħmira, studju tassonomiku minn Lodder u Kreger van Rij, Ainsworth u Bisby Dizzjunarju tal-Fungi minn Hawksworth, Sutton u Ainsworth jew Il- Genus Aspergillus minn Raper u Fennell.

([2]) TOS (%) = 100 (% irmied + ilma+ % dilwenti u/jew additivvi u ingredjenti).

Għall-mikro-organiżmi: proprjetajiet rilevanti għall-identifikazzjoni u l-użu propost (e.g. forma veġetattiva jew sporulata, CFU kull g)

Għal preparazzjoni ta’ l-enżimi: l-aqwa pH (valur(i), l-aqwa temperatura(i) u proprjetajiet oħrajn li huma xierqa).

2.5. *Il-proċess tal-fabbrikazzjoni, tal-purifikazzjoni u l-medja wżata*

Varjazzjoni fil-kompożizzjoni tal-lottijiet fil-kors tal-produzzjoni.

3. **Il-proprjetajiet fiżiko-*kimiċi,* teknoloġiċi u bijoloġiċi ta’ l-addittiv**

3.1. L-istabbilità (għall-mikro-organiżmi: telf fl-attivita bijoloġika, e.g. vijabilità) f'espożizzjoni għall-kondizzjonijiet ambjentali bħad-dawl, it-temperatura, pH, l-umdità u l-ossiġenu. Il-ħajja tal-ħażna.

3.2. L-istabbilità (għall-mikro-organiżmi: telf fl-attività bijoloġika, e.g. vijabilità) matul it-tħejjija ta’ qabel it-taħlit u tat-tgħam ta’ l-annimali, partikolarment l-istabbilità bis-sħana, bil-pressa u bl-umdità. Id-dekompożizzjoni possibbli tal-prodotti.

3.3. L-istabbilità (għall-mikro-organiżmi: telf fl-attivita bijoloġika, e.g. vijabilita) matul il-ħażna ta’ qabel it-taħlit u t-tgħam ta’ l-annimali skond kondizzjonijiet definiti. Il-ħajja tal-ħażna.

Għal preparazzjoni ta’ l-enżimi: Dettalji tal-preżenza ta’ prodotti mir-reazzjoni mhux mistennija kawżata jew minn reazzjoni enżematika jew inkella minn reazzjoni kimika tat-tħejjija ta’ l-enżimi b'għalf konstitwenti jew mid-degradazzjoni tat-tħejjija ta’ l-enżimi matul il-ħażna tat-tgħam ta’ l-annimali.

3.4. Proprjetajiet oħrajn fiżiko-kimiċi, teknoloġiċi jew bijoloġiċi xierqa bħall-abbilità li tikseb taħlit omoġeniku qabel it-taħlit u fit-tgħam ta’ l-annimali, proprjetajiet li jiffurmaw it-trab, u għall-tħejjija ta’ mikro-organiżmi u/jew enżimi, l-assesjar tar-reżistenza għad-degradazzjoni jew telf fl-attivita bijoloġika fit-tratt diġestiv jew b’ xi sistema ta’ simulazzjoni in vitro.

3.5. L-inkompatibilitajiet jew l-interazzjonijiet fiżiko-kimiċi jew bijoloġiċi (e.g. mat-tgħam ta’ l-annimali, addittivi oħrajn approvati jew prodotti mediċinali).

4. **Il-kundizzjonijiet ta’ l-użu ta’ l-addittiv**

4.1. L-użu propost fin-nutriment ta’ l-annimali (e.g. l-ispeċji u l-kateġorija ta’ l-annimal, it-tip tat-tgħam, il-perijodu ta’ l-amministrazzjoni u l-perijodu tat-tneħħija).

4.2. *Kontra-indikazzjonijiet*

4.3. Id-doża proposta qabel it-taħlit u fit-tgħam ta’ l-annimali espressa bħala:

— il-perċentwali tas-sustanza attiva fil-piż għal qabel it-taħlit u bħala mg/kg għal tgħam ta’ l-annimali, fil-każ ta’ sustanzi kimiċi speċifikati,

— l-unità xierqa ta’ l-attivita bijoloġika bħal CFU kull gram ta’ prodotti għal mikro-organiżmi jew unitajiet rilevanti ta’ l-attività għal tħejjija ta’ l-enżimi.

4.4. Użu ieħor magħruf tas-sustanzi attivi jew it-tħejjija (e.g. fl-oġġetti ta’ l-ikel, mediċina umana jew veterinarja, l-agrikoltura u l-industrija). Għal kull użu għandhom jingħataw l-ismijiet proprjetarji, l-indikazzjonijiet u l-kontra-indikazzjonijiet.

4.5. Jekk hu meħtieġ, miżuri għall-prevenzjoni tar-riskji u mezzi ta’ protezzjoni matul il-fabbrikazzjoni u t-tqandil.

5. **Metodi tal-kontroll**

5.1. Deskrizzjoni tal-metodi wżati sabiex ikunu stabbiliti l-kriterji elenkati taħt il-punti 1.3., 2.3., 2.4., 2.5., 3.1., 3.2., 3.3., 3.4. u 4.3.

5.2. Id-deskrizzjoni tal-kwalitattività u l-kwantitattività tal-metodi analitiċi għall-kontrolli ta’ rutina ta’ l-addittiv qabel it-taħlita u fit-tgħam ta’ l-annimali.

5.3. Id-deskrizzjoni tal-kwalitattività u l-kwantitattività tal-metodi analitiċi għall-determinazzjoni tal-fdalijiet ta’ l-addittivi fil-produzzjoni ta’ l-annimali.

N. B. Il-metodi speċifikati u r-riżultati għandhom jkollhom magħhom informazzjoni dwar l-irkupru espress bħala persentaġġ, l-ispeċifiċità, s-sensitivit, il-limitu ta’ sejbien, xi interferenzi possibbli, ir-riproduzzjoni u l-metodu wżat għall-għażla tal-kampjuni. Riferenza stabbilita tat-tħejjija u tas-sustanza attiva għandha tkun disponibbli.

