

I

(Acte adoptate în temeiul Tratatelor CE/Euratom a căror publicare este obligatorie)

REGULAMENTE

REGULAMENTUL (CE) NR. 429/2008 AL COMISIEI

din 25 aprilie 2008

privind normele de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului cu privire la pregătirea și prezentarea cererilor, precum și la evaluarea și autorizarea aditivilor din hrana animalelor

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 septembrie 2003 privind aditivii din hrana animalelor ⁽¹⁾, în special articolul 7 alineatele (4) și (5),

după consultarea Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară, conform articolului 7 alineatele (4) și (5) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003,

întrucât:

(1) Este necesară stabilirea normelor de punere în aplicare cu privire la procedura de autorizare a aditivilor din hrana animalelor în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1831/2003, inclusiv a normelor privind pregătirea și prezentarea cererilor, precum și evaluarea și autorizarea aditivilor. Aceste norme sunt menite să înlocuiască dispozițiile menționate în anexa la Directiva 87/153/CEE a Consiliului ⁽²⁾ de stabilire a orientărilor privind evaluarea aditivilor din hrana animalelor.

(2) Normele în cauză ar trebui să prevadă cerințele pe care trebuie să le îndeplinească dosarul care însoțește cererea. În special, acestea ar trebui să precizeze datele științifice care

trebuie să fie prezentate pentru identificarea și caracterizarea aditivului respectiv și studiile care trebuie prezentate pentru a demonstra eficacitatea acestuia și siguranța sa pentru oameni, animale și mediu în vederea verificării și a evaluării cererilor de autorizare de către Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (Autoritatea).

(3) În funcție de natura aditivului sau a cerințelor sale de utilizare impuse, amploarea studiilor necesare evaluării proprietăților sau a efectelor acestuia poate varia. Prin urmare, ar trebui ca operatorilor să li se acorde o anumită flexibilitate în ceea ce privește tipul de studii și de materiale care trebuie prezentate pentru a demonstra siguranța și eficiența aditivului în cauză. Operatorii care beneficiază de această flexibilitate ar trebui să își justifice alegerea în dosar.

(4) Autoritatea ar trebui să aibă posibilitatea de a solicita informații suplimentare, după caz, cu scopul de a determina dacă aditivul respectă condițiile de autorizare menționate la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

(5) Este esențial să se aplice standarde de calitate corespunzătoare în momentul elaborării dosarelor pentru aditivii destinați hranei și apei pentru animale, pentru a garanta că rezultatele testelor de laborator nu vor fi contestate.

(6) După caz, este necesar să se stabilească cerințe specifice pentru fiecare categorie de aditivi precizată la articolul 6 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

(7) În vederea stimulării eforturilor de a obține autorizații pentru speciile minore păstrând în același timp nivelul de

⁽¹⁾ JO L 268, 18.10.2003, p. 29. Regulament modificat prin Regulamentul (CE) nr. 378/2005 (JO L 59, 5.3.2005, p. 68).

⁽²⁾ JO L 64, 7.3.1987, p. 19. Abrogată prin Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

siguranță necesar, ar trebui prevăzute condiții specifice de luare în calcul a posibilității de a extrapola rezultatele studiilor efectuate asupra speciilor majore la speciile minore.

- (8) Normele de punere în aplicare cu privire la cererile de autorizare ar trebui să ia în considerare cerințe diferite pentru animalele de la care se obțin produse alimentare și pentru celelalte animale în al căror caz aspectele referitoare la evaluarea siguranței pentru consumatorul uman nu sunt relevante.
- (9) Opțiunea de a recurge la procedurile care implică folosirea animalelor de laborator în scopuri experimentale sau în alte scopuri și testarea pe animale conform Directivei 86/609/CEE a Consiliului din 24 noiembrie 1986 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre în ceea ce privește protecția animalelor utilizate în scopuri experimentale și în alte scopuri științifice ⁽¹⁾ ar trebui să fie menținută la un nivel minim.
- (10) Pentru a evita repetarea inutilă a studiilor, ar trebui prevăzute proceduri simplificate de autorizare a aditivilor care sunt autorizați deja în cazul alimentelor.
- (11) În ceea ce privește aditivii autorizați deja fără o limită de timp în temeiul Directivei 70/524/CEE a Consiliului ⁽²⁾, după caz, solicitantului ar trebui să i se ofere posibilitatea de a demonstra eficiența, atunci când nu sunt disponibile studii, prin orice alt material disponibil care poate demonstra eficiența, în special un material privind tradiția îndelungată a utilizării aditivului în cauză.
- (12) Este necesar să se prevadă norme privind cererile de modificare a autorizațiilor, conform articolului 13 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.
- (13) De asemenea, ar trebui să fie prevăzute norme privind cererile de reînnoire a autorizațiilor, conform articolului 14 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.
- (14) În ceea ce privește dispozițiile privind studiile de siguranță și eficacitate care trebuie să fie efectuate în susținerea cererii, este necesară prevederea unei perioade de tranziție în cursul căreia să se aplice în continuare normele actuale. Cererile depuse înaintea intrării în vigoare a prezentului regulament ar trebui să fie tratate în continuare în conformitate cu anexa la Directiva 87/153/CEE. În ceea ce privește cererile depuse într-o anumită perioadă după intrarea în vigoare, având în vedere termenul îndelungat necesar pentru unele studii, solicitanții ar trebui să aibă posibilitatea de a alege între normele prevăzute în prezentul regulament și cele din anexa la Directiva 87/153/CEE. Normele de punere în aplicare au fost formulate pe baza cunoștințelor tehnice și științifice actuale și ar trebui să fie adaptate, după caz, la noile evoluții.

- (15) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru lanțul alimentar și sănătatea animală,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „animale de companie și alte animale de la care nu se obțin produse alimentare” desemnează animale care aparțin speciilor care sunt de obicei hrănite, crescute sau deținute de către oameni, fără a fi consumate, cu excepția cailor;
2. „specii minore” desemnează animale de la care se obțin produse alimentare, altele decât bovine (animale crescute pentru lapte și carne, inclusiv viței), ovine (animale crescute pentru carne), porcine, pui (inclusiv găini ouătoare), curcani și peștii din familia *Salmonidae*.

Articolul 2

Cererea

- (1) O cerere de autorizare a unui aditiv pentru hrana animalelor, astfel cum prevede articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, se depune utilizând formularul stabilit în anexa I.

Cererea este însoțită de un dosar în conformitate cu articolul 3 (denumit în continuare „dosarul”), care cuprinde informațiile și documentele menționate la articolul 7 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

- (2) Atunci când, în conformitate cu articolul 18 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, solicitantul cere ca anumite elemente ale dosarului menționat la alineatul (1) să fie confidențiale, acesta oferă pentru fiecare document sau parte a acestuia o justificare verificabilă care să ateste că dezvăluirea informațiilor ar putea afecta semnificativ poziția sa concurențială. Elementele confidențiale se depun separat de restul dosarului și nu se includ în rezumatul menționat la articolul 7 alineatul (3) litera (h) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003. Solicitantul trimite Comisiei un exemplar al elementelor din dosar pentru care solicită tratament confidențial și justificarea însoțitoare.

Articolul 3

Dosarul

- (1) Dosarul demonstrează în mod adecvat și suficient faptul că aditivul pentru hrana animalelor satisface condițiile de autorizare prevăzute la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

⁽¹⁾ JO L 358, 18.12.1986, p. 1. Directivă modificată prin Directiva 2003/65/CE a Parlamentului European și a Consiliului (JO L 230, 16.9.2003, p. 32).

⁽²⁾ JO L 270, 14.12.1970, p. 1. Directivă modificată ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 1800/2004 al Comisiei (JO L 317, 16.10.2004, p. 37).

(2) Cerințele generale pentru pregătirea și prezentarea dosarului sunt prevăzute în anexa II.

Cerințele specifice pe care trebuie să le îndeplinească dosarul, în cazul respectiv, sunt cele prevăzute în anexa III.

Durata minimă a studiilor pe termen lung este prevăzută în anexa IV.

(3) Prin derogare de la alineatul (2), solicitantul poate să prezinte un dosar care nu îndeplinește cerințele prevăzute la alineatul (2), cu condiția să ofere o explicație pentru fiecare element care nu respectă cerințele.

Articolul 4

Măsurile tranzitorii

(1) În cazul cererilor de autorizare depuse înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament, se aplică în continuare anexa la Directiva 87/153/CEE.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 25 aprilie 2008.

(2) În cazul cererilor de autorizare depuse înainte de 11 iunie 2009, solicitanții pot opta pentru aplicarea, în continuare, a secțiunilor III și IV ale părților I și II din anexa la Directiva 87/153/CEE în locul punctelor 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 și 8.4 din anexa III și în locul dispozițiilor prevăzute în coloana „Durata minimă a studiilor pe termen lung privind eficacitatea” a tabelelor din anexa IV.

Articolul 5

Intrarea în vigoare

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Pentru Comisie

Androulla VASSILIOU

Membru al Comisiei

ANEXA I

FORMULARUL DE CERERE MENȚIONAT LA ARTICOLUL 2 ALINEATUL (1) ȘI DATELE ADMINISTRATIVE**1. FORMULAR DE CERERE**

COMISIA EUROPEANĂ

SĂNĂTATE ȘI PROTECȚIA CONSUMATORILOR

DIRECȚIA GENERALĂ

(Adresa)

Data:

Subiect: Cerere de autorizare a unui aditiv pentru hrana animalelor în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

- ☐ Autorizarea unui aditiv pentru hrana animalelor sau a unei noi utilizări a unui aditiv pentru hrana animalelor [articolul 4 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003]
- ☐ Autorizarea unui produs existent [articolul 10 alineatul (2) sau articolul 10 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003]
- ☐ Modificarea unei autorizații existente [articolul 13 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003]
- ☐ Reînnoirea unei autorizații pentru un aditiv pentru hrana animalelor [articolul 14 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003]
- ☐ Autorizarea urgentă [articolul 15 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003]

(A se indica în mod clar prin bifarea unei căsuțe)

Solicitantul sau solicitanții și/sau reprezentantul sau reprezentanții acestuia/acestora în Comunitate [articolul 4 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003], în condițiile prevăzute la articolul 7 alineatul (3) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 (nume, adresă....)

.....
.....

depun(e) prezenta cerere cu scopul de a obține o autorizație pentru următorul produs, aditiv pentru hrana animalelor:

1.1. Identificarea și caracterizarea aditivului

Denumirea aditivului (caracterizarea substanței/substanțelor sau a agentului/agenților active/activi conform subsecțiunilor 2.2.1.1 și 2.2.1.2 din anexa II):

.....
.....

Denumirea comercială (după caz, pentru autorizațiile legate de titular):

.....
.....

încadrat la categoria/categoriile și grupa/grupurile funcționale de aditivi ⁽¹⁾ (listă):

.....
.....

speciile țintă:

.....
.....
.....

Numele titularului autorizației: [articolul 9 alineatul (6) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003]

.....
.....

Acest aditiv este autorizat deja de legislația în domeniul hranei animalelor prin Directiva .../.../CE(E) sau Regulamentul (CE) nr. .../... cu numărul ... drept (categoria de aditivi)

.....

Acest aditiv este autorizat deja de legislația alimentară prin Directiva/.../CE(E) sau Regulamentul (CE) nr. .../... cu numărul ... drept

.....

folosit pentru

.....

În cazul în care produsul este compus din organisme modificate genetic (OMG), conține asemenea organisme sau este obținut din organisme modificate genetic, introduceți următoarele informații:

☐ identificatorul unic [Regulamentul (CE) nr. 65/2004 al Comisiei ⁽²⁾] (după caz):

.....

☐ fie detaliile privind orice autorizație acordată în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1829/2003 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽³⁾:

.....

☐ fie detaliile privind orice cerere de autorizare pendinte în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1829/2003:

.....

1.2. Condiții de utilizare

1.2.1. Utilizarea în furajele complete

Specia animală sau categoria de animale:

.....
.....

⁽¹⁾ Pentru grupul funcțional „alți aditivi zootehnici” de la categoria aditivilor zootehnici, este necesar să se definească în mod clar ce funcție se urmărește pentru aditiv.

⁽²⁾ JO L 10, 16.1.2004, p. 5.

⁽³⁾ JO L 268, 18.10.2003, p. 1. Regulament modificat ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 298/2008 (JO L 97, 9.4.2008, p. 64).

Vârsta sau greutatea maximă:

.....

.....

Doza minimă (după caz): mg sau unități de activitate ⁽⁴⁾ sau unități formatoare de colonii (UFC) sau ml/kg de furaje complete cu un conținut de umiditate de 12 %

.....

.....

Doza maximă (după caz): mg sau unități de activitate sau UFC sau ml/kg de furaje complete cu un conținut de umiditate de 12 %

.....

.....

Pentru hrana lichidă pentru animale, dozele minime și maxime pot fi exprimate per litru.

1.2.2. Utilizarea în apă

Doza minimă (după caz): mg sau unități de activitate sau UFC sau ml/l de apă

.....

.....

Doza maximă (după caz): mg sau unități de activitate sau UFC sau ml/l de apă

.....

.....

1.2.3. Condiții speciale de utilizare (după caz)

Specia animală sau categoria de animale:

.....

.....

Vârsta maximă:

.....

.....

Doza minimă (după caz): mg sau unități de activitate sau UFC/kg de furaje complementare cu un conținut de umiditate de 12 %

.....

.....

⁽⁴⁾ Definiția „unității” se prezintă de către solicitant.

Doza maximă (după caz): mg sau unități de activitate sau UFC/kg de furaje complementare cu un conținut de umiditate de 12 %

.....
.....

Pentru hrana lichidă pentru animale, dozele minime și maxime pot fi exprimate per litru.

Condiții și restricții de utilizare (după caz):

.....
.....
.....

Condiții și restricții specifice de manipulare (după caz):

.....
.....
.....
.....

Limita maximă a reziduurilor (după caz):

specia animală sau categoria de animale:

.....
.....

reziduu marker:

.....
.....

țesuturi și produse vizate:

.....
.....
.....

Reziduu maxim în țesuturi sau produse (μg/kg):

.....
.....
.....

Perioada de retragere:

.....

1.3. Eșantioane de referință

Numărul eșantionului acordat de Laboratorul Comunitar de Referință (LCR) (după caz):

.....

Numărul lotului/codul lotului:

.....

Data de fabricație:

.....

Data expirării:

.....

Concentrația:

.....

Greutatea:

.....

Descrierea fizică:

.....

Descrierea recipientului:

.....

Cerințe privind depozitarea:

.....

1.4. Modificare solicitată (după caz)

.....

.....

.....

.....

Copia prezentului formular a fost transmisă direct către Autoritate împreună cu dosarul și către LCR împreună cu eșantioanele de referință.

Semnătura

1.5. Anexe:

- ☐ dosarul complet (numai pentru Autoritate);
- ☐ rezumatul public al dosarului;
- ☐ rezumatul detaliat al dosarului;
- ☐ lista elementelor din dosar pentru care se solicită tratament confidențial și un exemplar al elementelor respective din dosar (numai pentru Comisie și pentru Autoritate);
- ☐ copie a datelor administrative ale solicitantului/solicitanților;
- ☐ trei eșantioane ale aditivului pentru hrana animalelor, transmise către LCR conform articolului 7 alineatul (3) litera (f) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 (numai pentru LCR);
- ☐ fișa tehnică de siguranță (numai pentru LCR);
- ☐ certificate de identificare și analiză (numai pentru LCR); și
- ☐ confirmarea plății taxei către LCR [articolul 4 din Regulamentul (CE) nr. 378/2005 ⁽⁵⁾].

Completați secțiunile formularului după caz și eliminați secțiunile care nu sunt relevante. Formularul original (împreună cu celelalte anexe cerute) se transmite direct Comisiei Europene.

2. DATELE ADMINISTRATIVE ALE SOLICITANTULUI/SOLICITANȚILOR

Datele de contact pentru depunerea unei cereri de autorizare a unui aditiv pentru hrana animalelor în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1831/2003

1. Societatea sau persoana solicitantă

- (a) Numele solicitantului sau al societății
- (b) Adresa (strada, numărul, codul poștal, orașul, țara)
- (c) Telefon
- (d) Fax
- (e) E-mail (opțional)

2. Persoana de contact (pentru corespondența cu Autoritatea, Comisia și LCR)

- (a) Numele persoanei de contact
- (b) Funcția
- (c) Adresa (strada, numărul, codul poștal, orașul și țara)
- (d) Telefon
- (e) Fax
- (f) E-mail (opțional)

⁽⁵⁾ Regulamentul (CE) nr. 378/2005 al Comisiei din 4 martie 2005 privind normele de punere în aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului referitor la funcțiile și atribuțiile Laboratorului Comunitar de Referință cu privire la cererile de autorizare a unor aditivi pentru hrana animalelor (JO L 59, 5.3.2005, p. 8). Regulament modificat prin Regulamentul (CE) nr. 850/2007 (JO L 188, 20.7.2007, p. 3).

ANEXA II

CERINȚELE GENERALE PE CARE TREBUIE SĂ LE ÎNDEPLINEASCĂ DOSARUL PREVĂZUT LA ARTICOLUL 3**ASPECTE GENERALE**

Prezenta anexă prevede cerințele pentru stabilirea listei și a caracteristicilor studiilor și informațiilor privind substanțele, microorganismele și preparatele care trebuie să fie depuse împreună cu dosarele în temeiul articolului 5 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 pentru:

- autorizarea unui nou aditiv pentru hrana animalelor;
- autorizarea unei utilizări noi a unui aditiv pentru hrana animalelor;
- modificarea unei autorizări existente a unui aditiv pentru hrana animalelor; sau
- reînnoirea autorizării unui aditiv pentru hrana animalelor.

Dosarele trebuie să permită efectuarea unei evaluări a aditivilor, pe baza cunoștințelor actuale, și verificarea respectării de către aceștia a principiilor fundamentale de autorizare menționate la articolul 5 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

Studiile care trebuie să fie prezentate și amploarea acestora vor depinde de natura aditivului, de categoria și grupul funcțional, de tipul autorizației (titular nespecificat vs. titular specificat), de substanța în sine, de animalele țintă și de condițiile de utilizare. Solicitantul face trimitere la prezenta anexă și la anexa III pentru a determina studiile și informațiile care urmează să fie prezentate odată cu cererea.

Solicitantul oferă în mod clar motivele omisiunilor sau ale devierilor din dosar referitoare la datele precizate în prezenta anexă, în anexa III și anexa IV.

Dosarul cuprinde rapoartele detaliate ale tuturor studiilor efectuate, prezentate conform sistemului de numerotare propus în prezenta anexă. Acesta include trimiteri și copii ale tuturor datelor științifice publicate menționate și copiile avizelor relevante care au fost deja emise de un organism științific recunoscut. În cazul în care studiile au fost deja evaluate de un organism științific european conform legislației comunitare în vigoare, este suficientă o trimitere la rezultatul evaluării. Datele provenite din studii care au fost realizate și publicate anterior sau care rezultă în urma evaluării reciproce fac trimitere în mod clar la același aditiv care face obiectul cererii de autorizare.

Studiile, inclusiv cele care au fost realizate și publicate anterior sau rezultate în urma evaluării reciproce se efectuează și se documentează conform standardelor de calitate corespunzătoare [de exemplu, buna practică de laborator (BPL)] în conformitate cu Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 11 februarie 2004 privind armonizarea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la aplicarea principiilor bunei practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice ⁽¹⁾ sau cu Organizația Internațională pentru Standardizare (ISO).

În cazul în care studiile *in vivo* sau *in vitro* se efectuează în afara Comunității, solicitantul trebuie să demonstreze că echipamentele folosite respectă principiile bunei practici de laborator ale Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OCDE) sau standardele ISO.

Determinarea proprietăților fizico-chimice, toxicologice și ecotoxicologice trebuie să se realizeze cu ajutorul metodelor stabilite prin Directiva 67/548/CEE a Consiliului din 27 iunie 1967 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la clasificarea, ambalarea și etichetarea substanțelor periculoase ⁽²⁾, astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2004/73/CE a Comisiei ⁽³⁾, sau cu ajutorul metodelor actualizate recunoscute de organismele științifice internaționale. Folosirea altor metode decât acestea trebuie să fie justificată.

Utilizarea metodelor *in vitro* sau a metodelor de îmbunătățire sau de înlocuire a testelor obișnuite folosind animale de laborator sau reducând numărul animalelor folosite în cadrul acestor teste trebuie să fie încurajată. Aceste metode au aceeași calitate și oferă același nivel de siguranță ca și metoda pe care încearcă să o înlocuiască.

⁽¹⁾ JO L 50, 20.2.2004, p. 44.

⁽²⁾ JO L 196, 16.8.1967, p. 1. Directivă modificată ultima dată prin Directiva 2006/121/CE a Parlamentului European și a Consiliului (JO L 396, 30.12.2006, p. 852).

⁽³⁾ JO L 152, 30.4.2004, p. 1.

Descrierea metodelor de analiză privind hrana și apa pentru animale este conformă cu normele BPL, astfel cum prevede Directiva 2004/10/CE și/sau EN ISO/IEC 17025. Aceste metode respectă cerințele prevăzute la articolul 11 din Regulamentul (CE) nr. 882/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 29 aprilie 2004 privind controalele oficiale efectuate pentru a asigura verificarea conformității cu legislația privind hrana pentru animale și produsele alimentare și cu normele de sănătate animală și de bunăstare a animalelor ⁽⁴⁾.

Fiecare dosar conține un rezumat public și un rezumat științific detaliat pentru a permite identificarea și descrierea aditivului în cauză.

Fiecare dosar conține o propunere de supraveghere după introducerea pe piață conform articolului 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 și o propunere de etichetare conform articolului 7 alineatul (3) litera (e) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

Evaluarea siguranței

Aceasta are la bază studiile menite să determine siguranța utilizării aditivului în relație cu:

- (a) speciile țintă, la cele mai ridicate niveluri propuse de concentrație din apă sau furaje și la un multiplu al acestui nivel, pentru stabilirea marjei de siguranță;
- (b) consumatorii care ingerează produse alimentare obținute de la animale care au primit aditivul, reziduurile și metabolizii acestuia. În acest caz, siguranța va fi asigurată prin stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor (LMR) și a perioadelor de retragere pe baza dozei zilnice admise (DZA) sau a limitei superioare tolerabile (UL);
- (c) persoanele care se pot expune la un aditiv prin inhalarea sau contactul cu pielea, mucoasele și ochii în timpul manipulării aditivului sau a încorporării acestuia în nutrețurile combinate sau în furajele complete sau în timpul utilizării apei sau furajului care conține aditivul în cauză;
- (d) animalele și oamenii, în ceea ce privește selecția și răspândirea genelor de rezistență la antimicrobieni; și
- (e) mediul, ca urmare a aditivului însuși sau a produselor derivate din aditiv, direct și/sau în excrementele animalelor.

Atunci când un aditiv are constituenți multipli, fiecare poate fi analizat separat pentru siguranța consumatorului și apoi se examinează efectul cumulativ (în cazul în care se poate demonstra că nu există interacțiuni între constituenți). Altfel, se analizează amestecul final.

Evaluarea eficacității

Aceasta are la bază studiile menite să determine eficacitatea unui aditiv în ceea ce privește scopurile utilizării sale dorite conform articolului 6 alineatul (1) și anexei I din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

1. SECȚIUNEA I: REZUMATUL DOSARULUI

1.1. Rezumatul public conform articolului 7 alineatul (3) litera (h) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003

Solicitantul prezintă un rezumat care indică caracteristicile principale ale aditivului în cauză. Rezumatul nu cuprinde informații confidențiale și se structurează astfel:

1.1.1. Cuprins

- (a) numele solicitantului/solicitanților;
- (b) identificarea aditivului;
- (c) metoda de producție și metoda de analiză;
- (d) studiile privind siguranța și eficacitatea aditivului;
- (e) condițiile de utilizare propuse; și
- (f) propunerea de supraveghere după introducerea pe piață.

⁽⁴⁾ JO L 165, 30.4.2004, p. 1.

1.1.2. *Descriere*

- (a) numele și adresa solicitantului/solicitanților

Aceste informații sunt furnizate în toate cazurile, indiferent de tipul autorizației pentru aditivul pentru hrana animalelor (titular specificat sau titular nespecificat). Atunci când un dosar este depus de un grup de solicitanți, este indicat numele fiecăruia dintre aceștia.

- (b) identificarea aditivului

Identificarea aditivului conține un rezumat al informațiilor necesare conform anexei II sau III, în funcție de tipul autorizației pentru aditivul pentru hrana animalelor, în special: numele aditivului, clasificarea propusă după categorie și grup funcțional, specia țintă sau categoriile de animale țintă și dozele.

