

Allegato 5⁵³
(art. 16)

Disposizioni d'esecuzione concernenti l'allestimento e la presentazione di proposte nonché la valutazione e l'omologazione di additivi per alimenti per animali

¹ Una domanda di omologazione di un additivo per alimenti per animali deve contenere le indicazioni e gli allegati seguenti:

- a. data;
- b. oggetto: domanda di omologazione di un additivo per alimenti per animali;
- c. tipo di omologazione (nuova, nuovo utilizzo, rinnovo, modifica, proroga, caso urgente);
- d. indirizzo completo del richiedente o di un suo rappresentante;
- e. identificazione e caratteristiche dell'additivo:
 1. descrizione (caratteristiche del principio/organismo attivo o dei principi/organismi attivi),
 2. denominazione commerciale (se del caso),
 3. categoria e gruppo funzionale,
 4. specie bersaglio,
 5. se del caso: nome del titolare dell'omologazione esistente, numero già attribuito, categoria,
 6. indicazioni relative all'omologazione della derrata alimentare (se del caso),
 7. se il prodotto contiene, è costituito o è stato ottenuto da organismi geneticamente modificati (OGM): codice di identificazione specifico, particolari,
 8. condizioni di utilizzo negli alimenti completi per animali o nell'acqua: specie o categorie di animali, età massima o peso massimo, se del caso le dosi minima e massima,
 9. particolari condizioni di utilizzo (se del caso),
 10. particolari condizioni o restrizioni per la manipolazione (se del caso),
 11. limite massimo di residui (se del caso); residuo marcatore, specie o categorie di animali, tessuti o prodotti campione, limite massimo di residui nei tessuti o nei prodotti (in µg/kg), tempi di attesa;
- f. un campione dell'additivo per alimenti per animali con indicazione di:
 1. numero di lotto o della partita,
 2. data di fabbricazione,
 3. durata di conservazione,

⁵³ Aggiornato dal n. II cpv. 1 dell'O dell'UFAG del 23 apr. 2021, in vigore dal 1° giu. 2021 (RU 2021 256).

4. tenore di principio attivo,
 5. peso,
 6. descrizione delle proprietà,
 7. descrizione dell'imballaggio,
 8. condizioni di stoccaggio;
- g. modifica richiesta (se del caso);
- h. fascicolo completo secondo il capoverso 2.

² Il fascicolo per una domanda di omologazione di un additivo per alimenti per animali deve adempiere i requisiti degli allegati II, III e IV del regolamento (CE) n. 429/2008⁵⁴.

⁵⁴ Regolamento (CE) n. 429/2008 della Commissione, del 25 aprile 2008, sulle modalità di applicazione del regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la preparazione e la presentazione delle domande e la valutazione e l'autorizzazione di additivi per mangimi, GU. L 133 del 22.5.2008, pag. 1; modificato da ultimo dal regolamento di esecuzione (UE) 2020/1773, GU L 398 del 27.11.2020, pag. 19.



ALLEGATO II

PRESCRIZIONI GENERALI APPLICABILI AL FASCICOLO DI CUI ALL'ARTICOLO 3

CONSIDERAZIONI GENERALI

Il presente allegato stabilisce le prescrizioni relative all'elenco e alle caratteristiche degli studi e delle informazioni su sostanze, microrganismi e preparazioni che vanno presentati con i fascicoli a norma dell'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1831/2003 per:

- l'autorizzazione come nuovo additivo per mangimi,
- l'autorizzazione di un nuovo impiego di un additivo per mangimi,
- la modifica di un'autorizzazione esistente di un additivo per mangimi, oppure
- il rinnovo dell'autorizzazione di un additivo per mangimi.

I fascicoli devono consentire una valutazione degli additivi sulla base delle conoscenze attuali e la verifica che essi rispettino i principi fondamentali fissati per la loro autorizzazione di cui all'articolo 5 del regolamento (CE) n. 1831/2003.

Gli studi da presentare e il loro dettaglio dipende dalla natura, dalla categoria e dal gruppo funzionale dell'additivo, dal tipo di autorizzazione (non rilasciata ad un titolare specifico/rilasciata ad un titolare specifico), dalla sostanza stessa, dagli animali destinatari e dalle condizioni d'impiego. Il richiedente si rifà al presente allegato e all'allegato III per valutare quali studi e informazioni devono essere presentati con la domanda.

Il richiedente deve fornire motivi chiari per l'omissione o la deviazione dal fascicolo di qualunque elemento prescritto dal presente allegato, dall'allegato III e dall'allegato IV.

Il fascicolo deve contenere relazioni dettagliate su tutti gli studi condotti, che vanno presentati con la numerazione proposta nel presente allegato. Il fascicolo deve includere riferimenti e copie di tutti i dati scientifici pubblicati menzionati e copie di eventuali altri pareri pertinenti che sono già stati espressi da ogni organismo scientifico riconosciuto. Se gli studi sono già stati valutati da un organismo scientifico europeo in base alla legislazione in vigore nella Comunità, è sufficiente un riferimento all'esito della valutazione. Dati tratti da studi che sono stati condotti e pubblicati in precedenza o derivanti da una valutazione *inter pares* devono riferirsi chiaramente allo stesso additivo oggetto della domanda di autorizzazione.

Gli studi, inclusi quelli condotti e pubblicati in precedenza o derivanti da valutazioni *inter pares*, devono essere stati eseguiti e documentati in base ad appropriati standard di qualità [ad esempio buona pratica di laboratorio (BPL)] conformemente alla direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche⁽¹⁾ oppure alle norme dell'Organizzazione internazionale per le standardizzazioni (ISO).

Qualora studi *in vivo* o *in vitro* siano condotti all'esterno della Comunità, il richiedente deve dimostrare che le strutture interessate si conformano ai principi OCSE (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) di buona pratica di laboratorio o alle norme ISO.

⁽¹⁾ GU L 50 del 20.2.2004, pag. 44.

▼ B

La determinazione delle proprietà fisicochimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche deve essere effettuata conformemente ai metodi previsti dalla direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose ⁽²⁾, modificata da ultimo dalla direttiva 2004/73/CE ⁽³⁾ della Commissione, oppure con metodi aggiornati riconosciuti da organismi scientifici internazionali. L'utilizzo di metodi diversi deve essere motivato.

È incoraggiato l'utilizzo di metodi *in vitro* o di metodi che elaborano o sostituiscono gli ordinari test con animali da laboratorio oppure che riducono il numero di animali utilizzati in questi test. Tali metodi devono essere della stessa qualità e fornire lo stesso livello di garanzia del metodo che intendono sostituire.

La descrizione dei metodi di analisi nel mangime o in acqua devono essere conformi alle norme di BPL di cui alla direttiva 2004/10/CE e/o alla norma EN ISO/IEC 17025. I metodi devono rispettare le disposizioni dell'articolo 11 del regolamento (CE) n. 882/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, relativo ai controlli ufficiali intesi a verificare la conformità alla normativa in materia di mangimi e di alimenti e alle norme sulla salute e sul benessere degli animali ⁽⁴⁾.

▼ M1

Ogni fascicolo deve contenere una sintesi e una sintesi scientifica che consenta l'identificazione e la caratterizzazione dell'additivo.

▼ B

Ogni fascicolo deve contenere una proposta di monitoraggio post-commercializzazione, se prescritta dall'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003 e una proposta di etichettatura conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera e), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

Valutazione di sicurezza

La valutazione della sicurezza è basata sugli studi destinati a dimostrare la sicurezza d'impiego dell'additivo in relazione a:

- a) la specie bersaglio ai livelli massimi proposti per l'incorporazione nel mangime o nell'acqua e a un multiplo di tale livello massimo in modo da stabilire un margine di sicurezza;
- b) i consumatori che ingeriscono prodotti alimentari ottenuti da animali che hanno assunto l'additivo, i suoi residui o metaboliti. In tal caso la sicurezza va garantita stabilendo limiti massimi di residui (LMR) e periodi di sospensione basati sulla dose giornaliera accettabile (DGA) o sull'apporto massimo tollerabile (UL);
- c) le persone che potrebbero essere esposte all'additivo per inalazione o altro contatto con mucose, occhi o pelle mediante la manipolazione dell'additivo in quanto tale, la sua incorporazione nelle premiscele o negli alimenti completi per animali oppure l'impiego di mangime o acqua contenente l'additivo;
- d) gli animali e agli esseri umani nell'ambito della selezione e della diffusione di geni di resistenza antimicrobica; e
- e) l'ambiente in relazione all'additivo stesso o ai prodotti da esso derivati direttamente e/o per escrezione da parte degli animali.

⁽²⁾ GU L 196 del 16.8.1967, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2006/121/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 396 del 30.12.2006, pag. 852); rettifica nella (GU L 136 del 29.5.2007, pag. 281).

⁽³⁾ GU L 152 del 30.4.2004, pag. 1; rettifica nella GU L 216 del 16.6.2004, pag. 3.

⁽⁴⁾ GU L 165 del 30.4.2004; rettifica nella GU L 191 del 28.5.2004, pag. 1.

▼ B

Se un additivo ha componenti multipli, ognuno deve essere valutato separatamente per garantire la sicurezza del consumatore e in seguito va valutato l'effetto cumulativo (nei casi in cui è dimostrabile l'assenza di interazione tra i componenti). In alternativa, deve essere valutata la miscela completa.

Valutazione dell'efficacia

La valutazione dell'efficacia è basata sugli studi intesi a dimostrare l'efficacia di un additivo in termini degli obiettivi dell'impiego previsto conformemente all'articolo 6, paragrafo 1 e all'allegato I del regolamento (CE) n. 1831/2003.

1. SEZIONE I: SINTESI DEL FASCICOLO**▼ M1****1.1. Sintesi conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera h), del regolamento (CE) n. 1831/2003****▼ B**

Il richiedente presenta una sintesi contenente le caratteristiche principali dell'additivo. La sintesi non contiene informazioni riservate ed è strutturata nel modo seguente:

1.1.1. *Indice*

- a) nome(i) del/dei richiedente(i)
- b) identificazione dell'additivo
- c) metodo di produzione e metodo di analisi

▼ M1

- d) studi di sicurezza e efficacia dell'additivo, insieme a tutte le informazioni relative alla notifica degli studi conformemente all'articolo 32 *ter* del regolamento (CE) n. 178/2002

▼ B

- e) condizioni d'impiego proposte e
- f) proposta di monitoraggio post-commercializzazione

1.1.2. *Descrizione*

- a) nome e indirizzo del/dei richiedente(i)

Tali dati vanno forniti in ogni caso, indipendentemente dal tipo di autorizzazione di un additivo per mangimi (rilasciata ad un titolare specifico/non specifico). Se un fascicolo è presentato da un gruppo di richiedenti, deve essere indicato il nome di ciascun richiedente.

- b) identificazione dell'additivo

L'identificazione dell'additivo deve contenere una sintesi delle informazioni richieste a norma dell'allegato II o III, a seconda del tipo di autorizzazione dell'additivo per mangimi. In particolare: nome dell'additivo, classificazione proposta per categoria e per gruppo funzionale, specie/categorie di animali bersaglio e dosi.

- c) metodo di produzione e metodo di analisi

Il metodo di produzione deve essere descritto.

▼B

Vanno descritte le procedure generali dei metodi analitici da utilizzare per l'analisi nell'ambito dei controlli ufficiali dell'additivo puro, contenuto in premiscele e in mangimi, conformemente al presente allegato e all'allegato III. Se del caso, in base alle informazioni presentate in questo allegato e nell'allegato III va inclusa la procedura dei metodi da utilizzare per l'analisi nell'ambito di controlli ufficiali degli additivi o dei loro metaboliti negli alimenti di origine animale.

d) studi di sicurezza ed efficacia dell'additivo

In base agli studi condotti va indicata la conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia dell'additivo. I risultati degli studi possono essere inclusi in forma tabulare per corroborare la conclusione dei richiedenti. Nella sintesi vanno indicati solo gli studi richiesti dall'allegato III.

e) condizioni d'impiego proposte

La proposta delle condizioni d'impiego è fornita dal richiedente. Il richiedente deve descrivere in particolare il livello d'impiego nell'acqua o nei mangimi, insieme alle condizioni dettagliate d'impiego negli alimenti per animali supplementari. Inoltre vanno indicate le informazioni necessarie nel caso siano utilizzati altri metodi di somministrazione o di incorporazione nel mangime o nell'acqua. Vanno incluse anche le eventuali condizioni specifiche d'impiego (ad esempio incompatibilità), le prescrizioni specifiche di etichettatura e le specie animali cui è destinato l'additivo.

f) proposta di monitoraggio post-commercializzazione

Questa parte riguarda solo gli additivi che, a norma del regolamento (CE) n. 1831/2003, articolo 7, paragrafo 3, lettera g), non appartengono alle categorie indicate come a), o b), nell'articolo 6, paragrafo 1 dello stesso e gli additivi che rientrano nel campo di applicazione della legislazione comunitaria relativa alla commercializzazione di prodotti che consistono di, contengono o sono prodotti a base di OMG.

1.2. **Sintesi scientifica del fascicolo**

Va presentata una sintesi scientifica che include dettagli di ogni parte dei documenti presentati a corredo della domanda, conformemente al presente allegato e all'allegato III, nonché le conclusioni dei richiedenti.

La sintesi deve seguire l'ordine del presente allegato e trattare tutte le parti del fascicolo indicando le pagine corrispondenti del fascicolo.

1.3. **Elenco di documenti e altri particolari**

Il richiedente deve indicare il numero e i titoli dei volumi della documentazione presentata a corredo della domanda, aggiungendo un indice dettagliato con riferimenti ai volumi e alle pagine.

1.4. **Elenco delle parti del fascicolo che vanno trattate in modo riservato, se del caso**

L'elenco deve fare riferimento ai volumi e alle pagine riservati del fascicolo.