Fil-każ ta’ mikro-organiżmi semmi l-metodi ta’ sejbien, ta’ l-innumerazzjoni, ta’ l-identifikazzjoni u tas-swieq rilevanti.

SEZZJONI III

STUDJI LI GĦANDHOM X'JAQSMU MA' L-EFFIKAĊITÀ TA' L-ADDITTIV

1. **Studji li għandhom x'jaqsmu mat-titjib fil-karatteristiċi tat-tgħam ta' l-annimali**

Dawn l-istudji jinteressaw addittivi teknoloġiċi bħal anti-ossidanti, preservattivi, rabbata, emulsifikanti, stabbilizzaturi, aġenti tal-ġenalitiġġ eċċ., li huma intiżi sabiex ittejbu jew jistabbilizzaw il-karatteristiċi ta' qabel it-taħlita u fit-tgħam ta' l-annimali. Xi mikro-organiżmi u/jew tħejjijiet ta' l-enżimi jistgħu wkoll jkunu meqjusa bħala addittivi teknoloġiċi, jekk ittejbu l-karatteristiċi rilevanti ta' l-għalf.

Xiehda ta' l-effikaċità ta' l-addittiv għandha tiġi provvduta permezz ta' kriterji xierqa skond il-kundizzjonijiet intiżi għall-użu b'paraguni ma' kontrolli negattivi tat-tgħam ta' l-annimali u, possibbilment, tgħam ta' l-annimali li jkun fih addittivi teknoloġiċi ta' effettività magħrufa.

In-natura preċiża tas-sustanzi attivi, tat-tħejjijiet, l-eżaminazzjoni ta' qabel it-taħlita u tat-tgħam ta' l-annimali, in-numru ta' riferenza tal-lottijiet, il-konċentrazzjoni tas-sustanzi attivi ta' qabel it-taħlita u fit-tgħam ta' l-annimali, l-ittestjar tal-kondizzjonijiet (e.g. it-temperatura u l-umdità) kif ukoll id-dati u t-tul ta' żmien tat-testijiet, u l-effetti negattivi li ġraw matul it-testijiet għandhom jkunu speċifikati għal kull esperiment.

2. **L-istudji li għandhom x'jaqsmu ma' l-effetti ta' l-addittivi fil-produzzjoni ta' l-annimali**

Dawn is-studji jinteressaw addittivi żootekniċi li għandhom effetti fil-produzzjoni ta' l-annimali. L-istudji li ġejjin, li jinkludu r-relazzjoni doża/tweġiba, għandhom jiġu mwettqa fuq kull l-ispeċji mirata b'paragun ma' gruppi ta' kontroll negattiv u, jekk possibbli, ma' gruppi li jirċievu tgħam ta' l-annimali li jkun fihom addittivi ta' effettività magħrufa.

Jekk is-sustanza attiva hija taħlità ta' komponenti attivi, il-preżenza ta' kull komponenti għandha tkun iġġustifikata.

2.1. Għall-koċċidjostati u sustanzi mediċinali oħrajn, importanza għandha primarjament tingħata lill-evidenza ta' l-effetti speċifiċi u partikolarment il-proprjetajiet profilattiċi (e.g. morbidità, għadd okkist u riżultati tal-feriti). Informazzjoni fuq l-effett ta' l-effiċjenza ta' l-għalf, it-tkabbir ta' l-annimali u l-kwalità u l-kwantità negozjabbli tal-produzzjoni ta' l-annimali għandha tkun miżjuda.

2.2. Għal addittivi żootekniċi oħrajn (inklużi l-mikro-organiżmi xierqa u/jew it-tħejjijiet ta' l-enżimi) għandha tiġi provvduta informazzjoni dwar l-effetti ta': l-effiċjenza nutrijenti, t-tkabbir ta' l-annimali, l-karatteristiċi tal-prodotti ta' l-annimali u tal-produzzjoni tagħhom, il-ġid/saħħa ta' l-annimali u parametri oħrajn li jkollhom influwenza pożittiva fuq il-produzzjoni ta' l-annimali.

2.3. *Kundizzjonijiet sperimentali*

It-test imwettaq għandu jiġi deskritt u r-riżultati għandhom jiġu preżentati individwalment fid-dettal. L-evalwazzjoni statistika u l-metodi wżati għandhom jiġu rappurtati. Il-fatti magħrufa li ġejjin għandhom jiġu provvduti:

2.3.1. L-ispeċji, ir-razza, l-età u s-sess ta' l-annimali, il-proċedura ta' l-identifikazzjoni.

2.3.2. In-numru tal-gruppi tat-test u tal-kontroll, in-numru ta' annimali f'kull grupp. In-numru ta' annimali taż-żewġ sessijiet għandu jkun biżżejjed għal skopijiet statistiċi.

2.3.3. Il-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva (u, fejn hu l-każ, is-sustanzi wżati għal skopijiet komparattivi) fit-tgħam ta' l-annimali stabbilit mill-annaliżi tal-kontrolli, billi tuża metodu xieraq li huwa magħruf. In-numru ta' riferenza tal-lottijiet. Il-kompożizzjoni nutrijenti tad-dieta fit-termini tal-kwalità u tal-kwantità.

2.3.4. Il-pożizzjoni ta' kull esperiment. Is-saħħa ta' l-annimali, il-fiżjoloġija, il-kundizzjonijiet tat-tgħam u tat-trobbija kif prattikati s-soltu fil- Komunità. Il-kontroll tat-tgħam u l-miżuri meħuda sabiex tkun evitata l-kontaminazzjoni tal-gruppi tal-kontroll matul l-esperiment (partikolarment għall-mikro-organiżmi permezz tal-kontaminazzjoni tat-tgħam mill-mikro-organiżmu).