- (c) metoda de producție și metoda de analiză

Se descrie procesul de fabricație.

Se descrie procedurile generale ale metodelor analitice care urmează să fie folosite în analiza controalelor oficiale ale aditivului ca atare, în preamestecuri și în furaje, conform prezentei anexे și anexei III. După caz, pe baza informațiilor oferite în prezenta anexă și în anexa III, se includ metoda sau metodele care urmează să fie folosite pentru analiza controalelor oficiale ale aditivilor sau ale metaboliților acestora din alimentele de origine animală.

- (d) studiile privind siguranța și eficacitatea aditivului

Se prezintă concluzia privind siguranța și eficacitatea aditivului pe baza diferitelor studii efectuate. Rezultate studiilor pot fi incluse sub formă de tabel în susținerea concluziilor prezentate de solicitant/solicitanți. Numai studiile menționate la anexa III sunt indicate în rezumat.

- (e) condițiile de utilizare propuse

Solicitantul/solicitanții prezintă o propunere privind condițiile de utilizare. În special, solicitantul descrie nivelul de utilizare în apa sau hrana pentru animale, precum și condițiile de utilizare în furajele complementare. De asemenea, sunt necesare informații atunci când se folosesc alte metode în legătură cu administrarea sau concentrația apei sau a hranei pentru animale. Se descriu orice condiții de utilizare specifice (de exemplu, incompatibilități), cerințe de etichetare specifice și specia de animale căreia îi este destinat aditivul.

- (f) propunerea de supraveghere după introducerea pe piață

Această secțiune se referă numai la aditivii care, conform articolului 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, nu aparțin categoriilor (a) sau (b) de la articolul 6 alineatul (1) din același regulament și la aditivii reglementați de legislația comunitară privind comercializarea unor produse care constau în organisme modificate genetic, care conțin asemenea organisme sau care sunt obținute din organisme modificate genetic.

1.2. **Rezumatul științific al dosarului**

Se prezintă un rezumat științific cuprinzând detaliile fiecărui element al documentelor prezentate în susținerea cererii, conform prezentei anexे și anexei III. Rezumatul cuprinde concluziile solicitantului/solicitanților.

Rezumatul trebuie să respecte ordinea din prezenta anexă și să abordeze toate elementele, făcând trimitere la paginile relevante ale dosarului.

1.3. **Lista documentelor și alte indicații**

Solicitantul identifică numărul și titlurile volumelor documentelor prezentate în susținerea cererii. Se adaugă un indice detaliat cu trimitere la volumele și paginile respective.

1.4. **Lista elementelor din dosar pentru care se solicită tratament confidențial, după caz**

Lista face trimitere la volumele și paginile relevante ale dosarului.

2. **SECȚIUNEA II: IDENTIFICAREA, CARACTERIZAREA ȘI CONDIȚIILE DE UTILIZARE A ADITIVULUI; METODELE DE ANALIZĂ**

Aditivul trebuie să fie identificat și caracterizat pe deplin.

2.1. **Identificarea aditivului**

2.1.1. *Denumirea aditivului*

După caz, se face o propunere de denumire comercială a aditivilor asociați cu titularul unei autorizații.

2.1.2. *Propunere de clasificare*

Se face o propunere de clasificare a unui aditiv în una sau mai multe categorii și grupuri funcționale conform principalelor sale funcții stipulate la articolul 6 și în anexa I din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

Orice date privind alte utilizări cunoscute ale substanțelor sau agenților activi identici (de exemplu, utilizarea în alimente, în medicina umană sau veterinară, în agricultură și în industrie) trebuie să fie furnizate. Orice altă autorizare pentru un aditiv alimentar sau un aditiv pentru hrana animalelor, pentru medicamente de uz veterinar sau alte tipuri de autorizări pentru o substanță activă trebuie să fie specificate.

2.1.3. *Compoziția calitativă și cantitativă (agentul/substanța activă, alți compuși, impurități, variabilitatea de la un lot la altul)*

Agentul sau agenții/substanța sau substanțele active și toți ceilalți constituenți ai aditivului sunt enumerați specificând proporția în masa produsului final. Se determină variabilitatea calitativă și cantitativă de la un lot la altul a agentului sau a agenților/a substanței sau a substanțelor active.

Pentru microorganisme: se determină numărul de spori sau de celule viabile exprimate în UFC per gram.

Pentru enzime: se descrie fiecare activitate (principală) declarată și numărul unităților de activitate în produsul final dat. Se menționează, de asemenea, activitățile secundare relevante. Unitățile de activitate se definesc, de preferință, în μmoli de produs eliberați pe minut din substrat, indicând pH-ul și temperatura.

În cazul în care constituentul activ al aditivului este un amestec de agenți sau substanțe active, fiecare dintre acestea putând fi definită în mod clar (din punct de vedere calitativ și cantitativ), constituenții substanței active se descriu separat și se specifică proporțiile amestecului.

Celelalte amestecuri, ai căror constituenți nu pot fi descriși printr-o singură formulă chimică și/sau în care nu pot fi identificați toți constituenții, se descriu prin constituentul sau constituenții care contribuie la acțiunea acestora și/sau prin constituentul sau constituenții tipici majori.

Fără a aduce atingere vreunei cereri de informații suplimentare din partea Autorității conform articolului 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, solicitantul poate omite descrierea altor constituenți care nu presupun cerințe de siguranță, alții decât substanțele sau agenții pentru aditivii care nu se încadrează în categoria de aditivi zootehnici, coccidiostatici și histomonostatici și care nu se încadrează în domeniul de aplicare a Regulamentului (CE) nr. 1829/2003. În orice caz, toate studiile prezentate în dosar trebuie să aibă la bază aditivul respectiv pentru care se cere autorizarea, acestea putând oferi informații cu privire la celelalte preparate diferite care se pot realiza. Se poate permite un identificator intern, integrat în documentele terților, și se solicită un raport pentru enumerarea identificatorilor și confirmarea faptului că identificatorul sau identificatorii se referă la substanța sau substanțele pentru care se face cererea.

2.1.4. Puritatea

Solicitantul identifică și cuantifică impuritățile chimice și microbiene, substanțele cu proprietăți toxice sau alte proprietăți nedorite care nu sunt adăugate în mod intenționat și nu contribuie la activitatea aditivului. În plus, pentru produsele de fermentație, solicitantul confirmă absența organismelor de producție din aditiv. Se descrie protocolul folosit la examinarea de rutină a loturilor de producție pentru depistarea contaminanților și a impurităților.

Toate datele furnizate trebuie să susțină propunerea de specificare a aditivului.

Cerințele specifice în funcție de procesul de producție și conforme cu legislația comunitară în vigoare sunt enumerate mai jos.

2.1.4.1. Aditivii a căror autorizare se asociază cu titularul autorizației

Pentru aditivii a căror autorizare se asociază cu titularul autorizației, se furnizează informațiile relevante privind procesul folosit de fabricant pe baza standardelor existente pentru alte scopuri corelate. Pot fi folosite specificațiile Comitetului mixt FAO/OMS de experți pentru aditivii alimentari (CMEAA) sau specificațiile autorizațiilor Comunității Europene pentru aditivii alimentari.

2.1.4.2. Aditivii a căror autorizare nu se asociază cu titularul autorizației

Pentru aditivii a căror autorizare nu se asociază cu titularul autorizației, se pot folosi standardele existente pentru alte scopuri corelate sau standardele care conțin specificații pentru aditivii alimentari autorizate în Comunitatea Europeană, sau specificațiile CMEAA. În cazul în care aceste standarde nu sunt disponibile sau în alte cazuri relevante pentru procesul de fabricație, se descriu cel puțin următoarele elemente și se determină concentrațiile acestora:

- pentru microorganisme: contaminarea microbiologică, micotoxinele, metalele grele;
- pentru produsele de fermentație (care nu conțin microorganisme drept agenți activi): acestea respectă aceleași cerințe ca în cazul microorganismelor (a se vedea mai sus). De asemenea, se indică măsura în care mediul de cultură folosit este încorporat în produsul final;
- pentru substanțele de origine vegetală: contaminarea microbiologică și botanică (de exemplu ricinul, semințele de buruieni, cornul secarei în special), micotoxinele, contaminarea cu pesticide, valorile maxime pentru solvenți și, după caz, substanțele care prezintă risc toxicologic aflate în planta de origine;
- pentru substanțele provenite de la animale: contaminarea microbiologică, metalele grele și valorile maxime pentru solvenți, după caz;
- pentru substanțele minerale: metalele grele, dioxinele și bifenilii policlorurați (PCB);
- pentru produsele realizate prin sinteză chimică și procese chimice: se identifică toate substanțele chimice folosite în procesele sintetice și produsele intermediare rămase în produsul final, specificând concentrațiile acestora.

Selecția micotoxinelor pentru analiză se efectuează conform diferitelor matrice, după caz.

2.1.5. Starea fizică a fiecărei forme a produsului

Pentru preparatele solide, se furnizează datele privind distribuția granulometrică, forma particulelor, densitatea, densitatea în vrac, potențialul de pudraj și folosirea proceselor care afectează proprietățile fizice. Pentru preparatele lichide, se specifică datele privind vâscozitatea și tensiunea superficială. Atunci când aditivul este destinat utilizării în apă, se determină solubilitatea și gradul de dispersie.

2.2. Caracterizarea substanței/substanțelor active sau a agentului/agenților activ(i)**2.2.1. Descriere**

Se prezintă o descriere calitativă a substanței active sau a agentului activ. Aceasta cuprinde puritatea și originea substanței sau a agentului, plus orice alte caracteristici relevante.

2.2.1.1. Substanțele chimice

Substanțele bine definite din punct de vedere chimic se descriu după denumirea generică, denumirea chimică conform nomenclaturii IUPAC (Uniunea Internațională pentru Chimie Pură și Aplicată), după alte denumiri și abrevieri generice internaționale și/sau după numărul CAS (Serviciul de catalogare a chimicalelor). Se includ formula structurală și moleculară și masa moleculară.

Pentru compusul definit chimic folosit ca aromă, se include numărul FLAVIS în relație cu grupul chimic respectiv. Pentru extractele din plante, se includ markerii fitochimici.

Amestecurile în care constituenții nu pot fi descriși printr-o formulă chimică și/sau în care nu pot fi identificați toți constituenții se descriu prin constituentul sau constituenții care contribuie la acțiunea acestora și/sau prin constituentul sau constituenții tipici majori. Se identifică compusul marker pentru a permite evaluarea stabilității și pentru a oferi un mijloc de trasabilitate.

Pentru enzime și preparate enzimatic, se specifică pentru fiecare acțiune declarată numărul și denumirea sistematică propusă de Uniunea Internațională de Biochimie (UIB) în cea mai recentă ediție a „Nomenclaturii enzimelor”. Pentru activitățile care nu sunt incluse încă, se utilizează o denumire sistematică în conformitate cu normele de nomenclatură ale UIB. Se acceptă denumiri neștiințifice cu condiția ca acestea să nu fie ambigue, să fie utilizate în mod constant pe tot cuprinsul dosarului și să poată fi asociate în mod clar cu denumirea sistematică și cu numărul UIB atunci când sunt menționate pentru prima dată. Se specifică originea biologică a fiecărei activități enzimatic.

De asemenea, se descrie originea microbiană a substanțelor chimice produse prin fermentație (a se vedea 2.2.1.2 Microorganisme).

2.2.1.2. Microorganisme

Pentru toate microorganismele, folosite fie drept produs, fie drept tulpină de producție, se specifică originea.

Pentru microorganismele folosite drept produs sau drept cultură de producție, se indică toate modificările operate. Se specifică denumirea și clasificarea taxonomică a fiecărui microorganism conform celor mai recente informații publicate în Codurile Internaționale de Nomenclatură (CIN). Tulpinile microbiene se depozitează într-o colecție de culturi recunoscută pe plan internațional (de preferat, în Uniunea Europeană) și se mențin în colecția de culturi pentru durata de valabilitate a autorizării aditivului. Se prezintă un certificat de îndepărtare din colecție care să specifice numărul de înregistrare la care este deținută cultura. În plus, sunt descrise toate caracteristicile morfologice, fiziologice și moleculare relevante necesare pentru stabilirea identificării unice a tulpinii și mijloacele de confirmare a stabilității sale genetice. Pentru organismele modificate genetic (OMG), se descriu modificările genetice. Se include identificatorul unic pentru fiecare OMG, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 65/2004 al Comisiei din 14 ianuarie 2004 de stabilire a unui sistem de elaborare și alocare a unor identificatori unici pentru organismele modificate genetic.

2.2.2. Proprietăți relevante

2.2.2.1. Substanțele chimice

Se descriu proprietățile fizice și chimice. După caz, se furnizează constanta de disociere, pKa-ul, proprietățile electrostatice, punctul de topire, punctul de fierbere, densitatea, tensiunea de vapori, solubilitatea în apă și în solvenții organici, valorile K_{ow} și K_d/K_{oc} , spectrul de masă și de absorbție, datele RMN, eventualii izomeri și orice alte proprietăți fizice corespunzătoare.

Substanța produsă prin fermentație nu are activități antimicrobiene legate de utilizarea antibioticelor pentru oameni sau animale.

2.2.2.2. Microorganisme

— Toxinele și factorii de virulență

Se demonstrează că toxinele sau factorii de virulență sunt absenți sau nu prezintă motive de îngrijorare. Tulpinile de bacterii aparținând unui grup taxonomic care cuprinde membri despre care se cunoaște că sunt capabili să producă toxine sau alți factori de virulență fac obiectul unor teste corespunzătoare pentru a demonstra absența oricăror motive de îngrijorare la nivel molecular și, după caz, la nivel celular.

Pentru tulpinile de microorganisme pentru care nu există un istoric al utilizării în condiții de mare siguranță și a căror biologie nu este suficient înțeleasă, este necesar un set complet de studii toxicologice.

— Producția de antibiotice și rezistența la antibiotice

Microorganismele folosite ca aditivi sau drept tulpini de producție nu au activitate antibiotică și nu produc substanțe antibiotice care se asociază cu antibioticele folosite pentru oameni sau animale.

Tulpinile de microorganisme destinate utilizării ca aditivi nu trebuie să contribuie și mai mult la rezervorul genelor de rezistență la antibiotice prezente deja în flora intestinală a animalelor și în mediul înconjurător. În consecință, toate tulpinile de bacterii sunt testate pentru rezistența la antibioticele utilizate în medicina umană și veterinară. Atunci când se depășește rezistența la antibiotice, se stabilește baza genetică a rezistenței și posibilitatea ca aceasta să se transfere la alte organisme prezente în intestine.

Tulpinile de microorganisme care au o rezistență dobândită la antimicrobieni nu se utilizează ca aditivi pentru hrana animalelor decât dacă se poate demonstra că rezistența este rezultatul unei/unor mutații cromozomiale și că nu este transferabilă.

2.3. **Procesul de fabricație, inclusiv procedurile specifice de prelucrare**

Pentru definirea punctelor critice ale procesului care pot influența puritatea agentului/substanței active sau a aditivului, se face o descriere a procesului de producție. Se prezintă o fișă tehnică de siguranță a substanțelor chimice folosite în procesul de producție.

2.3.1. *Substanța/substanțele activă/active sau agentul/agenții activ(i)*

Se prezintă o descriere, după caz, sub forma unei scheme, a procesului de producție (de exemplu, sinteza chimică, fermentația, cultivarea, extracția din materialul organic sau distilarea) folosit la prepararea substanței/substanțelor active sau a agentului/agenților activ(i) ai aditivului. Se precizează compoziția mediilor de fermentație/cultivare. Se descriu în amănunt metodele de purificare.

Pentru microorganismele modificate genetic (MMG) folosite drept sursă a aditivilor și dezvoltate în condiții controlate, se aplică Directiva 90/219/CE a Consiliului ⁽⁵⁾. Se include o descriere a procesului de fermentație (mediul de cultură, condițiile de fermentație și prelucrarea ulterioară a produselor de fermentație).

2.3.2. **Aditivul**

Se prezintă o descriere detaliată a procesului de fabricație a aditivului. Se prezintă, după caz, sub forma unei scheme, etapele cheie în prepararea aditivului, inclusiv momentul/momentele introducerii substanței/substanțelor active sau a agentului/agenților activ(i) și a altor constituenți, și toate celelalte etape de prelucrare ulterioare care contribuie la prepararea aditivului.

2.4. **Proprietățile fizico-chimice și tehnologice ale aditivului**

2.4.1. *Stabilitatea*

Stabilitatea se măsoară în general prin analiza ulterioară a substanței/substanțelor active sau a agentului/agenților activ(i) sau a activității/viabilității acestora. Pentru enzime, stabilitatea se poate defini în funcție de încetarea activității catalitice; pentru microorganisme, în funcție de pierderea viabilității; pentru substanțele aromatizante, în funcție de pierderea aromei. Pentru alte amestecuri sau extracte chimice, stabilitatea poate fi estimată prin monitorizarea concentrației unuia sau a mai multor markeri corespunzători.

Stabilitatea aditivului

Se studiază stabilitatea fiecărei preparări a aditivului în urma expunerii la diferite condiții de mediu (lumină, temperatură, pH, umiditate, oxigen și ambalaj). Termenul de valabilitate preconizat al aditivului comercializat are la bază cel puțin două situații model care descriu limitele probabile privind condițiile de utilizare [de exemplu, 25 °C, 60 % umiditate relativă a aerului (HR) și 40 °C, 75 % HR].

⁽⁵⁾ JO L 117, 8.5.1990, p. 1. Directivă modificată ultima dată prin Decizia 2005/174/CE a Comisiei (JO L 59, 5.3.2005, p. 20).

Stabilitatea aditivului folosit în preamestecuri și furaje

Pentru aditivii folosiți în preamestecuri și în furaje, cu excepția compușilor aromatizanți, se studiază stabilitatea fiecărui preparat aditiv în condiții comune de fabricație și depozitare privind preamestecurile și furajele. Studiile în materie de stabilitate cu privire la preamestecuri vor avea o durată de cel puțin șase luni. Stabilitatea se testează, de preferință, la preamestecurile care conțin oligoelemente; în caz contrar, aditivul ar trebui să fie etichetat astfel: „a nu se amesteca cu oligoelemente”.

Studiile de stabilitate cu privire la furaje se desfășoară în mod normal pe o perioadă de cel puțin trei luni. În general, stabilitatea se verifică în hrana brasată și granulată (inclusiv influența granularii sau a altor forme de tratament) pentru principalele specii de animale care fac obiectul cererii.

Pentru aditivii destinați utilizării în apă, stabilitatea fiecărui preparat aditiv trebuie să fie studiată în apă prin simularea utilizării practice.

Atunci când se înregistrează o pierdere a stabilității, în cazul în care se consideră adecvat, se descriu eventualele produse de degradare sau de descompunere.

Se furnizează datele în urma analizelor, care includ cel puțin o observație la începutul și la sfârșitul perioadei de depozitare.

După caz, studiile cuprind compoziția cantitativă și calitativă completă a preamestecurilor și a furajelor folosite în experimente.

2.4.2. Omogenitatea

Capacitatea distribuției omogene a aditivului pentru hrana animalelor (altul decât compușii aromatizanți) din preamestecuri, furaje sau apă trebuie să fie determinată.

2.4.3. Alte caracteristici

Alte caracteristici, precum potențialul de pudraj, proprietățile electrostatice sau gradul de dispersie în lichide, trebuie să fie determinate.

2.4.4. Incompatibilități sau interacțiuni fizico-chimice

Trebuie indicate incompatibilitățile sau interacțiunile fizico-chimice care pot apărea cu hrana animalelor, cu agenți microbieni, cu alți aditivi autorizați sau cu medicamente.

2.5. Condițiile de utilizare a aditivului

2.5.1. Metoda de utilizare propusă în nutriția animalelor

Se indică specia animală sau categoriile de animale, grupa de vârstă sau stadiul de producție al animalelor conform categoriilor enumerate în anexa IV la prezentul regulament. Se menționează eventualele contraindicații. Se definește utilizarea propusă în apa sau în hrana animalelor.

Trebuie să fie oferite detalii privind metoda de administrare propusă și nivelul concentrației pentru preamestecuri, furaje sau apa de băut. În plus, trebuie precizate, după caz, doza propusă pentru hrana completă și durata de administrare propusă, precum și perioada de retragere propusă. Atunci când se propune o utilizare specială a unui aditiv în furajele complementare, este necesară o justificare.

2.5.2. Informații privind siguranța utilizatorilor sau a lucrătorilor

2.5.2.1. Substanțele chimice

Trebuie prevăzută o fișă tehnică de siguranță structurată conform cerințelor Directivei 91/155/CEE a Comisiei din 5 martie 1991 pentru definirea și stabilirea, în conformitate cu articolul 10 din Directiva 88/379/CEE a Consiliului ⁽⁶⁾, a normelor metodologice privind sistemul specific de informare referitor la preparatele periculoase. Dacă este necesar, se propun măsuri de prevenire a riscurilor profesionale și mijloace de protecție în timpul fabricației, al manipulării, al utilizării și al eliminării produselor.

⁽⁶⁾ JO L 76, 22.3.1991, p. 35. Directivă modificată ultima dată prin Directiva 2001/58/CE (JO L 212, 7.8.2001, p. 24).

2.5.2.2. Microorganismele

Se prezintă o clasificare conform Directivei 2000/54/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 18 septembrie 2000 privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți biologici la locul de muncă [a șaptea directivă specială în sensul articolului 16 alineatul (1) din Directiva 89/391/CEE] ⁽⁷⁾. Pentru microorganismele neclasificate la grupa 1 din directivă, clienților li se pun la dispoziție informații care să le permită să ia măsurile de protecție adecvate pentru lucrătorii lor, conform articolului 3 alineatul (2) din directiva menționată.

2.5.2.3. Cerințele privind etichetarea

Fără a aduce atingere dispozițiilor privind etichetarea și ambalarea prevăzute la articolul 16 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, se indică cerințele specifice privind etichetarea și, după caz, condițiile specifice de utilizare și manipulare (inclusiv privind incompatibilitățile și contraindicațiile cunoscute) și instrucțiunile de utilizare corespunzătoare.

2.6. Metode de analiză și eșantioane de referință

Metodele de analiză se trimit în formatul standard recomandat de ISO (și anume ISO 78-2).

Conform Regulamentului (CE) nr. 1831/2003 și Regulamentului (CE) nr. 378/2005, metodele de analiză incluse în această secțiune sunt evaluate de LCR. Acesta transmite Autorității un raport de evaluare care indică dacă metodele sunt adecvate pentru a fi folosite în controalele oficiale ale aditivului pentru hrana animalelor care face obiectul cererii. Evaluarea efectuată de LCR se axează pe metodele specificate la secțiunile 2.6.1 și 2.6.2.

În cazul în care s-a stabilit LMR pentru substanța care face obiectul cererii conform Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului din 26 iunie 1990 de stabilire a unei proceduri comunitare pentru stabilirea limitelor maxime de reziduuri de produse medicinale veterinare în alimentele de origine animală ⁽⁸⁾, secțiunea 2.6.2 nu va face obiectul evaluării de către LCR. Solicitantul compilează secțiunea 2.6.2 specificând metoda, informațiile și documentele (inclusiv actualizările relevante) pe care le prezintă Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), în conformitate cu anexa V la Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 și cu „Avizul către solicitanți și orientările”, volumul 8 din seria „Normelor de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană”.

De asemenea, în cazul în care LCR, Autoritatea și Comisia consideră necesar, pot fi incluse în evaluare metodele analitice descrise la punctul 2.6.3.

Conform Regulamentului (CE) nr. 378/2005, solicitantul prezintă probele de referință direct către LCR înaintea evaluării dosarului tehnic, precum și eșantioanele de înlocuire înaintea datei expirării.

Solicitanții fac trimitere la orientările oferite de LCR conform articolului 12 din Regulamentul (CE) nr. 378/2005.

2.6.1. Metodele de analiză pentru substanța activă

Se prezintă o caracterizare detaliată a metodei/metodelor analitice calitative și, după caz, cantitative pentru determinarea respectării nivelurilor maxime și minime propuse ale substanței/substanțelor active sau ale agentului/agenților activ(i) din aditiv, preamestecuri, furaje și, dacă este cazul, din apă.

2.6.1.1. Metodele îndeplinesc aceleași cerințe ca în cazul metodelor de analiză folosite în controalele oficiale, cerințe prevăzute la articolul 11 din Regulamentul (CE) nr. 882/2004. În special, ele îndeplinesc cel puțin una dintre următoarele cerințe:

- să respecte normele comunitare relevante (de exemplu, metodele comunitare de analiză) atunci când acestea există;
- să respecte normele sau protocoalele recunoscute pe plan internațional, de exemplu cele acceptate de Comitetul European pentru Standardizare (CEN) sau cele agreeate de legislația națională (de exemplu, metodele standard CEN);

⁽⁷⁾ JO L 262, 17.10.2000, p. 21.