▼ B**2. SEZIONE II: IDENTIFICAZIONE, CARATTERIZZAZIONE E CONDIZIONI D'IMPIEGO DELL'ADDITIVO; METODI DI ANALISI**

L'additivo deve essere identificato e caratterizzato in modo completo.

2.1. Identificazione dell'additivo**2.1.1. Denominazione dell'additivo**

Se del caso, una proposta per il nome commerciale va presentata per additivi connessi ad un titolare dell'autorizzazione

2.1.2. Proposta di classificazione

Deve essere presentata una proposta di classificazione dell'additivo in una o più categorie e gruppi funzionali in base alle sue principali funzioni a norma dell'articolo 6 e dell'allegato I del regolamento (CE) n. 1831/2003.

Devono essere forniti i dati relativi ad altri usi noti dei principi attivi o agenti identici (ad esempio in prodotti alimentari, nella medicina umana o veterinaria, in agricoltura e nell'industria). Inoltre devono essere specificate eventuali altre autorizzazioni del principio attivo come additivo alimentare o per mangimi, medicinale veterinario o di altro tipo.

2.1.3. Composizione qualitativa e quantitativa (principio attivo/agente, altri componenti, impurità, variazione tra le partite).

I principi attivi/agenti e tutti gli altri componenti dell'additivo devono essere elencati, indicando la proporzione in peso rispetto al prodotto finale. Occorre determinare la variazione qualitativa e quantitativa del principio attivo/agente tra le partite.

Per i microrganismi: va determinato il numero di cellule o spore vitali espresso come CFU per grammo.

Per gli enzimi ogni attività (principale) dichiarata deve essere descritta e il numero di unità di ogni attività nel prodotto finale deve essere indicato. Vanno indicati anche le attività secondarie pertinenti. Le unità di attività vanno definite, preferibilmente come μ mol di prodotto rilasciato al minuto dal substrato, indicando anche il pH e la temperatura.

Se il componente attivo dell'additivo è una miscela di vari principi attivi o agenti, ciascuno dei quali è chiaramente definibile (a livello qualitativo e quantitativo), occorre descrivere separatamente i componenti del principio attivo/agente e indicare le loro proporzioni nella miscela.

Le altre miscele in cui i componenti non possono essere descritti da una singola formula chimica e/o in cui non tutti i componenti possono essere identificati, devono essere caratterizzate dai componenti che contribuiscono alla sua attività e/o dai componenti principali tipici.

Per gli additivi che non rientrano nelle categorie degli additivi zootecnici, coccidiostatici e istomonostatici e nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 1829/2003, fatte salve eventuali richieste di informazioni supplementari da parte dell'Autorità a norma dell'articolo 8, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 1831/2003, il richiedente può omettere la descrizione di altri componenti, diversi dai principi attivi o agenti, che non presentano rischi per la sicurezza. In ogni caso, tutti gli studi riportati nel fascicolo devono essere basati sull'additivo oggetto dell'autorizzazione richiesta e possono fornire informazioni su altre preparazioni diverse possibili. Può essere consentito un identificatore interno, incorporato in documenti di terzi. In tal caso occorre presentare una dichiarazione con un elenco degli identificatori e una conferma che essi si riferiscono alle formulazioni oggetto della richiesta.

▼ B2.1.4. *Purezza*

Il richiedente deve identificare e quantificare le impurità chimiche e microbiche, nonché le sostanze con proprietà tossiche o indesiderabili non aggiunte intenzionalmente e che non contribuiscono all'attività dell'additivo. Inoltre per i prodotti di fermentazione, il richiedente deve confermare l'assenza nell'additivo di organismi produttivi. Va descritto il protocollo utilizzato per il controllo ordinario delle partite di produzione per contaminanti e impurità.

Tutti i dati forniti devono corroborare la proposta di specifica dell'additivo.

Le prescrizioni specifiche che dipendono dal processo di produzione, conformi all'attuale normativa comunitaria, sono elencate in appresso.

2.1.4.1. Additivi con un'autorizzazione legata al titolare dell'autorizzazione

Per gli additivi con un'autorizzazione legata al titolare dell'autorizzazione vanno fornite le informazioni pertinenti riguardanti il processo specifico utilizzato dal produttore, basandosi sulle norme esistenti applicate ad altri scopi simili. Possono essere utilizzate le specifiche del comitato misto di esperti FAO/OMS per gli additivi alimentari (JECFA) oppure le specifiche delle autorizzazioni della Comunità europea per gli additivi alimentari.

2.1.4.2. Additivi con un'autorizzazione non legata al titolare dell'autorizzazione

Per gli additivi con un'autorizzazione non legata al titolare dell'autorizzazione possono essere utilizzate le norme esistenti utilizzate per altri scopi simili, le specifiche per gli additivi alimentari autorizzati nella Comunità europea oppure le specifiche JECFA. Se tali norme non sono disponibili, qualora siano rilevanti per il processo di produzione vanno descritti almeno gli elementi seguenti, indicandone le concentrazioni:

— per i microrganismi: contaminazione microbiologica, micotossine, metalli pesanti,

— per i prodotti di fermentazione (non contenenti microrganismi come agenti attivi): le stesse prescrizioni dei prodotti di microrganismi (vedere sopra). Va indicato anche in quale misura è incorporato nel prodotto finale il terreno di coltura esaurito,

— per le sostanze di origine vegetale: contaminazione microbiologica e botanica (ad esempio rizinus, semi di piante infestanti, in particolare segale cornuta), micotossine, contaminazione da pesticidi, tenori massimi di solventi e, se del caso, sostanze potenzialmente a rischio tossicologico che sono notoriamente presenti nella pianta originale,

— per le sostanze di origine animale: contaminazione microbiologica, metalli pesanti e tenori massimi di solventi, se del caso

— per le sostanze minerali; metalli pesanti, diossine e PCB,

▼ B

— per i prodotti fabbricati mediante sintesi e processi chimici: vanno identificati tutti i prodotti chimici utilizzati nei processi di sintesi e qualsiasi prodotto intermedio rimanente nel prodotto finale con le relative concentrazioni.

Le selezioni di micotossine per l'analisi va effettuata in base alle diverse matrici, se del caso.

2.1.5. Stato fisico di ogni forma del prodotto

Per le preparazioni solide vanno forniti dati sulla distribuzione delle particelle in base alla loro dimensione, forma, densità, peso specifico apparente e uso dei processi che hanno un effetto sulle proprietà fisiche. Per le preparazioni liquide vanno forniti i dati per la viscosità e la tensione superficiale. Se l'additivo è destinato all'impiego in acqua, va dimostrata la solubilità o il grado di dispersione.

2.2. Caratterizzazione dei principi attivi/agenti**2.2.1. Descrizione**

Occorre una descrizione qualitativa del principio attivo o agente che includa la purezza e l'origine del principio attivo/agente e qualsiasi altra caratteristica pertinente.

2.2.1.1. Sostanze chimiche

Le sostanze chimicamente ben definite vanno descritte con la denominazione generica, la denominazione chimica secondo la nomenclatura IUPAC (Unione internazionale di chimica pura e applicata), altre denominazioni generiche internazionali e abbreviazioni e/o il numero CAS (Chemical Abstracts Service Number). Vanno inclusi: formula di struttura, formula molecolare e peso molecolare.

Per i composti chimicamente definiti usati come aromi va indicato il numero FLAVIS insieme al gruppo chimico pertinente. Per gli estratti vegetali occorre includere i marcatori fitochimici.

Le miscele in cui i componenti non possono essere descritti da una singola formula chimica e/o in cui non tutti possono essere identificati devono essere caratterizzate dai componenti che contribuiscono all'attività della rispettiva miscela e/o dai componenti principali tipici. Il composto marcatore è identificato per consentire la valutazione della stabilità e per fornire un mezzo di rintracciabilità.

Per gli enzimi e per le preparazioni a base di enzimi per ogni attività dichiarata deve essere indicata la denominazione proposta dall'International Union of Biochemistry (IUB) nel numero più recente di «Enzyme Nomenclature». Per le attività non ancora incluse va utilizzata una denominazione sistematica coerente con le regole IUB sulla nomenclatura. Le denominazioni correnti sono accettabili a condizioni che non siano ambigue e siano utilizzate coerentemente in tutto il fascicolo; esse possono essere correlate alla denominazione sistematica e al numero IUB la prima volta che vengono usate. Va fornita l'origine biologica di ogni attività enzimatica.

Va descritta l'origine microbica delle sostanze chimiche prodotte mediante fermentazione (cfr. 2.2.1.2 Microrganismi).

2.2.1.2. Microrganismi

Deve essere indicata l'origine di tutti i microrganismi, che siano usati come prodotto o come ceppo nella produzione.

▼ B

Per tutti i microrganismi usati come prodotto o come ceppo nella produzione deve essere indicata la cronistoria di eventuali modifiche. La denominazione e la classificazione tassonomica di ogni microrganismo vanno fornite in base alle più recenti informazioni pubblicate nei codici di nomenclatura internazionali (ICN). I ceppi microbici vanno depositati in una raccolta di colture riconosciuta a livello internazionale (preferibilmente nell'Unione europea), dove vanno mantenuti per la vita autorizzata dell'additivo. Va fornito un certificato di deposito dalla raccolta, che specifica il numero di accesso attribuito al ceppo. Inoltre, devono essere descritte tutte le caratteristiche morfologiche, fisiologiche e molecolari pertinenti, necessarie per fornire l'identificazione unica del ceppo e i mezzi per confermare la sua stabilità genetica. Per gli OMG va presentata la descrizione delle modifiche genetiche. Deve essere incluso l'identificatore unico assegnato a ogni OGM a norma del regolamento (CE) n. 65/2004 della Commissione, del 14 gennaio 2004, che stabilisce un sistema per la determinazione e l'assegnazione di identificatori unici per gli organismi geneticamente modificati.

2.2.2. Proprietà**2.2.2.1. Sostanze chimiche**

Occorre descrivere le proprietà fisiche e chimiche, indicando, se del caso: costante di dissociazione, pKa, proprietà elettrostatiche, punto di fusione, punto di ebollizione, densità, pressione di vapore, solubilità in acqua e in solventi organici, K_{ow} e K_d/K_{oc} , spettri di massa e di assorbimento, dati RMN, possibili isomeri ed ogni altra opportuna proprietà fisica.

Le sostanze prodotte mediante fermentazione devono essere prive di attività antimicrobiche rilevanti per l'impiego di antibiotici negli esseri umani o negli animali.

2.2.2.2. Microrganismi**— Tossine e fattori di virulenza**

Va dimostrata l'assenza di tossine e fattori di virulenza oppure l'assenza di rischi. I ceppi di batteri appartenenti a un gruppo tassonomico che include membri noti per essere in grado di produrre tossine o altri fattori di virulenza devono essere sottoposti ai test appropriati per dimostrare a livello molecolare e, se necessario, cellulare l'assenza di rischi.

Per i ceppi di microrganismi senza una storia d'impiego sicuro apparente e la cui biologia rimane poco compresa è necessario una serie completa di studi tossicologici.

— Produzione di antibiotici e resistenza agli antibiotici

I microrganismi usati come additivi o come ceppi nella produzione devono essere privi di attività antibiotica e non devono essere in grado di produrre sostanze antibiotiche che sono rilevanti come antibiotici per esseri umani o gli animali.

Ceppi di microrganismi destinati all'impiego come additivi non devono contribuire ulteriormente alla riserva di geni resistenti agli antibiotici già presenti nella flora intestinale degli animali e nell'ambiente. Di conseguenza tutti i ceppi di batteri vanno sottoposti a test per la resistenza agli antibiotici per uso umano e veterinario. Se viene individuata una resistenza, vanno stabilite la base genetica della resistenza e la probabilità di trasferimento della resistenza ad altri organismi presenti nella flora intestinale.

▼B

I ceppi di microrganismi portatori di una resistenza acquisita agli antimicrobici non vanno utilizzati come additivi per mangimi, a meno che non sia possibile dimostrare che la resistenza è il risultato di mutazioni cromosomiche e che non è trasferibile.

2.3. **Processo di produzione, inclusi eventuali trattamenti specifici**

Per definire i punti critici del processo che potrebbero influire sulla purezza dei principi attivi/agenti o di un additivo occorre descrivere il processo di produzione, allegando la scheda dei dati di sicurezza dei prodotti chimici usati in tale processo.

2.3.1. *Principi attivi/agenti*

Occorre fornire una descrizione del processo di produzione (ad esempio sintesi chimica, fermentazione, coltivazione, estrazione da materiali organico o distillazione) utilizzato nella preparazione dei principi attivi/agenti dell'additivo, se del caso mediante un diagramma. La composizione dei media di fermentazione/coltivazione deve essere indicata. I metodi di purificazione devono essere descritti in dettaglio.

Per i microrganismi geneticamente modificati (MGM) utilizzati come fonte di additivi e coltivati in condizioni di confinamento si applica la direttiva 90/219/CE del Consiglio⁽⁵⁾. Va inclusa una descrizione dei processi di fermentazione (terreno di coltura, condizioni di fermentazione e trattamento a valle dei prodotti di fermentazione).

2.3.2. Additivo

Occorre fornire una descrizione dettagliata del processo di produzione dell'additivo. Devono essere presentate le fasi chiave nella preparazione dell'additivo, se del caso mediante un diagramma di flusso, inclusi i punti di introduzione dei principi attivi/agenti e di altri componenti ed eventuali fasi successive di trattamento che influenzano la preparazione dell'additivo.

2.4. **Proprietà fisicochimiche e tecnologiche dell'additivo**

2.4.1. *Stabilità*

La stabilità è generalmente misurata dal controllo analitico dei principi attivi/agenti o della loro attività/vitalità. Per gli enzimi la stabilità può essere definita in termini di perdita di attività catalitica; per i microrganismi in termini di perdita di vitalità; per le sostanze aromatizzanti in termini di perdita di aroma. Per altri estratti o miscele chimici la stabilità può essere valutata monitorando la concentrazione di uno o più marcatori appropriati.