2.3.5. Id-data u t-tul ta' żmien eżatt tat-testijiet. Id-data u n-natura ta' l-eżamijiet imwettqa.

2.3.6. Effetti sfavorevoli u inċidenti oħra li ġraw matul l-esperiment u l-ħin ta'd-dehra tagħhom.

3. **Studji li jikkonċernaw il-kwalità tal-produzzjoni ta' l-annimali**

Studji fuq il-kwalitajiet organolettiċi, nutrijenti, iġeniċi u teknoloġiċi tal-produzzjoni ta' l-annimali mgħalfa bit-tgħam ta' l-annimali li fihom l-addittiv.

SEZZJONI IV

STUDJI LI JIKKONĊERNAW IS-SIGURTÀ TA' L-UŻU TA' L-ADDITTIV

L-istudji miġbura f'din is-sezzjoni huma intiżi li jippermettu l-assessjar ta:

— is-sigurtà ta' l-użu ta' l-addittiv fuq l-ispeċji mirata,

— ir-riskji man-nifs, mukosali oħrajn, kuntatt kutaniku jew ma' l-għajn għal persuni li x'aktarx jaqbdu l-addittiv jew ikun inkorporat qabel it-taħlita jew fit-tgħam ta' l-annimali,

— ir-riskji għall-konsumatur li jistgħu jirriżultaw mill-konsum ta' l-ikel li jkollu fih il-fdalijiet ta' l-addittiv, jew il-metaboliti tagħom,

— ir-riskji tat-tniġġiż jew il-persistenza fl-ambjent mill-addittiv innifsu jew minn prodotti derivati mill-addittiv u mill-ħmieġ ta' l-annimali,

— ir-riskji possibbli għall-ispeċji mhux immirati.

Dawn l-istudji jkunu meħtieġa fl-intier tagħhom jew f'parti minnhom skond in-natura ta' l-addittiv u l-kondizzjonijiet proposti għall-użu tagħhom.

Bħala prinċipju ġenerali t-tħejjijiet tal-mikro-organiżmi u/jew ta' l-enżimi għandhom ikunu, jew derivati mill-mikro-organiżmu li ma humiex patoġeniċi u lanqas tossikoġeniċi għall-ispeċji mirati u l-umani skond il-kundizzjonijiet mistennija għall-użu tagħhom.

Fil-każ tat-tħejjijiet tal-mikro-organiżmi u/jew ta' l-enżimi testijiet xierqa dwar is-sigurtà għandhom jiġu mwettqa għajr jekk dokumentazzjonijiet oħra sodisfaċenti għal sigurtà ta' l-użu huma pprovvduti. Għall-mikro-organiżmi għall-inqas test ta' tolleranza fuq l-ispeċji mirati għandu jiġi mwettaq.

Fil-prinċipju t-testijiet tossiloġiċi għal enżimi miġjuba minn partijiet li jittieklu ta' l-animali jew tal-pjanti ma humiex meħtieġa; meta dawn il-prodotti ma humiex meqjusa bħala parti normali tad-dieta wżata, xi testijiet tossiloġiċi jkunu meħtieġa.

Jekk is-sustanza attiva hija kimikament speċifikata l-għerf tal-metaboliżmu tagħhom fl-ispeċji mirati varji kif ukoll tal-kompożizzjoni u tal-bijo-disponibbilità tal-fdalijet tat-tessut ikunu essenzjali sabiex jiġi stabbilit safejn u sakemm huma bżonnjużi l-istudji fuq l-annimali tal-laboratorju sabiex ikunu assessjati r-riskji għall-konsumatur. Barra minn hekk, l-għerf fuq il-kompożizzjoni u tal-proprjetajiet fiżiko-kimiċi u bijoloġiċi tal-fdalijiet tal-ħmieġ miġjuba mill-addittiv ikunu indispensabbli sabiex ikun jista' jiġi definit safejn u sakemm l-istudji huma meħtieġa għall-assessjar tar-riskju tat-tniġġiż jew tal-persistenza fl-ambjent.

1. L-istudji fuq speċji mirata

1.1. *Studji Tossiloġiċi ta' l-addittiv*

Testijiet ta' tolleranza

Studju fuq l-effetti bijoloġiċi, tossiloġiċi, makroskopiċi u istoloġiċi. L-għarfien tal-marġini ta' salvagward bejn l-għola livell ta' doża proposta u l-livell li jirriżulta f'effetti sfavorevoli. Jista' jkun biżżejjed li tindika valur minimu jew approssimitattiv għal dan il-marġini jekk ikun jista' jiġi muri li l-livell li jirriżulta f'effetti sfavorevoli jeċċedi bil-kbir l-għola livell tad-doża proposta.

1.2. *Studji mikro-bijoloġiċi ta' l-addittiv*

1.2.1. Jekk is-sustanza attiva hija speċifikata kimikament u tippossjedi attività antimikrobjali fuq livell ta' għalf ikkonċentrat, studji ta' l-ispettru antibatterjali ta' l-azzjoni ta' l-addittiv billi tiġi stabbilità l-konċentrazzjoni minima ta' inibizzjoni ta' l-ispeċji varji patoġeniċi u mhux patoġeniċi kemm Gramm-negattivi kif ukoll Gramm-posittivi ta' batteri għandu jiġi provvdut.

1.2.2. Studji fuq reżistenzi li jaqsmu lil xulxin għal antibijotiċi terapewtiċi bl-istabbilizazzjoni tal-MIL, f'mutanti prodotti in vitro li juru reżistenza kromożomali għall-addittiv. Fil-każ ta' mikro-organiżmi li huma reżistenti għall-antibijotiċi terapewtiċi, il-bażi ġenetika ta' din ir-reżistenza għandha tkun magħrufa.

1.2.3. Testijiet sabiex issir taf jekk l-addittiv huwa kapaċi li jagħżel il-fatturi tar-reżistenza. Dawn it-testijiet għandhom jiġu mwettqa skond il-kondizzjonijiet fuq il-post li għalihom l-addittiv huwa ntiż primarjament. Sussegwentement, għandu jiġi stabbilit jekk il-fatturi R li setgħu instabu jġorru magħhom reżistenza multipla u jekk tista' tittieħed.