⁽⁸⁾ JO L 224, 18.8.1990, p. 1. Regulament modificat ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 203/2008 al Comisiei (JO L 60, 5.3.2008, p. 18).

- să fie adecvate scopului propus, să se realizeze conform protocoalelor științifice și să fie validate în urma unui test interlaboratoare (*ring test*) conform protocolului recunoscut pe plan internațional privind testele interlaboratoare (de exemplu ISO 5725 sau IUPAC); sau
- să fie validate la nivel intern conform orientărilor internaționale armonizate pentru validarea internă a metodelor de analiză ⁽⁹⁾ în ceea ce privește caracterizarea parametrilor menționați la punctul 2.6.1.2.

2.6.1.2. Caracterizarea detaliată a metodei/metodelor include caracteristicile corespunzătoare menționate în anexa III la Regulamentul (CE) nr. 882/2004.

2.6.1.3. Caracteristicile de performanță ale metodelor validate la nivel intern se verifică prin testarea metodei într-un al doilea laborator, acreditat și independent. Rezultatele testelor se prezintă împreună cu orice alte informații de susținere a transferabilității metodei către un laborator de control oficial. Din motive de independență și de implicare în evaluarea documentației prezentate de către solicitant, în cazul în care acest al doilea laborator este un laborator care face parte din consorțiul Laboratoarelor Naționale de Referință (LNR) care asistă LCR, conform Regulamentului (CE) nr. 378/2005, laboratorul transmite către LCR o declarație de interese, de îndată ce LCR primește cererea, prin care descrie activitatea laboratorului în legătură cu cererea, și nu participă la evaluarea cererii.

2.6.1.4. În raportul de evaluare transmis Autorității, LCR poate să selecteze caracteristicile corespunzătoare menționate în anexa III la Regulamentul (CE) nr. 882/2004.

2.6.1.5. Criteriile de performanță ale metodelor pentru grupurile de substanțe specifice (de exemplu, enzime) pot fi stabilite în orientările oferite de LCR, în conformitate cu articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 378/2005.

2.6.2. *Metodele de analiză pentru determinarea reziduurilor de aditiv sau de metaboliți din alimente*

Se furnizează o prezentare detaliată a metodei/metodelor analitice calitative și cantitative pentru determinarea reziduurilor marker și/sau a metaboliților aditivului din produsele de origine animală și țesuturile vizate.

2.6.2.1. Metodele îndeplinesc aceleași cerințe ca în cazul metodelor de analiză folosite în controalele oficiale, cerințe prevăzute la articolul 11 din Regulamentul (CE) nr. 882/2004. În special, ele îndeplinesc cel puțin una dintre cerințele menționate la punctul 2.6.1.1.

2.6.2.2. Caracterizarea detaliată a metodei/metodelor include caracteristicile corespunzătoare menționate în anexa III la Regulamentul (CE) nr. 882/2004 și ține cont de cerințele stipulate în Decizia 2002/657/CE a Comisiei ⁽¹⁰⁾. Sunt luate în considerare, după caz, criteriile de performanță stipulate în deciziile Comisiei de stabilire a metodelor analitice utilizate în vederea detectării reziduurilor de substanțe din produsele de origine animală conform Directivei 96/23/CE a Consiliului.

Limita de cuantificare (LOQ) pentru fiecare metodă nu trebuie să depășească jumătate din valoarea LRM corespunzătoare și trebuie să fie validată pe o scară cuprinsă între cel puțin jumătate din valoarea LRM și valoarea dublă a LRM.

2.6.2.3. Caracteristicile de performanță ale metodelor validate la nivel intern se verifică prin testarea metodei într-un al doilea laborator, acreditat și independent. Se prezintă rezultatele acestor teste. Din motive de independență și de implicare în evaluarea documentației prezentate de către solicitant, în cazul în care acest al doilea laborator este un laborator care face parte din consorțiul Laboratoarelor Naționale de Referință (LNR) care asistă LCR, conform Regulamentului (CE) nr. 378/2005, laboratorul transmite către LCR o declarație de interese, de îndată ce LCR primește cererea, prin care descrie activitatea laboratorului în legătură cu cererea, și nu participă la evaluarea cererii.

2.6.2.4. În raportul de evaluare transmis Autorității, LCR poate să selecteze caracteristicile corespunzătoare menționate la punctul 2.6.2.2.

⁽⁹⁾ M. Thompson *et al.*: Orientări armonizate pentru validarea într-un laborator unic a metodelor de analiză (Raport tehnic IUPAC) Pure Appl. Chem., vol. 74, nr. 5, p. 835-855, 2002.

⁽¹⁰⁾ JO L 221, 17.8.2002, p. 8. Decizie modificată ultima dată prin Decizia 2004/25/CE (JO L 6, 10.1.2004, p. 38).

- 2.6.2.5. Criteriile de performanță ale metodelor pentru grupurile de substanțe specifice (de exemplu, enzime) pot fi stabilite în orientările oferite de LCR, în conformitate cu articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 378/2005.

2.6.3. *Metodele de analiză privind identitatea și caracterizarea aditivului*

Solicitantul prezintă o descriere a metodelor folosite pentru determinarea caracteristicilor enumerate la punctele 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 și 2.4.4.

Conform anexei II la Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 modificat prin Regulamentul (CE) nr. 378/2005, metodele prezentate în această secțiune pot fi evaluate de asemenea, în cazul în care Autoritatea sau Comisia le consideră relevante pentru evaluarea cererii.

Se recomandă ca metodele descrise la această secțiune să fie recunoscute pe plan internațional. În cazul metodelor care nu sunt recunoscute pe plan internațional, acestea trebuie să fie descrise în detaliu. În aceste cazuri, studiile sunt efectuate de laboratoare acreditate și independente și documentate conform standardelor de calitate corespunzătoare (de exemplu, standardul BPL, conform Directivei 2004/10/CE, sau standardele ISO).

Metodele de identificare și caracterizare a aditivului îndeplinesc aceleași cerințe ca în cazul metodelor de analiză folosite în controalele oficiale, cerințe prevăzute la articolul 11 din Regulamentul (CE) nr. 882/2004, în special atunci când sunt stabilite cerințe juridice (de exemplu, privind impuritățile, substanțele nedorite).

3. **SECȚIUNEA III: STUDIILE PRIVIND SIGURANȚA ADITIVULUI**

Studiile cuprinse în prezenta secțiune și în anexele specifice sunt destinate evaluării:

- siguranței utilizării aditivului pentru speciile țintă;
- oricărui risc asociat cu selecția și/sau transferul rezistenței la antimicrobieni și cu persistența și răspândirea crescute ale enteropatogenilor;
- riscurilor pentru consumatorul de alimente provenite de la animale hrănite cu furaje care conțin sau sunt tratate cu aditivul respectiv sau a riscurilor care pot rezulta în urma consumului de alimente care conțin reziduuri de aditiv sau de metaboliți ai acestuia;
- riscurilor datorate inhalării sau contactului cu pielea, mucoasele și ochii la persoanele care manipulează aditivul ca atare sau încorporat în preamestecuri și furaje;
- riscurilor efectelor adverse asupra mediului datorate aditivului propriu-zis sau produselor derivate din aditiv, direct și/sau în excrementele animalelor.

3.1. **Studiile privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele țintă**

Studiile cuprinse în prezenta secțiune sunt destinate evaluării:

- siguranței utilizării aditivului pentru speciile țintă; și
- oricărui risc asociat cu selecția și/sau transferul rezistenței la antimicrobieni și cu persistența și răspândirea crescute ale enteropatogenilor.

3.1.1. *Studiile de toleranță pentru speciile țintă*

Scopul testului de toleranță este de a oferi o evaluare limitată a toxicității pe termen scurt a aditivului pentru animalele țintă. De asemenea, testul stabilește o marjă de siguranță în cazul în care aditivul este consumat în doze mai mari decât cele recomandate. Testele de toleranță trebuie efectuate pentru a confirma siguranța fiecărei specii sau categorii de animale țintă care face obiectul unei cereri. În unele cazuri, se acceptă includerea unor elemente ale testului de toleranță în unul dintre testele de eficacitate, cu condiția ca cerințele de mai jos să fie îndeplinite. Toate studiile descrise în prezenta secțiune trebuie să aibă la bază aditivul descris în secțiunea II.

3.1.1.1. Modelul unui test de toleranță cuprinde minimum trei grupe:

- un grup fără doze suplimentate;
- un grup cu doza maximă recomandată; și
- un grup experimental cu doza maximă recomandată administrată multiplicat.

Pentru grupul experimental, aditivul este administrat, în general, în de zece ori doza maximă recomandată. Animalele supuse testului sunt monitorizate în mod regulat pentru constatarea vizuală a efectelor clinice, a caracteristicilor de performanță, a calității produselor, după caz, pentru analiza chimică sau hematologică de rutină și pentru alți parametri care pot fi asociați cu proprietățile biologice ale aditivului. Se iau în considerare parametri critici identificați în urma studiilor toxicologice pentru animalele de laborator. De asemenea, secțiunea cuprinde orice efecte adverse depistate în timpul testelor de eficacitate. Decesurile neexplicate survenite în timpul testului de toleranță sunt investigate prin necropsie și, dacă este necesar, prin analiză histologică.

Dacă se poate demonstra că doza maximă recomandată mărită de o sută de ori este tolerată, nu se cere nicio analiză chimică a sângelui sau hematologică de rutină. În cazul în care produsul este tolerat la un nivel mai mic decât de zece ori doza maximă recomandată, studiul este conceput în așa fel încât să poată fi calculată o marjă de siguranță a aditivului, iar parametri adiționali (prin necropsie, analiză histologică, după caz, și alte criterii corespunzătoare) sunt specificați.

Pentru unii aditivi, în funcție de toxicologia și metabolismul sau utilizarea acestora, efectuarea testelor de toleranță poate să nu fie necesară.

Modelul experimental folosit trebuie să ia în considerare eficacitatea statistică adecvată.

3.1.1.2. Durata testelor de toleranță

Tabelul 1

Durata testelor de toleranță: Porcine

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Purcei de lapte	14 zile	De preferat, de la 14 zile până la înțărare
Purcei înțărcați	42 zile	Timp de 42 de zile după înțărare
Porci la îngrășat	42 zile	Greutatea corporală la începutul studiului ≤ 35 kg
Scroafe pentru reproducție	1 ciclu	De la inseminare până la sfârșitul perioadei de înțărare

În cazul purceilor de lapte sau al purceilor înțărcați care fac obiectul cererii, un studiu combinat (14 zile pentru purceii de lapte și 28 de zile pentru purceii înțărcați) va fi considerat suficient. În cazul în care s-a demonstrat toleranța pentru purceii înțărcați, nu este necesar un studiu separat pentru porcii la îngrășat.

Tabelul 2

Durata testelor de toleranță: Păsări

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Pui la îngrășat/puicuțe pentru ouat	35 zile	De la ecloziune
Găini ouătoare	56 zile	De preferat, în prima treime a perioadei ouatului
Curcani la îngrășat	42 zile	De la ecloziune

Datele privind toleranța pentru puii la îngrășat sau curcanii la îngrășat pot fi folosite pentru a demonstra toleranța pentru puii sau, respectiv, curcanii pentru ouat/reproducție.

Tabelul 3

Durata testelor de toleranță: Bovine

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Vitei la îngrășat	28 zile	Greutatea corporală inițială ≤ 70 kg
Vitei pentru creștere; vaci la îngrășat sau pentru reproducție	42 zile	
Vaci de lapte	56 zile	

În cazul viteiilor pentru creștere și al vacilor la îngrășat care fac obiectul cererii, un studiu combinat (28 de zile pentru fiecare perioadă) poate fi considerat suficient.

Tabelul 4

Durata testelor de toleranță: Ovine

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Miei pentru creștere și la îngrășat	28 zile	

Tabelul 5

Durata testelor de toleranță: Salmonide și alți pești

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Somon și păstrăvi	90 zile	

Ca o alternativă la durată de 90 de zile, se poate realiza un studiu atunci când peștii își măresc de cel puțin două ori greutatea corporală inițială de la începutul testului.

În cazul în care aditivul este destinat exclusiv utilizării pentru stocul de material de reproducție, testele de toleranță se efectuează cât mai aproape posibil de perioada de depunere a icrelor. Testele de toleranță durează 90 de zile, acordând atenție calității ouălor și supraviețuirii acestora.

Tabelul 6

Durata testelor de toleranță: Animale de companie și alte animale nedestinate producției de alimente

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Câini și pisici	28 zile	

Tabelul 7

Durata testelor de toleranță: Iepuri

Animalele țintă	Durata studiilor	Caracteristica animalelor țintă
Iepuri la îngrășat	28 zile	
Iepuroaice de reproducție	1 ciclu	De la inseminare până la sfârșitul perioadei de înțarcare

În cazul iepurilor de lapte și înțărcați care fac obiectul cererii, o perioadă de 49 de zile (începând după o săptămână de la fătare) va fi considerată suficientă și trebuie să includă iepuroaicele până la înțarcare.

În cazul în care se depune cerere pentru un aditiv pentru o perioadă specifică mai scurtă decât cea stipulată în definiția categoriei de animale, acesta se administrează conform condițiilor de utilizare propuse. Cu toate acestea, perioada de observație nu este mai scurtă de 28 de zile și trebuie să cuprindă parametrii relevanți (de exemplu, în cazul scroafelor pentru reproducție, numărul purcelor născuți vii, atunci când se ia în considerare perioada de gestație, sau numărul și greutatea purcelor înțărcați, atunci când se ia în considerare perioada de lactație).

3.1.1.3. Condiții experimentale

Studiile se raportează individual și specifică detaliile tuturor grupurilor experimentale. Protocolul studiului se formulează în mod precis, ținând cont de datele generale descriptive. În special, se înregistrează următoarele date:

1. turma: locul și dimensiunea; condițiile de alimentație și de creștere, modul de alimentație; pentru speciile acvatice, dimensiunea și numărul bazinelor sau ale parcurilor de la exploatare, condițiile de lumină și calitatea apei, inclusiv temperatura și salinitatea apei;
2. animalele: specia (pentru speciile acvatice destinate consumului uman, identificarea se face folosind numele popular urmat de denumirea latinească între paranteze), rasa, vârsta (dimensiunea pentru speciile acvatice), sexul, procedura de identificare, stadiul fiziologic și starea generală de sănătate;
3. data și durata exactă a testării: data și natura examinărilor efectuate;
4. regimurile alimentare: descrierea procesului de fabricație și a compoziției cantitative a regimului/regimurilor alimentar(e) prin specificarea ingredientelor folosite, a elementelor nutritive relevante (valorile analizate) și a valorii energetice. Date privind rația alimentară;
5. concentrația substanței/substanțelor active sau a agentului/agenților activ(i) (și, după caz, a substanțelor folosite în scopuri comparative) din furaje se stabilește printr-o analiză de control conform metodelor recunoscute adecvate: numărul sau numerele de referință ale loturilor;
6. numărul grupelor tratate și netratate, numărul animalelor din fiecare grupă: numărul animalelor folosite la teste trebuie să permită o analiză statistică. Este necesară indicarea metodelor de evaluare statistică utilizate. Raportul cuprinde toate animalele și/sau unitățile experimentale supuse testelor. Se raportează cazurile care nu pot fi evaluate datorită unei lipse sau pierderi de date, iar distribuția acestor cazuri în cadrul grupelor de animale este clasificată.
7. apariția și frecvența oricăror efecte nedorite ale tratamentului la indivizi sau grupuri trebuie să fie semnalate (a se oferi detalii privind programul de observație utilizat în cadrul studiului); și
8. tratamentele terapeutice/preventive, dacă este cazul, nu interacționează cu modul de acțiune a aditivului și se înregistrează individual.

3.1.2. Studiile microbiene

Se prezintă studii pentru determinarea capacității aditivului de a genera o rezistență încrucișată la antibioticele folosite în medicina umană sau veterinară, de a selecționa tulpinile bacteriene rezistente în condițiile de utilizare la speciile țintă, de a produce efecte asupra unor patogeni oportuniști prezenți în tubul digestiv, de a cauza răspândirea sau excreția de microorganisme zoonotice.

În cazul în care substanța sau substanțele active prezintă activitate antimicrobiană la nivelul concentrației hranei pentru animale, se determină concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru speciile de bacterii relevante conform procedurilor standardizate. În cazul în care este demonstrată o activitate antimicrobiană relevantă, se stabilește capacitatea aditivului de a selecționa tulpinile bacteriene rezistente *in vitro* și la speciile țintă și de a genera o rezistență încrucișată la antibiotice ⁽¹⁾.

Se prezintă teste la nivelul de utilizare recomandată pentru toți aditivii microbieni și pentru ceilalți aditivi la care se poate anticipa un efect asupra microflorei intestinale. Studiile demonstrează că utilizarea aditivului nu creează condiții care să genereze creșterea exagerată și răspândirea microorganismelor potențial patogene.

Alegerea microorganismelor care trebuie să fie monitorizate va depinde de speciile țintă, dar include speciile zoonotice relevante, fie că acestea produc sau nu simptome în rândul animalelor țintă.

3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatori

Scopul este evaluarea siguranței aditivului pentru consumator și stabilirea eventualelor reziduuri de aditiv sau de metaboliți ai acestuia în alimentele provenite de la animale hrănite cu furaje sau adăpate cu apă tratată cu aditiv.

⁽¹⁾ O listă neexhaustivă este disponibilă la: www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

3.2.1. Studiile privind metabolismul și studii ale reziduurilor

Stabilirea stării metabolice a aditivului pentru speciile țintă reprezintă un pas determinant în identificarea și cuantificarea reziduurilor din țesuturile sau produsele comestibile provenite de la animalele hrănite cu furaje sau apă având conținut de aditiv. Trebuie să se prezinte studii privind absorbția, distribuția, metabolismul și excreția substanței (sau a metaboliților acesteia).

Studiile trebuie să fie efectuate folosind metodele de testare validate la nivel internațional și se realizează în conformitate cu legislația europeană în vigoare sau cu Orientările OCDE privind detaliile metodologice și cu principiile BPL. Studiul respectă normele stipulate de legislația Comunității Europene privind bunăstarea animalelor și nu se repetă dacă nu este necesar.

Studiile privind metabolismul și ale reziduurilor privind animalul/animalele țintă se efectuează cu substanța activă încorporată în hrana pentru animale (și nu administrată prin gavaj, decât dacă acest lucru se justifică în mod adecvat).

Se efectuează identificarea structurală a metaboliților care reprezintă peste 10 % din reziduurile totale din țesuturile și produsele comestibile și peste 20 % din reziduurile totale din excremente. În cazul în care calea de metabolizare a substanței active ridică probleme de natură toxicologică, se identifică metaboliții aflați sub limitele menționate anterior.

Studiile cinetice ale reziduurilor vor forma punctul de plecare pentru determinarea expunerii consumatorilor și stabilirea perioadei de retragere și a LMR, după caz. Se prezintă o propunere de reziduu marker.

Pentru anumiți aditivi, în funcție de natura sau utilizarea acestora, este posibil ca efectuarea studiilor privind metabolismul și studii ale reziduurilor să nu fie întotdeauna necesară.

3.2.1.1. Studiile privind metabolismul

Scopul studiilor privind metabolismul este evaluarea absorbției, a distribuției, a biotransformării și a excreției aditivului la speciile țintă.

Studiile cerute presupun:

1. bilanțul metabolic după administrarea unei singure doze de substanță activă la dozele propuse pentru utilizare (cantitatea totală corespunzătoare rației zilnice) și, eventual, o doză multiplă (dacă se justifică) pentru estimarea ratei și a gradului aproximativ de absorbție, distribuție (plasmă/sânge) și excreție (urină, bilă, fecale, lapte sau ouă, aer expirat, excreție prin branhi) la masculi și femele, după caz; și
2. profilul metabolic, identificarea metabolitului sau a metaboliților în excremente și țesuturi și distribuția în țesuturi și produse se stabilesc în urma administrării repetate a dozei de compus etichetat pentru animale în starea stabilă (echilibrul metabolic) identificată de nivelurile plasmatiche. Doza aplicată corespunde dozei maxime propuse pentru utilizare și este încorporată în hrana pentru animale.

3.2.1.2. Studiile reziduurilor

Se acordă atenție cantității și naturii reziduurilor care nu pot fi extrase, aflate în țesuturile sau produsele comestibile.

Studiile reziduurilor sunt cerute în cazul tuturor substanțelor pentru care sunt necesare studii privind metabolismul.

În cazul în care substanța este un constituent natural al fluidelor sau al țesuturilor corporale sau este prezentă în mod natural în alimente sau furaje în cantități semnificative, cerința privind studiile reziduurilor se limitează la compararea nivelurilor de țesut/produs dintr-un grup netratat cu cele din grupul suplimentat cu doza maximă solicitată.

Pentru speciile majore, studiile evaluează simultan reziduurile totale cu conținut toxicologic semnificativ și identifică reziduu marker de substanță activă din țesutul comestibil (ficat, rinichi, mușchi, piele, piele + grăsimi) și din produsele comestibile (lapte, ouă și miere). Reziduu marker este reziduu selectat pentru a determina concentrația celui produs/țesut care are legătură cu reziduu total cu conținut toxicologic din țesuturi. De asemenea, studiile arată existența permanentă a reziduurilor în țesuturi sau produse pentru stabilirea unei perioade de retragere adecvate.

Pentru determinarea perioadei de retragere, numărul minim recomandat al animalelor de la care se prelevă probe și/sau al produselor la fiecare punct de măsurare este după cum urmează:

- țesuturi comestibile:
 - bovine, ovine, porcine și specii minore: 4;
 - păsări: 6;
 - salmonide și alți pești: 10;
- produse:
 - lapte: 8 probe la fiecare punct de măsurare;
 - ouă: 10 ouă la fiecare punct de măsurare;
 - miere: 8 probe la fiecare punct de măsurare.

Se ia în considerare distribuția corespunzătoare între sexe.

Reziduurile se măsoară la momentul de retragere zero (starea stabilă) și la cel puțin alte trei puncte de măsurare a eșantioanelor.

Se prezintă o propunere de reziduu marker.

Studiile privind absorbția, distribuția și excreția, inclusiv identificarea principalilor metaboliți, trebuie să se efectueze la animalele de laborator la care s-a obținut cea mai scăzută valoare NOAEL sau, prin lipsă, la șobolani (ambele sexe). Pot fi necesare studii suplimentare privind anumiți metaboliți în cazul în care acești metaboliți sunt produși de speciile țintă și nu se dezvoltă într-o măsură semnificativă la speciile de laborator.

3.2.1.3. Studii privind metabolismul și studiile de dispunere

Se efectuează un studiu al metabolismului cuprinzând bilanțul metabolic și profilul metabolic, precum și identificarea principalilor metaboliți din urină și fecale. În cazul în care o altă specie de laborator prezintă o diferență clară față de șobolan în ceea ce privește sensibilitatea, vor fi solicitate informații suplimentare.

3.2.1.4. Biodisponibilitatea reziduurilor

Evaluarea riscurilor pentru consumator legate de reziduurile înrudite din produsele animale poate lua în considerare un factor de siguranță suplimentar fondat pe biodisponibilitatea acestora, folosind animale de laborator adecvate și metode recunoscute.

3.2.2. Studii toxicologice

Siguranța aditivului se determină pe baza studiilor toxicologice efectuate *in vitro* și *in vivo* la animalele de laborator. Acestea includ, în general, măsurători ale:

1. toxicității acute;
2. genotoxicității (mutagenității, clastogenității);
3. toxicității orale subcronice;
4. toxicității/cancerigenității orale cronice;
5. toxicității reproductive, inclusiv ale teratogenității; și
6. alte studii.

Se efectuează studii suplimentare furnizând informațiile suplimentare necesare pentru evaluarea siguranței substanței active și a reziduurilor acesteia, în cazul în care există motive de îngrijorare.

Pe baza rezultatelor acestor studii trebuie stabilită valoarea toxicologică NOAEL.

Pot fi necesare studii suplimentare privind anumiți metaboliți în cazul în care aceștia sunt produși de speciile țintă și nu se dezvoltă într-o măsură semnificativă la speciile de laborator. În cazul în care sunt disponibile studii privind metabolismul uman, se iau în considerare toate datele în momentul stabilirii naturii eventualelor studii suplimentare.

Studiile toxicologice trebuie să se efectueze pe substanța activă. În cazul în care substanța activă este prezentă într-un produs de fermentație, acesta este testat. Produsul de fermentație testat trebuie să fie identic cu cel care urmează să fie folosit în produsul comercial.