Stabilità dell'additivo

Va studiata la stabilità di ciascuna formulazione dell'additivo rispetto alle diverse condizioni ambientali, quali luce, temperatura, pH, umidità, ossigeno e materiale di imballaggio. La durata di conservazione dell'additivo nella forma in cui esso viene commercializzato deve essere basata su almeno due situazioni modello che coprono le probabili condizioni d'impiego [ad esempio, 25 °C, 60 % di umidità relativa dell'aria (HR) e 40 °C, 75 % HR].

⁽⁵⁾ GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla decisione 2005/174/CE della Commissione (GU L 59 del 5.3.2005, pag. 20).

▼ B

Stabilità dell'additivo usato nelle premiscele e negli alimenti per animali

Per additivi usati nelle premiscele e nei mangimi, ad eccezione delle sostanze aromatizzanti, deve essere studiata la stabilità di ciascuna formulazione dell'additivo nelle comuni condizioni di produzione e stoccaggio delle premiscele e dei mangimi. Gli studi di stabilità delle premiscele devono avere una durata minima di sei mesi. La stabilità dell'additivo deve essere testata preferibilmente con premiscele contenenti oligoelementi; in caso contrario l'additivo deve essere etichettato con la dicitura «da non miscelare con oligoelementi».

Gli studi di stabilità nei mangimi hanno generalmente una durata di almeno tre mesi. La stabilità generale va controllata in impasti e mangimi in pellet (inclusa l'influenza del pelleting o di altre forme di trattamento) destinati alle principali specie animali oggetto della domanda.

Per gli additivi da usare in acqua la stabilità di ogni formulazione dell'additivo deve essere studiata in acqua in condizioni che simulano l'uso pratico.

Qualora si verifichi una perdita di stabilità, vanno caratterizzati, se del caso, i potenziali prodotti di degradazione o decomposizione.

I dati devono provenire da analisi che includono almeno un'osservazione all'inizio e una alla fine del periodo di stoccaggio.

All'occorrenza, gli studi devono contenere la composizione quantitativa e qualitativa dettagliata delle premiscele o dei mangimi utilizzati per la sperimentazione.

2.4.2. *Omogeneità*

Deve essere dimostrata la capacità di distribuzione omogenea dell'additivo per mangimi (diverso dai composti aromatizzanti) in premiscele, mangimi o acqua.

2.4.3. *Altre caratteristiche*

Devono essere descritte le altre caratteristiche quali potenziale di polverizzazione, proprietà elettrostatiche o capacità di dispersione nei liquidi.

2.4.4. *Incompatibilità o interazioni fisicochimiche*

Devono essere indicate le incompatibilità o interazioni fisicochimiche prevedibili con gli alimenti per animali, gli eccipienti, altri additivi approvati o i medicinali.

2.5. **Condizioni d'impiego dell'additivo**

2.5.1. *Modalità d'impiego proposte per l'alimentazione animale*

Le specie o categorie animali, il gruppo di età o la fase di produzione degli animali vanno indicati conformemente alle categorie di cui all'allegato IV del presente regolamento, insieme alle possibili controindicazioni. Deve essere definito l'uso proposto nel mangime o nell'acqua.

I dettagli del metodo proposto di somministrazione e il livello di inclusione devono essere indicati per le premiscele, i mangimi o l'acqua potabile. Inoltre, vanno indicati nei casi appropriati il dosaggio proposto nei mangimi completi, la durata della somministrazione proposta e il periodo di sospensione proposto. Una motivazione è necessaria se è proposto un uso particolare di un additivo in mangimi complementari.

▼B2.5.2. *Informazioni relative alla sicurezza degli utenti/dei lavoratori*

2.5.2.1. Sostanze chimiche

Deve essere fornita una scheda dei dati di sicurezza dei materiali, formattata conformemente alle disposizioni della direttiva 91/155/CEE della Commissione, del 5 marzo 1991, che definisce e fissa, in applicazione dell'articolo 10 della direttiva 88/379/CEE ⁽⁶⁾, le modalità del sistema di informazione specifica concernente i preparati pericolosi. All'occorrenza vanno proposte le misure necessarie per la prevenzione dei rischi occupazionali, nonché i dispositivi di protezione durante la produzione, la manipolazione, l'uso e lo smaltimento.

2.5.2.2. Microrganismi

Deve essere presentata una classificazione conforme alle disposizioni della direttiva 2000/54/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 settembre 2000, relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti biologici durante il lavoro (settima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE) ⁽⁷⁾. Per i microrganismi che a norma della direttiva non sono classificati nel gruppo 1, vanno fornite informazioni ai clienti in modo da consentire loro di prendere le misure di protezione necessarie per i propri lavoratori, conformemente all'articolo 3, paragrafo 2 della suddetta direttiva.

2.5.2.3. Prescrizioni sull'etichettatura

Fatte salve le disposizioni relative all'etichettatura e all'imballaggio di cui all'articolo 16 del regolamento (CE) n. 1831/2003, vanno indicati i requisiti specifici per l'etichettatura nonché, se del caso, le condizioni d'impiego e di manipolazione (incluse le incompatibilità e le controindicazioni note) e le istruzioni per un uso corretto.

2.6. **Metodi di analisi e campioni di riferimento**

I metodi di analisi vanno presentati nel lay-out standard, conformemente alle raccomandazioni ISO (ISO 78-2).

A norma del regolamento (CE) n. 1831/2003 e al regolamento (CE) n. 378/2005 i metodi di analisi inclusi in questa sezione saranno valutati dal LCR. Quest'ultimo presenta all'Autorità una relazione di valutazione che indica se i metodi in questione sono adatti all'uso nei controlli ufficiali dell'additivo per mangimi oggetto della domanda. La valutazione del LCR è incentrata sui metodi specificati alle sezioni 2.6.1 e 2.6.2.

Se un LMR è stato stabilito per la sostanza oggetto della domanda a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, del 26 giugno 1990, che definisce una procedura comunitaria per la determinazione dei limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale ⁽⁸⁾, il punto 2.6.2 non è soggetto a valutazione da parte del LCR. Il richiedente compila il punto 2.6.2 indicando il metodo, le informazioni e i dati (inclusi gli aggiornamenti pertinenti) contenuti nella documentazione presentata all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) conformemente all'allegato V del regolamento (CEE) n. 2377/90 e all'avviso ai richiedenti e linee guida di cui al volume 8 della «Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea» (Eudralex).

Qualora il LCR, l'Autorità o la Commissione lo ritenga opportuno, i metodi analitici di cui al punto 2.6.3 possono essere sottoposti a valutazione.

⁽⁶⁾ GU L 76 del 22.3.1991, pag. 35. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 2001/58/CE (GU L 212 del 7.8.2001, pag. 24).

⁽⁷⁾ GU L 262 del 17.10.2000, pag. 21.

⁽⁸⁾ GU L 224 del 18.8.1990, pag. 1. Regolamento modificato da ultimo dal regolamento (CE) n. 203/2008 della Commissione (GU L 60 del 5.3.2008, pag. 18).

▼ B

Conformemente al regolamento (CE) n. 378/2005 prima della valutazione del fascicolo tecnico il richiedente deve fornire campioni di riferimento direttamente al LCR e in seguito, prima della relativa data di scadenza, deve fornire campioni sostitutivi.

A norma dell'articolo 12 del regolamento (CE) n. 378/2005 i richiedenti fanno riferimento alle linee guida dettagliate fornite dal LCR.

2.6.1. *Metodi di analisi del principio attivo*

Va presentata una caratterizzazione dettagliata dei metodi qualitativi e, se del caso, quantitativi per determinare la conformità ai livelli massimi o minimi proposti dei principi attivi/agenti nell'additivo, nelle premiscele, nei mangimi e, se del caso, nell'acqua.

2.6.1.1. I metodi devono essere conformi alle prescrizioni applicabili ai metodi di analisi utilizzati per i controlli ufficiali di cui all'articolo 11 del regolamento (CE) n. 882/2004; in particolare devono soddisfare almeno uno dei requisiti seguenti:

— devono essere conformi alle norme comunitarie pertinenti (ad esempio metodi comunitari di analisi), se disponibili,

— devono essere conformi a norme o protocolli riconosciuti a livello internazionale, ad esempio quelli accettati dal Comitato europeo di normalizzazione (CEN) o quelli accettati dalla legislazione nazionale (ad esempio metodi standard CEN),

— devono essere idonei al fine ed essere stati sviluppati conformemente a protocolli scientifici e convalidati mediante analisi di confronto (ring test) in base ad un protocollo riconosciuto a livello internazionale sulle prove interlaboratorio (ad esempio ISO 5725 o IUPAC), oppure

— devono essere stati convalidati a livello interno in base alle linee direttrici armonizzate a livello internazionale per la convalida interna dei metodi di analisi⁽⁹⁾ per quanto riguarda i parametri di caratterizzazione di cui al punto 2.6.1.2.

2.6.1.2. La caratterizzazione dettagliata dei metodi include le caratteristiche appropriate di cui all'allegato III del regolamento (CE) n. 882/2004.

2.6.1.3. Le caratteristiche di prestazione dei metodi convalidati a livello interno sono verificate mediante una prova del metodo in un secondo laboratorio accreditato indipendente. I risultati dei test vanno forniti insieme a qualsiasi altra informazione a sostegno della trasferibilità del metodo a un laboratorio di controllo ufficiale. Per motivi di indipendenza, se il secondo laboratorio è un laboratorio che partecipa al consorzio di laboratori nazionali di riferimento che assistono il LCR conformemente al regolamento (CE) n. 378/2005, non appena la domanda è ricevuta dal LCR il laboratorio in questione deve inviare al LCR una dichiarazione di interessi che descriva il suo lavoro svolto nel quadro della domanda. Di conseguenza non potrà partecipare alla valutazione della documentazione presentata dal richiedente.

⁽⁹⁾ M. Thompson et al.: Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis (IUPAC Technical Report) Pure Appl. Chem., Vol. 74, n. 5, pp. 835-855, 2002.

▼ B

- 2.6.1.4. Nella sua relazione di valutazione trasmessa all'Autorità il LCR può selezionare le caratteristiche appropriate di cui all'allegato III del regolamento (CE) n. 882/2004.
- 2.6.1.5. I criteri di prestazione per i metodi destinati a gruppi specifici di sostanze possono essere stabiliti nelle linee guida dettagliate fornite dal LCR a norma dell'articolo 12 del regolamento (CE) n. 378/2005.
- 2.6.2. *Metodi di analisi per la determinazione dei residui dell'additivo o dei suoi metaboliti negli alimenti*
- Va fornita una caratterizzazione dettagliata dei metodi analitici qualitativi e quantitativi per la determinazione dei residui marcatori e/o dei metaboliti dell'additivo nei tessuti bersaglio e nei prodotti di origine animale.
- 2.6.2.1. Tali metodi devono rispettare le stesse prescrizioni applicabili ai metodi di analisi utilizzati per i controlli ufficiali di cui all'articolo 11 del regolamento (CE) n. 882/2004 e devono soddisfare in particolare almeno uno dei requisiti di cui al punto 2.6.1.1.
- 2.6.2.2. La caratterizzazione dettagliata dei metodi include le caratteristiche appropriate di cui all'allegato III del regolamento (CE) n. 882/2004 e deve tenere conto delle prescrizioni di cui alla decisione 2002/657/CE della Commissione⁽¹⁰⁾. Vanno presi in considerazione gli stessi criteri di prestazione di cui alle decisioni della Commissione che stabiliscono metodi per individuare talune sostanze e i loro residui in animali vivi a norma della direttiva 96/23/CE del Consiglio.
- Il limite di quantificazione (LOQ) per ogni metodo non deve superare la metà del LMR e deve essere convalidato in un campo che varia da metà a una volta e mezzo il LMR.
- 2.6.2.3. Le caratteristiche di prestazione dei metodi convalidati a livello interno sono verificati mediante una prova del metodo in un secondo laboratorio accreditato indipendente. Vanno forniti i risultati di tali test. Per motivi di indipendenza, se il secondo laboratorio è un laboratorio che partecipa al consorzio di laboratori nazionali di riferimento che assistono il LCR conformemente al regolamento (CE) n. 378/2005, non appena la domanda è ricevuta dal LCR il laboratorio in questione deve inviare al LCR una dichiarazione di interessi che descriva il suo lavoro svolto nel quadro della domanda. Di conseguenza non potrà partecipare alla valutazione della documentazione presentata dal richiedente.
- 2.6.2.4. Nella sua relazione di valutazione trasmessa all'Autorità il LCR può selezionare le caratteristiche appropriate da quelle indicate al punto 2.6.2.2.
- 2.6.2.5. I criteri di prestazione per i metodi destinati a gruppi specifici di sostanze possono essere stabiliti nelle linee guida dettagliate fornite dal LCR a norma dell'articolo 12 del regolamento (CE) n. 378/2005.

⁽¹⁰⁾ GU L 221 del 17.8.2002, pag. 8. Decisione modificata da ultimo dalla decisione 2004/25/CE (GU L 6 del 10.1.2004, pag. 38).

▼ B2.6.3. *Metodi dell'analisi riguardante l'identificazione e la caratterizzazione dell'additivo*

Il richiedente deve fornire una descrizione dei metodi utilizzati per la determinazione delle caratteristiche elencate ai punti 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 e 2.4.4.

Conformemente all'allegato II del regolamento (CE) n. 1831/2003, modificato dal regolamento (CE) n. 378/2005, anche i metodi presentati in questa sezione possono essere sottoposti a valutazione qualora l'Autorità o la Commissione lo ritenga opportuno per la valutazione della domanda.

Si raccomanda che i metodi descritti in questo punto siano riconosciuti a livello internazionale. Per quelli non riconosciuti a livello internazionale occorre una descrizione completa dei metodi. In questi casi gli studi devono essere eseguiti da laboratori accreditati e indipendenti e devono essere documentati conformemente agli standard di qualità appropriati (ad esempio BPL conformemente alla direttiva 2004/10/CE o norme ISO).