1.2.4. Testijiet sabiex jiġi stabbilit l-effett ta' l-addittiv,

— dwar il-mikroflora tat-tratt diġestiv,

— dwar il-kolonizzazzjoni tat-tratt diġestiv, jekk huwa mikro-organiżmu jew xi taħlita ta' numru ta' razez tal-mikro-organiżmi,

— dwar it-tixrid jew il-ħmieġ tal-mikro-organiżmi patoġeniċi, jekk is-sustanza attiva hija speċifikata kimikament u għandha attività antimikrobjali.

1.2.5. F'każi meta is-sustanza attiva turi azzjoni antimikrobjali, studji fuq il-post għandhom jiġu mtella sabiex ikun immonitorjat il-persentaġġ ta' batteri li huma reżistenti għall-addittiv. Dawn għandhom jiġu mwettqa fuq intervalli maġġuri qabel, matul u wara (xahar) l-użu ta' l-addittiv.

1.2.6. Jekk is-sustanza attiva hija mikro-organiżmu, għandu jiġi stabbilit jekk huwa reżistenti għall-antibijotiċi.

1.2.7. Jekk is-sustanza attiva (e.g. it-tħejjija ta' l-enżimi) hija fabbrikata minn mikro-organiżmu il-livell ta' l-organiżmu vijabbli għandu jiġi stabbilit.

1.2.8. Jekk l-addittiv ikun fih jew jikkonsisti minn organiżmu modifikat ġenetikament fit-tifsira ta' l-Artikolu 2(1) and (2) tad-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE l-informazzjoni li ġejja għandha tiġi provduta:

— Kopja miktuba ta' kunsens jew kunsensi ta' l-awtorittajiet kompetenti għar-rilaxx deliberu ta' l-organiżmi modifikati ġenetikament għall-għanijiet ta' riċerka u żvilupp skond l-Artikolu 6(4) tad-Direttiva 90/220/KEE u s-sommarju tan-notifika kif riferit fl-Artikolu 9 tad-Direttiva 90/220/KEE skond il-mudell stabbilit fid-Deċiżjoni tal-Kunsill 91/596/KEE [1];

— il-fajl tekniku komplut bl-informazzjoni meħtieġa fit-tieni l-Anness tad-Direttiva 90/220/KEE, ġie mifrux kif meħtieġ biex tqis id-diversità fil-postijiet ta' l-użu ta' l-addittivi, inklużi l-informazzjoni fuq fatti magħrufa u riżultati meħlusa mir-riċerka u l-iżvilupp li għandhom x'jaqsmu ma' ekosistemi li jistgħu jkunu affetwati mill-użu ta' l-addittiv u xi assessjar tar-riskji għas-saħħa umana, għas-saħħa ta' l-annimali u l-ambjent relatat mal- GMO li jkunu jinsabu fil-prodott kif ukoll informazzjoni miġjuba mill-istadju tar-riċerka u l-iżvilupp dwar l-impatt tar-rilaxx fuq is-saħħa umana u ta' l-ambjent;

— il-kundizzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' l-addittiv, inklużi kondizzjonijiet speċifiċi ta' l-użu u t-tqandil kif ukoll il-proposta fuq l-ittikkettjar u l-ippakjar li għandu jinkludi mill-inqas il-ħtiġiet preskritti fl-Anness III tad-Direttiva 90/220/KEE.

Jekk fuq il-bażi ta' xi rilaxx notifikat skond Parti B tad-Direttiva 90/220/KEE, jew b'xi sostantiva, jew b'raġunijiet xjentifiċi, il-persuna responsabbli għad-dossier għandu jikkunsidra li t-tqegħid fis-suq jew l-użu ta' l-addittiv ma joħloq l-ebda riskju lejn is-saħħa umana, lis-saħħa ta' l-annimali u għall-ambjent, u jista' jipproponi sabiex ma jkunu konformi ma' waħda jew iktar mill-ħtiġiet ta' l-Anness III B.

Informazzjoni fuq fatti magħrufa jew riżultati minn rilaxxi ta' l-istess GMO jew l-istess tgħaqqid ta' GMO notifikati qabel jew issa u/jew mwettaq mill-persuna responsabbli għad-dossier il-ġewwa jew il-barra mill-Komunità, għandu jiġi inkluż.

Fatti magħrufa jew riżultati oħrajn min-notifiki ppreżentati qabel minn persuni oħrajn jistgħu wkoll jiġu riferiti, jekk dawn ta' l-aħħar taw il-ftehim tagħhom bil-kitba.

1.3. *L-istudji tal-metaboliżmu u tal-fdalijiet* [2] [3] *(Jekk is-sustanza attiva hija speċifikata kimikament).*

1.3.1. L-istudju tal-metaboliżmu,

— il-bilanċ metaboliku: ir-rata u l-medda ta' l-assorbiment u ta' l-eliminazzjoni tas-sustanza attiva,

— l-identifikazzjoni tal-mogħdijiet metabolitiċi u tal-metaboliti ewlenin,

— it-tqassim u l-ħmieġ (il-bilarju, l-urina, il-qlalet) tal-metaboliċi,

— jekk huwa xieraq, l-influwenza tal-mikroflora intestinali jew ruminali, taċ-ċiklu enterofitiku, tal-kaċotrofija, fil-metaboliżmu.

1.3.2. Studji analitiċi tal-fdalijiet: il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-fdalijiet (is-sustanza attiva, il-metabolitu) fil-prodotti varji ta' l-ikel ta' l-annimali fuq ekwilibriju metaboliku u skond il-kondizzjonijiet prattiċi ta' l-użu ta' l-addittiv.

---

(1) ĠU L 322, tat-23.11.1991, p. 1.

(2) L-istudji msemmija permezz ta' 1.3.1., 1.3.3. u 1.3.4. għandhom jiġu mwettqa b' molekoli ittikkettjati jew metodi xierqa oħrajn, meta f'kull każ l-għażla tal-metodu wżat għandha tkun iġġustifikata. L-ittikkettjar għandu jkun adatt għal-għan intiż.