Studiile trebuie să fie efectuate folosind metodele de testare validate la nivel internațional și se realizează în conformitate cu legislația europeană în vigoare sau cu Orientările OCDE privind detaliile metodologice și cu principiile BPL. Studiile care implică animale de laborator respectă normele stipulate de legislația Comunității Europene privind bunăstarea animalelor și nu se repetă dacă nu este necesar.

3.2.2.1. Toxicitatea acută

Studiile de toxicitate acută sunt necesare pentru clasificarea și caracterizarea limitată a toxicității compusului.

Studiile de toxicitate se realizează la cel puțin două specii de mamifere. După caz, o specie de laborator poate să fie înlocuită cu o specie țintă.

Nu va fi necesară determinarea unei valori precise a LD₅₀; este suficientă determinarea aproximativă a dozei letale minime. Dozajul maxim nu depășește 2 000 mg/kg de greutate corporală.

Pentru a reduce numărul și suferința animalelor folosite, se dezvoltă în permanență noi protocoale privind testarea toxicității acute a dozei. Studiile efectuate prin intermediul acestor noi proceduri vor fi acceptate în momentul validării corespunzătoare a acestora.

Orientările 402 (toxicitatea dermală acută), 420 (metoda dozei fixe), 423 (metoda toxicității acute) și 425 (procedura variabilă) ale OCDE ar trebui să fie respectate.

3.2.2.2. Studiile de genotoxicitate și mutagenicitate

Pentru identificarea substanțelor active și, după caz, a metaboliților acestora, precum și a produselor de degradare cu proprietăți mutagenice și genotoxice, trebuie să se efectueze o combinație selectată de teste de genotoxicitate diferite. După caz, testele se realizează cu și fără activare metabolică asupra mamiferelor și se ia în considerare compatibilitatea materialului de testat cu sistemul de testare.

Setul principal cuprinde următoarele teste:

1. detectarea mutațiilor genetice la bacterii și/sau la celule de mamifere (de preferat, analiza celulei de limfom tk de șoarece);
2. detectarea aberațiilor cromozomiale la celule de mamifere; și
3. testul *in vivo* la speciile de mamifere.

Pot fi necesare teste suplimentare în funcție de rezultatul testelor menționate anterior și luând în considerare întregul profil de toxicitate al substanței și utilizarea preconizată a acesteia.

Protocoalele ar trebui să respecte orientările 471 (testul de mutație inversă pe *Salmonella typhimurium*), 472 (testul de mutație inversă pe *Escherichia coli*), 473 (testul *in vitro* de aberație cromozomială pe celule de mamifere), 474 (testul de micronucleu pe eritrocite de mamifere), 475 (testul de aberație cromozomială pe măduvă osoasă de mamifere), 476 (testul *in vitro* de mutație genică pe celule de mamifere) sau 482 (sinteza neprogramată a ADN-ului pe celule de mamifere *in vitro*) ale OCDE, precum și alte orientări ale OCDE pentru testele *in vitro* și *in vivo*.

3.2.2.3. Studiile de toxicitate subcronică orală a dozelor repetate

Pentru a investiga potențialul toxic subcronic al substanței active, trebuie prezentat cel puțin un studiu asupra unei specii de rozătoare cu durata de cel puțin 90 de zile. Atunci când se consideră necesar, se efectuează un al doilea studiu pe o specie de nerozătoare. Elementul de testat trebuie să fie administrat pe cale orală la cel puțin trei niveluri pentru un grup de control, pentru a obține un răspuns la doza folosită. Doza maximă folosită ar trebui în mod normal să evidențieze efectele adverse. Dozele cele mai mici nu ar trebui să producă niciun semn de toxicitate.

Protocoalele pentru aceste studii ar trebui să se conformeze orientării 408 (rozătoare) sau 409 (nerozătoare) ale OCDE.

3.2.2.4. Studiile de toxicitate orală cronică (inclusiv studiile de cancerigenitate)

Pentru investigarea potențialului toxic cronic și a potențialului cancerigen, trebuie să se efectueze un studiu al toxicității orale cronice la cel puțin o specie cu o durată de cel puțin 12 luni. Speciile cele mai adecvate sunt alese pe baza tuturor datelor științifice disponibile, inclusiv a rezultatelor studiilor de 90 de zile. Specia standard este șobolanul. În cazul în care se solicită un al doilea studiu, se folosește o specie de mamifere rozătoare sau nerozătoare. Elementul de testat trebuie să fie administrat pe cale orală la cel puțin trei niveluri pentru un grup de control, pentru a obține un răspuns la doza folosită.

În cazul în care studiul de toxicitate cronică se combină cu examinarea cancerigenității, atunci durata se prelungește la 18 luni pentru șoareci și hamsteri și la 24 de luni pentru șobolani.

Studiile de cancerigenitate pot să nu fie necesare în cazul în care substanța activă și metabolizii acesteia:

1. dau în mod sistematic rezultate negative la testele de genotoxicitate;
2. prezintă o analogie structurală cu substanțele cancerigene cunoscute; și
3. nu produc niciun efect care să indice o (pre)neoplazie în timpul testelor de toxicitate cronică.

Protocolurile ar trebui să se conformeze orientării 452 (studiul de toxicitate cronică) sau 453 (studiul de toxicitate cronică combinată/de cancerigenitate) a OCDE.

3.2.2.5. Studiile de toxicitate la nivelul reproducției (inclusiv toxicitatea la nivelul dezvoltării prenatale)

Pentru a identifica eventualele modificări ale funcției reproductive masculine sau feminine sau eventualele efecte asupra progeniei care ar putea rezulta din administrarea substanțelor active, studiile funcției reproductive trebuie să cuprindă:

1. studiul de toxicitate la nivelul reproducției pentru două generații;
2. studiul de toxicitate la nivelul dezvoltării prenatale (studiu de teratogenicitate).

Pentru noile teste, pot fi folosite metodele alternative validate de reducere a experimentării animalelor.

3.2.2.5.1. Studiul de toxicitate la nivelul reproducției pentru două generații

Studiile funcției reproductive trebuie să se efectueze și să se extindă pe cel puțin două generații în linie directă (F1, F2), la cel puțin o specie, de obicei un rozător, și poate fi combinată cu un studiu de teratogenicitate. Substanța supusă studiului se administrează pe cale orală la masculi și la femele, la un moment adecvat care precede împerecherea. Administrarea continuă până la înțărirea animalelor din generația F2.

Toți parametrii privind fertilitatea, gestația, parturiția, comportamentul matern, alăptarea, creșterea și dezvoltarea animalelor din generația F1, de la fertilizare la maturitate, precum și dezvoltarea generației F2 până la înțarcare trebuie să fie observați și semnați cu atenție. Protocolurile pentru studiul de toxicitate la nivelul reproducției ar trebui să se conformeze orientării 416 a OCDE.

3.2.2.5.2. Studiul de toxicitate la nivelul dezvoltării prenatale (studiul teratogenității)

Obiectivul acestui studiu îl constituie depistarea efectelor adverse asupra femelei gestante și asupra dezvoltării embrionului și fătului ca urmare a expunerii, de la implantare și până la sfârșitul perioadei de gestație. Efectele includ toxicitatea crescută la femelele gestante, decesul embrionului/fătului, modificări ale creșterii fătului, precum și anomalități sau anomalii structurale ale fătului.

Pentru primul studiu, se alege drept specie, de obicei, șobolanul. În cazul în care se observă un rezultat negativ sau echivoc privind teratogenicitatea, se efectuează un alt studiu de toxicitate la nivelul dezvoltării la o a doua specie, de preferat, iepurele. Atunci când studiul pe șobolan este pozitiv privind teratogenicitatea, nu este necesar un studiu la o a doua specie decât în cazul în care o reexaminare a studiilor principale atestă faptul că doza zilnică admisă (DZA) ar avea la bază teratogenicitatea la șobolan. În acest caz, este necesar studiul la o a doua specie pentru a determina speciile cele mai sensibile pentru acest parametru. Protocolurile ar trebui să se conformeze orientării 414 a OCDE.

3.2.2.6. Alte studii toxicologice și farmacologice specifice

Se efectuează studii ulterioare furnizând informații suplimentare utile pentru evaluarea siguranței substanței active și a reziduurilor acesteia, în cazul în care există motive de îngrijorare. Aceste studii pot cuprinde examinarea efectelor farmacologice, a efectelor asupra animalelor juvenile (prepubere), imunotoxicitatea sau neurotoxicitatea.

3.2.2.7. Determinarea nivelului concentrației la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL)

În general, NOAEL are la bază efectele toxicologice, dar, uneori, efectele farmacologice pot fi mai adecvate.

Se selectează valoarea NOAEL cea mai scăzută. Toate constatările de la secțiunile anterioare împreună cu toate datele relevante publicate (inclusiv informațiile privind efectele substanței active asupra oamenilor) și informațiile, după caz, referitoare la substanțele chimice care au o structură chimică strâns corelată sunt luate în considerare în momentul identificării valorii NOAEL minime, exprimate în mg/kg de greutate corporală pe zi.

3.2.3. Evaluarea siguranței consumatorului

Siguranța consumatorilor se evaluează prin compararea DZA (doza zilnică admisă) cu doza calculată teoretică a aditivului sau a metaboliților acestuia din alimente. În cazul vitaminelor și al oligoelementelor, se poate folosi UL (nivelul tolerabil superior al dozei) în locul DZA.

3.2.3.1. Propunerea dozei zilnice admise (DZA) pentru substanța/substanțele activă/active

Doza zilnică admisă (DZA) (exprimată în mg de aditiv sau de materie înrudită cu aditivul, de persoană pe zi) se obține împărțind concentrația minimă NOAEL (mg/kg de greutate corporală) la un factor de siguranță corespunzător și înmulțind cu greutatea medie a corpului uman de 60 kg.

Se propune, după caz, o DZA. De asemenea, DZA poate să fie „nespecificată” datorită toxicității reduse în urma testelor pe animale. Nu se propune o DZA în cazul în care substanța prezintă proprietăți genotoxice sau cancerigene relevante pentru oameni.

Stabilirea unei DZA cere în mod normal ca starea metabolică a substanței active din animalele țintă să fie similară cu cea din animalele de laborator (a se vedea 3.2.1.4 Biodisponibilitatea reziduurilor), garantând astfel că consumatorii sunt expuși la aceleași reziduuri precum animalele de laborator folosite în studiile toxicologice. În caz contrar, studiile suplimentare la o altă specie de laborator sau cu metaboliții specifici speciei țintă pot permite stabilirea DZA.

Factorul de siguranță folosit în determinarea DZA pentru un anumit aditiv va lua în considerare natura efectelor biologice și calitatea datelor folosite pentru identificarea NOAEL, relevanța acestor efecte pentru om și reversibilitatea acestora, precum și orice informații referitoare la efectul/efectele directe ale reziduurilor asupra oamenilor.

Se folosește un factor de siguranță de cel puțin 100 în calcularea DZA (în cazul în care s-a prezentat un pachet toxicologic complet). Atunci când datele privind substanța activă sunt disponibile pentru oameni, se poate accepta un factor de siguranță mai scăzut. Se pot aplica factori de siguranță mai ridicați pentru a justifica alte surse de incertitudine privind datele sau atunci când NOAEL se stabilește pe baza unui parametru critic specific, cum ar fi teratogenicitatea.

3.2.3.2. Limita superioară de risc tolerabil (UL)

Pentru unii aditivi, poate fi mai adecvat ca evaluarea siguranței să se bazeze pe UL, care reprezintă nivelul maxim al dozei zilnice cronice totale dintr-un nutrient (din toate sursele) considerat (de organismele științifice internaționale sau naționale) ca având puține șanse de a avea efecte adverse pentru sănătatea consumatorilor sau a unui grup specific de consumatori.

Dosarul conține date care să demonstreze că utilizarea aditivului nu va genera o situație în care UL ar putea fi depășit luând în considerare toate sursele posibile ale nutrientului.

În cazul în care nivelurile de reziduu rezultate ale aditivului nutritiv sau ale metabolitului/metaboliților acestuia din produsele de origine animală sunt mai ridicate decât cele considerate normale sau prevăzute pentru aceste produse, acest lucru este indicat cu precizie.

3.2.3.3. Expunerea consumatorilor

Doza totală a aditivului și/sau a metabolitului/metaboliților acestuia din toate sursele ingerată de către consumator este sub valorile DZA sau UL.

Calcularea dozei teoretice din alimentele de origine animală se efectuează ținând cont de concentrația (reziduuri totale ca medie aritmetică și valoare unică maximă) măsurată în țesuturi și produse la terminarea utilizării aditivului. În plus, dacă este necesar, la momente de retragere diferite, se determină valorile consumului de alimente zilnic conform scenariului celui mai nefavorabil.

În cazul aditivilor destinați speciilor multiple, expunerea consumatorilor la țesuturi se calculează independent pentru mamifere, păsări și pești și se stabilește valoarea maximă. După caz, la această cifră se adaugă expunerea la ouă și lapte. De exemplu, atunci când se folosește un aditiv pentru mamifere de lapte sau păsări ouătoare, valorile maxime respective ale țesutului comestibil se adaugă la cele pentru consumul de lapte și ouă. Atunci când se folosește un aditiv pentru pești, păsări ouătoare și mamifere de lapte, valorile maxime respective ale țesutului comestibil se adaugă la cele pentru consumul de lapte și ouă. În mod analog, se iau în calcul alte combinații.

În anumite situații (de exemplu, unui aditiv nutrițional și senzorial sau aditiv destinați speciilor minore), evaluarea expunerii umane poate fi îmbunătățită ulterior folosind cifre mai realiste privind consumul, dar păstrând în continuare abordarea cea mai conservatoare. Dacă această abordare este posibilă, ea se va baza pe datele comunitare.

Tabelul 1

Cifrele estimative pentru consumul alimentar zilnic (în g de țesuturi sau produse)

	Mamifere	Păsări	Pești	Altele
Mușchi	300	300	300 (*)	
Ficat	100	100	—	
Rinichi	50	10	—	
Grăsimi	50 (**)	90 (***)	—	
+ Lapte	1 500	—	—	
+ Ouă	—	100	—	
+ Miere				20

(*) Mușchi și piele în proporție naturală.

(**) Pentru porc 50 g de grăsime și piele în proporție naturală.

(***) Grăsime și piele în proporție naturală.

3.2.3.4. Limitele maxime ale reziduurilor (LMR) propuse

Limita maximă a reziduurilor înseamnă concentrația maximă a reziduurilor (exprimată în µg de reziduu marker pe kg de țesut sau produs umed) care poate fi acceptată de Comunitate ca fiind permisă din punct de vedere legal sau recunoscută ca acceptabilă în alimente. Ea se bazează pe tipul și cantitatea de reziduu considerat ca ne reprezentând riscuri de ordin toxicologic pentru sănătatea oamenilor și exprimat prin DZA. O valoare LMR nu poate fi stabilită în absența DZA.

În momentul stabilirii LMR pentru aditivi din hrana animalelor, trebuie luate în considerare, de asemenea, reziduurile provenite de la alte surse (de exemplu hrana de origine vegetală). Mai mult, LMR poate fi redusă pentru a respecta condițiile de utilizare a aditivilor pentru hrana animalelor și în măsura în care sunt disponibile metode practice de analiză.

După caz, LMR individuale (exprimate în mg de reziduu marker pe kg de țesut sau produs natural comestibil) se stabilesc pentru diferitele țesuturi sau produse ale speciilor animale țintă. LMR individuale ale diferitelor țesuturi sau produse țin cont de cinetica de epuizare și de variabilitatea nivelurilor reziduurilor prezente în țesuturile/produsele speciilor de animale destinate utilizării. În mod normal, variabilitatea se indică folosind limita de încredere a mediei de 95 %. În cazul în care limita de încredere nu poate fi calculată datorită unui număr scăzut de probe, variabilitatea se exprimă luând în calcul valoarea individuală maximă.

Studiile privind limitele maxime ale reziduurilor pentru coccidiostatice și histomonostatice trebuie să fie efectuate conform normelor adecvate în vigoare pentru medicamentele de uz veterinar (volumul 8 „Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană – Avizul către solicitanți și orientările. Medicamentele de uz veterinar. Stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor medicamentelor de uz veterinar din alimentele de origine animală”. Octombrie 2005).

Studiile privind stabilirea limitelor maxime ale reziduurilor pentru alte categorii de aditiv decât coccidiostaticele și histomonostaticele, dacă sunt necesare, sunt prezentate conform prezentei anexe.

Pentru a determina expunerea consumatorilor la totalitatea reziduurilor (calculate la punctul 3.2.3.3), LMR propuse pentru țesuturi și produse iau în considerare proporția reziduului marker față de reziduul total (tabelul 2).

Tabelul 2

Definițiile folosite la obținerea LMR

$i-j$	Țesuturile/produsele individuale (ficat, rinichi, mușchi, piele + grăsimi, lapte, ouă, miere) în momente diferite
LMR_{i-j}	Limita maximă a reziduurilor din țesuturi/produse (mg substanță marker kg^{-1})
Q_{t-i-j}	Consumul zilnic de țesuturi/produse individuale (kg) stabilit în tabelul 1 sau rafinarea acestuia
CTR_{i-j}	Concentrația totală a reziduurilor din țesuturi/produse individuale (mg kg^{-1})
CMR_{i-j}	Concentrația marker a reziduurilor din țesuturi/produse individuale (mg kg^{-1})
$RMTR_{i-j}$	Proporția MRC_{i-j} față de CTR_{i-j} pentru țesuturi/produse individuale
$DITR_{i-j}$	Aportul alimentar pentru țesuturi/produse individuale calculat din reziduurile totale (mg) $DITR_{i-j} = Q_{t-i-j} \times CTR_{i-j}$
$DITR_{LMR-i-j}$	Aportul alimentar calculat din LMR (mg) ale țesuturilor/produselor individuale $DITR_{MRL-i-j} = Q_{t-i-j} \times LMR_{i-j} \times RMTR_{i-j}^{-1}$

Valorile măsurate pentru CTR și CMR se introduc în mod corespunzător în șablonul prezentat în tabelul 3 și se calculează celelalte valori. În cazul în care nu este disponibil un set complet de date deoarece valorile se află sub limita de detecție (LOD), se poate accepta o extrapolare a RMTR.

LMR se poate obține numai dacă suma DITR individuale este sub valoarea DZA. În cazul în care DZA este depășită, o metodă alternativă ar fi utilizarea datelor care corespund unui termen de retragere/așteptare mai lung sau unor doze mai mici. O primă propunere de LMR se poate obține folosind valoarea CMR drept model și luând în considerare limita de cuantificare a metodei analitice. Suma $DITR_{LMR}$ obținută din LMR propuse trebuie să fie sub valoarea DZA și aproape de suma DITR individuale. Atunci când se depășește DZA, se propune o LMR mai scăzută și se repetă procedeul de comparare.

Pentru anumiți aditivi, reziduurile pot apărea sub valorile LMR din lapte, ouă sau carne și pot totuși să afecteze calitatea alimentelor în anumite proceduri de prelucrare a acestora. Pentru astfel de aditivi, pe lângă stabilirea valorilor LMR, poate fi indicat să se ia în considerare un „reziduu maxim compatibil cu prelucrarea (produselor alimentare)”.

Tabelul 3

Șablonul pentru obținerea unei propuneri de LMR

	Ficat	Rinichi	Mușchi	Piele + grăsimi	Lapte	Ouă	Miere	Total
CTR ⁽¹⁾ (mg kg^{-1})								—
CMR ⁽²⁾ (mg kg^{-1})								—
RMTR ⁽²⁾								—
DITR ⁽³⁾ (mg)								
LMR propusă (mg kg^{-1})								—
$DITR_{MRL}$ (mg)								

⁽¹⁾ Luând în considerare termenul de retragere propus.

⁽²⁾ De preferat, stabilită în același moment cu CTR.

⁽³⁾ Calculat din valorile CTR.

3.2.3.5. Propunerea unei perioade de retragere

Termenul de retragere cuprinde perioada următoare încetării administrării aditivului care este necesară pentru a permite nivelurilor reziduurilor să scadă sub valorile LMR.

3.3. Studii privind siguranța folosirii aditivului pentru utilizatori/lucrători

Lucrătorii pot fi expuși în principal prin inhalare sau expunere topică în timpul fabricației, al manipulării sau al utilizării aditivului. De exemplu, lucrătorii agricoli sunt potențial expuși în timpul manipulării sau al amestecării aditivului. Trebuie să fie furnizate informații suplimentare privind modalitățile de manipulare a substanțelor.

Se include o evaluare a riscurilor pentru lucrători. Atunci când este disponibilă, experiența dobândită în unitatea de producție constituie deseori o importantă sursă de informații pentru evaluarea riscurilor pentru lucrători rezultate în urma expunerii la aditivul propriu-zis pe căi atmosferice sau topice. Substanțele care prezintă un interes special sunt aditivii, hrana animalelor tratată cu aditivi și/sau excrețiile animale sub formă de pudră uscată sau care pot produce pudră uscată și aditivii din hrana animalelor care au un potențial alergen.

3.3.1. Evaluarea riscului toxicologic pentru siguranța utilizatorilor/lucrătorilor

Riscurile pentru lucrători se evaluează într-o serie de studii folosind aditivul în forma pentru care a fost depusă cererea. Studiile de toxicitate acută prin inhalare se efectuează dacă produsul este susceptibil să formeze o ceață sau prafuri respirabile. Trebuie să fie efectuate studii privind iritarea pielii și, în cazul în care acestea dau rezultate negative, trebuie evaluat potențialul de iritare pentru mucoase (de exemplu ochi). Potențialul alergic sau de sensibilizare cutanată trebuie, de asemenea, să fie evaluat. Datele de toxicitate produse pentru a răspunde exigențelor privind siguranța consumatorilor (a se vedea 3.2.2) trebuie să fie folosite pentru a determina toxicitatea sistemică potențială a aditivului. Se evaluează, dacă este necesar, toate aceste date prin măsurători directe și studii specifice.

3.3.1.1. Efectele asupra sistemului respirator

Trebuie să se dovedească faptul că nivelurile de prafuri și ceață din atmosferă ale aditivului nu constituie un risc pentru sănătatea utilizatorilor/lucrătorilor. Dacă este necesar, aceste dovezi trebuie să cuprindă:

- testele de inhalare pe animalele de laborator;
- datele epidemiologice publicate și/sau datele solicitantului privind instalația acestuia și/sau potențialul iritant; și
- testele de sensibilizare a sistemului respirator.

Studiile de toxicitate acută prin inhalare se efectuează în cazul în care particulele sau picăturile cu un diametru de cel mult 50 μm constituie peste 1 % din greutatea produsului.

Protocoloalele pentru studiile de toxicitate acută prin inhalare trebuie să se conformeze orientării 403 a OCDE. În cazul în care se consideră necesare studiile de toxicitate subcronică, acestea trebuie să se conformeze orientării 412 (Toxicitatea prin inhalarea dozelor repetate: studiu de 28 de zile sau de 14 zile) sau 413 (Toxicitatea subcronică prin inhalare: studiu de 90 de zile) a OCDE.

3.3.1.2. Efectele asupra ochilor și a pielii

Atunci când sunt disponibile, se furnizează dovezi directe privind absența potențialului iritant și/sau de sensibilizare plecând de la situații cunoscute. Acestea trebuie să fie completate de constatările în urma testelor validate pe animale în ceea ce privește iritarea pielii și a ochilor și potențialul de sensibilizare în urma utilizării aditivului corespunzător. De asemenea, se evaluează potențialul alergic/de sensibilizare a pielii. Protocoloalele pentru aceste studii ar trebui să se conformeze orientărilor 404 (Iritarea/coroziunea cutanată), 405 (Iritarea/coroziunea ochilor), 406 (Sensibilizarea pielii), 429 (Sensibilizarea pielii – testul stimulării locale a ganglionilor limfatici) ale OCDE.

În cazul în care sunt cunoscute proprietățile corozive, fie din datele publicate, fie în urma testelor *in vitro* specifice, nu se efectuează alte teste *in vivo*.

Toxicitatea cutanată trebuie să fie luată în considerare în cazul în care aditivul este toxic pentru respirație. Studiile ar trebui să se conformeze orientării 402 (Toxicitatea cutanată acută) a OCDE.

3.3.1.3. Toxicitatea sistemică

Pentru evaluarea toxicității sistemice, se folosesc datele obținute pentru a răspunde exigențelor privind siguranța consumatorilor și altor cerințe (inclusiv testele pentru toxicitatea dozelor repetate, mutagenicitate, cancerigenicitate și funcția de reproducție, precum și starea metabolică).