I metodi per l'identificazione e la caratterizzazione dell'additivo devono rispettare le stesse prescrizioni applicabili ai metodi di analisi utilizzati per i controlli ufficiali di cui all'articolo 11 del regolamento (CE) n. 882/2004, in particolare se si verifica la conformità a prescrizioni legali (ad esempio impurità, sostanze non desiderate).

3. **SEZIONE III: STUDI RELATIVI ALLA SICUREZZA DELL'ADDITIVO**

Gli studi inclusi in questa sezione e negli allegati specifici sono destinati a consentire la valutazione di quanto segue:

- sicurezza d'impiego dell'additivo nella specie bersaglio,
- qualsiasi rischio collegato alla selezione e/o al trasferimento della resistenza agli antibiotici nonché qualsiasi rischio di maggiore persistenza e riassorbimento degli enteropatogeni,
- rischi per il consumatore da alimenti derivanti da animali cui sono stati somministrati mangimi contenenti o trattati con l'additivo o che potrebbero risultare dal consumo di alimenti contenenti residui dell'additivo o dei suoi metabolici,
- rischi da inalazione o da altro contatto con mucose, occhi o pelle per le persone che devono manipolare l'additivo in quanto tale o incorporato nelle premiscele o nei mangimi, e
- rischi di effetti negativi sull'ambiente dovuti all'additivo stesso o ai prodotti da esso derivati direttamente e/o per escrezione da parte degli animali.

3.1. **Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio**

Gli studi delineati in questa sezione sono destinati a valutare quanto segue:

- sicurezza d'impiego dell'additivo nella specie bersaglio, e
- qualsiasi rischio collegato alla selezione e/o al trasferimento della resistenza agli antibiotici nonché qualsiasi rischio di maggiore persistenza e riassorbimento degli enteropatogeni.

▼ B3.1.1. *Studi di tolleranza nelle specie bersaglio*

Lo scopo del test di tolleranza è quello di fornire una valutazione limitata della tossicità a breve termine dell'additivo negli animali bersaglio. È utilizzato anche per stabilire un margine di sicurezza nei casi in cui l'additivo sia consumato a dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate. Tali test di tolleranza devono essere condotti per fornire prove di sicurezza per ogni specie bersaglio/categoria di animali oggetto della domanda. Talvolta è accettabile includere alcuni elementi del test di tolleranza in una delle prove di efficacia a condizione che siano rispettate le prescrizioni elencate sotto. Tutti gli studi presentati in questa sezione devono essere basati sull'additivo descritto nella sezione II.

3.1.1.1. Un test di tolleranza deve essere strutturato in modo da includere un minimo di tre gruppi:

- un gruppo non trattato con supplementi,
- un gruppo trattato con la massima dose consigliata, e
- un gruppo sperimentale trattato con un multiplo della massima dose consigliata.

Nel gruppo sperimentale l'additivo viene somministrato generalmente a dieci volte la massima dose consigliata. Gli animali sottoposti al test sono monitorati periodicamente per rilevare i sintomi visivi degli effetti clinici, le caratteristiche di prestazione, se del caso la qualità del prodotto, l'ematologia e i valori ematochimici e altri parametri che potrebbero essere connessi alle proprietà biologiche dell'additivo. Vanno presi in considerazione i punti finali critici noti dagli studi tossicologici negli animali da laboratorio. In questa sezione vanno segnalati anche eventuali effetti indesiderati rilevati durante le prove di efficacia. Per i decessi inspiegabili nel test di tolleranza va effettuata un'indagine mediante necropsia e, se del caso, istologia.

Se può essere dimostrata la tollerabilità di una dose 100 volte superiore a quella massima consigliata, non è necessario effettuare analisi ematologiche o ematochimiche. Se il prodotto è tollerato solo ad un livello inferiore a dieci volte la dose massima consigliata, lo studio deve essere strutturato in modo da poter calcolare un margine di sicurezza per l'additivo e stabilire punti finali supplementari (mediante necropsia, istologia, se pertinente, e altri criteri appropriati).

A seconda della tossicologia, del metabolismo o dell'impiego, per alcuni additivi potrebbe non essere necessario effettuare test di tolleranza.

Il modello sperimentale utilizzato deve comportare un'adeguata potenza statistica.

3.1.1.2. Durata dei test di tolleranza

*Tabella 1***Durata dei test di tolleranza: Suini**

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Suinetti lattanti	14 giorni	Preferibilmente da 14 giorni allo svezzamento
Suinetti svezzati	42 giorni	Per 42 giorni dopo lo svezzamento

▼B

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Suini da ingrasso	42 giorni	Peso corporeo all'inizio dello studio ≤ 35 kg
Scrofe da riproduzione	1 ciclo	Dall'inseminazione alla fine del periodo di svezzamento

Se la domanda riguarda suinetti lattanti e svezzati, uno studio combinato è considerato sufficiente (14 giorni per i lattanti e 28 giorni per i suinetti svezzati). Se è stata dimostrata la tolleranza per i suinetti svezzati, non è necessario uno studio separato per i suini da ingrasso.

Tabella 2

Durata dei test di tolleranza: Pollame

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Polli da ingrasso/galline ovaiole	35 giorni	Dalla schiusa
Galline ovaiole	56 giorni	Preferibilmente nel primo terzo del periodo di produzione di uova
Tacchini da ingrasso	42 giorni	Dalla schiusa

I dati di tolleranza dei polli o dei tacchini da ingrasso possono essere usati per dimostrare la tolleranza per i polli o i tacchini destinati alla produzione di uova/alla riproduzione, rispettivamente.

Tabella 3

Durata dei test di tolleranza: Bovini

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Vitelli da ingrasso	28 giorni	Peso corporeo iniziale ≤ 70 kg
Vitelli da allevamento; bovini da ingrasso o riproduzione	42 giorni	
Vacche da latte	56 giorni	

Se i vitelli da allevamento e i bovini da ingrasso fanno parte della domanda, è sufficiente uno studio combinato (28 giorni per ogni periodo).

Tabella 4

Durata dei test di tolleranza: Ovini

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Agnelli da allevamento e ingrasso	28 giorni	

Tabella 5

Durata dei test di tolleranza: Salmonidi e altri pesci

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Salmoni e trote	90 giorni	

▼B

In alternativa alla durata di 90 giorni è possibile condurre uno studio per il tempo in cui i pesci raddoppiano il loro peso corporeo rispetto all'inizio del test.

Se l'additivo è destinato solo ai pesci riproduttori, i test di tolleranza vanno eseguiti il più vicino possibile al periodo di riproduzione. I test di tolleranza hanno una durata di 90 giorni; attenzione va prestata alla qualità e alla sopravvivenza delle uova.

Tabella 6

Durata dei test di tolleranza: Animali da compagnia e altri animali non destinati alla produzione di alimenti

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Cani e gatti	28 giorni	

Tabella 7

Durata dei test di tolleranza: Conigli

Animali bersaglio	Durata degli studi	Caratteristica degli animali bersaglio
Conigli da ingrasso	28 giorni	
Coniglie da riproduzione	1 ciclo	Dall'inseminazione alla fine del periodo di svezzamento

Se sono inclusi nella domanda conigli lattanti e svezzati, è considerato sufficiente un periodo di 49 giorni (con inizio una settimana dopo la nascita) e devono essere incluse le coniglie fino allo svezzamento.

Se l'additivo è applicato per un periodo specifico e più breve di quello indicato per la categoria dell'animale, esso va somministrato in base alle condizioni d'impiego proposte. Tuttavia, il periodo di osservazione deve essere di almeno 28 giorni e deve comprendere il punto finale pertinente (ad esempio per le scrofe da riproduzione il numero di suinetti nati vivi quando si considera il periodo di gestazione, o il numero e il peso dei suinetti svezzati se si considera il periodo di allattamento).

3.1.1.3. Condizioni sperimentali

Gli studi vanno presentati in relazioni individuali, indicando i dettagli di tutti i gruppi sperimentali. Per quanto riguarda i dati descrittivi generali, il protocollo della sperimentazione deve essere attentamente preparato e contenere, in particolare, quanto segue:

- 1) branco o gruppo: ubicazione e dimensioni; condizioni di alimentazione e allevamento, metodo di alimentazione; per le specie acquatiche dimensione e numero delle vasche o delle reti nell'allevamento, condizioni di luce e qualità dell'acqua, incluse la temperatura e la salinità;
- 2) animali: specie (per specie acquatiche destinate al consumo umano esse vengono identificate utilizzando la denominazione non scientifica seguita tra parentesi dal binomio in latino), razza, età (dimensione per le specie acquatiche), sesso, procedura di identificazione, fase fisiologica e salute generale;

▼ B

- 3) data e durata esatta delle prove: data e natura degli esami eseguiti;
- 4) diete: descrizione della fabbricazione e della composizione quantitativa delle diete in termini di ingredienti utilizzati, principi nutritivi pertinenti (valori analizzati) ed energia; documentazione relativa all'assunzione di mangime;
- 5) concentrazione dei principi attivi o agenti (e delle eventuali sostanze utilizzate ai fini della comparazione) nei mangimi, ottenuta mediante analisi di controllo eseguite con un metodo riconosciuto idoneo; i numeri di riferimento dei lotti;
- 6) numero dei test e dei gruppi di controllo, numero di animali in ciascun gruppo: il numero degli animali coinvolti nelle sperimentazioni deve consentire l'analisi statistica. Devono essere indicati i metodi di valutazione statistica utilizzati. La relazione riguarda tutti gli animali o tutte le unità sperimentali oggetto dei test. Vanno indicati i casi che non possono essere valutati a causa della mancanza o della perdita di dati e deve essere classificata la loro distribuzione all'interno dei gruppi di animali;
- 7) tempi e prevalenza di eventuali conseguenze indesiderabili del trattamento in singoli o gruppi (devono essere fornite informazioni dettagliate del programma di osservazione utilizzato nello studio); e
- 8) eventuali trattamenti terapeutici/preventivi non devono interagire con il modo d'azione proposto dell'additivo e devono essere registrati individualmente.

3.1.2. Studi microbici

Vanno forniti studi per determinare la capacità dell'additivo di indurre una resistenza incrociata agli antibiotici utilizzati nella medicina umana o veterinaria, di selezionare ceppi batterici resistenti nelle specie bersaglio in condizioni pratiche, di indurre effetti su patogeni opportunistici presenti nel tratto digestivo, di causare la deiezione o l'escrezione di microrganismi zoonotici.

Se al livello della concentrazione nel mangime i principi attivi presentano attività antimicrobica, occorre determinare, sulla base di procedure normalizzate, la concentrazione minima inibente (MIC) delle specie batteriche interessate. Se è dimostrata un'attività antimicrobica rilevante, va determinata la capacità dell'additivo di selezionare ceppi batterici resistenti *in vitro* e nelle specie bersaglio e di indurre una resistenza incrociata agli antibiotici interessati ⁽¹⁾.

I test al livello d'impiego consigliato vanno forniti per tutti gli additivi microbici e per gli altri additivi per i quali è previsto un effetto sulla microflora intestinale. Gli studi devono dimostrare che l'uso dell'additivo non crei condizioni che inducano un'eccessiva proliferazione e deiezione di microrganismi potenzialmente patogeni.

La scelta dei microrganismi da monitorare dipende dalla specie bersaglio, ma deve includere le specie zoonotiche rilevanti, indipendentemente dal fatto che producano o no sintomi negli animali bersaglio.

⁽¹⁾ Un elenco non esaustivo è disponibile alla pagina: www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

▼ B**3.2. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori**

L'obiettivo è quello di valutare la sicurezza dell'additivo per il consumatore e di stabilire i potenziali residui dell'additivo o dei suoi metaboliti negli alimenti derivanti da animali cui sono stati somministrati mangimi o acqua contenenti o trattati con l'additivo.

3.2.1. Studi del metabolismo e dei residui

La determinazione del destino metabolico dell'additivo nella specie bersaglio è un passo fondamentale nell'identificazione e nella quantificazione dei residui nei tessuti o nei prodotti commestibili derivati da animali cui sono stati somministrati mangimi o acqua contenenti l'additivo. Gli studi presentati devono riguardare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione della sostanza (e dei suoi metaboliti).

Gli studi vanno condotti usando metodi di sperimentazione convalidati a livello internazionale e devono essere eseguiti conformemente alla normativa europea in vigore o alle linee direttrici dell'OCSE sui dettagli metodologici o sulla base dei principi delle buone pratiche di laboratorio (BPL). Gli studi devono rispettare le regole sul benessere animale stabilite dalla legislazione comunitaria e non vanno ripetuti inutilmente.

Gli studi metabolici e sui residui riguardanti gli animali bersaglio vanno condotti con il principio attivo incorporato nel mangime (e non somministrato mediante sonda, a meno che tale modalità non sia debitamente motivata).

Va stabilita l'identificazione strutturale dei metaboliti che rappresentano oltre il 10 % dei residui totali nei tessuti e nei prodotti commestibili e oltre il 20 % dei residui totali negli escrementi. Se la via metabolica del principio attivo fa emergere potenziali rischi tossicologici, vanno identificati i metaboliti al di sotto dei livelli indicati sopra.

Gli studi cinetici dei residui formeranno la base per il calcolo dell'esposizione del consumatore e, se del caso, per la determinazione di un periodo di sospensione e dei LMR. Va presentata una proposta per un residuo marcatore.

A seconda della loro natura o impiego, per alcuni additivi potrebbe non essere necessario effettuare studi metabolici e sui residui.

3.2.1.1. Studi metabolici

Lo scopo degli studi metabolici è quello di valutare l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione dell'additivo nella specie bersaglio.