(3) Jekk is-sustanza attiva hija prodotta mill-fermentazzjoni, dawn l-istudji għandhom jiġu estiżi għal sustanzi relatati miġjuba mill-proċess tal-produzzjoni.

1.3.3. Studji kinetiċi tal-fdalijiet (wara amministrazzjoni repetuta ta' l-addittiv skond l-użu propost): persistenza tas-sustanza attiva u tal-metaboliti ewlenin fl-organi u fit-tessuti varji wara l-irtirar tat-tgħam ta' l-annimali li kien mogħti.

1.3.4. Studji fuq il-bijo-disponibbiltà tal-fdalijiet fil-prodotti ta' l-ikel ta' l-annimali. (ara 3.7.).

1.3.5. Il-metodi ta' inviġġilar: il-metodu kwalitattiv u kwantitattiv użat fl-istudji msemmija skond il-punti 1.3.1. sa 1.3.4. bl-informazzjoni tal-irkupru espress bħala persentaġġ, l-ispeċifiċità u l-limitu tas-sejbien. Il-metodi sabiex jiġu stabbiliti il-fdalijiet għandhom ikunu sensittivi biżżejjed biex jippermettu s-sejba tal-fdalijiet fuq livelli li huma tossikoloġikament negliġibbli.

2. **Studju fuq il-ħmieġ tal-fdalijiet (meta s-sustanza attiva hija kimikament speċifikata)**

2.1. In-natura u l-konċentrazzjoni tal-fdalijiet derivati mill-additiv (is-sustanza attiva, il-metaboliti) fil-ħmieġ.

2.2. Il-persistenza (il-valur ta' nofs-ħajja) u l-kinetiċità ta' l-eliminazzjoni tal-fdalijiet fid-demel maħlul, id-demel tar-razzett u ż-żibel.

2.3. L-effetti fuq il-metanoġenesi.

2.4. Id-degradazzjoni, il-persistenza (il-valur ta' nofs-ħajja) u l-kinetiċità ta' l-eliminazzjoni fil-ħamrija (b'kuntrast għal tipi ta' ħamrija).

2.5. L-effetti fuq il-fawna fil-ħamrija u fil-proċess tat-transformazzjoni mikrobali (e.g. id-dekompożizzjoni tal-pjanti u tal-fdalijiet ta' l-annimali).

2.6. L-effetti fuq il-pjanti terrestri (e.g. il-ġerminazzjoni taż-żerriegħa, it-tkabbir tal-pjanti u t-teħid mill-pjanti). Dawn l-istudji għandhom jiġu mwettqa skond il-kondizzjonijiet ikkontrollati u l-kondizzjonijiet tal-post, billi jiġu wżati speċji ta' pjanti li huma differenti.

2.7. Is-solubilità u l-istabbilità fl-ilma tal-prodotti derivati mill-additiv (is-sustanza attiva, il-metaboliti).

2.8. *L-effetti fuq il-ħajja fl-ilma*

2.8.1. L-effetti fuq il-flora (e.g. il-Klorella).

2.8.2. It-tossiċità tan-verterbri (e.g. id-Daphnia magna).

2.8.3. It-tossiċità fil-ħut (mill-inqas żewġt ispeċji misjuba fit-territorju tal-Komunità).

3. **Studji fuq l-annimali tal-laboratorju**

Dawn l-istudji għandhom jiġu mwettqa mas-sustanza ta' l-addittiv u mal-metaboliti jew il-prodotti ewlenin, jekk dawn ta' l-aħħar huma preżenti wkoll fil-produzzjoni ta' l-annimali li jittiekel kif ukoll huma bijo-disponibbli. Għandhom jipprovaw kemm jista' jkun biex jintgħażlu annimali tal-laboratorju li huma mistennija li jiddiġerixxu u jimmetabilizzaw l-addittiv fl-istess mod bħal bniedem jew bħall-ispeċji mirati.

Deskrizzjonijiet dettaljati għandhom jiġu pprovvduti dwar it-testijiet imwettqa. Dawn għandhom ikopru l-ispeċji u r-razez ta' l-annimali wżati, id-daqs u n-numru tal-gruppi tat-test u tal-kontroll, il-livelli ta' doża amministrata, il-kompożizzjoni tad-dieta u r-riżultati ta' l-analiżi tat-tgħam, il-kondizzjonijiet tat-tgħam, it-tul ta' żmien eżatt tat-testijiet, id-dati ta' l-eżamijiet varji mwettqa u r-rata tal-mewt. Deskrizzjonijiet dettaljati għandhom jingħataw dwar is-sejbiet fuq il-patoloġija u l-isto-patoloġija makroskopiċi f'kull annimal li kien ittestjat b'indikazzjoni tal-ħin tad-dehra ta' kull ferita patoloġika. Kull riżultat, inkluż l-assessjar tal-istatistiċi, għandhom jiġu preżentati fid-dettal.

3.1. *It-tossiċità akuta (mhix rilevanti għall-mikro-organiżmi)*

3.1.1. Studji akuti dwar it-tossiċità bil-fomm għandhom jiġu mwettqa fuq żewġt ispeċji ta' l-annimali (preferabbilment il-far għandu jkun wieħed minnhom). Id-doża massima m'għandiex tkun aktar għolja minn 2,000 f'mg/kg tal-piż tal-ġisem. Osservazzjonijiet dettaljati għandhom jiġu rappurtati dwar l-effetti bijoloġiċi osservati matul perijodu ta' mill-inqas ġimagħtejn wara l-inġestjoni. dawn l-istudji mhumiex rilevanti għat-tħejjijiet ta' l-enżimi.

3.1.2. L-istudji dwar it-tossiċità akuta man-nifs, mal-ġilda u, jekk meħtieġ, l-irritanza tal-membrani mukożi kif ukoll il-potenzjal allerġeniku għandu jiġi mwettaq minn testijiet xierqa għall-assessjar tar-riskji possibbli li huma assoċjati mat-tqandil ta' l-addittiv.