3.3.1.4. Evaluarea expunerii

Se furnizează informații referitoare la modul prin care aditivul este susceptibil să producă o expunere prin toate căile (inhalație, contactul cu pielea sau prin ingestie). Aceste informații trebuie să includă o evaluare cantitativă, dacă aceasta există, cum ar fi, de exemplu, concentrația caracteristică din aer, contaminarea cutanată sau ingestia. În lipsa datelor cantitative, se oferă informații suficiente pentru a permite o evaluare adecvată a expunerii.

3.3.2. Măsurile de control al expunerii

Cu ajutorul informațiilor provenite din evaluarea toxicologică și a expunerii, se trage o concluzie privind riscurile pentru sănătatea utilizatorilor/lucrătorilor (inhalația, potențialul iritant, sensibilizarea și toxicitatea sistemică). Pot fi propuse măsuri de precauție pentru reducerea sau eliminarea expunerii. Cu toate acestea, utilizarea echipamentelor de protecție individuală trebuie să fie considerată drept o măsură de ultim recurs destinată protecției împotriva oricărui risc rezidual de îndată ce măsurile de control au fost stabilite. Este de preferat, de exemplu, să se ia în considerare o reformulare a produsului.

3.4. Studiile privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Impactul aditivilor asupra mediului este demn de luat în considerare întrucât administrarea aditivilor are loc, în general, pe perioade lungi, implică deseori grupuri mari de animale, iar substanța sau substanțele active pot fi eliminate prin excremente într-o măsură considerabilă, fie sub formă de compus principal, fie sub formă de metaboliți ai acestuia.

Pentru determinarea impactului aditivului asupra mediului, trebuie adoptată o abordare progresivă. Toți aditivii trebuie să fie evaluați folosind Faza I pentru identificarea acelor aditivi care nu mai necesită testări suplimentare. Pentru ceilalți aditivi, este necesară o a doua fază de evaluare (Faza II) pentru a obține informații suplimentare pe baza cărora pot fi considerate necesare alte studii. Studiile se efectuează conform Directivei 67/548/CEE.

3.4.1. Faza I de evaluare

Obiectivul Fazei I de evaluare este de a determina dacă un aditiv sau metaboliții acestuia sunt sau nu susceptibili de a avea un efect semnificativ asupra mediului și dacă este necesară Faza II de evaluare (a se vedea arborele de decizie).

Se poate face excepție de la Faza II pe baza unuia sau a două criterii, cu condiția să nu existe motive de îngrijorare justificate din punct de vedere științific:

- (a) natura chimică și efectul biologic al aditivului, precum și condițiile de utilizare a acestuia indică faptul că impactul este neglijabil, și anume atunci când aditivul este:
 - o substanță fiziologică sau naturală care nu va genera o creștere substanțială a concentrației în mediul înconjurător; sau
 - destinat animalelor de la care nu se obțin alimente;
- (b) cea mai defavorabilă concentrație prevăzută pentru mediu (PEC) este prea scăzută pentru a ridica probleme. PEC se evaluează pentru fiecare compus (a se vedea mai jos), presupunând că 100 % din doza ingerată se elimină prin excremente sub formă de compus principal.

În cazul în care solicitantul nu poate demonstra că aditivul se încadrează în una dintre aceste excepții, este necesară Faza II de evaluare.

3.4.1.1. Aditivii pentru animalele terestre

Atunci când excrementele animalelor ajung pe pământ, utilizarea aditivilor pentru hrana animalelor poate duce la contaminarea solului, a apei subterane sau de suprafață (prin scurgeri și infiltrații).

PEC cea mai defavorabilă pentru sol (PEC_{sol}) va crește ținând cont de toți compușii excretați care sunt răspândiți pe pământ. În cazul în care PEC_{sol} (standard: 5 cm adâncime) este sub 10 $\mu\text{g/kg}$, nu este necesară o evaluare ulterioară.

În cazul în care PEC de contaminare a apei subterane ($PEC_{\text{apă subterană}}$) este sub $0,1 \mu\text{g/l}$, nu este necesară Faza II de evaluare a impactului de mediu al aditivului asupra apei subterane.

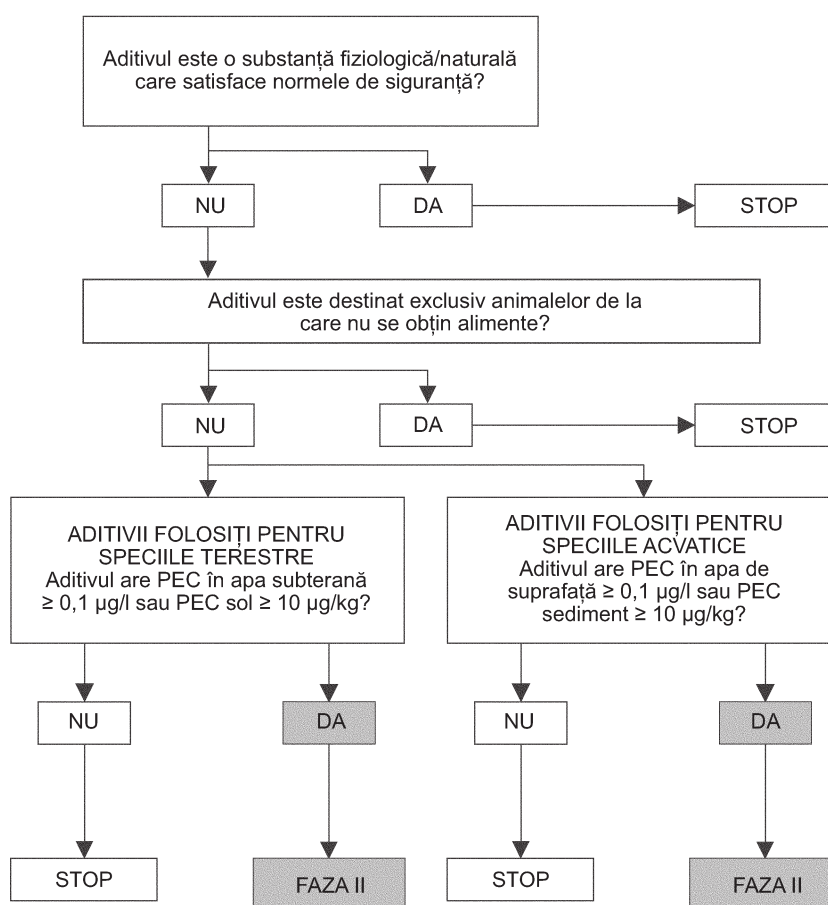
3.4.1.2. Aditivii pentru animalele acvatice

Aditivii pentru hrana animalelor folosiți în acvacultură pot genera o contaminare a sedimentelor sau a apei. Componenta relevantă pentru evaluarea riscurilor de mediu pentru peștii de crescătorie închisă se presupune că este sedimentul. Pentru peștii crescuți în sistemele terestre, se consideră că efluentul care ajunge la apa de suprafață prezintă un risc major pentru mediu.

PEC cea mai defavorabilă pentru sediment (PEC_{sediment}) apare ținând cont de toți compușii excretați care se depozitează în sedimente. În cazul în care PEC_{sediment} (standard: 20 cm adâncime) este sub $10 \mu\text{g/kg}$ de greutate umedă, atunci nu este necesară o evaluare ulterioară.

În cazul în care PEC din apa de suprafață ($PEC_{\text{apă de suprafață}}$) este sub $0,1 \mu\text{g/l}$, nu este necesară o evaluare ulterioară.

Faza I – Arborele de decizie



3.4.2. Faza II de evaluare

Obiectivul Fazei II este de a evalua potențialul aditivilor de a afecta speciile nevizate din mediul înconjurător, atât speciile acvatice, cât și cele terestre, sau de a ajunge în apa subterană la niveluri nepermise. Nu se practică evaluarea efectelor aditivilor asupra fiecărei specii din mediu care poate fi expusă la aditiv în urma administrării acestuia la speciile vizate. Nivelurile taxonomice testate servesc drept surrogat sau indicatori pentru gama de specii prezente în mediu.

Faza II de evaluare se bazează pe o abordare a proporției riscurilor, prin care se compară valorile PEC și ale concentrației prevăzute fără efect (PNEC) pentru fiecare componentă. PNEC se obține împărțind parametrii determinați experimental la un factor de evaluare corespunzător. Valoarea PNEC se calculează pentru fiecare componentă.

Faza II de evaluare începe printr-o modificare a PEC, dacă este posibil, și recurge la o abordare pe două niveluri a evaluării riscului asupra mediului.

La primul nivel, Faza IIA, se folosește un număr limitat de studii privind starea și efectele, pentru a obține o evaluare conservatoare a riscului bazată pe expunerea și efectele în ceea ce privește componenta de mediu vizată. În cazul în care proporția PEC față de PNEC este mai mică de unu (1), nu este necesară o evaluare suplimentară, decât în cazul în care se anticipează o bioacumulare.

În cazul în care proporția PEC/PNEC întrevade un risc inacceptabil (proporția > 1), solicitantul trebuie să treacă la Faza IIB pentru modificarea evaluării riscului asupra mediului.

3.4.2.1. Faza IIA

Pe lângă elementele luate în considerare în Faza I, PEC pentru apa de suprafață trebuie să fie calculată ținând cont de scurgeri și infiltrații.

Pe baza datelor neluate în considerare în Faza I, se poate calcula o PEC îmbunătățită pentru componenta de mediu vizată. Pentru determinarea unei PEC modificată, trebuie să se ia în considerare:

- (a) concentrația substanței sau a substanțelor active/metaboliților în cauză din gunoiul de grajd/fecalele peștilor în urma administrării aditivului la doza propusă. Acest calcul trebuie să ia în considerare ratele de dozaj și volumele de excreții;
- (b) degradarea potențială a substanței sau a substanțelor active/metaboliților excretați în timpul tratamentului normal al îngrășământului și al stocării acestuia înaintea aplicării pe sol;
- (c) adsorbția/desorbția substanței sau a substanțelor active/metaboliților în cauză pe sol sau sediment pentru acvacultură, determinată, de preferință, prin studii privind solul/sedimentele (OCDE 106);
- (d) degradarea solului și a apei/sedimentului (307 și, respectiv, 308 ale OCDE); și
- (e) alți factori precum hidroliza, fotoliza, evaporarea, diluarea prin arare.

Valoarea maximă pentru PEC obținută în urma acestor calcule pentru fiecare componentă de mediu vizată se adoptă în vederea evaluării riscului pentru Faza II.

În cazul în care se anticipează o persistență ridicată în sol/sediment (perioada până la o degradare de 90 % a concentrației inițiale a compusului: $DT_{90} > 1$ an), se ia în considerare potențialul de acumulare.

Concentrațiile aditivilor (sau ale metaboliților) care produc efecte adverse grave la diferite niveluri trofice ale componentelor de mediu trebuie să fie determinate. Aceste teste sunt în cea mai mare parte teste de toxicitate acută și trebuie să respecte orientările OCDE sau alte orientări bine definite. Studiile pentru mediul terestru trebuie să cuprindă: toxicitatea pentru râme, trei plante terestre și microorganisme ale solului (de exemplu, efectele asupra fixării azotului). Studiile pentru apa dulce trebuie să cuprindă: toxicitatea pentru pești; *Daphnia magna*; alge; și un organism care trăiește pe sedimente. În cazul cuștilor marine, trebuie să se studieze trei specii de categorii taxonomice diferite de organisme care trăiesc pe sedimente.

Calcularea valorii PNEC se efectuează pentru fiecare componentă vizată. În mod normal, PNEC se obține din valoarea minimă de toxicitate observată la testele de mai sus împărțită la un factor de siguranță de cel puțin 100, în funcție de parametru și de numărul de specii supuse testelor.

Potențialul pentru bioacumulare poate fi estimat din valoarea coeficientului de partiție n-octanol/apă, Log K_{ow} . Valorile ≥ 3 indică faptul că substanța poate să fie bioacumulată. Pentru a evalua riscul intoxicării secundare, se are în vedere posibilitatea efectuării unui studiu privind factorul de bioconcentrație (BCF) la Faza IIB.

3.4.2.2. Faza IIB (studii ecotoxicologice mai detaliate)

În cazul aditivilor pentru care, în urma Fazei IIA de evaluare, nu poate fi exclus riscul de mediu, sunt necesare informații suplimentare privind efectele asupra speciilor biologice din componenta sau componentele de mediu în care studiile Fazei IIA indică eventuale motive de îngrijorare. În această situație, sunt necesare teste suplimentare pentru determinarea efectelor cronice specifice asupra speciilor microbiene, vegetale și animale corespunzătoare. Aceste informații suplimentare acordă cererii un factor de siguranță mai scăzut.

Testele de ecotoxicitate suplimentare adecvate sunt descrise într-o serie de publicații precum orientările OCDE. Aceste teste trebuie să fie alese cu atenție pentru a garanta că sunt adecvate pentru situația în care aditivul și/sau metabolizii acestuia pot fi eliberați sau răspândiți în mediul înconjurător. Îmbunătățirea evaluării efectelor pentru sol ($PNEC_{sol}$) se poate baza pe studiile privind efectele cronice asupra rămelor, studiile suplimentare privind microflora solului și o serie de soiuri de plante importante și pe studiile privind nevertebratele de fâneață (inclusiv insectele) și păsările sălbatice.

Îmbunătățirea evaluării efectelor pentru apă/sedimente se poate baza pe testele de toxicitate cronică asupra organismelor acvatice/bentonice cele mai sensibile identificate în Faza IIA de evaluare.

Studiile de bioacumulare, în cazul în care sunt necesare, trebuie să se efectueze conform orientării 305 a OCDE.

4. SECȚIUNEA IV: STUDII PRIVIND EFICACITATEA ADITIVULUI

Studiile trebuie să demonstreze eficacitatea pentru fiecare utilizare propusă și să satisfacă cel puțin una dintre caracteristicile prevăzute la articolul 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, conform categoriilor și grupurilor funcționale de aditivi pentru hrana animalelor prevăzute la articolul 6 și în anexa I la regulamentul sus-menționat. Mai mult, studiile trebuie să permită evaluarea eficacității aditivului conform practicilor agricole comune din Uniunea Europeană.

Protocolul experimental folosit trebuie să fie justificat în raport cu utilizarea aditivului, specia animală și categoriile de animale. Atunci când sunt folosite animalele, testele trebuie să se realizeze în așa fel încât condițiile de sănătate și de creștere să nu afecteze în mod negativ interpretarea rezultatelor. Efectele pozitive și negative, de natură atât tehnologică, cât și biologică, trebuie să fie descrise pentru fiecare experiment. De asemenea, trebuie să se demonstreze absența efectelor care deteriorează trăsăturile distinctive ale produselor animale. Testele trebuie să respecte criteriile stabilite printr-un sistem recunoscut de audit extern și de asigurare a calității. În lipsa unui astfel de sistem, trebuie să se facă dovada că activitatea a fost efectuată de un personal calificat care folosește instalații și echipamente corespunzătoare și care răspunde față de un director desemnat al studiului.

Protocolul de studiu trebuie să fie formulat cu atenție de către directorul de studiu, ținând cont de datele descriptive generale, de exemplu metodele, aparatele și materialele folosite, detaliile privind specia, rasa sau originea animalelor, numărul acestora și condițiile în care au fost crescute și hrănite. Pentru toate studiile care implică animale, trebuie să fie descrise condițiile experimentale conform punctului 3.1.1.3. Rapoartele finale, datele brute, planurile de studiu și substanțele pentru testare identificate și caracterizate în mod corespunzător trebuie să fie arhivate pentru consultare în viitor.

Studiile trebuie să fie concepute pentru a demonstra eficacitatea dozei minime recomandate a aditivului prin vizarea parametrilor sensibili comparativ cu un lot martor negativ și, opțional, un lot martor pozitiv. De asemenea, studiile trebuie să includă doza maximă recomandată, atunci când aceasta este propusă. Nu se recomandă un protocol unic, fiind prevăzută o marjă de flexibilitate pe plan științific în ceea ce privește elaborarea și efectuarea studiilor.

De asemenea, trebuie să se acorde atenție interacțiunilor biologice sau chimice cunoscute sau potențiale între aditiv, alți aditivi și/sau medicamente veterinare și/sau compuși ai regimului alimentar, în cazul în care acest lucru este relevant pentru eficacitatea aditivului în cauză (de exemplu compatibilitatea aditivului microbian cu coccidiostaticele și histomonostaticele sau cu acidul organic).

4.1. Studii *in vitro*

Pentru toți aditivii tehnologici și pentru unii aditivi senzoriali care influențează caracteristicile hranei pentru animale, eficacitatea se demonstrează pe baza unui studiu de laborator. Studiul trebuie să cuprindă o gamă reprezentativă de materiale care vor fi tratate cu aditiv. Rezultatele se evaluează, de preferință, prin teste care nu iau în calcul parametrii și care trebuie să demonstreze schimbările preconizate cu o probabilitate de $P \leq 0,05$.

Studiile *in vitro*, în special cele care simulează aspecte ale tractului gastrointestinal, pot fi folosite pentru alte tipuri de aditiv pentru a spori eficacitatea. Studiile ar trebui să poată fi supuse unei evaluări statistice.

4.2. Studiile de eficacitate pe termen scurt la animale

Studiile de biodisponibilitate pot fi folosite pentru a demonstra măsura în care o nouă formă sau sursă de nutrient sau colorant poate substitui un aditiv echivalent deja stabilit și aprobat.

Studiile de digestie/bilanț pot fi folosite în sprijinul studiilor de performanță a animalelor pentru a demonstra modul de acțiune. În unele cazuri, în special cu privire la beneficiile de mediu, eficacitatea poate fi demonstrată, de preferință, prin studiile de bilanț și poate fi folosită în locul studiilor de eficacitate pe termen lung. Experimentele trebuie să folosească numerele și speciile/categoriile de animale corespunzătoare condițiilor de utilizare propuse.

Pot fi propuse, după caz, alte studii de eficacitate pe termen scurt pentru animale, acestea putând substitui studiile de eficacitate pe termen lung la animale, în condițiile unei justificări amănunțite.

4.3. Studiile de eficacitate pe termen lung la animale

Studiile ar trebui să se efectueze în cel puțin două locații.

Protocolul experimental trebuie să ia în considerare eficacitatea statistică adecvată și riscurile de tip 1 și 2. Protocolul trebuie să fie suficient de sensibil pentru a detecta orice efecte ale aditivului la doza minimă recomandată (risc de tip 1- α , $P \leq 0,05$ în general și $P \leq 0,1$ pentru rumegătoare, specii minore, animale de companie și animale de la care nu se obțin alimente) și să aibă o eficacitate statistică suficientă pentru a garanta că protocolul experimental îndeplinește obiectivul studiului. Riscul de tip 2- β trebuie să fie mai mic sau egal cu 20 % în general și de 25 % pentru experimentele pe rumegătoare, specii minore, animale de companie și animale de la care nu se obțin alimente, prin urmare o eficacitate (1- β) mai mare sau egală cu 80 % (75 % pentru rumegătoare, specii minore, animale de companie și animale de la care nu se obțin alimente).

Este recunoscut faptul că natura unor aditivi face dificilă definirea condițiilor experimentale în care pot fi obținute rezultate optime. În consecință, trebuie avut în vedere posibilitatea folosirii metaanalizei atunci când numărul testelor disponibile este mai mare de trei. Din acest motiv, trebuie să se utilizeze protocoale similare pentru toate testele astfel încât datele să poată fi verificate în final din punct de vedere al omogenității și regrupate (dacă testele o cer) în scopul unei evaluări statistice la un nivel de $P \leq 0,05$.

4.4. Durata studiilor de eficacitate pe termen lung la animalele țintă

În general, durata testelor de eficacitate trebuie să corespundă perioadei care face obiectul cererii.

Testele de eficacitate se efectuează conform practicilor agricole din Uniunea Europeană și au durata minimă stipulată în anexa IV.

În cazul în care aditivul se aplică pentru o perioadă specifică mai scurtă decât cea stipulată în definiția categoriei de animale, acesta se administrează conform condițiilor de utilizare propuse. Cu toate acestea, perioada de observație nu trebuie să fie mai scurtă de 28 de zile și trebuie să cuprindă parametrii relevanți (de exemplu, în cazul scroafelor pentru reproducție, numărul purceilor născuți vii, atunci când se ia în considerare perioada de gestație, sau numărul și greutatea purceilor înțărcați, atunci când se ia în considerare perioada de lactație).

În cazul altor specii sau categorii de animale pentru care nu s-a stabilit în anexa IV o durată minimă a studiilor, se ia în considerare o perioadă de administrare conform condițiilor de utilizare propuse.

4.5. Cerințele de eficacitate pentru categoriile de aditivi și grupurile funcționale

Pentru toți aditivii pentru care se urmărește obținerea unui efect asupra animalelor sunt necesare studii *in vivo*.

Pentru categoriile de aditivi zootehnici și pentru coccidiostatice și histomonostatice, eficacitatea se demonstrează prin cel puțin trei studii de eficacitate pe termen lung. Cu toate acestea, pentru unii aditivi zootehnici și alte categorii de aditivi care au efect asupra animalelor, pot fi acceptate studii de eficacitate pe termen scurt în cazul în care eficacitatea poate fi demonstrată în mod neechivoc.

Pentru alte categorii de aditivi care nu au efect direct asupra animalelor, se prezintă cel puțin un studiu de eficacitate *in vitro*.

4.6. **Studiile privind calitatea produselor de origine animală în absența efectului vizat**

Pentru a demonstra că aditivul nu are un efect negativ sau alt efect nedorit asupra caracteristicilor organoleptice și nutriționale (de natură igienică și tehnologică, după caz) ale alimentelor provenite de la animale hrănite cu aditiv (atunci când acesta nu este efectul dorit), trebuie să fie prelevate probe corespunzătoare în cadrul unui test de eficacitate. Se iau în considerare două grupuri: un grup fără doză suplimentată și un grup cu doză maximă propusă pentru aditiv. Datele trebuie să permită o evaluare statistică. Absența acestor studii trebuie să fie justificată în mod corespunzător.

5. **SECȚIUNEA V: PLANUL DE SUPRAVEGHERE DUPĂ INTRODUCEREA PE PIAȚĂ**

Conform articolului 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, trebuie să se prezinte o propunere de supraveghere după introducerea pe piață pentru anumite categorii de aditivi, pentru a putea detecta și identifica orice efect direct sau indirect, imediat, întârziat sau neprevăzut asupra sănătății oamenilor sau a animalelor sau asupra mediului, cauzat de utilizarea aditivului, conform caracteristicilor produselor în cauză.

Proiectul planului de supraveghere trebuie să fie detaliat de la caz la caz și să identifice cine (solicitant, utilizatori) realizează sarcinile variate pe care le solicită planul, cine este responsabil de asigurarea că planul de supraveghere se pune în aplicare și se derulează în mod corespunzător și să asigure că există o cale prin care autoritățile competente sunt anunțate cu privire la orice informație nouă referitoare la siguranța în utilizarea aditivului. Comisia și Autoritatea sunt informate cu privire la orice efecte adverse observate, fără a aduce atingere dispozițiilor privind controlul prevăzute la articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

În cazurile în care substanța activă este, de asemenea, un antibiotic recunoscut, iar utilizarea acesteia a arătat că poate selecta tulpini bacteriene rezistente la nivelul utilizării ca hrană a animalelor, trebuie să se efectueze studii de teren în cadrul supravegherii după introducerea pe piață în vederea observării rezistenței bacteriene la aditiv.

Pentru coccidiostatice și histomonostatice, trebuie să se facă monitorizarea pe teren a rezistenței la *Eimeria* spp. și, respectiv, la *Histomonas meleagridis*, de preferință în cea de-a doua parte a perioadei de autorizare.

ANEXA III

**CERINȚELE SPECIFICE PE CARE TREBUIE SĂ LE ÎNDEPLINEASCĂ DOSARUL PREVĂZUTE LA ARTICOLUL 3
CU PRIVIRE LA ANUMITE CATEGORII DE ADITIVI SAU ANUMITE SITUAȚII SPECIFICE, CONFORM
ARTICOLULUI 7 ALINEATUL (5) DIN REGULAMENTUL (CE) NR. 1831/2003**

Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 prevede o asistență suplimentară pentru pregătirea dosarelor, dacă este necesar, pentru fiecare categorie de aditivi și pentru alte obiective specifice, conform articolului 7 alineatul (5) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

Lista cerințelor specifice de întocmire a dosarelor pentru:

1. Aditivi tehnologici
2. Aditivi senzoriali
3. Aditivi nutriționali
4. Aditivi zootehnici
5. Coccidiostatice și histomonostatice
6. Extrapolarea de la speciile majore la speciile minore
7. Animalele de companie și alte animale de la care nu se obțin alimente
8. Aditivi autorizați deja pentru utilizarea în alimente
9. Modificarea autorizațiilor
10. Reînnoirea autorizațiilor
11. Reevaluarea anumitor aditivi autorizați deja în temeiul Directivei 70/524/CEE.