Sono necessari i seguenti studi:

- 1) bilancio metabolico in seguito alla somministrazione di un'unica dose del principio attivo al dosaggio proposto per l'impiego (quantità totale corrispondente all'assunzione giornaliera) e possibilmente di una dose multipla (se motivata) per valutare il tasso e il livello approssimativi dell'assorbimento, della distribuzione (plasma/sangue) e dell'eliminazione (urina, bile, feci, latte o uova, aria espirata, eliminazione mediante le branchie) nei maschi e nelle femmine, se del caso; e

▼B

2) profilo metabolico, identificazione dei metaboliti negli escrementi e nei tessuti e distribuzione nei tessuti e nei prodotti da stabilire in seguito alla somministrazione ripetuta della dose del composto etichettato agli animali fino a raggiungere lo stato stazionario (equilibrio metabolico) identificato dai livelli del plasma. La dose applicata corrisponde alla massima dose proposta per l'impiego e deve essere incorporata nel mangime.

3.2.1.2. Studi dei residui

Va presa in considerazione la quantità e la natura dei residui non estraibili nei tessuti o prodotti commestibili.

Occorrono studi dei residui per tutte le sostanze che richiedono studi metabolici.

Se la sostanza è un costituente naturale dei fluidi o tessuti corporei o è naturalmente presente in quantità significative negli alimenti o nei mangimi, la prescrizione di studi dei residui è limitata al confronto tra i livelli nel tessuto o nel prodotto di un gruppo non trattato e quelli di un gruppo cui è stata somministrata la massima dose oggetto della domanda.

Per le specie principali gli studi devono valutare i residui totali significativi a livello tossicologico ed identificare il residuo marcatore del principio attivo nei tessuti (fegato, reni, muscolo, pelle, pelle + grasso) e nei prodotti commestibili (latte, uova e miele). Il residuo marcatore è il residuo selezionato ai fini di prova, la cui concentrazione ha un rapporto noto con i residui totali di significato tossicologico nei tessuti. Gli studi devono dimostrare la permanenza dei residui nei tessuti o nei prodotti per stabilire un periodo di sospensione appropriato.

Per la determinazione del periodo di sospensione, il numero minimo consigliato di animali e/o prodotti soggetti a campionamento a ogni punto temporale è il seguente:

- tessuti commestibili:
 - bovini, ovini, suini e specie secondarie 4,
 - pollame 6,
 - salmonidi e altri pesci 10;
- prodotti:
 - latte, 8 campioni per punto temporale,
 - uova, 10 uova per punto temporale,
 - miele, 8 campioni per punto temporale.

Va presa in considerazione un'appropriata distribuzione tra i sessi.

I residui vanno misurati al periodo di sospensione zero (stato stazionario) e almeno in altri tre punti temporali del campionamento.

Va presentata una proposta per un residuo marcatore.

Studi sull'assorbimento, sulla distribuzione e sull'eliminazione, inclusa l'identificazione dei principali metaboliti vanno eseguiti nelle specie animali da laboratorio in cui è stato ottenuto il NOAEL minimo, oppure nel ratto (entrambi i sessi). Possono essere necessari ulteriori studi su determinati metaboliti se questi ultimi sono prodotti dalla specie bersaglio ma non si sviluppano in misura significativa nelle specie da laboratorio.

▼ B

3.2.1.3. Studi metabolici e sull'eliminazione

Deve essere condotto uno studio sul metabolismo che includa l'equilibrio metabolico, il profilo metabolico e l'identificazione dei principali metaboliti nelle urine e nelle feci. Se un'altra specie da laboratorio dimostra una differenza di sensibilità marcata rispetto al ratto saranno richieste informazioni supplementari.

3.2.1.4. Biodisponibilità dei residui

La valutazione del rischio per i consumatori connesso alla presenza di residui legati nei prodotti di origine animale può tener conto di un ulteriore fattore di sicurezza basato sulla determinazione della loro biodisponibilità mediante l'utilizzo di idonei animali da laboratorio e appropriati metodi riconosciuti.

3.2.2. *Studi tossicologici*

La sicurezza dell'additivo è valutata in base agli studi tossicologici condotti *in vitro* e *in vivo* sugli animali da laboratorio; essi includono generalmente la misurazione di:

- 1) tossicità acuta;
- 2) genotossicità (mutagenicità, clastogenicità);
- 3) tossicità subcronica per via orale;
- 4) tossicità cronica/potere cancerogeno per via orale;
- 5) tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità; e
- 6) altri studi.

Laddove esistano motivi di preoccupazione vanno condotti ulteriori studi in grado di fornire ulteriori informazioni utili per la valutazione della sicurezza del principio attivo e dei suoi residui.

In base ai risultati di questi sarà stabilito un NOAEL tossicologico.

Possono essere necessari ulteriori studi su determinati metaboliti, se essi sono prodotti dalla specie bersaglio ma non si sviluppano in misura significativa nelle specie da laboratorio. Se sono disponibili studi metabolici negli esseri umani, vanno esaminati i dati per determinare la natura di eventuali studi supplementari.

Gli studi tossicologici vanno eseguiti con il principio attivo. Se il principio attivo è presente in un prodotto di fermentazione, quest'ultimo deve essere sottoposto a test. Il prodotto di fermentazione testato deve essere identico a quello utilizzato nel prodotto commerciale.

Gli studi vanno condotti usando metodi di sperimentazione convalidati a livello internazionale e devono essere eseguiti conformemente alla normativa europea in vigore o alle linee direttrici dell'OCSE sui dettagli metodologici o sulla base dei principi delle buone pratiche di laboratorio (BPL). Gli studi che interessano animali da laboratorio devono rispettare le regole sul benessere animale stabilite dalla legislazione comunitaria e non vanno ripetuti inutilmente.

3.2.2.1. Tossicità acuta

Sono richiesti studi sulla tossicità acuta per classificare e per fornire una caratterizzazione limitata della tossicità del composto.

▼B

Studi della tossicità acuta devono essere condotti almeno in due specie di mammiferi. Una specie da laboratorio può, laddove opportuno, essere sostituita da una specie bersaglio.

Non occorrerà individuare una DL₅₀ precisa; di norma è sufficiente una determinazione approssimativa della dose letale minima. La dose massima non deve superare i 2 000 mg/kg di peso corporeo.

Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati si sviluppano continuamente nuove norme per questo tipo di prove; gli studi condotti con queste nuove procedure saranno accettati se correttamente convalidati.

Vanno rispettate le linee guida OCSE 402 (tossicità acuta per via cutanea), 420 (metodo a dose fissa), 423 (metodo di tossicità orale acuta) e 425 (protocollo up-and-down).

3.2.2.2. Studi di genotossicità, compresa la mutagenicità

Per identificare i principi attivi ed eventualmente i loro metaboliti e prodotti di degradazione con proprietà mutagene e genotossiche, deve essere eseguita una serie di diverse prove combinate di genotossicità. Se del caso i test vanno eseguiti con e senza l'attivazione metabolica nei mammiferi, tenendo conto della compatibilità del materiale di prova con il sistema di prova.

La serie principale comprende i seguenti test:

- 1) induzione di mutazioni genetiche nei batteri e/o nelle cellule dei mammiferi (preferibilmente linfoma tk nel topo);
- 2) induzione di mutazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi;
e
- 3) test *in vivo* nei mammiferi.

Possono essere necessarie ulteriori prove in base all'esito dei test di cui sopra e alla luce del profilo complessivo di tossicità della sostanza, nonché dell'uso che se ne intende fare.

I protocolli devono essere in linea con le linee guida OCSE 471 (test di retromutazione *Salmonella typhimurium*), 472 (test di retromutazione *Escherichia coli*), 473 (test *in vitro* di mutazione cromosomica nei mammiferi), 474 (test *in vitro* sui micronuclei negli eritrociti di mammifero), 475 (test di mutazione cromosomica del midollo osseo nei mammiferi), 476 (test *in vitro* di mutazione genica su cellule di mammifero) o 482 (sintesi non programmata del DNA nelle cellule di mammifero — *in vitro*), nonché altre linee guida OCSE pertinenti ai test *in vitro* e *in vivo*.

3.2.2.3. Studi di tossicità subcronica a dosi ripetute

Per il potenziale di tossicità subcronica del principio attivo deve essere presentato almeno uno studio su una specie di roditore con una durata minima di 90 giorni. Se necessario un secondo studio va eseguito su una specie diversa dai roditori. Al fine di ottenere la risposta alla dose, il principio attivo deve essere somministrato per via orale ad almeno tre livelli oltre che al gruppo di controllo. La dose massima dovrebbe di norma produrre segni di effetti avversi. Il dosaggio minimo non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.

▼B

I protocolli per questi studi devono rispettare le linee guida OCSE 408 (roditori) o 409 (non roditori).

3.2.2.4. Studi di tossicità cronica per via orale (compresi gli studi di cancerogenicità)

Per determinare la potenziale tossicità cronica e il potenziale cancerogeno va condotto uno studio della tossicità cronica per via orale in almeno una specie, con una durata minima di 12 mesi. La specie scelta deve essere la più idonea in base a tutti i dati scientifici disponibili, inclusi i risultati degli studi di 90 giorni. La specie generalmente utilizzata è il ratto. Se viene richiesto un secondo studio, va utilizzata una specie di mammifero roditore o non o roditore. Al fine di ottenere la risposta alla dose, il principio attivo deve essere somministrato per via orale ad almeno tre livelli oltre che al gruppo di controllo.

Se lo studio di tossicità cronica è combinato ad un esame di cancerogenicità, la durata deve essere estesa a 18 mesi per i topi e i criceti e a 24 mesi per i ratti.

Gli studi di cancerogenicità possono non essere necessari se il principio attivo ed i suoi metaboliti:

- 1) forniscono risultati costantemente negativi nei test di genotossicità;
- 2) non sono strutturalmente correlati a noti agenti cancerogeni; e
- 3) non producono effetti che facciano ipotizzare un rischio di (pre)neoplasia nelle prove di tossicità cronica.

I protocolli devono rispettare la linea guida OCSE 452 (studio di tossicità cronica) o 453 (studio combinato di tossicità cronica e cancerogenicità).

3.2.2.5. Studi di tossicità riproduttiva (inclusa la tossicità per lo sviluppo prenatale)

Per individuare possibili danni alla funzione riproduttiva generale maschile o femminile oppure gli effetti nocivi sulla prole derivanti dalla somministrazione del principio attivo, gli studi della funzione riproduttiva devono essere condotti mediante:

- 1) studio di tossicità riproduttiva su due generazioni; e
- 2) studio di tossicità per lo sviluppo prenatale (studio di teratogenicità).

Per le sperimentazioni nuove possono essere utilizzati metodi alternativi convalidati che riducono l'impiego di animali.

3.2.2.5.1. Studio di tossicità riproduttiva su due generazioni

Devono essere condotti studi relativi alla funzione riproduttiva, che devono estendersi su almeno due generazioni in linea diretta (F1, F2) in almeno una specie e possono essere associati ad uno studio di teratogenicità. La sostanza sotto esame va somministrata per via orale ai maschi e alle femmine in un momento appropriato prima dell'accoppiamento. La somministrazione deve continuare fino allo svezzamento della generazione F2.

▼ B

Devono essere attentamente osservati e segnalati tutti i dati pertinenti relativi alla fertilità, alla gestazione, al parto, al comportamento della madre, all'allattamento, alla crescita e allo sviluppo della generazione F1, dalla fecondazione fino alla maturità, e allo sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento. I protocolli per lo studio di tossicità riproduttiva devono essere conformi alla linea guida OCSE 416.

3.2.2.5.2. Studio di tossicità per lo sviluppo prenatale (studio di teratogenicità).

L'obiettivo è quello di individuare eventuali effetti avversi da esposizione sulla femmina gravida e sullo sviluppo dell'embrione e del feto dal momento dell'impiantazione per tutto il periodo di gestazione. Tali effetti includono l'aumentata tossicità nelle femmine gravide, il decesso dell'embrione o del feto, la crescita alterata del feto, anomalie strutturali e anomalie del feto.

Il ratto è generalmente la specie scelta per il primo studio. Se si osserva un risultato negativo o equivoco per la teratogenicità, va effettuato un altro studio di tossicità per lo sviluppo in una seconda specie, preferibilmente il coniglio. Se lo studio sul ratto è positivo per la teratogenicità, non occorre un altro studio in una seconda specie, ad eccezione dei casi in cui la revisione di tutti gli studi principali indichi che la DGA sarebbe basata sulla teratogenicità nel ratto. In questo caso è necessario uno studio in una seconda specie per determinare la specie più sensibile per questo punto finale. I protocolli devono essere conformi alla linea guida OCSE 414.

3.2.2.6. Altri studi tossicologici e farmacologici specifici

Laddove esistano motivi di preoccupazione vanno condotti studi supplementari in grado di fornire ulteriori informazioni utili per la valutazione della sicurezza del principio attivo e dei suoi residui. Tali studi possono includere l'esame degli effetti farmacologici, gli effetti in animali giovani (prepuberali), l'immunotossicità o la neurotossicità.

3.2.2.7. Determinazione di una dose senza effetto osservato (NOAEL)

Il NOAEL è generalmente basato sugli effetti tossicologici, ma a volte sono più idonei gli effetti farmacologici.

Va scelto il NOAEL più basso. Al fine di individuare un NOAEL espresso come mg/kg di peso corporeo al giorno, devono essere presi in considerazione tutti i risultati sopraindicati ed i dati pertinenti pubblicati (comprese le informazioni sugli effetti del principio attivo sull'essere umano), nonché le informazioni su sostanze chimiche che hanno una struttura chimica strettamente correlata (se del caso).

3.2.3. *Valutazione della sicurezza per il consumatore*

La sicurezza per il consumatore è valutata mediante un confronto della dose giornaliera accettabile (DGA) stabilita e l'assunzione teorica calcolata dell'additivo o dei suoi metaboliti mediante l'alimentazione. Nel caso delle vitamine e degli oligoelementi il LU (Tolerable Upper Intake Level) può essere usato al posto della DGA.

▼B

3.2.3.1. Proposta di una dose giornaliera accettabile (DGA) per i principi attivi

La DGA (dose giornaliera accettabile) (espressa come milligrammi di additivo o materiale associato all'additivo per persona al giorno) si ottiene dividendo il NOAEL più basso (mg per kg di peso corporeo) per un opportuno fattore di sicurezza e moltiplicando il risultato per il peso corporeo umano medio di 60 kg.