3.2. *Mutaġeniċità*

3.2.1. Jekk is-sustanza attiva hija speċifikata kimikament

Sabiex jiġu identifikati is-sustanzi attivi jew il-metaboliti tagħhom jew prodotti li jippossjiedu proprjetajiet mutaġeniċi għandha tiġi mwettqa kombinazzjoni magħżula tat-testijiet mutaġeniċi, ibbażati fuq trufijiet ġenetiċi differenti. It-testijiet għandhom jiġu mwettqa, fil-preżenza u n-nuqqas tat-tħejjija mikrosomali tal-mammiferi, għall-attivazzjoni metabolika.

Il-pakkeġġ ta' testijiet li ġejjin huma rakkomandati:

(a) test għall-mutazzjoni tal-ġene f'sistema prokarjotika,

(b) test għall-mutazzjoni tal-ġene f'sistema ewkarjotika in-vitro jew test letali reċessiv magħqud mas-sess f' Drosophila melanogaster,

(ċ) test għall-aberazzjoni kromożali in-vitro u in-vivo.

Il-batterija tat-testijiet issuġġeriti hawn fuq ma jimplikawx, b'danakollu, li t-testijiet l-oħra ma humiex xierqa jew li t-testijiet l-oħrajn, partikolarment it-testijiet in-vivo, ma jkunux aċċettabli bħala alternattivi.

Fil-każi kollha għandhom jingħataw raġunijiet għall-għażla tat-testijiet. It-testijiet għandhom jiġu mwettqa skond il-proċedura valida stabbilita. Skond ir-riżultati tat-testijiet u billi tieħu f'konsiderazzjoni il-profil tossiku sħiħ tas-sustanza kif ukoll l-użu ntiż, investigazzjonijiet addizzjonali jistgħu jkunu indikati.

3.2.2. Fil-każ tat-tħejjijiet ta' l-enżimi derivati mill-mikro-organiżmi it-testijiet li ġejjin huma normalment meħtieġa:

(a) test għall-mutazzjoni tal-ġene, fil-batterja,

(b) test għall-aberazzjoni kromożali (preferabbilment *in-vitro*).

It-testijiet tossoloġiċi għandhom, meta huwa possibbli, jiġu mwettqa fuq lott mill-aħħar prodott purifikat tal-fermentazzjoni, qabel iż-żieda ta' portaturi, diluwenti u sostanzi oħrajn. Għandhom, bħala regola ġenerali, jkunu mwettqa bi qbil mal-linji-gwida ([1]) stabbiliti minn Istituzzjonijiet internazzjonali magħrufa għalkemm, minħabba l-effetti eżerċitati fuq livell ċellulari minn natura proteinali u/jew attivitajiet enżimatiċi ta' ċertu tħejjijiet ta' l-enżimi, xi ftit modifiki tal-protokolli tat-testijiet, partikolarment fil-każ ta' testijiet in vitro, jistgħaw jkunu meħtieġa. Dawn id-devjazzjoniiet ikunu aċċettabbli jekk ikollhom magħhom argumenti xierqa.

Is-sistema ta' l-ittestjar hija mfassla sabiex tiżvela reazzjonijet tossiċi mhux speċifikati u sabiex tiżvela effetti ġenotossiċi. L-informazzjoni miġbura mill-ispeċifikazzjonijiet ġenerali u mil-batterija tat-testijiet tagħmilha possibbli sabiex tevalwa l-prodott mill-preżenza taż-żewġ speċifiċi, tossiċi magħrufa u komposti tossiċi mhux magħrufa.

Ir-rapport tossikoloġiku għandu jkollu dokumentazzjoni sodisfaċenti li t-testijiet kienu mwettqa fuq il-materjal li jifforma l-bażi tal-prodott kummerċjali kif deskritt fid-dossier teknoloġiku.

3.3. *Aspetti farmakokinetiċi*

Jekk is-sustanza attiva hija kimikament speċifikata studji tal-bilanċ u ta' l-identifikazzjoni tal-metaboliti għandhom jiġu mwettqa bl-użu ta' molekoli ttikkettjati adattati jew tekniki xierqa oħra u għandhom ikopru l-amministrazzjoni kemm tad-doża singola kif ukoll tad-doża multipla ta' l-addittiv fuq perijodu xieraq. L-istudji fuq il-metaboliżmu għandhom jinkludu l-investigazzjoni tal-farmakokinetika tas-sustanza attiva u tal-metaboliti ewlenin. Għanda tingħata konsiderazzjoni għal differenzi fil-mod ta' kif l-ispeċji varji jimetabolizzaw is-sustanza attiva meta jintgħażel l-aktar speċji rilevanti għall-investigazzjonijiet tossiloġiċi sussegwenti.

3.4. *Tossiċità subkronika*

Dawn l-istudji għandhom jiġu mwettqa ġeneralment fuq żewġt ispeċji ta' l-annimali (preferabbilment il-far għandu jkun wieħed minnhom). It-tieni speċji jista' f'ċerti każi jkun l-ispeċji mirata. Is-sustanza tat-test tista' jkun amministrata bil-fomm u relazzjoni doża-tweġiba għandha tkun stabbilita. It-tul ta' żmien fl-annimali gerriema għandu jkun mill-inqas 90 ġurnata.

F'ċerti każi, investigazzjonijiet li jestendu minn sitt xhur sa sentejn f'annimali li ma jgerrmux jista' jkun mixtieq li tiġi stabbilita l-varjazzjoni fis-sensitività tal-ispeċji differenti ta' l-annimali għas-sustanza testjata.

Dawn l-istudji ma humiex rilevanti għall-mikro-organiżmi. Fil-każ tat-tħejjijiet ta' l-enżimi derivati mill-mikro-organiżmi test tossiku bil-fomm ta' 90 ġurnata fuq l-annimali gerriema għandu jkun biżżejjed.