Cererile pot fi depuse cu condiția să fie respectată mai mult de una dintre cerințele specifice enumerate mai sus.

Condiții generale

Trebuie să fie prezentate motivele care să justifice absența din dosar a oricăror date prevăzute în aceste secțiuni.

1. ADITIVII TEHNOLOGICI**1.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului**

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

1.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivi care nu fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică punctele 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;
- pentru alți aditivi care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II.

1.3. Secțiunea III: studiile privind siguranța aditivului

Subsecțiunile 3.1, 3.2 și 3.4 din anexa II nu se aplică în cazul aditivilor utilizați pentru operațiunile de însilozare, în cazul în care se poate demonstra că:

- nicio cantitate detectabilă de substanță sau substanțe active sau de metaboliți relevanți sau de agent ori agenți activi nu se regăsește în hrana finală; sau
- substanța/substanțele activă/active și agentul/agenții activ(i) se găsesc în componenții obișnuiți ai furajelor însilozate, iar utilizarea aditivului nu mărește în mod substanțial concentrația acestora comparativ cu furajele însilozate pregătite fără aditiv (atunci când nu se observă nicio schimbare în ceea ce privește expunerea).

În celelalte cazuri se aplică în totalitate secțiunea 3 din anexa II.

1.3.1. Studiile privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele țintă

Pentru substanțele xenobiotice ⁽¹⁾: se aplică în totalitate subsecțiunea 3.1 din anexa II.

1.3.1.1. Studii de toleranță pentru speciile țintă

Pentru aditivii de însilozare:

- produsul se adaugă la un regim alimentar de bază, iar rezultatele se compară cu un control negativ folosind același regim alimentar. Regimul de bază poate să conțină o singură sursă de furaje însilozate pregătite fără aditiv;
- doza selectată pentru studiile de toleranță trebuie să fie un multiplu al concentrației prezente în materialul însilozat la momentul utilizării normale în cazul în care acest lucru se poate determina cu precizie. Trebuie să se acorde o atenție specială produsului care conține microorganisme viabile și capacității acestora de supraviețuire și de înmulțire în perioada însilozării.

Studiile de toleranță pot să se limiteze în general la o specie de rumegătoare, în mod normal vacile de lapte. Studiile care implică alte specii sunt necesare numai atunci când materialului însilozat poate fi folosit prin natura sa pentru nerumegătoare.

Alte substanțe:

În cazul altor substanțe care necesită o autorizare ca aditivi tehnologici neautorizați încă pentru alimentația animală, trebuie să se demonstreze că animalele nu sunt afectate în urma administrării dozei maxime propuse. Demonstrația poate să se limiteze la un experiment pe una dintre speciile țintă cele mai sensibile sau pe o specie de laborator.

1.3.1.2. Studii microbiene

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.1.2 din anexa II.

1.3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatori

1.3.2.1. Studii privind metabolismul și studii ale reziduurilor

Studiile privind metabolismul și studiile reziduurilor nu sunt necesare în cazul în care:

1. substanța sau metaboliții acesteia nu sunt prezenți în furaje la momentul administrării alimentelor; sau
2. substanța excretată este nemodificată sau se poate demonstra că metaboliții acesteia nu sunt absorbiți în esență; sau

⁽¹⁾ Un xenobiotic este o substanță chimică care nu este o componentă naturală a organismului expus la aceasta. Acesta poate, de asemenea, să cuprindă substanțe care sunt prezente în concentrații mult mai mari decât de obicei.

3. substanța este absorbită sub formă de compuși fiziologici; sau
4. compusul sau compușii activi ai aditivului conțin numai microorganisme sau enzime.

De asemenea, studiile privind metabolismul nu sunt necesare în cazul în care substanța se găsește în mod natural în cantități importante în alimente sau furaje sau substanța este un constituent normal al fluidelor și al țesuturilor din corp. Cu toate acestea, în astfel de cazuri, studiile privind reziduurile se pot limita la compararea nivelurilor țesuturilor/produselor de la un grup netratat cu cele de la un grup suplimentat cu doza maximă recomandată.

1.3.2.2. Studii toxicologice

Studiile toxicologice nu sunt necesare în cazul în care:

1. substanța sau metaboliții acesteia nu sunt prezenți în furaje la momentul administrării alimentelor; sau
2. substanța este absorbită sub formă de compus/compuși fiziologici; sau
3. produsul constă în microorganisme întâlnite de obicei în materialele însilozate sau în cele folosite deja în alimente; sau
4. produsul constă în enzime cu un înalt grad de puritate provenite de la microorganisme a căror siguranță în utilizare este recunoscută și documentată.

Pentru microorganismele și enzimele care nu sunt excluse conform celor menționate mai sus, sunt necesare studii de genotoxicitate (inclusiv de mutagenicitate) și un studiu de toxicitate orală subcronică. Studiile de genotoxicitate nu trebuie să se efectueze în prezența celulelor vii.

Pentru substanțele xenobiotice care nu sunt excluse conform celor menționate mai sus, se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2.2 din anexa II.

Pentru alte substanțe, se adoptă o abordare de la caz la caz luând în considerare nivelul și mijloacele de expunere.

1.3.2.3. Evaluarea siguranței consumatorilor

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2.2 din anexa II în cazul aditivilor solicitați pentru animalele de la care se obțin alimente.

1.3.3. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.3 din anexa II. Aditivii care conțin enzime și microorganisme sunt considerați alergeni respiratori în cazul în care nu se aduc dovezi care să justifice contrariul.

1.3.4. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.4 din anexa II. Pentru aditivii utilizați pentru operațiunile de însilozare, trebuie să fie luate în considerare efectele aditivului asupra producției de efluenți proveniți din fânar sau siloz în timpul însilozării.

1.4. Secțiunea IV: studii privind eficacitatea aditivului

Aditivii tehnologici sunt destinați îmbunătățirii sau stabilizării caracteristicilor hranei animalelor, dar, în general, nu au niciun efect biologic direct asupra producției animale. Trebuie să se facă dovada eficacității aditivului folosind criteriile corespunzătoare indicate de metodele acceptabile recunoscute, conform condițiilor practice de utilizare în comparație cu condițiile de control corespunzătoare ale hranei animalelor.

Eficacitatea va fi evaluată în cadrul studiilor *in vitro*, excepție făcând substanțele pentru controlul contaminării cu radionuclizi. Parametrii corespunzători pentru diferitele grupuri funcționale sunt indicați în tabelul următor.

Parametrii pentru diferenții aditivi tehnologici

Grupul funcțional	Parametrii pentru demonstrarea eficacității
(a) Conservanți	Inhibarea creșterii microbiene, în special a organismelor biotice și dăunătoare. Trebuie să se determine perioada pentru care se declară efectul de conservare.
(b) Antioxidanți	Protecția împotriva efectelor oxidante asupra nutrienților sau a componentelor în timpul prelucrării și/sau al depozitării furajelor. Trebuie să se determine perioada pentru care se declară efectul de protecție.
(c) Emulgatori	Formarea/menținerea emulsiilor stabile ale ingredientelor pentru hrana animalelor, care, altfel, sunt imiscibile sau puțin miscibile.
(d) Stabilizatori	Menținerea stării fizico-chimice a furajelor.
(e) Agenți de îngroșare	Vâscozitatea furajelor sau a materiilor prime pentru hrana animalelor.
(f) Gelifianți	Formarea unui gel rezultat în urma unei modificări a texturii furajului.
(g) Lianți	Durabilitatea peletilor sau acțiunea de peletizare.
(h) Substanțe pentru controlul contaminării cu radionuclizi	Dovada unei contaminări reduse a alimentelor de origine animală.
(i) Agenți antiaglomeranți	Fluiditatea. Trebuie să se determine perioada pentru care se declară efectul antiaglomerant.
(j) Corectori de aciditate	pH-ul și/sau capacitatea de tampon la furaje.
(k) Aditivi de însilozare	— Ameliorarea producției pentru însilozare — Inhibarea microorganismelor nedorite — Reducerea efluenților — Ameliorarea stabilității aerobe.
(l) Agenți denaturanți	Identificarea indelebilă a materiilor prime pentru hrana animalelor.

Aditivii pentru însilozare

Se efectuează teste separate pentru a demonstra efectul cerut asupra procesului de însilozare ⁽²⁾. Testele trebuie să se efectueze folosind un exemplu din fiecare dintre următoarele categorii (atunci când este vorba de toate furajele sau de furajele nespecificate):

- furaj ușor de însilozat: > 3 % carbohidrați solubili în materie nouă (de exemplu, porumb, raigras, bromus sau pulpă de sfeclă de zahăr);
- furaj relativ dificil de însilozat: 1,5-3,0 % carbohidrați solubili în materie nouă (de exemplu, firuță, păiuș sau lucernă uscată);
- furaj dificil de însilozat: < 1,5 % carbohidrați solubili în materie nouă (de exemplu, iarbă de livadă, leguminoase).

Atunci când cererile se limitează la subcategoriile de furaj descrise în funcție de materia uscată, gama de materie uscată trebuie să fie declarată în mod explicit. Se efectuează trei teste cu materia reprezentativă a gamei, folosind, dacă este posibil, exemple de plante de origine diferită.

Sunt necesare teste specifice pentru anumite furaje.

⁽²⁾ În sensul prezentului regulament, „proces de însilozare” înseamnă procesul prin care deteriorarea naturală a materiei organice este controlată prin acidificarea în condiții anaerobe rezultată în urma fermentației naturale și/sau a adăugării aditivilor de însilozare.

În mod normal, durata studiului trebuie să fie de 90 de zile sau mai lungă, la o temperatură constantă (limita recomandată 15-25 °C). În cazul în care durata este mai scurtă, acest lucru trebuie să se justifice.

De regulă, trebuie să se furnizeze următorii parametri în comparație cu controlul negativ:

- materia uscată și pierderile calculate de materie uscată (corectate pentru substanțele volatile);
- scăderea pH-ului;
- concentrația acizilor grași volatili (de exemplu, acidul acetic, butiric și propionic) și a acidului lactic;
- concentrația alcoolurilor (etanolului);
- concentrația amoniacului (g/kg din totalul de azot); și
- conținutul de carbohidrați hidrosolubili.

În plus, trebuie să se includă alți parametri microbiologici și chimici adecvați în sprijinul declarației specifice (de exemplu, numărul fermenților de acumulare a lactatelor, numărul clostridiilor, numărul listeriilor și aminele biogenice).

Se va analiza efectul urmărit pentru reducerea efluenților ținând cont de volumul total de efluenți produși pe toată perioada experimentală, luând în considerare efectul probabil asupra mediului (de exemplu, ecotoxicitatea efluentului sau consumul biochimic de oxigen). Reducerea producției de efluenți trebuie să se demonstreze fără întârziere. Capacitatea silozului trebuie să fie suficientă pentru a permite eliberarea efluentului fără aplicarea unei presiuni. În mod normal, durata studiului este de 50 de zile. În cazul în care durata este diferită, acest lucru trebuie justificat.

Trebuie să se demonstreze stabilitatea aerobă îmbunătățită în comparație cu un control negativ. Studiile privind stabilitatea trebuie să dureze cel puțin șapte zile după expunerea la aer și trebuie să se facă dovada stabilității aditivului pentru cel puțin două zile în plus față de cea arătată de mărtoșul netratat. Se recomandă ca experimentul să se efectueze la o temperatură ambiantă de 20 °C, iar o creștere a temperaturii cu 3 °C sau mai mult peste prag trebuie să fie considerată un semn de instabilitate. Măsurarea temperaturilor poate fi înlocuită cu măsurarea cantității de CO₂.

1.5. Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003. Și anume, este necesar un plan de supraveghere după introducerea pe piață numai pentru aditivii care sunt OMG-uri sau sunt produși din OMG-uri.

2. ADITIVII SENZORIALI

2.1. Coloranții

2.1.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

2.1.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivii care nu fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică punctele 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;
- pentru alți aditivi care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II.

2.1.3. *Secțiunea III: studii privind siguranța utilizării aditivului*

Subsecțiunea 3.3 din anexa II se aplică în totalitate pentru fiecare aditiv.

1. Pentru substanțele care, utilizate în furaje, colorează alimentele de origine animală, se aplică în totalitate secțiunea III subsecțiunile 3.1, 3.2 și 3.4 din anexa II.
2. Pentru substanțele care colorează furajele sau le redau culoarea, studiile menționate în secțiunea III subsecțiunea 3.1 trebuie să se efectueze pe animalele tratate cu aditivul la doza recomandată. De asemenea, se pot aduce dovezi prin trimeri la literatura științifică existentă. Se aplică secțiunea III subsecțiunile 3.2 și 3.4 din anexa II.
3. Pentru substanțele care au un efect pozitiv asupra culorii peștilor sau a păsărilor de ornament, sunt necesare studiile menționate în secțiunea III subsecțiunea 3.1 din anexa II și trebuie să se efectueze pe animalele tratate cu aditivul la doza recomandată. De asemenea, se pot aduce dovezi prin trimeri la literatura științifică existentă. Cu toate acestea, dispozițiile de la subsecțiunile 3.2 și 3.4 nu sunt obligatorii.

2.1.4. *Secțiunea IV: studii privind eficacitatea aditivului*

Se aplică în totalitate secțiunea IV din anexa II.

- (a) Pentru substanțele care, utilizate în furaje, colorează alimentele de origine animală:

schimbările în privința culorii produselor obținute de la animalele tratate cu aditiv conform condițiilor de utilizare recomandate trebuie să fie măsurate folosind metodologia corespunzătoare. Trebuie să se demonstreze faptul că utilizarea aditivului nu are un efect negativ asupra stabilității produsului sau asupra calităților organoleptice și nutritive ale alimentelor. În principiu, în cazul în care efectele unei substanțe specifice asupra compoziției/caracteristicilor produselor animale sunt bine documentate, atunci alte studii (de exemplu studii de biodisponibilitate) pot aduce dovezi adecvate privind eficacitatea.

- (b) Pentru substanțele care colorează furajele sau le redau culoarea:

dovada eficacității se face prin studii adecvate de laborator conform condițiilor de utilizare prevăzute în comparație cu furajele de control.

- (c) Pentru substanțele care au un efect pozitiv asupra culorii peștilor sau a păsărilor de ornament:

studiile care demonstrează efectul/efectele se realizează pe animalele tratate cu aditiv la doza de utilizare recomandată. Schimbările în privința culorii trebuie să fie măsurate folosind metodologia corespunzătoare. De asemenea, dovada eficacității se poate face prin alte studii experimentale (de exemplu, studii de biodisponibilitate) sau prin trimeri la literatura științifică.

2.1.5. *Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață*

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003. Și anume, este necesar un plan de supraveghere după introducerea pe piață numai pentru aditivi care sunt OMG-uri sau sunt produși din OMG-uri.

2.2. **Compuși aromatizanți**

2.2.1. *Secțiunea I: rezumatul dosarului*

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

2.2.2. *Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză*

În general, în cazul grupului de „produse naturale”, plantele întregi, animalele și celelalte organisme sau părți sau produse ale acestora rezultate în urma prelucrării parțiale prin zdrobire, măcinare sau uscare (de exemplu, numeroase ierburi și mirodenii) nu se consideră ca aparținând grupei funcționale de arome din categoria aditivilor senzoriali.

În scopul evaluării cererilor pentru aceste produse, aromele se clasifică după cum urmează:

1. Produse naturale:

1.1. Produse naturale – definite din punct de vedere botanic.

1.2. Produse naturale – origine nonvegetală.

2. Arome naturale sau arome sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic.

3. Substanțe artificiale.

Trebuie să se indice grupul relevant din care face parte produsul care face obiectul cererii. În cazul în care produsul nu se încadrează în niciuna dintre grupele de mai sus, acest lucru trebuie să fie menționat și justificat.

2.2.2.1. Caracterizarea substanței/substanțelor active sau a agentului/agenților activi

Se aplică în totalitate subsecțiunea 2.2 din anexa II.

De asemenea:

Pentru toate grupele de arome, trebuie să se specifice întotdeauna, după caz, numărul/numerele de identificare relevante [cum ar fi FLAVIS ⁽³⁾, Consiliul Europei ⁽⁴⁾, JECFA, CAS ⁽⁵⁾ sau orice alt sistem de numerotare acceptat la nivel internațional] folosit în mod specific pentru identificarea produselor aromatizante din hrana animalelor și produsele alimentare.

1. Produse naturale – definite din punct de vedere botanic

Caracterizarea produselor naturale definite din punct de vedere botanic trebuie să cuprindă denumirea științifică a plantei de origine, clasificarea botanică a acesteia (familia, genul, specia, după caz, subspecia și varietatea) și denumirile obișnuite și sinonimele în cât mai multe limbi europene sau în altă limbă ori alte limbi (cum ar fi limba sau limbile locului/locurilor de cultivare sau de origine), după caz. Trebuie să se indice elementele care se folosesc (frunzele, florile, semințele, fructele, tuberculi), iar, pentru plantele mai puțin cunoscute, locul de cultivare, criteriile de identificare și alte aspecte relevante ale plantelor respective. Principalii compuși ai substanței extrase trebuie să fie identificați și cuantificați și să se specifice gama sau variabilitatea acesteia. Se acordă o atenție specială impurităților menționate în subsecțiunea 2.1.4 din anexa II. De asemenea, se descriu concentrațiile substanțelor care prezintă risc toxicologic ⁽⁶⁾ pentru oameni sau animale și care sunt prezente în planta din care se extrage produsul.

Proprietățile farmacologice sau asociate ale plantei de origine sau ale elementelor acesteia sau ale produselor derivate din aceasta trebuie să fie examinate și specificate în detaliu.

2. Produse naturale – origine nonvegetală

Se poate folosi o abordare echivalentă față de cea descrisă mai sus.

3. Arome naturale sau arome sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic

Pe lângă cerințele generale de la subsecțiunea 2.2.1.1 din anexa II, trebuie să se specifice originea aromei.

⁽³⁾ Numărul de identificare pentru substanțele aromatizante definite din punct de vedere chimic folosit în sistemul FLAVIS, Sistemul informațional al UE privind aromele, baza de date folosită în cadrul Regulamentului (CE) nr. 1565/2000 al Comisiei din 18 iulie 2000 (JO L 180, 19.7.2000, p. 8) de stabilire a măsurilor necesare pentru adoptarea unui program de evaluare în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 2232/96 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 299, 23.11.1996, p. 1).

⁽⁴⁾ Nr. CoE: Numărul Consiliului Europei folosit pentru produsele aromatizante definite din punct de vedere botanic în Raportul nr. 1 al Consiliului Europei privind „Sursele naturale de aromatizante”, volumul 1, Strasbourg, 2000 și volumele următoare.

⁽⁵⁾ Numărul CAS, numărul de înregistrare în Serviciul de catalogare a chimicalelor, identificatorul unic pentru substanțe chimice folosite pe scară largă în cadrul inventarelor de produse chimice.

⁽⁶⁾ În sensul prezentei secțiuni din prezentul regulament, „substanță care prezintă risc toxicologic” înseamnă o substanță cu o doză zilnică sau săptămânală tolerabilă (DZT sau DST), o DZA sau o substanță supusă unei restricții privind utilizarea acesteia, sau un principiu activ prevăzut în Directiva 88/388/CEE a Consiliului privind aromele utilizate în produse alimentare și materiile sursă pentru producerea acestora, sau o substanță indezirabilă.

2.2.2.2. Metoda de producție și de fabricație

Se aplică în totalitate subsecțiunea 2.3 din anexa II.

În cazul produselor naturale nedefinite din punct de vedere chimic și al amestecurilor complexe obișnuite de diferiți compuși obținuți printr-un proces de extracție, trebuie să se facă o descriere detaliată a procesului de extracție. Se recomandă ca aceasta să cuprindă terminologia relevantă, precum uleiul esențial, tinctura, extractul și termenii asociați ⁽⁷⁾ folosiți la scară largă pentru produsele aromatizante definite din punct de vedere botanic, în scopul descrierii procesului de extracție. Trebuie să se specifice solvenții de extracție folosiți, măsurile preventive în vederea evitării reziduurilor de solvenți și nivelurile reziduurilor care prezintă interes din punct de vedere toxicologic, în cazul în care prezența acestora este inevitabilă. Termenii utilizați pentru caracterizarea extractului pot include o trimitere la metoda de extracție.

2.2.2.3. Metodele de analiză

1. Pentru produsele naturale (fie definite din punct de vedere botanic, fie de origine nonvegetală) care nu conțin substanțe care prezintă risc toxicologic pentru oameni sau animale, cerința standard privind metodele de analiză de la subsecțiunea 2.6 din anexa II poate fi înlocuită printr-o metodă de analiză calitativă mai simplă adecvată scopului privind compoziții majori sau caracteristici ai produsului.
2. Pentru aromele naturale sau aromele sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic care nu sunt substanțe care prezintă risc toxicologic pentru oameni sau animale, cerința standard pentru metodele de analiză de la subsecțiunea 2.6 din anexa II poate fi înlocuită printr-o metodă de analiză calitativă mai simplă adecvată scopului.

Se aplică în totalitate subsecțiunea 2.6 din anexa II pentru toate celelalte arome, cum ar fi extractele naturale care conțin substanțe care prezintă risc toxicologic, aromele naturale sau aromele sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic care sunt substanțe care prezintă risc toxicologic prin ele însele, precum și aromele artificiale.

2.2.3. Secțiunea III: studii privind siguranța aditivului

Pentru toate aromele, trebuie să se precizeze expunerea animală și calcularea dozelor, atât în urma expunerii naturale, cât și în urma adăugării aromei în hrana animalelor.

Pentru aromele care aparțin grupei de substanțe artificiale, se aplică în totalitate secțiunea III din anexa II.

2.2.3.1. Studii privind siguranța utilizării aditivului la animalele țință

1. Produse naturale (fie definite din punct de vedere botanic, fie de origine nonvegetală)

Siguranța acestor produse poate fi evaluată pe baza compușilor majori și caracteristici și luând în considerare substanțele recunoscute ca prezentând un risc toxicologic. În cazul în care compușii majori sau caracteristici nu sunt încă autorizați drept arome definite din punct de vedere chimic sau drept aditivi pentru furaje, atunci trebuie să se verifice dacă aceștia sunt substanțe care prezintă risc toxicologic pentru oameni și animale, iar proprietățile toxicologice ale acestora trebuie să fie specificate conform subsecțiunii 3.1 din anexa II.

2. Aromele naturale sau aromele sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic

În cazul în care aceste substanțe sunt arome autorizate pentru oameni, siguranța pentru speciile țință poate fi evaluată comparând nivelul dozei consumate de către speciile țință din hrana propusă de către solicitant cu cel consumat de către oameni din alimente. Trebuie să se prezinte datele privind metabolismul și toxicitatea pe baza cărora s-a efectuat evaluarea consumului uman.

În toate celelalte cazuri diferite de cel în care nivelurile dozei sunt similare, de exemplu, atunci când nivelul dozei consumate de animalele țință propus de solicitant este semnificativ mai mare decât cel consumat de oameni din alimente sau atunci când substanța nu este autorizată pentru alimente, siguranța pentru animalele țință poate fi evaluată luând în considerare următoarele date: principiul pragului de toxicitate ⁽⁸⁾, datele disponibile privind metabolismul și toxicitatea pentru compușii asociați, precum și considerentul alertei chimice structurale [prin analogie cu Regulamentul (CE) nr. 1565/2000 al Comisiei din 18 iulie 2000 de stabilire a măsurilor necesare pentru adoptarea unui program de evaluare în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 2232/96 al Parlamentului European și al Consiliului] ⁽⁹⁾.

Studiile de toleranță sunt necesare numai atunci când valorile pragului sunt depășite sau nu pot fi determinate.

⁽⁷⁾ Definiți în apendicele 4 din Raportul nr. 1 al Consiliului Europei privind „Surse naturale de aromatizante”, volumul I, Strasbourg, 2000.

⁽⁸⁾ JECFA (FAO/WHO, 1996, Seria aditivilor alimentari 35, IPCS, WHO Geneva) pragul de toxicitate corespunzător pentru animalele țință trebuie ajustat pentru a lua în considerare greutatea animalului și consumul de hrană.

⁽⁹⁾ JO L 180, 19.7.2000, p. 8.

2.2.3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatori

Trebuie să se aducă dovezi că metaboliții substanței aromatizante nu generează o acumulare, în corpul animalului, de produse care prezintă risc toxicologic pentru oameni. În cazul în care utilizarea produsului aromatizant solicitat, în urma adăugării acestuia în furaje, are ca rezultat reziduuri în alimentele de origine animală, trebuie să se prezinte un calcul detaliat al expunerii consumatorilor.