Se del caso si deve proporre una DGA. Essa può anche essere «non specificata» a causa di una ridotta tossicità nelle prove sugli animali. La DGA non va proposta se la sostanza dimostra proprietà genotossiche o cancerogene per gli esseri umani.

La determinazione della DGA richiede normalmente la similarità del destino metabolico del principio attivo negli animali bersaglio e negli animali da laboratorio (cfr. 3.2.1.4 Biodisponibilità dei residui) che garantisce che i consumatori siano esposti agli stessi residui degli animali da laboratorio impiegati negli studi tossicologici. In caso contrario, studi supplementari in una seconda specie di animale da laboratorio o con i metaboliti specifici alla specie bersaglio potrebbero ancora consentire di stabilire la DGA.

Il fattore di sicurezza utilizzato per determinare la DGA per un additivo particolare deve tenere conto della natura degli effetti biologici, della qualità dei dati impiegati per identificare il NOAEL, della pertinenza di tali effetti per gli esseri umani e la loro reversibilità, nonché delle eventuali conoscenze sugli effetti diretti dei residui negli esseri umani.

Per calcolare la DGA si impiega un fattore di sicurezza di almeno 100 (se è stato fornito un pacchetto tossicologico completo). Se sono disponibili i dati sul principio attivo riguardanti l'essere umano, può essere accettabile un fattore di sicurezza più basso. Fattori di sicurezza più alti possono essere applicati per tenere conto di ulteriori fonti di incertezza nei dati o se il NOAEL è stato fissato in base ad un punto finale critico particolare, quale la teratogenicità.

3.2.3.2. Livello di apporto massimo tollerabile (Tolerable Upper Intake Level — UL)

Per alcuni additivi può essere più appropriato basare la valutazione di sicurezza sull'UL, che è il livello massimo di assunzione giornaliera cronica totale di un nutriente (da tutte le fonti) che secondo gli organismi scientifici internazionali o nazionali difficilmente comporta rischi di effetti avversi sulla salute dei consumatori o di gruppi specifici di consumatori.

Il fascicolo include i dati per dimostrare che l'impiego dell'additivo non comporterebbe, tenendo conto di tutte le possibili fonti del nutriente, una situazione di superamento dell'UL.

Va chiaramente indicato se i livelli di residui dell'additivo nutritivo o dei suoi metaboliti nei prodotti di origine animale sono superiori al livello considerato normale o previsto per tali prodotti.

3.2.3.3. Esposizione del consumatore

L'assunzione totale da parte del consumatore dell'additivo e/o dei suoi metaboliti da tutte le fonti deve essere inferiore alla DGA o all'UL.

▼ B

Il calcolo dell'assunzione teorica di alimenti di origine animale deve essere eseguito tenendo conto della concentrazione (residui totali quali media aritmetica e valore singolo massimo) misurata nei tessuti e nei prodotti dopo aver terminato l'uso dell'additivo. Inoltre, in diversi momenti del periodo di sospensione vanno determinati, all'occorrenza, i valori di consumo umano giornaliero di alimenti seguendo lo scenario più sfavorevole.

Per gli additivi destinati a diverse specie, l'esposizione dai tessuti va calcolata indipendentemente per mammiferi, volatili e pesci tenendo conto del valore più alto. Se del caso l'esposizione da latte e uova va aggiunta a questo valore. Ad esempio, se un additivo è utilizzato per mammiferi in lattazione e volatili ovaiole, i rispettivi valori più alti per i tessuti commestibili sono aggiunti a quelli del consumo di latte e uova. Se un additivo è utilizzato per pesci e volatili ovaiole, i rispettivi valori più alti per i tessuti commestibili sono aggiunti a quelli del consumo di latte e uova. Altre combinazioni vanno previste allo stesso modo.

In talune situazioni (ad esempio alcuni additivi nutritivi e organolettici o additivi destinati a specie secondarie) potrebbe essere opportuno raffinare successivamente la valutazione dell'esposizione umana utilizzando cifre di consumo più realistiche, ma mantenendo nel contempo l'approccio più conservativo. Dove possibile tale calcolo va basato su dati comunitari.

Tabella 1

Dati relativi al consumo umano giornaliero teorico (g tessuti o prodotti)

	Mammiferi	Volatili	Pesci	Altro
Muscolo	300	300	300 (*)	
Fegato	100	100	—	
Rene	50	10	—	
Grasso	50 (**)	90 (***)	—	
+Latte	1 500	—	—	
+Uova	—	100	—	
+Miele				20

(*) Muscolo e pelle in proporzione naturale.

(**) Per i suini, 50 g di grasso e pelle in proporzione naturale.

(***) Grasso e pelle in proporzione naturale.

3.2.3.4. Proposta di limiti massimi di residui (LMR)

Con limite massimo di residui s'intende la concentrazione massima di residui (espressa come µg di residuo marcatore per kg di tessuto o prodotto umido commestibile) che può essere accettata dalla Comunità e quindi può essere legalmente ammissibile o riconosciuta come ammissibile negli alimenti. Tale limite è basato sul tipo e sulla quantità di residui considerati senza rischio tossicologico per la salute umana come espresso dalla DGA. Un LMR non può essere fissato in assenza di una DGA.

▼ B

Nel fissare i LMR per gli additivi per mangimi vanno presi in considerazione anche i residui provenienti da altre fonti (ad esempio alimenti di origine vegetale). Inoltre si può ridurre il LMR per renderlo conforme alle condizioni d'impiego degli additivi nei mangimi, nella misura in cui sono disponibili metodi analitici pratici.

Se del caso, vanno stabiliti LMR individuali (espressi come mg di residuo marcatore per kg di tessuto o prodotto naturale commestibile) per i diversi tessuti o prodotti delle specie animali bersaglio. I singoli LMR nei diversi tessuti o prodotti devono riflettere la cinetica della deplezione e la variabilità dei livelli di residui nei tessuti/prodotti delle specie animali bersaglio. La variabilità è normalmente rispecchiata usando un intervallo di confidenza del 95 % della media. Se l'intervallo di confidenza non può essere calcolato a causa di un numero esiguo di campioni, la variabilità è espressa prendendo il valore individuale più alto.

Gli studi riguardanti i limiti massimi di residui di coccidiostatici e istomonostatici vanno eseguiti conformemente alle norme in vigore per i medicinali veterinari [volume 8 della «Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea — Avviso ai richiedenti e linee guida. Medicinali veterinari. Determinazione dei limiti massimi di residui (LMR) di medicinali veterinari in alimenti di origine animale». Ottobre 2005].

All'occorrenza, gli studi per stabilire i limiti massimi di residui di categorie di additivi diverse dai coccidiostatici e dagli istomonostatici vanno forniti conformemente al presente allegato.

Per determinare l'esposizione del consumatore ai residui totali (come calcolato al punto 3.2.3.3), i LMR proposti per i diversi tessuti o prodotti tengono conto del rapporto tra residuo marcatore e residuo totale (tabella 2).

Tabella 2

Definizioni impiegate per determinare il LMR

$i-j$	Tessuti/prodotti individuali (fegato, reni, muscolo, pelle + grasso, latte, uova, miele) in momenti diversi
LMR_{i-j}	Limite massimo di residui in tessuti/prodotti (mg di sostanza marcatore kg^{-1})
Qt_{i-j}	Consumo umano giornaliero di tessuti/prodotti individuali (kg) determinato dalla tabella 1 o dalla sua ulteriore elaborazione
TRC_{i-j}	Concentrazione di residui totale in tessuti/prodotti ($mg\ kg^{-1}$) individuali
MRC_{i-j}	Concentrazione di residuo marcatore in tessuti/prodotti individuali ($mg\ kg^{-1}$)
$RMTR_{i-j}$	Rapporto tra MRC_{i-j} e TRC_{i-j} per tessuti/prodotti individuali
$DITR_{i-j}$	Assunzione alimentare per i tessuti/prodotti individuali calcolata dai residui totali (mg) $DITR_{i-j} = Qt_{i-j} \times TRC_{i-j}$
$DITR_{MRLi-j}$	Assunzione alimentare calcolata dai LMR (mg) di tessuti/prodotti individuali $DITR_{MRLi-j} = Qt_{i-j} \times MRL_{i-j} \times RMTR_{i-j}^{-1}$

▼B

I valori misurati per TRC e MRC vanno inseriti come appropriato nel modello di cui alla tabella 3 e gli altri valori vanno calcolati. Se non è disponibile un insieme completo di dati perché i valori sono inferiori al limite di rilevazione (limit of detection — LOD), può essere accettabile un'estrapolazione di RMTR.

La derivazione di un LMR è possibile solo se la somma dei DITR individuali è inferiore alla DGA. Se è superiore alla DGA, un'alternativa potrebbe essere l'uso di dati riguardanti un periodo di sospensione più lungo o dosaggi più bassi. Una prima proposta di LMR può essere ottenuta utilizzando il valore MRC come guida e tenendo conto del LOQ del metodo analitico. La somma del $DITR_{MRL}$ ottenuta dai LMR proposti deve essere inferiore alla DGA e vicina alla somma dei DITR individuali. Se viene superata la DGA, va proposto un LMR più basso e il confronto va ripetuto.

Nel caso di alcuni additivi, si potrebbero formare residui nel latte, nelle uova o nella carne inferiori al LMR, ma tuttavia in grado di interferire con la qualità dei prodotti alimentari in determinati processi di trasformazione alimentare. Nel caso di tali additivi, oltre a fissare i LMR, può risultare opportuno prendere in considerazione «un residuo massimo compatibile con la trasformazione (alimentare)» (MPCR).

Tabella 3

Modello per la determinazione di una proposta di LMR

	Fegato	Rene	Muscolo	Pelle e grasso	Latte	Uova	Miele.	Somma
TRC ⁽¹⁾ (mg kg ⁻¹)								—
MRC ⁽²⁾ (mg kg ⁻¹)								—
RMTR ⁽²⁾								—
DITR ⁽³⁾ (mg)								
LMR proposto (mg kg ⁻¹)								—
$DITR_{MRL}$ (mg)								

⁽¹⁾ Tenendo conto del periodo di sospensione proposto.

⁽²⁾ Sarebbe opportuno stabilirlo contemporaneamente al TRC.

⁽³⁾ Calcolato dai valori TRC.

3.2.3.5. Proposta di periodo di sospensione

Il periodo di sospensione comprende il periodo successivo all'interruzione della somministrazione dell'additivo che è necessario per consentire un abbassamento dei livelli dei residui al di sotto dei LMR.

3.3. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori

L'esposizione dei lavoratori avviene principalmente mediante inalazione o esposizione topica nel corso della produzione, della manipolazione o dell'uso dell'additivo. Ad esempio, gli agricoltori sono potenzialmente soggetti all'esposizione nel corso della manipolazione o miscelazione dell'additivo. Occorre quindi fornire ulteriori informazioni sulle modalità di manipolazione delle sostanze.

▼B

Una valutazione del rischio per i lavoratori deve essere allegata alla documentazione. Eventualmente un'importante fonte di informazioni per la valutazione dei rischi per i lavoratori derivanti dall'esposizione all'additivo per inalazione o per via topica è costituita dalla conoscenza dell'impianto di produzione. Particolare preoccupazione destano gli additivi/gli alimenti trattati con additivi e/o escreti animali che sono costituiti da polveri secche o che possono dar origine a polveri secche e gli additivi dei mangimi che possono presentare rischi allergenici.

3.3.1. *Valutazione del rischio tossicologico per la sicurezza degli utenti/dei lavoratori*

I rischi per i lavoratori sono valutati in una serie di studi utilizzando l'additivo nella forma oggetto della domanda. Vanno eseguiti studi di tossicità acuta per inalazione, ad eccezione dei casi in cui sia improbabile che il prodotto dia origine ad una polvere o ad un vapore inalabile. Devono essere condotti studi sul potere di irritazione cutanea e nel caso in cui risultino negativi, occorre valutare il potere di irritazione delle membrane mucose (ad esempio occhi). Va inoltre valutato il rischio allergenico e di sensibilizzazione della cute. I dati di tossicità prodotti per soddisfare i criteri di sicurezza dei consumatori (cfr. 3.2.2) vanno utilizzati per valutare la potenziale tossicità sistemica dell'additivo. Tutti questi elementi vanno valutati, se del caso, mediante misurazione diretta e studi specifici.

3.3.1.1. Effetti sul sistema respiratorio

Vanno forniti elementi a riprova del fatto che le polveri in sospensione o i vapori dell'additivo non rappresenteranno un pericolo per la salute degli utenti/dei lavoratori. Tali prove includono, se del caso:

- test di inalazione negli animali da laboratorio,
- dati epidemiologici pubblicati e/o i dati propri dei richiedenti riguardanti gli impianti e/o il potere di irritazione, e
- test di sensibilizzazione del sistema respiratorio.

Vanno eseguiti studi di tossicità acuta per inalazione se particelle o gocce con un diametro inferiore a 50 µm costituiscono oltre l'1 % del prodotto.

I protocolli per lo studio di tossicità acuta per inalazione devono essere conformi alla linea guida OCSE 403. Se sono considerati necessari studi di tossicità subcronica, essi devono essere conformi alla linea guida OCSE 412 (tossicità per inalazione a dosi ripetute: studio di 28 o 14 giorni) o 413 (tossicità subcronica per inalazione: studio di 90 giorni).

3.3.1.2. Effetti sugli occhi e sulla cute

Se disponibili, vanno fornite prove dirette, relative a situazioni note in cui sia coinvolto l'uomo, dell'assenza di potere di irritazione e/o di sensibilizzazione. Queste prove devono essere integrate con risultati di prove convalidate su animali concernenti l'irritazione cutanea ed oculare ed il rischio di sensibilizzazione associati all'utilizzo dell'additivo in questione. Occorre inoltre valutare il rischio allergenico e di sensibilizzazione della cute. I protocolli per questi studi devono essere conformi alle linee guida OCSE 404 (irritazione/corrosione cutanea), 405 (irritazione/corrosione oculare), 406 (sensibilizzazione cutanea) e 429 (sensibilizzazione cutanea — test sui linfonodi locali).