3.5. *Tossiċità/karċinoġenità kronika*

L-istudji kroniċi tossiloġiċi għandhom jiġu mwettqa fuq speċji waħda (preferabbilment il-far), l-istudji karċinoġenetiċi preferabbilment fuq żewġt ispeċji ta' l-annimali gerriema. Is-sustanza għandha tiġi amministrata bil-fomm fuq bosta livelli ta' doża. Studju kombinat tossoloġiku kroniku/karċinoġenità b'espożizzjoni fl-utru huwa wkoll aċċettabbli. L-esperimenti għandhom jestendu għal-minimu ta' 24 xahar għall-firien u 18-il xahar għall-ġrieden. Jekk jissoktaw għal aktar mill-perijodu minimu, it-test għandu jiġi mitmum meta is-sopravivenza f'kull grupp barra minn dak ta' l-ogħla livell fid-doża jkun waqa' għal 20 %.

([1]) Bħal-:

— Il-preżentazzjoni ta' l-applikazzjoni għall-assessjar ta' addittiv ta' l-ikel qabel l-awtorizzazzjoni tagħha. 1989. (ISBN 92–826–0135-B)

— Rapport tal-Kumitat Xjentifiku ta' l-Ikel fuq linji-gwida għall-assessjar tas-siburta ta' l-addittivi ta' l-ikel. 1980. Is-serje 10 tar-rapport, (EUR 6892).

Kimika klinikament sħiħa, eżamijiet ħematoloġiċi u ta' l-urina għandhom jiġu mwettqa f'intervalli xierqa matul l-esperiment. L-eżamijiet makroskopiċi u istoloġiċi għandhom ikunu mwettqa fuq l-annimali kollha li jmutu matul it-test u fuq kull min jibqa' ħaj fl-għeluq l-istudju.

Dawn l-istudji mhumiex rilevanti għall-mikro-organiżmi u għat-tħejjijiet ta' l-enżimi.

3.6. *Tossiċità riproduttiva (meta is-sustanza attiva hija speċifikata kimikament)*

L-istudji fuq ir-riproduzzjoni għandha tkun mwettqa fuq il-far. Għandhom jiġu estiżi fuq mill-inqas żewġ ġenerazzjonijiet filjali u jistgħaw ikunu kombinati ma' l- e, bijotossiċità inklużi l-istudji teratoġenetiċi. Kull fertilità, ġestazzjoni, parturazzjoni u parametri peri- u postnatali li huma rilevanti għandhom jiġu osservati u rapportati b'attenzjoni. L-istudji teratoġenetiċi għandhom jiġu mwettqa fuq mill-inqas żewġt ispeċji xierqa.

3.7. *It-tossikoloġija tal-metaboliti (meta is-sustanza attiva hija speċifikata kimikament)*

L-informazzjoni dwar il-kalkoli tal-konċentrazzjoni tal-fdalijiet hija meħtieġa għall-assessjar tar-riskju għal bniedem.

Il-bażi għal kalkoli tal-perijodu propost ta' l-irtirar għandhom ikunu disponibbli. L-istudji msemmija fi 1.3.4. għandhom jiġu mwettqa fuq l-annimali tal-laboratorju.

3.8. *Studji oħra rilevanti*

Kull studju speċjali ieħor li jipprovdi aktar informazzjoni utili għall-assessjar tas-sustanza tat-test għandha tkun disponibbli (e.g. il-bijo-disponibbiltà, in-newrotossiċità jew l-immunotossiċità).

SEZZJONI V

IL-FORMA TAL-MONOGRAFU

1. **L-identità ta' l-addittiv**

1.1. *L-isem proprjetarju pproponut*

1.2. *Tip ta' addittiv skond il-funzjoni ewlenija*

1.3. *Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva (is-sustanza attiva, komponenti oħrajn, impuritajiet)*

1.4. *L-istat fiżiku, id-daqs tal-partikola*

1.5. *L-ipproċessar possibbli speċifiku*

N. B. Jekk is-sustanza attiva hija taħlita ta' komponenti attivi, li kull waħda minnhom tista' tkun spjegata biċ-ċar, il-komponenti ewlenin għandhom jiġu deskritti separatament u l-proporzjonijiet fit-taħlità jkunu mogħtija.

2. **L-ispeċifikazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mas-sustanza attiva**

2.1. Għal sustanzi kimiċi speċifikati: l-isem ġeneriku, l-isem kimiku skond in-nomenklatura IUPAC, l-ismijiet internazzjoniali ġeneriċi oħrajn u l-abbrevjazzjonijiet. In-Numru tas-Servizz ta' l-Astratti Kimiċi (CAS/SAK).

Għall-mikro-organiżmi: l-isem u d-deskrizzjoni tassomonika skond il-Kodiċi tan-Nomenklatura internazzjonali. Manwali oħrajn tal-klassifikazzjoni magħrufa internazzjonalment jistgħu jiġu wżati wkoll ([1]).

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi: l-isem skond l-attivitajiet enżimatiċi ewlenin kif deskritti mill-IUB/Iupac, Einecs u n-Numru SAK.

2.2. Il-Formola, kif ukoll il-piż empiriku, strutturali u molekulari. Il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-komponenti ewlenin, jekk is-sustanza attiva hija l-prodott tal-fermentazzjoni.

Għall-mikro-organiżmi: l-isem u l-post tal-ġbir kulturali, jekk huwa possibbli wieħed fil-ġbir tal-KE, meta l-isforz huwa depositat u n-numru tad-depożitu, il-modifika ġenetika u kull proprjeta rilevanti għall-identifikazzjoni tagħhom.

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi: l-oriġini bijoloġiċi (f'każ ta' oriġini tal-mikrobu: l-isem u l-post tal-ġbir kulturali, jekk huwa possibbli wieħed fil-ġbir tal-KE, meta l-isforz huwa depositat u n-numru tad-depożitu, il-modifika ġenetika u kull proprjeta rilevanti għall-identifikazzjoni tagħhom), l-attivitajiet lejn mudell sotto-stratt pur kimikament rilevanti u karatteristiċi fiżiko-kimiċi oħrajn.