(a) Studii privind metabolismul și studii ale reziduurilor

1. Produse naturale (fie definite din punct de vedere botanic, fie de origine nonvegetală)

Siguranța acestor produse pentru oameni în ceea ce privește metabolismul acestora, atunci când sunt folosite ca arome în hrana animalelor, poate avea la bază studiile privind metabolismul (la animalele țintă) și ale reziduurilor pentru compușii majori și caracteristici și absența din extract a substanțelor care prezintă risc toxicologic.

În cazul în care compușii majori sau caracteristici nu sunt încă autorizați ca arome definite din punct de vedere chimic sau dacă nivelul dozei consumate de animalele țintă din hrană este substanțial mai mare decât cel consumat de oameni din alimente, se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2.1 din anexa II.

2. Arome naturale sau arome sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic

În cazul în care aceste produse nu sunt autorizate ca substanțe aromatizante pentru oameni sau dacă nivelul dozei consumate de animalele țintă din hrană, propus de solicitant, este substanțial mai mare decât cel consumat de oameni din alimente, trebuie să se pună la dispoziție date privind starea metabolică, care să fie folosite pentru evaluarea eventualelor acumulări în țesuturile și produsele comestibile, conform subsecțiunii 3.2.1 din anexa II.

(b) Studii toxicologice

1. Produse naturale (fie definite din punct de vedere botanic, fie de origine nonvegetală)

Siguranța acestor produse pentru oameni, atunci când sunt folosite ca arome în hrana pentru animale, poate avea la bază datele toxicologice privind compușii majori sau caracteristici și absența din extract a substanțelor care prezintă risc toxicologic.

Este necesar un pachet toxicologic atunci când studiile privind metabolismul pentru compușii majori sau caracteristici indică prezența unei acumulări în țesuturile și produsele animale și depășirea pragului toxicologic pentru animalele țintă. Acest pachet toxicologic trebuie să cuprindă studiile de genotoxicitate, inclusiv cele de mutagenicitate, precum și un studiu de toxicitate orală subcronică, conform subsecțiunii 3.2.2 din anexa II.

2. Arome naturale sau arome sintetice echivalente definite din punct de vedere chimic

Este necesar un pachet toxicologic care să cuprindă studii de genotoxicitate, inclusiv studii de mutagenicitate, precum și un studiu de toxicitate orală subcronică, conform subsecțiunii 3.2.2 din anexa II atunci când studiile privind metabolismul pentru aceste produse arată prezența unei acumulări în țesuturile și produsele animale și depășirea pragului toxicologic pentru animalele țintă.

2.2.3.3. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.3 din anexa II.

2.2.3.4. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.4 din anexa II.

2.2.4. Secțiunea IV: studii privind eficacitatea aditivului

Trebuie să se prezinte dovezi privind proprietățile aromatizante, de obicei pe baza studiilor publicate. Acestea pot fi, de asemenea, demonstrate prin experiența utilizării practice, acolo unde este posibil, în caz contrar fiind necesare studii pe animale.

Trebuie să se cerceteze pe deplin și să se raporteze dacă produsul care face obiectul cererii îndeplinește alte funcții în legătură cu hrana pentru animale, animal sau alimentele de origine animală, în afară de cele incluse în definiția compușilor aromatizanți din anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

2.2.5. *Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață*

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003. Și anume, este necesar un plan de supraveghere după introducerea pe piață numai pentru aditivi care sunt OMG-uri sau sunt produși din OMG-uri.

3. **ADITIVI NUTRIȚIONALI**

3.1. **Secțiunea I: rezumatul dosarului**

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

3.2. **Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză**

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivi care nu fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică punctele 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;
- pentru alți aditivi care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II.

3.3. **Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor**

3.3.1. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru speciile țintă*

3.3.1.1. Toleranța speciilor țintă

1. Nu sunt necesare studii pentru uree, aminoacizi, sărurile acestora și produsele analoage, autorizate prin Directiva 82/471/CEE și pentru compuși de oligoelemente și vitamine, provitamine și substanțe bine definite chimic cu efect similar care nu au potențialul de a se acumula și care au fost deja autorizați ca aditivi pentru hrana animalelor conform Directivei 70/524/CEE.
2. În ceea ce privește aditivi care intră în grupul funcțional „vitamine, provitamine și substanțe bine definite chimic cu efect similar” și care au potențialul de a se acumula, este necesară demonstrarea toleranței numai pentru compuși a căror acțiune se preconizează sau s-a demonstrat că este diferită de cea a vitaminelor bine stabilite. În anumite cazuri, elementele testului de toleranță (modelul sau criteriile) pot fi combinate cu unul dintre elementele testului de eficiență.
3. Toleranța trebuie demonstrată pentru derivații din uree, analogii aminoacizilor și compuși de oligoelemente care nu au fost autorizați anterior. Toleranța produselor pe bază de fermentație trebuie demonstrată, cu excepția cazului în care substanța activă este separată de produsul brut de fermentație și foarte bine purificată sau dacă organismul de producție pare să fi fost folosit în siguranță în trecut, iar proprietățile sale biologice sunt destul de bine cunoscute astfel încât să excludă posibilitatea producerii de metaboliți toxici.
4. În cazul în care cererea vizează toate speciile/categoriile de animale, este suficientă realizarea unui sigur studiu de toleranță pentru specia cea mai sensibilă (sau chiar pe un animal de laborator adecvat), conform datelor celor mai recente.

3.3.1.2. Studii microbiene

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.1.2 din anexa II.

3.3.2. *Studii privind siguranța utilizării aditivilor pentru consumatori*

3.3.2.1. Studii privind metabolismul și studii ale reziduurilor

De obicei nu sunt necesare studii privind metabolismul. Pentru derivații din uree, metabolismul rumegătoarelor trebuie studiat în testele de eficiență.

Studiile privind reziduurile sau depunerile sunt necesare numai pentru aditivii care intră în grupul funcțional al „vitaminelor, provitaminelor și a substanțelor bine definite chimic, cu efecte similare” care au potențialul de a se acumula în corp și pentru grupul funcțional al compușilor de oligoelemente a căror biodisponibilitate a fost sporită. În acest caz, procedura descrisă în subsecțiunea 3.2.1 din anexa II nu se aplică. Cerințele sunt limitate la compararea nivelurilor din țesuturi sau produse între grupul suplimentat cu cea mai mare doză din substanța vizată și un compus care a dat rezultat pozitiv (compus de referință).

3.3.2.2. Studii toxicologice

Acestea sunt cerute pentru produsele de fermentație și pentru aditivii care nu au fost încă autorizați. Pentru produsele de fermentație, trebuie efectuate studii de genotoxicitate și toxicitate subcronică, cu excepția cazurilor în care:

1. substanța activă este separată de produsul brut de fermentație și foarte bine purificată; sau
2. organismul de producție pare să fi fost folosit în siguranță în trecut și există suficiente date cu privire la proprietățile sale biologice pentru a exclude posibilitatea producerii de metaboliți toxici.

În cazul în care organismul de producție aparține unui grup în care unele culturi sunt cunoscute pentru producerea de toxine, prezența lor poate fi exclusă în mod specific.

3.3.2.3. Evaluarea siguranței consumatorului

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2.3 din anexa II.

3.3.3. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.3 din anexa II.

3.3.4. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.4 din anexa II pentru noile substanțe active care aparțin compușilor oligoelementelor.

3.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului

Nu sunt necesare studii de eficiență pentru uree, aminoacizi, săruri și analogi ai aminoacizilor, pentru compușii oligoelementelor și pentru vitaminele, provitaminele și substanțele bine definite chimic cu efecte similare, care au fost deja autorizate ca aditivi pentru hrana animalelor.

Este necesar un studiu pe termen scurt pentru a dovedi eficiența derivaților din uree, a sărurilor și a analogilor aminoacizilor, a compușilor oligoelementelor și a vitaminelor, a provitaminelor și a substanțelor bine definite chimic, cu efecte similare, care nu au fost încă autorizate ca aditivi pentru hrana animalelor.

În ceea ce privește alte substanțe pentru care se cere demonstrarea efectului nutritiv, este necesară efectuarea de cel puțin unui test de eficiență pe termen lung, în temeiul dispozițiilor secțiunii 4 din anexa II.

Acolo unde este necesar, studiile vor demonstra că aditivul poate satisface necesitățile nutriționale ale animalelor. Testele vor include și un grup de studiu cu un regim alimentar care conține nutrientul vizat într-o concentrație mai mică decât necesitățile animalelor. Cu toate acestea, se vor evita testele care folosesc un grup de control cu restricții severe. În general, este suficientă demonstrarea eficienței la o singură specie sau categorie de animale, inclusiv animale de laborator.

3.5. Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

4. ADITIVII ZOOTEHNICI

4.1. Alți aditivi zootehnici pe lângă enzime și microorganisme

4.1.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

4.1.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metode de analiză

Se aplică în totalitate secțiunea II din anexa II.

4.1.3. Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor

4.1.3.1. Studii privind siguranța utilizării aditivilor pentru animalele țintă

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.1 din anexa II.

4.1.3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumator

1. Studii privind metabolismul și studii ale reziduurilor

Aceste studii nu sunt necesare dacă:

- se poate demonstra că substanța sau metaboliții săi sunt excretați nemodificați și, în special, că nu sunt absorbiți; sau
- substanța este absorbită sub formă fiziologică și la nivelul compusului (compușilor) fiziologic(i).

Nu sunt necesare studii privind metabolismul dacă substanța este prezentă în mod natural în cantități suficiente în hrană sau furaje sau dacă substanța face parte în mod normal din lichidele corporale sau din țesuturi. Totuși, în aceste cazuri, sunt necesare studii privind reziduurile, care pot fi limitate la o comparare a nivelurilor din țesuturile sau produsele unui grup netratat cu nivelurile înregistrate la un grup cărui a s-a administrat cea mai mare doză recomandată.

În toate celelalte cazuri, se aplică în întregime subsecțiunea 3.2.1 din anexa II.

2. Studii toxicologice

Nu sunt necesare studii toxicologice dacă substanța este absorbită sub formă de compus (compuși) fiziologic(i).

Pentru substanțele xenobiotice, se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2.2 din anexa II.

Pentru alte substanțe, se va folosi o abordare adaptată fiecărui caz în parte, ținând seama de nivelul și modalitatea de expunere, iar orice omitere a datelor prevăzute în prezenta secțiune trebuie justificată pe deplin.

3. Evaluarea siguranței consumatorului

Subsecțiunea 3.2.3 din anexa II se aplică în totalitate pentru animalele de la care se obțin produse alimentare.

4.1.3.3. Studii privind siguranța aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în întregime subsecțiunea 3.3 din anexa II.

4.1.3.4. Studii privind siguranța aditivului pentru mediu

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.4 din anexa II.

4.1.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului

Se aplică în totalitate secțiunea IV din anexa II.

1. Aditivii care afectează în mod favorabil producția, performanțele sau bunăstarea animalelor și grupul funcțional „alți aditivi zootehnici”

Efectele pot fi demonstrate numai cu privire la fiecare specie sau categorie de animale vizată. În funcție de proprietățile aditivului, măsurarea rezultatelor se poate baza fie pe caracteristicile privind performanța (de exemplu, eficiența hranei, câștigul mediu zilnic, creșterea cantității de produse animaliere), compoziția carcasei, performanțele turmei, parametrii de reproducție, fie bunăstarea animalelor. Dovezile privind modul de acțiune pot fi furnizate de studii de eficiență pe termen scurt sau de studii de laborator care măsoară punctul final relevant.

2. Aditivi care influențează în mod favorabil consecințele producției animaliere asupra mediului

Pentru aditivii care influențează în mod favorabil mediul (de exemplu, reducerea excreției de azot sau fosfor sau reducerea cantității de metan produse, a mirosurilor neplăcute), dovezile eficienței pentru speciile vizate pot fi furnizate prin trei studii de eficiență pe animale pe termen scurt care arată efecte benefice semnificative. Studiile trebuie să țină seama de o potențială reacție adaptativă la aditiv.

4.1.5. Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

4.2. Aditivii zootehnici: enzimele și microorganismele

4.2.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

4.2.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile pentru utilizarea aditivului; metodele de analiză

Se aplică în totalitate secțiunea II din anexa II.

4.2.3. Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor

4.2.3.1. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele vizate

Se aplică în întregime subsecțiunea 3.1.1 din anexa II.

Solicitanții sunt încurajați să folosească, acolo unde este posibil, o supradoză de cel puțin 100 de ori mai mare la grupul experimental și, în consecință, să reducă numărul de puncte limită cerut. În acest scop, poate fi folosită o formă concentrată a aditivului. Concentrația trebuie ajustată prin reducerea cantității de substanță purtătoare prezente, însă proporția agenților/substanțelor active față de celelalte produse de fermentație trebuie să rămână aceeași ca și în produsul final. Pentru enzime, regimul oferă substratul/substraturile adecvate.

Secțiunea 3.1.2 din anexa II se aplică în totalitate pentru toate microorganismele și pentru enzimele cu un efect catalitic direct asupra elementelor din microbiotă sau despre care se consideră că afectează microbiota intestinală.

Acolo unde există o nouă expunere sau o creștere substanțială a nivelului de expunere la microorganisme, pot fi necesare studii suplimentare pentru a demonstra absența efectelor adverse asupra microbiotei simbiotice din tractul digestiv. Pentru rumegătoare, estimarea directă a microbiotei este necesară doar dacă există dovezi care arată o modificare nedorită a funcției de rumegare (măsurată *in vitro* ca fiind o modificare a concentrațiilor de acizi grași volatili, reducerea concentrației de propionat sau reducerea fragmentării celulozei).

4.2.3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatori

1. Nu sunt necesare studii cu privire la metabolism și reziduuri.
2. Studii toxicologice, conform subsecțiunii 3.2.2 din anexa II.

Enzimele și microorganismele reprezintă doar o parte a întregului aditiv care, în majoritatea cazurilor, poate include și alte componente provenite din procesul de fermentație. În consecință, este necesară testarea aditivului pentru a se asigura că nu conține materiale mutagene sau de altă natură care pot dăuna consumatorilor umani aflate în hrana sau nutrețul animalelor ori în apa de băut care au fost tratate cu acești aditivi.

Cu toate acestea, majoritatea bacteriilor viabile menite să fie ingerate direct sau indirect de către mamifere (inclusiv oameni) sunt selectate din grupuri de organisme care par să fi fost folosite în siguranță în trecut sau din grupuri în care riscurile toxice sunt bine definite. În mod similar, riscurile asociate cu microorganismele folosite în prezent pentru producerea de enzime sunt în general binecunoscute și reduse considerabil prin metodele moderne de producție. De aceea, pentru enzimele din surse microbiene și pentru microorganismele care par să fi fost folosite în siguranță în trecut și în cazurile în care componentele procesului de fermentație sunt bine definite și cunoscute, testele de toxicitate (de exemplu, testele de toxicitate orală sau de genotoxicitate) nu sunt considerate necesare. Totuși, atât pentru organismele vii, cât și pentru cele folosite pentru producerea de enzime, trebuie să se aibă mereu în vedere problemele specifice menționate în secțiunea 2.2.2.2 din anexa II.

Atunci când organismul sau aplicarea acestuia sunt noi și nu există suficiente date cu privire la proprietățile biologice ale organismului (de producție) pentru a exclude potențiala producție de metaboliți toxici, trebuie introduse studii de genotoxicitate și de toxicitate orală cu aditivi care conțin microorganisme sau enzime viabile. În acest caz, acestea vor lua forma unor studii de genotoxicitate care includ un studiu de mutagenicitate și de toxicitate orală subcronică. Se recomandă ca aceste studii să fie efectuate cu un amestec de fermentare fără celule sau, în cazul unei fermentații în stare solidă, cu un extras adecvat.

4.2.3.3. Studii privind siguranța aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.3 din anexa II, cu excepția următoarelor:

- enzimele și microorganismele, ca substanțe proteice, sunt considerate a fi antigene respiratorii, cu excepția cazului în care se dovedește în mod convingător contrariul. Prin urmare, nu sunt necesare teste directe;
- forma produsului (de exemplu microîncapsularea) poate anula necesitatea de a efectua unele sau chiar toate testele. În astfel de cazuri, trebuie să se ofere o justificare adecvată.

4.2.3.4. Studii privind siguranța aditivului pentru mediu

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.4 din anexa II pentru microorganismele care nu sunt de origine intestinală sau care nu se găsesc în mod obișnuit în mediu.

4.2.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivilor

Se aplică în totalitate secțiunea IV din anexa II.

1. Aditivii care influențează în mod favorabil producția, performanțele sau bunăstarea animalelor și pentru grupul funcțional „alți aditivi zootehnici”

Efectele pot fi demonstrate numai pentru fiecare specie sau categorie de animale vizată. În funcție de proprietățile aditivului, măsurarea rezultatelor se poate face fie pe baza caracteristicilor referitoare la performanțe (de exemplu, eficiența hranei pentru animale, câștigul zilnic mediu, creșterea cantității de produse animale), compoziția carcasei, performanțele turmei, parametrii de reproducție, fie bunăstarea animalelor. Dovezile privind modalitatea de acțiune pot fi obținute din studii de eficiență pe termen scurt sau din studii de laborator pentru măsurarea punctelor limită relevante.

2. Aditivii care influențează în mod favorabil consecințele producției animaliere asupra mediului

Pentru aditivii care influențează în mod favorabil mediul (de exemplu, reducerea excreției de azot sau fosfor sau reducerea cantității de metan produse, a mirosurilor neplăcute), dovezile eficienței pentru speciile vizate pot fi furnizate prin trei studii de eficiență pe animale pe termen scurt care indică efecte benefice semnificative. Studiile trebuie să țină seama de o potențială reacție adaptativă la aditiv.

4.2.5. **Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață**

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

5. **COCCIDIOSTATICELE ȘI HISTOMONOSTATICELE**

5.1. **Secțiunea I: rezumatul dosarului**

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

5.2. **Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile pentru utilizarea aditivului; metodele de analiză**

Se aplică în totalitate secțiunea II din anexa II.

5.3. **Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor**

5.3.1. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele ținute*

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.1 din anexa II.

5.3.2. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumator*

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2 din anexa II.

5.3.3. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/lucrători*

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.3 din anexa II.

5.3.4. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu*

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.4 din anexa II.

5.4. **Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului**

Aditivii în cauză protejează animalele de rezultatele unei invazii a *Eimeria* spp. sau *Histomonas meleagridis*. Trebuie să se acorde o importanță deosebită dovezilor privind efectele specifice ale aditivului (de exemplu, speciile controlate) și proprietățile sale profilactice (de exemplu, reducerea morbidității, a mortalității, a numărului de oochisturi și a leziunilor). Trebuie furnizate, de asemenea, după caz, informații privind efectul asupra creșterii și asupra conversiei hranei (păsări la îngrășat, ouătoare de înlocuire și iepuri), efectele asupra ecloziunii (la păsările de reproducție).

Datele necesare privind eficiența trebuie să provină din trei tipuri de experimente folosind animalele vizate:

- infecții artificiale singulare și mixte;
- infecție naturală/artificială pentru simularea condițiilor de utilizare;
- condițiile reale de utilizare în studiile efectuate pe teren.

Experimentele care implică infecții artificiale singulare și mixte (de exemplu, bacterii pentru păsări) au scopul de a demonstra eficiența relativă împotriva paraziților și nu necesită replicarea. Trei rezultate semnificative sunt necesare pentru studiile care simulează condițiile de utilizare (de exemplu, studiile privind țarcurile de păsări, studiile privind bateriile pentru iepuri). Sunt necesare de asemenea trei studii pe teren în locații unde există un anumit grad de infecție naturală.

5.5. **Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață**

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

6. EXTRAPOLAREA DE LA SPECIILE MAJORE LA SPECIILE MINORE

Speciile minore sunt definite la articolul 1 alineatul (2) din prezentul regulament.

În mod normal, se acceptă o cerere limitată cu privire la o propunere de extindere a utilizării autorizate la o specie comparabilă din punct de vedere fiziologic cu o altă specie la care utilizarea aditivului a fost deja aprobată.

Următoarele dispoziții se aplică doar pentru solicitarea de autorizații pentru folosirea la speciile minore a unor aditivi a căror utilizare la speciile majore a fost deja autorizată. Pentru cererile de autorizare privind noi aditivi pentru hrana animalelor, necesari doar pentru speciile minore, toate secțiunile se aplică în întregime, în funcție de categoria/grupul funcțional din care face parte aditivul (a se vedea cerințele specifice corespunzătoare din anexa III).

6.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

6.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivii care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II;
- pentru alți aditivi, se aplică punctele 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. Secțiunea III: studii privind siguranța utilizării aditivului

6.3.1. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele vizate

6.3.1.1. Toleranța speciei vizate

Se aplică cerințele pentru diferitele categorii/grupuri funcționale de aditivi.

În principiu, studiile de toleranță pentru speciile minore nu sunt necesare dacă aditivul a manifestat un grad mare de siguranță (cel puțin un multiplu de zece) la speciile majore relevante similare din punct de vedere fiziologic.

Dacă trei specii majore vizate (inclusiv păsările și mamiferele monogastrice și rumegătoare) prezintă un înalt grad de siguranță similar, nu sunt necesare studii de toleranță suplimentare pentru speciile minore care nu sunt asemănătoare din punct de vedere fiziologic (de exemplu caii și iepurii). În cazul în care testarea toleranței este necesară, durata studiilor pentru speciile minore (cu excepția iepurilor) trebuie să fie de cel puțin 28 de zile pentru animalele aflate în proces de creștere și de 42 de zile pentru animalele adulte. Pentru iepuri, se aplică următoarele durate: iepurii la îngrășat: 28 de zile; iepuroaicele pentru reproducție: un ciclu (de la înseminare la sfârșitul perioadei de înțărare). Dacă se folosesc iepuri sugari și înțărcați, o perioadă de 49 de zile (cu începere la o săptămână după fătare) este considerată suficientă și trebuie să includă și iepuroaicele până la înțărare. Pentru pești (cu excepția salmonidelor), este necesară o perioadă de 90 de zile.

6.3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatorii umani

6.3.2.1. Studii privind metabolismul

Se aplică cerințele pentru diferitele categorii și grupuri funcționale de aditivi.

În plus, nu sunt necesare studii privind metabolismul în cazul în care utilizarea aditivului este deja autorizată pentru o specie asemănătoare din punct de vedere fiziologic cu specia minoră pentru care se solicită autorizarea. În absența asemănării fiziologice, o comparație a profilului metabolic pe baza studiilor *in vitro* (de exemplu, efectuate în hepatocite folosind un compus marcat) se consideră suficientă pentru evaluarea proximității metabolice.

Dacă specia minoră nu este asemănătoare din punct de vedere fiziologic cu o specie majoră, atunci trebuie să se obțină o indicație cu privire la funcționarea metabolică a aditivului la speciile minore.

6.3.2.2. Studii privind reziduurile

Este necesară numai cuantificarea reziduurilor marcate în țesuturile și produsele comestibile atunci când se prezintă sau se demonstrează proximitatea metabolică. În toate celelalte cazuri, se aplică în totalitate subsecțiunea 3.2.1.2 din anexa II.

6.3.2.3. Evaluarea siguranței consumatorului

Propunere de stabilire a limitelor maxime de reziduuri (LMR)

Stabilirea LMR poate fi realizată presupunând că nu apar diferențe semnificative în conținutul de reziduuri în țesuturile comestibile ale speciilor minore în comparație cu o specie majoră similară.

LMR pot fi extrapolate în cadrul claselor de animale după cum urmează:

- de la rumegătoarele majore aflate în proces de creștere la toate rumegătoarele aflate în proces de creștere;
- de la laptele produs de vacile de lapte la laptele produs de alte rumegătoare de lapte;
- de la porcine la toate mamiferele monogastrice, cu excepția cailor;
- de la pui sau curcani la alte păsări;
- de la găinile ouătoare la alte păsări ouătoare; și
- de la salmonide la alți pești pentru pescuit.

LMR pentru cai poate fi extrapolat dacă există LMR pentru o rumegătoare majoră și pentru un mamifer monogastric major.