▼B

Se da dati pubblicati o provenienti da test specifici *in vitro* sono note proprietà corrosive, non vanno eseguiti ulteriori prove *in vivo*.

Va presa in considerazione la tossicità per via cutanea se l'additivo è tossico per inalazione. I protocolli devono essere conformi alla linea guida OCSE 402 (tossicità acuta per via cutanea).

3.3.1.3. Tossicità sistemica

I dati sulla tossicità elaborati per soddisfare i requisiti di sicurezza per il consumatore e altre prescrizioni (comprese le prove di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità, cancerogenicità, riproduzione e destino metabolico) devono essere utilizzati per valutare la tossicità sistemica.

3.3.1.4. Valutazione dell'esposizione

Vanno fornite informazioni su tutte le possibili modalità di esposizione all'additivo: per inalazione, per via cutanea o per ingestione. Tali informazioni devono comprendere, se disponibile, una valutazione quantitativa riguardante ad esempio la tipica concentrazione atmosferica, la contaminazione cutanea o l'ingestione. Qualora non siano disponibili dati quantitativi, devono essere fornite informazioni sufficienti per consentire una valutazione adeguata dell'esposizione.

3.3.2. Misure per controllare l'esposizione

In base alle informazioni della valutazione tossicologica e dell'esposizione va dedotta una conclusione sui rischi per la salute degli utenti/lavoratori (inalazione, irritazione, sensibilizzazione e tossicità sistemica). Si possono proporre misure precauzionali per ridurre o eliminare l'esposizione. Tuttavia una volta attuate le misure di controllo, l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale va considerato come l'ultima alternativa di protezione da eventuali rischi da residui. È preferibile, ad esempio, prendere in considerazione la riformulazione del prodotto.

3.4. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente

La considerazione dell'impatto ambientale degli additivi è importante, poiché la somministrazione di additivi avviene tipicamente per lunghi periodi, riguarda spesso grandi gruppi di animali e l'escrezione dei principi attivi può avvenire in larga misura sotto forma del composto progenitore o dei suoi metaboliti.

Per determinare l'impatto ambientale degli additivi va seguito un approccio graduale. Tutti gli additivi devono essere valutati mediante la fase I per individuare quelli che non necessitano di ulteriori test. Per gli altri additivi occorre una seconda fase di valutazione (fase II) in modo da ottenere informazioni che possono indicare la necessità di ulteriori studi. Eventuali studi devono essere condotti a norma della direttiva 67/548/CEE.

3.4.1. Valutazione — Fase I

La finalità della fase I della valutazione è quella di determinare la probabilità di un effetto significativo dell'additivo o dei suoi metaboliti sull'ambiente e la necessità di un'eventuale valutazione di fase II (cfr. schema di decisione).

▼ B

Una dispensa dall'obbligo della fase II della valutazione può essere accordata sulla base di uno dei due criteri seguenti, a condizione che non vi siano elementi di preoccupazione basati su prove scientifiche:

a) la natura chimica e l'effetto biologico dell'additivo e le sue condizioni d'impiego indicano che l'impatto è trascurabile, vale a dire l'additivo è:

— una sostanza fisiologica o naturale che non risulta in un aumento sostanziale della concentrazione nell'ambiente, oppure

— è applicato ad animali non destinati alla produzione di alimenti;

b) la concentrazione ambientale prevista (PEC) nel peggiore dei casi è troppo modesta per destare preoccupazione. La PEC è valutata per ogni compartimento di rischio (cfr. sotto), ipotizzando che il 100 % della dose ingerita sia eliminata come il composto progenitore.

Se il richiedente non può dimostrare che l'additivo soddisfa uno dei criteri di esenzione, occorre effettuare una valutazione di fase II.

3.4.1.1. Additivi per animali terrestri

Se gli escrementi degli animali da allevamento sono applicati sul terreno, l'impiego di additivi per mangimi può comportare la contaminazione del suolo, delle falde acquifere e delle acque di superficie (mediante drenaggio e deflusso).

È probabile che nel peggiore dei casi la PEC nel suolo (PEC_{soil}) sia conseguente allo spandimento sul terreno di tutti i composti escreti. Se la PEC_{soil} (per difetto: profondità di 5 cm) è inferiore a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, non occorrono ulteriori valutazioni.

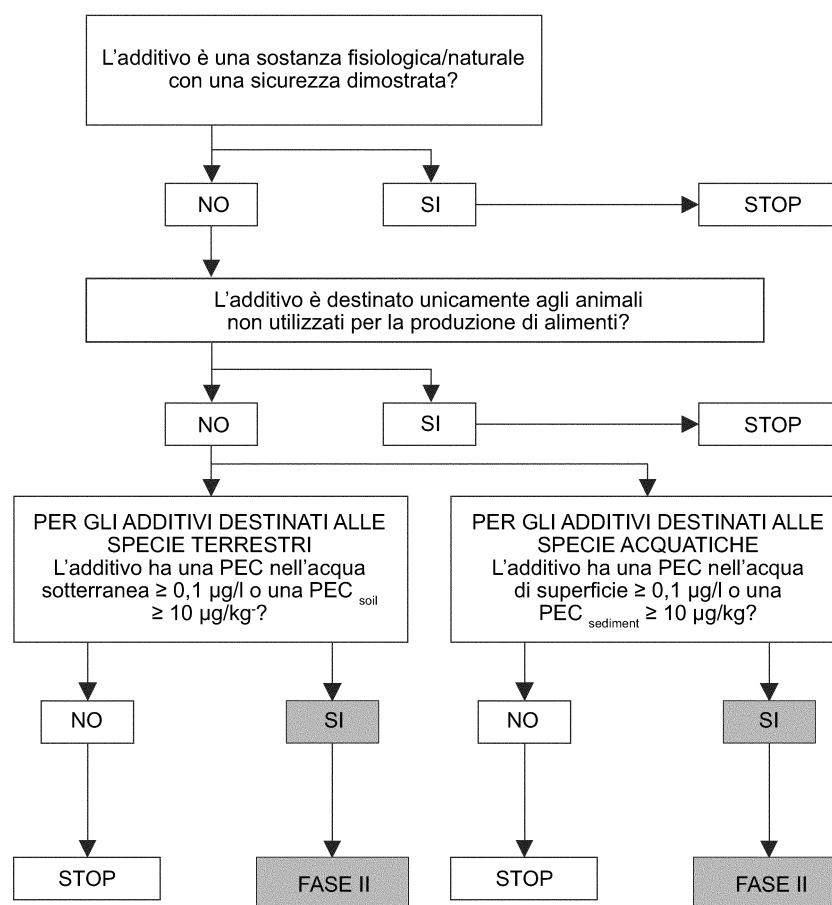
Se la PEC relativa alla contaminazione delle falde acquifere (PEC_{gw}) è inferiore a 0,1 $\mu\text{g}/\text{l}$, non occorre alcuna valutazione di fase II dell'impatto ambientale dell'additivo sulle falde acquifere.

3.4.1.2. Additivi per animali acquatici

Gli additivi per i mangimi utilizzati nell'acquacoltura possono comportare la contaminazione dei sedimenti e dell'acqua. Si ipotizza che l'elemento preoccupante nell'ambito della valutazione del rischio ambientale per l'itticoltura in gabbie sia il sedimento. Per l'itticoltura con sistemi basati su terra gli effluenti verso le acque superficiali sono considerati il rischio ambientale principale.

È probabile che nel peggiore dei casi la PEC per il sedimento ($PEC_{sediment}$) sia conseguente al deposito nei sedimenti di tutti i composti eliminati. Se la $PEC_{sediment}$ (per difetto: profondità di 20 cm) è inferiore a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di peso umido, non occorrono ulteriori valutazioni.

Se la PEC nell'acqua di superficie (PEC_{sw}) è inferiore a 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, non occorrono ulteriori valutazioni.

▼ B*Fase I — Schema decisionale*3.4.2. *Fase II della valutazione*

L'obiettivo della fase II è quello di valutare il potenziale degli additivi di avere un effetto su specie non bersaglio nell'ambiente, incluse le specie acquatiche e terrestri, o di infiltrare le acque sotterranee a livelli non accettabili. Vista l'impraticabilità di valutare gli effetti degli additivi su ogni specie nell'ambiente potenzialmente esposta ad un additivo in seguito alla sua somministrazione alla specie bersaglio, i livelli tassonomici testati devono servire da surrogati o indicatori per le varie specie presenti nell'ambiente.

La valutazione della fase II è basata su un approccio del quoziente di rischio, in cui vengono confrontati per ogni comparto i valori calcolati per la PEC e la concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC). La PNEC è determinata da punti finali stabiliti mediante sperimentazione, divisi da un fattore di valutazione idoneo. Il valore PNEC è calcolato per ogni comparto.

La valutazione della fase II inizia con un'elaborazione ulteriore della PEC, se possibile, e utilizza un approccio a due livelli per la valutazione del rischio ambientale.

Il primo livello, la fase II A, usa un numero limitato di studi di destino ed effetto per produrre una valutazione conservativa del rischio basato sull'esposizione e sugli effetti nel comparto ambientale in questione. Se il rapporto tra PEC e PNEC è inferiore ad uno (1), non occorrono ulteriori valutazioni a condizione che non siano previste bioaccumulazioni.

▼B

Se il rapporto PEC/PNEC prevede un rischio inaccettabile (rapporto > 1), il richiedente deve passare alla fase II B per raffinare la valutazione del rischio ambientale.

3.4.2.1. Fase II A

Oltre ai comparti considerati nella fase I, la PEC per le acque di superficie va calcolata tenendo conto di deflusso e drenaggio.

In base ai dati non considerati nella fase I, una PEC più raffinata può essere calcolata per ogni comparto ambientale potenzialmente a rischio. Per la determinazione della PEC raffinata, si deve tenere conto di:

- a) la concentrazione del principio attivo/dei metaboliti potenzialmente rischiosi nel letame/escrementi dei pesci in seguito alla somministrazione dell'additivo agli animali al dosaggio proposto. In tale calcolo devono essere presi in considerazione il volume degli escreti ed i tassi di dosaggio;
- b) il potenziale degrado degli escreti di principi attivi/metaboliti potenzialmente pericolosi a causa delle normali pratiche di trasformazione e conservazione del letame prima del suo spandimento sul terreno;
- c) l'assorbimento/desorbimento dei principi attivi/metaboliti nel suolo o nei sedimenti per l'acquacoltura, determinato preferibilmente da studi del suolo/sedimento (OCSE);
- d) il degrado nel suolo e nei sistemi acqua/sedimenti (rispettivamente OCSE 307 e 308); e
- e) gli altri fattori quali l'idrolisi, la fotolisi, l'evaporazione e la diluizione con la lavorazione del terreno.

Ai fini della valutazione del rischio di livello II A, si utilizza il valore più alto della PEC ottenuto per ciascun comparto ambientale interessato mediante questi calcoli.

Se è prevista un elevato livello di persistenza nel suolo/nei sedimenti (tempo di degrado del 90 % della concentrazione del composto: $DT_{90} > 1$ anno), va preso in considerazione il potenziale di accumulo.

Devono essere determinate le concentrazioni degli additivi (o metaboliti) responsabili di gravi effetti indesiderati in relazione ai vari livelli trofici dei comparti ambientali interessati. Tali prove riguardano generalmente la tossicità acuta e devono essere condotte secondo le linee guida dell'OCSE oppure secondo analoghe linee guida già consolidate. Gli studi dell'ambiente terrestre includono: tossicità per i lombrichi; tre piante terrestri; e microrganismi del suolo (effetti sulla fissazione dell'azoto). Gli studi dell'ambiente di acqua dolce includono: tossicità per i pesci; *Daphnia magna*; alghe; e un organismo in sedimento. Nel caso delle gabbie di mare vanno studiate tre specie di diversi *taxa* di microrganismi da sedimento.

Il valore della PNEC è calcolato per ciascun comparto interessato. La PNEC è normalmente derivata dal valore di tossicità minimo osservato nei test di cui sopra ed è divisa da un fattore di sicurezza di almeno 100, a seconda del punto finale e del numero di specie da test utilizzato.

▼ B

Il potenziale di bioaccumulazione può essere stimata dal valore del coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua, $\text{Log } K_{ow}$. I valori ≥ 3 indicano che la sostanza può essere oggetto di bioaccumulazione. Per valutare il rischio di avvelenamento secondario, si prenderà in considerazione l'esecuzione di uno studio del fattore di bioconcentrazione (BCF) alla fase II B.

3.4.2.2. Fase II B (studi ecotossicologici maggiormente dettagliati)

Per gli additivi per i quali, in seguito ad una valutazione di fase II A, non può essere escluso un rischio ambientale, sono necessarie ulteriori informazioni riguardanti gli effetti sulle specie biologiche nei comparti ambientali considerati potenzialmente a rischio in base agli studi della fase II A. In questa situazione occorrono ulteriori test per determinare gli effetti cronici e più specifici su specie animali, vegetali e microbiche idonee. Tali informazioni supplementari consentiranno l'applicazione di un fattore di sicurezza più basso.

Numerose pubblicazioni, ad esempio le linee direttrici dell'OCSE, descrivono ulteriori prove di ecotossicità appropriate. Tali prove devono essere attentamente selezionate in modo da garantire che esse siano adatte rispetto alla situazione dell'eventuale rilascio e dispersione dell'additivo e/o dei suoi metaboliti nell'ambiente. Il raffinamento della valutazione dell'effetto per il suolo (PNEC_{soil}) può essere basato su studi degli effetti cronici sui lombrichi, studi supplementari della microflora del terreno e di un numero di specie vegetali rilevanti, studi degli invertebrati presenti nei pascoli, inclusi gli insetti, nonché degli uccelli selvatici.