2.3. *Il-grad ta' purità*

Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva ta' l-impurità

Għall-mikro-organiżmi: L-istabbilità ġenetika u l-purità tar-razzez kultivati.

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi:

— il-purità, billi teżamina l-livell ta' mikro-organiżmi kontaminati, metalli tqal, in-nuqqas ta' tossiċi (e.g. mikotoksini) derivati mill-organiżmu tas-sors, kif murija minn mudell addatat;

([1]) Bħal Manwal Bergey tal-Batterjoloġija Sistematika, Il-Ħmira, studju tassonomiku minn Lodder u Kreger van Rij, Ainsworth u Bisby Dizzjunarju tal-Fungi minn Hawksworth, Sutton u Ainsworth jew Il- Genus Aspergillus minn Raper u Fennell.

— in-nuqqas ta' attività antimikrobjali fil-livell ta' għalf ikkonċentrat kif stabbilit minn mudell adattat;

— il-kompożizzjoni ta' komponenti mhux enżimatiċi (partikolarment l-Organiċi Solidi Totali T. O. S/OST).

2.4. *Proprjetajiet rilevanti*

Għal sustanzi kimiċi speċifikati: Proprjetajiet elettrostatiċi, l-punt ta' taħlil, il-punt ta' togħlija, it-temperatura tad-dekompożizzjoni, id-densità, il-pressa tal-fwar, kemm jinħall malajr fl-ilma u solventi organiċi, il-massa u l-assorbiment ta' l-ispettra u kull proprjeta fiżika xierqa oħra.

Għall-mikro-organiżmi: proprjetajiet rilevanti għall-identifikazzjoni u l-użu propost (e.g. forma veġetattiva jew sporulata, CFU kull g)

Għal preparazzjoni ta' l-enżimi: l-aqwa valur(i) pH, l-aqwa temperatura(i) u proprjetajiet oħrajn li huma xierqa.

3. **Proprjetajiet fiżiko-kimiċi, teknoloġiċi u bijoloġiċi ta' l-addittiv**

3.1. L-istabbilità (għall-mikro-organiżmi: telf fl-attività bijoloġika, e.g. vijabilità) f'espożizzjoni għall-kondizzjonijiet ambjentali bħad-dawl, it-temperatura, pH, l-umdità u l-ossiġenu. Il-ħajja tal-ħażna.

3.2. L-istabbilità (għall-mikro-organiżmi: telf fl-attività bijoloġika, e.g. vijabilità) matul it-tħejjija ta' qabel it-taħlit u tat-tgħam ta' l-annimali, partikolarment l-istabbilità bis-sħana, bil-pressa u bl-umdità. Id-dekompożizzjoni possibbli tal-prodotti.

3.3. L-istabbilità (għall-mikro-organiżmi: telf fl-attività bijoloġika, e.g. vijabilità) matul il-ħażna ta' qabel it-taħlit u t-tgħam ta' l-annimali skond kondizzjonijiet definiti. Il-ħajja tal-ħażna.

3.4. Proprjetajiet oħrajn fiżiko-kimiċi, teknoloġiċi jew bijoloġiċi xierqa bħall-abbilità li tikseb taħlit omoġeniku qabel it-taħlit u fit-tgħam ta' l-annimali, proprjetajiet li jiffurmaw it-trab, u għall-tħejjija ta' mikro-organiżmi u/jew enżimi, l-assessjar tar-reżistenza għad-degradazzjoni jew telf fl-attività bijoloġika fit-tratt diġestiv jew b' xi sistema b'simulazzjoni in vitro.

3.5. L-inkompatibilitajiet jew l-interazzjonijiet fiżiko-kimiċi jew bijoloġiċi (e.g. ma' t-tgħam ta' l-annimali, addittivi oħrajn approvati jew prodotti mediċinali).

4. **Metodi tal-kontroll**

4.1. Deskrizzjoni tal-metodi wżati sabiex ikunu stabbiliti l-kriterji elenkati taħt il-punti 1.3., 2.3., 2.4., 3.1., 3.2., 3.3., u 3.4. ta' din is-Sezzjoni.

4.2. Id-deskrizzjoni tal-kwalitattività u l-kwantitattività tal-metodi analitiċi għall-determinazzjoni tal-fdalijiet ta' l-addittivi fil-produzzjoni ta' l-annimali.

4.3. Jekk il-metodi msemmija kienu ppubblikati, ir-riferenzi tal-letteratura tista' tkun biżżejjed u l-istampar korrespondenti li jrid jerġa jsehh għandhom jiġu mogħtija.

5. **Proprjetajiet bijoloġiċi ta' l-addittiv**

5.1. Il-partikolaritajiet ta' l-effetti profilattiċi għall-koċċidjostati u sustanzi mediċinali oħrajn (e.g. il-morbidità, l-għadd okkist u r-riżultati tal-feriti).

5.2. Għal-addittivi żooteknici barra minn dawk elenkati fi 5.1. li jinkludu jekk xieraq mikro-organiżmi u/jew tħejjijiet ta' l-enżimi: partikolaritajiet ta' l-effetti fuq l-effiċjenza nutrijentali, t-tkabbir ta' l-annimali, l-karatteristiċi tal-prodotti ta' l-annimali u tal-produzzjoni tagħhom, il-ġid/is-saħħa ta' l-annimali u l-parametri l-oħrajn li jkollhom influwenza pożittiva fuq il-produzzjoni ta' l-annimali.

5.3. Kull kontro-indikazzjoni jew twissija, inklużi l-inkompatibilatijiet bijoloġiċi, bil-partikolaritajiet tal-ġustifikazzjoni tagħhom.

6. **Id-dettalji kwantitattivi u kwalitattivi tal-fdalijiet, jekk ikun hemm, misjuba fil-produzzjoni ta' l-annimali wara l-użu mistenni ta' l-addittiv.**

7. **Karatteristiċi oħrajn adatti għall-identifikazzjoni ta' l-addittiv.**