Dacă se obțin LMR identice pentru vite (sau ovine), porcine și pui (sau păsări), care constituie specii majore cu diferite capacități metabolice și compoziții ale țesuturilor, aceleași LMR pot fi, de asemenea, stabilite pentru ovine, ecvidee și iepuri, ceea ce înseamnă că se consideră posibilă o extrapolare la toate animalele de la care se obțin produse alimentare, cu excepția peștilor. Având în vedere orientările Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP) ⁽¹⁰⁾ privind stabilirea de LMR pentru salmonide și alte specii de pești, care permit deja o extrapolare de la LMR din mușchiul unei specii majore la salmonide și alți pești, cu condiția ca substanța-mamă să fie acceptată ca reziduu marker pentru LMR în mușchi și în piele, LMR poate fi extrapolat la toate animalele de la care se obțin produse alimentare.

Trebuie să existe metode analitice pentru monitorizarea reziduurilor în țesuturile comestibile și în produsele tuturor animalelor de la care se obțin produse alimentare.

6.3.3. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în întregime subsecțiunea 3.3 din anexa II.

6.3.4. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Evaluarea riscurilor pentru mediu poate fi extrapolată de la evaluarea realizată pentru specii majore asemănătoare din punct de vedere fiziologic. Pentru aditivi destinați a fi folosiți pe iepuri, se aplică secțiunea în totalitate, având în vedere cerințele pentru fiecare categorie/grup funcțional de aditivi.

6.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului

În cazul în care aditivul este deja aprobat pentru o specie majoră asemănătoare din punct de vedere fiziologic pentru aceeași funcție și în cazul în care modul în care acționează aditivul este cunoscut sau demonstrat, dovezile privind același mod de acțiune la speciile minore pot fi considerate ca fiind dovezi de eficiență. În cazul în care nu se poate face o astfel de legătură, eficiența trebuie demonstrată pe baza normelor generale din secțiunea IV din anexa II. În unele cazuri, poate fi adecvată combinarea speciilor de animale în același stadiu de producție (de exemplu, caprele și oile folosite pentru producția de lapte). Importanța acestora ar trebui demonstrată în fiecare studiu ($P \leq 0,1$) sau, dacă este posibil, prin metaanaliză ($P \leq 0,05$).

⁽¹⁰⁾ Orientări privind stabilirea limitelor maxime de reziduuri pentru salmonide și alte specii de pești. Agenția Europeană de Evaluare a Produselor Medicale. Unitatea de evaluare a medicamentelor de uz veterinar. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

Dacă este necesară demonstrarea eficienței, durata studiilor de eficiență trebuie să fie analoagă cu stadiile de producție comparabile ale speciilor majore asemănătoare din punct de vedere fiziologic. În alte cazuri, durata minimă a studiului va fi stabilită conform prevederilor relevante din subsecțiunea 4.4 din anexa II și anexa IV.

6.5. Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

7. ANIMALELE DE COMPANIE ȘI ALTE ANIMALE DE LA CARE NU SE OBȚIN PRODUSE ALIMENTARE

Animalele de companie și alte animale de la care nu se obțin produse alimentare sunt definite la articolul 1 alineatul (1) din prezentul regulament.

7.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

7.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metode de analiză

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivii care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II;
- pentru alți aditivi, se aplică punctele 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. Secțiunea III: studii privind siguranța aditivului

7.3.1. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele vizate

Se aplică cerințele pentru diferitele categorii/grupuri funcționale de aditivi. În cazul în care este necesară efectuarea unui studiu de toleranță, durata acestuia trebuie să fie de cel puțin 28 de zile.

Nu este necesară efectuarea unui studiu de toleranță în cazul în care aditivul a manifestat un grad înalt de siguranță asemănător la trei specii majore (inclusiv mamiferele monogastrice și rumegătoare și păsările).

7.3.2. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatori

Această subsecțiune nu este de obicei necesară. Trebuie să se țină seama de siguranța proprietarului.

7.3.3. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/lucrători

Se aplică în totalitate subsecțiunea 3.3 din anexa II.

7.3.4. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Subsecțiunea 3.4 din anexa II nu este necesară.

7.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului

Se aplică cerințele pentru diferitele categorii/grupuri funcționale de aditivi.

În cazul în care aditivul pentru care sunt necesare studii pe animale a fost autorizat anterior pentru alte specii asemănătoare din punct de vedere fiziologic, nu mai este necesară demonstrarea eficienței, cu condiția ca efectul cerut și modul de acțiune să fie aceleași. În cazul în care aditivul nu a mai fost autorizat sau efectul provocat sau modul de acțiune sunt diferite de autorizarea anterioară, eficiența trebuie demonstrată pe baza reglementărilor generale pentru secțiunea IV din anexa II.

Durata studiilor de eficiență pe termen lung trebuie să fie de cel puțin 28 de zile.

7.5. **Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață**

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

8. **ADITIVII CARE AU FOST DEJA AUTORIZAȚI PENTRU UTILIZAREA ÎN PRODUSELE ALIMENTARE**

8.1. **Secțiunea I: rezumatul dosarului**

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

8.2. **Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză**

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivii care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II;
- pentru alți aditivi, se aplică punctele 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. **Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor**

Trebuie să se includă cele mai recente evaluări formale ale siguranței aditivului alimentar, iar la acestea trebuie să se adauge orice date obținute ulterior.

Pentru aditivii autorizați ca aditivi alimentari sau aprobați sub formă de componente ale furajelor în Uniunea Europeană fără nicio restricție, nu sunt în general necesare studii privind siguranța consumatorilor și a lucrătorilor.

Subsecțiunile 3.1, 3.2 și 3.3 din anexa II trebuie respectate, având în vedere cunoștințele actuale privind siguranța acestor substanțe atunci când sunt utilizate în produsele alimentare. În consecință, aceste substanțe care sunt de asemenea utilizate în produsele alimentare pot fi clasificate după cum urmează:

- DZA nespecificată (fără menționarea explicită a dozei maxime, atribuită substanțelor cu toxicitate foarte scăzută);
- DZA sau UL stabilite; sau
- fără DZA alocată (se aplică la substanțele pentru care informațiile disponibile nu sunt suficiente pentru a le determina siguranța).

8.3.1. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru animalele vizate*

Dacă nivelul de utilizare a aditivului alimentar este similar cu cel folosit în produsele alimentare, siguranța pentru speciile vizate poate fi evaluată pe baza datelor toxicologice *in vivo* disponibile, a unei analize a structurii chimice și a capacității metabolice a speciilor vizate. Dacă nivelul de utilizare în hrana pentru animale este în mod considerabil mai ridicat decât utilizarea corespunzătoare în produsele alimentare, poate fi necesar un studiu de toleranță la animalele vizate, în funcție de natura substanței.

8.3.2. *Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru consumatori*

Dacă utilizarea aditivului alimentar duce la o expunere mai mare a consumatorului sau la un tip de metaboliți diferiți de cei care rezultă din utilizarea în produsele alimentare, atunci sunt necesare și alte date toxicologice și referitoare la reziduuri.

8.3.2.1. Aditivi alimentari pentru care DZA nu este specificată

Nu este necesară evaluarea siguranței consumatorilor, cu excepția cazului în care utilizarea aditivului în hrana animalelor conduce la un tip de metaboliți diferiți de cei care rezultă din utilizarea în produse alimentare.

8.3.2.2. Aditivi alimentari cu DZA sau UL stabilit

Siguranța consumatorului trebuie evaluată luând în considerare expunerea suplimentară rezultată din utilizarea în hrana pentru animale sau expunerea specifică referitoare la metabolismul proveniți de la speciile vizate. Aceasta se poate face prin extrapolarea datelor privind reziduurile din literatura de specialitate.

Atunci când sunt necesare studii privind reziduurile, cerințele sunt limitate la o comparație a nivelurilor din țesuturi sau produse între un grup netratat și un grup care a primit doza maximă cerută.

8.3.2.3. Aditivi alimentari pentru care nu s-a alocat nicio DZA

Trebuie menționate clar motivele pentru care nu a fost alocată o DZA. Dacă există îngrijorări cu privire la acest fapt și dacă utilizarea aditivului în hrana animalelor ar putea contribui la o creștere semnificativă a expunerii consumatorului, este necesară o evaluare toxicologică completă.

Expunerea suplimentară determinată de utilizarea în hrana animalelor poate fi extrapolată din datele referitoare la reziduuri din literatura de specialitate.

În cazul în care sunt necesare studii cu privire la reziduuri, cerințele sunt limitate la o comparație a nivelurilor din țesuturi sau produse între un grup netratat și un grup care a primit doza maximă cerută.

8.3.3. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru utilizatori/consumatori

Se aplică în întregime subsecțiunea 3.3 din anexa I.

Trebuie luată în considerare stabilirea de măsuri de precauție pentru manipularea substanțelor utilizate în produsele alimentare atunci când se analizează siguranța utilizatorului cu privire la aditivul din hrana animalelor.

8.3.4. Studii privind siguranța utilizării aditivului pentru mediu

Este necesară respectarea dispozițiilor subsecțiunii 3.4 din anexa II.

8.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului

În cazul în care funcția îndeplinită în hrana pentru animale este aceeași cu funcția pentru produsele alimentare, este posibil să nu se mai solicite demonstrarea eficacității. În caz contrar, cerințele privind eficiența sunt cele menționate în secțiunea IV din anexa II.

8.5. Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

9. MODIFICAREA AUTORIZAȚIILOR

Deoarece evaluarea datelor furnizate pentru autorizațiile anterioare poate fi considerată fiabilă, dosarul pregătit pentru depunerea unei cereri în temeiul articolului 13 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 trebuie să îndeplinească numai cerințele enumerate în continuare.

O cerere de modificare a termenilor incluși într-un regulament de autorizare existent, cum ar fi identificarea, caracterizarea sau condițiile de utilizare a aditivului, trebuie să demonstreze că modificarea nu are niciun efect dăunător asupra speciilor vizate, asupra consumatorilor, a utilizatorilor și a mediului. Un aditiv poate fi considerat identic în acest scop dacă substanța/substanțele activă/active sau agentul/agenții activ(i) și condițiile de utilizare sunt aceleași, dacă puritatea sa este în mare măsură similară și dacă nu s-au introdus noi componente care să reprezinte motive de îngrijorare. Pentru acest tip de produse, se poate depune o cerere prescurtată, deoarece, în mod normal, nu este necesar să se repete studiile pentru a demonstra siguranța pentru speciile vizate, consumator și mediu, precum și eficiența.

Cererea se va referi la următoarele cerințe:

1. se aplică în totalitate anexa I – aceasta include detaliile privind modificarea solicitată;
2. se aplică în totalitate secțiunea II din anexa II;

3. trebuie să se prezinte date care să arate că proprietățile chimice sau biologice ale aditivului sunt în principal aceleași cu cele ale produsului autorizat;
4. acolo unde este cazul, trebuie să se aducă dovezi cu privire la bioechivalență, fie prin specificație, fie din literatura de specialitate, fie din studii specifice. În cazul în care bioechivalența nu este pe deplin dovedită, trebuie să se demonstreze conformitatea perioadei de retragere cu LMR;
5. trebuie să se prezinte dovezi care să arate că, în lumina datelor științifice actuale, aditivul rămâne sigur în condițiile aprobate pentru speciile vizate, consumatori, lucrători și mediu;
6. trebuie să se prezinte un raport cu privire la rezultatele supravegherii după introducerea pe piață, dacă autorizația stipulează astfel de cerințe referitoare la supraveghere; și
7. datele specifice care justifică cererea de modificare trebuie să fie prezentate în conformitate cu prevederile relevante din secțiunile III, IV și V din anexa II.

10. REÎNNOIREA AUTORIZAȚIILOR

Cererile de reînnoire a autorizației în temeiul articolului 14 din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:

10.1. Secțiunea I: rezumatul dosarului

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II. Trebuie să se prezinte un exemplar al autorizației comunitare originale de introducere a aditivului alimentară pe piață sau ultima reînnoire a autorizației. Trebuie să se pregătească un dosar actualizat conform celor mai recente cerințe și să se depună o listă cu toate modificările survenite față de autorizația originală sau de ultima reînnoire a autorizației. Solicitantul trebuie să prezinte un rezumat al dosarului, detaliind domeniul de aplicare a cererii și orice informație nouă care a intervenit de la autorizația/reînnoirea anterioară în ceea ce privește identitatea sau siguranța.

10.2. Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivii care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitate secțiunea II;
- pentru alți aditivi, se aplică punctele 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.

Trebuie să se prezinte dovezi care să arate că aditivul nu a fost modificat în mod semnificativ și că nu a suferit schimbări importante în ceea ce privește compoziția, puritatea sau modul de acțiune față de aditivul care a fost autorizat. Trebuie menționată orice schimbare intervenită în procesul de fabricare.

10.3. Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor

Trebuie să se prezinte dovezi care să arate că, în lumina cunoștințelor actuale, aditivul rămâne sigur în condițiile aprobate pentru speciile vizate, consumatori, lucrători și mediu. Trebuie să se prezinte informații actualizate cu privire la siguranța pentru perioada scursă de la emiterea autorizației originale sau de la ultima reînnoire a autorizației, urmărindu-se următoarele aspecte:

- rapoarte privind efectele adverse, inclusiv accidente (efecte necunoscute în prealabil, efecte grave de orice fel, creșterea gradului de manifestare a efectelor cunoscute) pentru animalele vizate, consumatori, utilizatori și mediu. Raportul privind efectele adverse trebuie să includă natura efectului, numărul de persoane/organisme afectate, rezultatul, condițiile de utilizare și evaluarea cauzalității;
- rapoarte privind interacțiunile necunoscute în prealabil și contaminările încrucișate;
- date rezultate din monitorizarea reziduurilor, acolo unde este cazul;

- date provenite din studii epidemiologice și/sau toxicologice;
- orice alte informații privind siguranța aditivului și riscurile pe care acesta le implică pentru animale, oameni și mediu.

Dacă nu se prezintă informații suplimentare pentru niciunul dintre aceste aspecte, motivele vor fi clar menționate.

Trebuie să se prezinte un raport privind rezultatele programului de supraveghere după introducerea pe piață, dacă autorizația anterioară prevede o astfel de cerință referitoare la supraveghere.

În cazul în care, astfel cum se stipulează la articolul 14 alineatul (2) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, cererea de reînnoire a autorizației include o propunere de modificare sau de adăugare a unor noi condiții la cele prevăzute în autorizația originală, printre altele condiții privind supravegherea viitoare, datele specifice care justifică propunerea de modificare trebuie să fie prezentate în conformitate cu dispozițiile relevante din secțiunile III, IV și V din anexa II.

11. **REEVALUAREA ANUMITOR ADITIVI CARE AU FOST DEJA AUTORIZAȚI ÎN TEMEIUL DIRECTIVEI 70/524/CEE**

Aditivii vizati la prezentul punct 11 sunt aditivii autorizați în temeiul Directivei 70/524/CEE și care vor fi reevaluați în conformitate cu articolul 10 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003, aparținând următoarelor grupe:

- substanțe antioxidante;
- substanțe pentru aromă și gust;
- substanțe emulsionante și stabilizatoare, agenți de îngroșare și gelificare;
- coloranți, inclusiv pigmenți;
- conservanți;
- vitamine, provitamine și substanțe bine definite chimic cu efect similar;
- oligoelemente;
- lianți, agenți antiaglomeranți și coagulanți;
- corectori de aciditate; și
- lianți cu radionuclizi.

Nivelul și calitatea evaluării riscurilor pe care le implică acești aditivi vor fi similare cu cele pentru alți aditivi. Cu toate acestea, datorită perioadei lungi în care au fost folosiți în siguranță, pot fi folosite datele din studiile deja publicate, conform dispozițiilor prezentului regulament, pentru a arăta că aditivul rămâne sigur în condițiile aprobate pentru speciile vizate, consumatori, utilizatori și mediu.

11.1. **Secțiunea I: rezumatul dosarului**

Se aplică în totalitate secțiunea I din anexa II.

11.2. **Secțiunea II: identitatea, caracterizarea și condițiile de utilizare a aditivului; metodele de analiză**

Secțiunea II din anexa II se aplică după cum urmează:

- pentru aditivii care nu fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică punctele 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;
- pentru alți aditivi care fac obiectul unui anumit titular al autorizației, se aplică în totalitatea secțiunea II.

11.3. Secțiunea III: studii privind siguranța aditivilor

În cazul în care a fost evaluată siguranța unui aditiv pentru speciile vizate, consumatori, utilizatori/lucrători și mediu, trebuie să se prezinte un rezumat al studiilor de siguranță folosite pentru autorizarea anterioară, plus orice informații noi care au apărut din momentul emiterii respectivei autorizări. În cazul în care nu a fost realizată nicio evaluare formală a siguranței pentru utilizarea substanței ca aditiv în hrana animalelor, pot fi folosite studii și date din literatura științifică de specialitate, cu condiția ca evaluarea să fie echivalentă cu cea necesară pentru nouă cerere. În caz contrar, trebuie să se prezinte o serie completă de studii privind siguranța.

11.4. Secțiunea IV: studii privind eficiența aditivului

Acolo unde este cazul, îndeplinirea cerințelor privind eficiența prevăzute la articolul 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 poate fi demonstrată prin prezentarea unor alte materiale, în afară de studii, care să vizeze în mod special o perioadă lungă de utilizare sigură.

11.5. Secțiunea V: planul de supraveghere după introducerea pe piață

Prezenta secțiune se aplică în temeiul dispoziției de la articolul 7 alineatul (3) litera (g) din Regulamentul (CE) nr. 1831/2003.

Categorii și definiții ale animalelor vizate și indicații privind durata minimă a studiilor de eficiență

1. Tabel. Categorii de animale: Porcine

Categoria	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada/vârsta	Vârsta	Greutatea	
Purcei (sugari)	Porcine tinere care se hrănesc cu lapte de la scroafe	De la fătare	Până la 21-42 de zile	Până la 6-11 kg	14 zile
Purcei (înțărcați)	Porcine tinere care au ieșit din perioada de alăptare și care sunt crescute pentru reproducție sau producție de carne	De la 21-42 de zile	Până la 120 de zile	Până la 35 kg	42 zile
Purcei (sugari și înțărcați)	Porcine tinere care sunt crescute de la fătare pentru reproducție sau pentru producție de carne	De la fătare	Până la 120 de zile	Până la 35 kg	58 zile
Porci la îngrășat	Porcine care au ieșit din perioada de înțarcare și care sunt crescute pentru producție de carne până când sunt duse la abator	De la 60-120 de zile	Până la 120-250 de zile (sau conform obiceiurilor locale)	80-150 kg (sau conform obiceiurilor locale)	Până la atingerea greutateii necesare pentru sacrificare, însă nu mai devreme de 70 de zile
Scroafe pentru reproducție	Porcine femele care au fost inseminate/s-au împerecheat cel puțin o dată	De la prima inseminare			De la inseminare până la sfârșitul celei de-a doua perioade de înțarcare (două cicluri)
Scroafe, în beneficiul purceilor	Porcine femele care au fost inseminate/s-au împerecheat cel puțin o dată				De la cel puțin două săptămâni înainte de parturiție până la sfârșitul perioadei de înțarcare.

2. Tabel. Categorii de animale: Păsări

Categoria	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Păsări la îngrășat	Păsări crescute pentru îngrășare	De la ecloziune	Până la 35 de zile	Până la ~1 600 g (până la 2 kg)	35 de zile
Pui crescuți pentru ouat	Păsări femele crescute pentru producție de ouă de consum sau pentru reproducție	De la ecloziune	Până la ~16 săptămâni (până la 20 de săptămâni)	—	112 de zile (dacă nu sunt disponibile date referitoare la eficiență pentru puii la îngrășat)

Categorie	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Găini ouătoare	Păsări femele productive crescute pentru producție de ouă	De la 16-21 de săptămâni	Până la ~13 luni (până la 18 luni)	De la 1 200 g (albe) 1 400 g (maro)	168 de zile
Curcani la îngrășat	Păsări crescute pentru îngrășare	De la ecloziune	Până la ~14 săptămâni (până la 20 de săptămâni) Până la ~16 săptămâni (până la 24 săptămâni)	Găini: până la ~7 000 g (până la 10 000 g) Cocoși: până la ~12 000 g (până la 20 000 g)	84 de zile
Curcani pentru reproducție	Păsări femele și masculi crescute pentru reproducție	Întreaga perioadă	De la 30 de săptămâni până la ~ 60 de săptămâni	Găini: de la ~15 000 g Cocoși: de la ~30 000 g	Cel puțin șase luni
Curcani crescuți pentru reproducție	Păsări femele și masculi crescute pentru reproducție	De la ecloziune	Până la 30 de săptămâni	Găini: până la ~15 000 g Cocoși: până la ~30 000 g	Întreaga perioadă (dacă nu sunt disponibile date referitoare la eficiență pentru curcanii la îngrășat)

3. Tabel. Categoriile de animale: Bovine (bovine domestice, inclusiv speciile Bubalus și Bison)

Categorie	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Viței pentru creștere	Viței crescuți pentru reproducție sau pentru producție de carne de vită	De la fătare	Până la 4 luni	Până la 60-80 kg (până la 145 kg)	56 de zile
Viței la îngrășat	Viței pentru producție de carne de vițel	De la fătare	Până la 6 luni	Până la 180 kg (până la 250 kg)	Până la sacrificare, însă nu mai devreme de 84 de zile
Vite la îngrășat	Bovine care au ieșit din perioada de înțarcare și sunt crescute pentru producție de carne până când sunt duse la abator	De la dezvoltarea completă a funcției de rumegare	Până la 10-36 de luni	Până la 350-700 kg	168 de zile

Categoriea	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Vaci de lapte pentru producerea de lapte	Bovine femele care au produs cel puțin un vițel				84 de zile (se va raporta întreaga perioadă de lactație)
Vaci pentru reproducție	Bovine femele care au fost inseminate/s-au împerecheat cel puțin o dată	De la prima inseminare până la sfârșitul celei de-a doua perioade de înțarcare			Două cicluri (dacă se cer parametrii de reproducție)

4. Tabel. Categorii de animale: Ovine

Categoriea	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Miei pentru creștere	Miei crescuți pentru reproducție în viitor	De la fătare	Până la 3 luni	15-20 kg	56 de zile
Miei la îngrășat	Miei crescuți pentru producție de carne de miel	De la fătare	Până la 6 luni (sau mai mult)	până la 55 kg	Până la atingerea greutateii necesare pentru sacrificare, însă nu mai devreme de 56 de zile
Oi de lapte (pentru producerea de lapte)	Oi care au produs cel puțin un miel				84 de zile (se va raporta întreaga perioadă de lactație)
Oi pentru reproducție	Oi femele care au fost inseminate/s-au împerecheat cel puțin o dată	De la prima inseminare la sfârșitul celei de-a doua perioade de înțarcare			Două cicluri (dacă se cer parametrii de reproducție)

5. Tabel. Categorii de animale: Capre

Categoriea	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Iezi pentru creștere	Capre tinere crescute pentru reproducție în viitor	De la fătare	Până la 3 luni	15-20 kg	Cel puțin 56 de zile

Categoriea	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Iezi la îngrășat	Capre tinere crescute pentru producție de carne de capră	De la fătare	Până la 6 luni		Cel puțin 56 de zile
Capre pentru lapte (pentru producerea de lapte)	Capre care au produs cel puțin un ied				84 de zile (se va raporta perioada totală de lactație)
Capre pentru reproducție	Capre femele care au fost inseminate/s-au împerecheat cel puțin o dată	De la prima inseminare până la sfârșitul celei de-a doua perioade de înțarcare			Două cicluri (dacă se cer parametrii de reproducție)

6. Tabel. Categori de animale: Pești

Categoriea	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Somon și păstrăv				200-300 g	90 de zile sau până la dublarea greutateii corporale inițiale
Somon și păstrăv	Reproducători	Cât mai aproape posibil de perioada de depunere a icrelor			90 de zile

7. Tabel. Categori de animale: Iepuri

Categoriea	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Iepuri sugari și înțărcați		De la o săptămână după fătare			56 de zile
Iepuri la îngrășat	Iepuri crescuți pentru producție de carne	După perioada de înțarcare	Până la 8-11 săptămâni		42 de zile

Categorie	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Iepuroaice pentru creștere (pentru reproducție)	Iepuroaice care au fost inseminate/s-au împerecheat cel puțin o dată	De la inseminare până la sfârșitul celei de-a doua perioade de înțarcare			Două cicluri (dacă se cer parametrii de reproducție)
Iepuroaice pentru creștere (în beneficiul iepurilor tineri)	Iepuroaice care au fost inseminate cel puțin o dată	De la prima inseminare			Cu cel puțin două săptămâni înainte de parturiție până la sfârșitul perioadei de înțarcare (de exemplu, pentru microorganisme)

8. Tabel. Categorii de animale: Cai

Categorie	Definiția categoriei de animale	Durata aproximativă (greutatea/vârsta)			Durata minimă a studiilor de eficiență pe termen lung
		Perioada	Vârsta	Greutatea	
Cai	Toate categoriile				56 de zile