Per raffinare ulteriormente la valutazione dell'effetto per l'acqua/i sedimenti si può ricorrere a test di tossicità cronica sugli organismi acquatici/bentonici più sensibili individuati nella valutazione della fase II A.

Gli eventuali studi di bioaccumulazione vanno eseguiti conformemente alla linea guida OCSE 305.

4. SEZIONE IV: STUDI DELL'EFFICACIA DELL'ADDITIVO

Gli studi devono dimostrare l'efficacia di ogni impiego proposto e soddisfare almeno una delle caratteristiche di cui all'articolo 5, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 1831/2003 conformemente alle categorie e ai gruppi funzionali degli additivi per mangimi di cui all'articolo 6 e all'allegato I di detto regolamento. Gli studi devono consentire inoltre la valutazione dell'efficacia dell'additivo in rapporto alle comuni pratiche di allevamento nell'UE.

La struttura della sperimentazione deve essere giustificata in base all'uso dell'additivo, alla specie e alla categoria animale. Se si usano animali, la sperimentazione deve essere condotta in modo tale che le condizioni di salute e di allevamento degli animali non abbiano effetti negativi sull'interpretazione dei risultati. Per ciascun esperimento devono essere descritti gli effetti positivi e negativi d'ordine sia tecnologico sia biologico. Deve essere dimostrata anche l'assenza di effetti che influenzano negativamente le caratteristiche distintive dei prodotti animali. La sperimentazione, idealmente, deve essere conforme ai criteri stabiliti da un sistema di garanzia della qualità riconosciuto e sottoposto ad audit esterno. In assenza di tale sistema vanno fornite le prove che il lavoro è stato effettuato da personale qualificato, il quale deve rendere conto ad un direttore dello studio ben determinato, utilizzando impianti ed attrezzature appropriate.

▼ B

Il protocollo di prova deve essere attentamente redatto dal direttore dello studio per quanto riguarda i dati descrittivi generali: ad esempio metodi, apparecchiature e materiali utilizzati, dettagli della specie, razza o ceppo degli animali, il loro numero e le condizioni di stabulazione e di alimentazione. Per tutti gli studi che coinvolgono animali, le condizioni sperimentali vanno descritte conformemente al punto 3.1.1.3. I rapporti finali, i dati grezzi, i piani di studio e le sostanze di prova caratterizzate e identificate vanno conservati per riferimento futuro.

Gli studi devono essere strutturati in modo da dimostrare l'efficacia della dose minima consigliata dell'additivo prendendo in considerazione parametri sensibili e procedendo al confronto con un gruppo di controllo negativo oppure positivo. Tali studi devono prendere in considerazione anche la dose massima consigliata, qualora sia proposta. Non è raccomandata una struttura di studio unica; la flessibilità prevista intende consentire la discrezione scientifica nella progettazione e esecuzione degli studi.

Particolare attenzione va prestata anche alle interazioni biologiche o chimiche note o potenziali tra l'additivo, gli altri additivi e/o i medicinali veterinari e/o i componenti della dieta, qualora tali elementi siano rilevanti per l'efficacia dell'additivo in questione (ad esempio compatibilità dell'additivo microbico con i coccidiostatici e gli istomonostatici oppure l'acido organico).

4.1. Studi *in vitro*

Per tutti gli additivi tecnologici ed alcuni additivi organolettici che influenzano le caratteristiche del mangime l'efficacia va dimostrata utilizzando uno studio effettuato in laboratorio. Lo studio deve essere strutturato in modo da coprire una gamma rappresentativa di materiali cui sarà applicato l'additivo. I risultati saranno valutati preferibilmente mediante test privi di parametri e devono dimostrare i cambiamenti previsti con una probabilità di $P \leq 0,05$.

Studi *in vitro*, in particolare quelli che simulano gli aspetti del tratto gastrointestinale, possono essere utilizzati per altri tipi di additivi. Tali studi devono consentire la valutazione statistica.

4.2. Studi di efficacia a breve termine con animali

Gli studi di biodisponibilità possono essere usati per dimostrare in quale misura una forma o fonte nuova di un nutriente o colorante possa sostituirsi ad un additivo equivalente già approvato o stabilito.

Gli studi relativi a digestione/equilibrio possono essere utilizzati a sostegno di studi animali sull'efficienza per fornire le prove sulle modalità d'azione. In alcuni casi, in particolare in relazione ai benefici ambientali, l'efficacia può essere meglio dimostrata da studi di equilibrio, che quindi possono essere utilizzati al posto di studi di efficacia a lungo termine. Tali esperimenti devono utilizzare un numero e una specie/categoria di animali adeguati alle condizioni d'impiego proposte.

Se del caso e a condizione di motivare debitamente la scelta, possono essere proposti altri studi di efficacia a breve termine in modo da sostituire gli studi di efficacia a lungo termine con animali.

▼ B**4.3. Studi di efficacia a lungo termine con animali**

Gli studi vanno condotti perlomeno in due sedi diverse.

La struttura della sperimentazione deve prendere in considerazione la potenza statistica adeguata e i rischi di tipo 1 e 2. Il protocollo di sperimentazione deve essere sufficientemente sensibile per rilevare eventuali effetti dell'additivo alla dose minima consigliata (rischio di tipo 1 α , $P \leq 0,05$ in generale e $P \leq 0,1$ per ruminanti, specie secondarie, animali da compagnia e animali non destinati alla produzione di alimenti) e possedere una sufficiente potenza statistica per garantire la realizzazione dell'obiettivo dello studio. Il rischio di tipo 2 β deve essere inferiore o pari al 20 % in generale e al 25 % per ruminanti, specie secondarie, animali da compagnia e animali non destinati alla produzione di alimenti, quindi di una potenza $(1-\beta)$ superiore o pari all'80 % (75 % per ruminanti, specie secondarie, animali da compagnia e animali non destinati alla produzione di alimenti).

Si riconosce che la natura di alcuni additivi rende difficile definire le condizioni sperimentali che consentono di raggiungere risultati ottimali. Di conseguenza la possibilità di utilizzare la meta-analisi sarà presa in considerazione se il numero di sperimentazioni disponibili è superiore a tre. Per questo motivo vanno utilizzati modelli di protocollo simili per tutte le sperimentazioni in modo che alla fine i dati possano essere controllati per verificarne l'omogeneità e aggregati (qualora tale sia l'indicazione dei test) per la valutazione statistica ad un livello di $P \leq 0,05$.

4.4. Durata degli studi di efficacia a lungo termine con animali bersaglio

Generalmente la durata delle sperimentazioni corrisponde al periodo di somministrazione oggetto della domanda.

La sperimentazione dell'efficacia va eseguita conformemente alle pratiche di allevamento nell'Unione europea e la durata minima deve corrispondere alle disposizioni dell'allegato IV.

Se l'additivo è applicato per un periodo specifico e più breve di quello indicato nella categoria dell'animale, esso va somministrato in base alle condizioni d'impiego proposte. Tuttavia, il periodo di osservazione deve essere di almeno 28 giorni e deve comprendere i punti finali pertinenti (ad esempio per le scrofe da riproduzione il numero di suinetti nati vivi quando si considera il periodo di gestazione, o il numero e il peso dei suinetti svezzati se si considera il periodo di allattamento).

Per le altre specie o categorie di animali per le quali non sia stata stabilita una durata minima di studio nell'allegato IV, va preso in considerazione un periodo di somministrazione in base alle condizioni d'impiego proposte.

4.5. Prescrizioni di efficacia per le categorie e i gruppi funzionali degli additivi

Per tutti gli additivi destinati ad avere un effetto sugli animali sono richiesti studi *in vivo*.

Per le categorie di additivi zootecnici, coccidiostatici e istomonostatici l'efficacia va dimostrata da almeno tre studi di efficacia a lungo termine. Tuttavia, per alcuni additivi zootecnici e altre categorie di additivo che hanno un effetto sugli animali possono essere accettati studi di efficacia a breve termine a condizione che l'efficacia possa essere inequivocabilmente dimostrata.

Per le categorie di additivi senza un effetto diretto sugli animali va fornito almeno uno studio di efficacia *in vitro*.

▼B**4.6. Studi sulla qualità dei prodotti di origine animale nei casi in cui tale effetto non sia oggetto della domanda**

Per dimostrare che l'additivo non ha un effetto negativo o altri effetti non richiesti sulle caratteristiche organolettiche e nutrizionali (se del caso, igieniche e tecnologiche) degli alimenti derivanti da animali alimentati con l'additivo (qualora ciò non sia l'effetto intenzionale), campioni idonei vanno prelevati nel corso di una delle sperimentazioni dell'efficacia. Due gruppi saranno osservati: un gruppo senza supplementi; e un gruppo con il massimo dosaggio proposto per l'additivo. I dati devono consentire una valutazione statistica. L'omissione di tali studi deve essere debitamente motivata.

5. SEZIONE IV: PIANO DI MONITORAGGIO POST-COMMERCIALIZZAZIONE

A norma dell'articolo 7, paragrafo 3, lettera g) del regolamento (CE) n. 1831/2003 per alcune categorie di additivi va presentata una proposta di monitoraggio post-commercializzazione, basata sulle caratteristiche dei prodotti interessati, al fine di rintracciare e identificare eventuali effetti diretti o indiretti, immediati, ritardati o imprevisti sulla salute umana o animale o sull'ambiente risultanti dall'impiego dell'additivo.

La struttura del piano di monitoraggio è descritta in dettaglio caso per caso e specifica chi (richiedente, utenti) effettuerà i vari compiti previsti dal piano di monitoraggio, chi è responsabile della messa in opera e della corretta applicazione del piano di monitoraggio, nonché una via di comunicazione per informare le autorità competenti di eventuali informazioni nuove relative alla sicurezza d'impiego dell'additivo. Fatte salve le disposizioni sulla vigilanza di cui all'articolo 12 del regolamento (CE) n. 1831/2003, la Commissione e l'Autorità vanno informate di eventuali effetti avversi osservati.

Nei casi in cui il principio attivo sia anche un antibiotico riconosciuto e sia stato dimostrato che, utilizzato nei mangimi, seleziona ceppi batterici resistenti, nel quadro del monitoraggio post-commercializzazione vanno eseguiti studi sul campo per monitorare la resistenza batterica all'additivo.

Per i coccidiostatici e istomonostatici la sorveglianza sul campo della resistenza di *Eimeria* spp. e *Histomonas meleagridis* va intrapresa, preferibilmente, nella seconda metà del periodo di autorizzazione.

*ALLEGATO III***PRESCRIZIONI SPECIFICHE PER IL FASCICOLO DI CUI ALL'ARTICOLO 3 RIGUARDANTI TALUNE CATEGORIE DI ADDITIVI O SITUAZIONI PARTICOLARI, CONFORMEMENTE ALL'ARTICOLO 7, PARAGRAFO 5 DEL REGOLAMENTO (CE) N. 1831/2003**

Il regolamento (CE) n. 1831/2003 prevede, all'occorrenza, un'assistenza supplementare per la preparazione dei fascicoli, per ogni categoria di additivi o per altri scopi particolari a norma dell'articolo 7, paragrafo 5 di detto regolamento.

Elenco delle prescrizioni specifiche per la preparazione dei fascicoli per:

- 1) additivi tecnologici
- 2) additivi organolettici
- 3) additivi nutrizionali
- 4) additivi zootecnici
- 5) coccidiostatici e istomonostatici
- 6) estrapolazione da specie principale a specie secondaria
- 7) animali da compagnia e altri animali non destinati alla produzione di alimenti
- 8) additivi già autorizzati per l'impiego negli alimenti
- 9) modifica di autorizzazioni
- 10) rinnovo di autorizzazioni
- 11) riesame di taluni additivi già autorizzati a norma della direttiva 70/524/CEE.

Le domande possono essere presentate seguendo una o più delle prescrizioni specifiche elencate sopra.

Condizioni generali

L'omissione dal fascicolo di qualsiasi dato prescritto in queste sezioni deve essere motivata.

1. ADDITIVI TECNOLOGICI**1.1. Sezione I: sintesi del fascicolo**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

1.2. Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi

La sezione II dell'allegato si applica nel modo seguente:

— per gli additivi non legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione sono applicabili i punti: 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,

— per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile integralmente la sezione II.

▼B**1.3. Sezione III: studi relativi alla sicurezza dell'additivo**

Le sottosezioni 3.1, 3.2 e 3.4 dell'allegato II non sono applicabili agli additivi per il silaggio a condizione che sia dimostrato che:

- non sopravvivono nel mangime finale quantità rilevabili del principio attivo, dei suoi metaboliti o dell'agente attivo, oppure
- i principi attivi e gli agenti sono presenti come elementi normali del silaggio e l'impiego dell'additivo non aumenta sostanzialmente la loro concentrazione rispetto al silaggio preparato senza l'uso dell'additivo (nei casi in cui non vi sia un cambiamento significativo dell'esposizione).

Negli altri casi la sezione 3 dell'allegato II è applicabile integralmente.

1.3.1. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio

Per le sostanze xenobiotiche ⁽¹⁾: è applicabile integralmente la sottosezione 3.1 dell'allegato II.

1.3.1.1. Studi di tolleranza nelle specie bersaglio

Per gli additivi di silaggio:

- il prodotto è aggiunto ad una dieta basale e i risultati vanno confrontati con un controllo negativo con la stessa dieta. La dieta basale può contenere un'unica fonte di silaggio preparato senza l'uso di un additivo,
- la dose selezionata per gli studi di tolleranza deve essere un multiplo della concentrazione presente nel materiale insilato al momento dell'uso normale, a condizione che sia possibile stabilirla con certezza. Una particolare considerazione va data al prodotto contenente microrganismi vitali e la loro capacità di sopravvivenza e moltiplicazione durante l'insilamento.

Di solito gli studi di tolleranza possono essere limitati ai ruminanti, in genere le vacche da latte. Gli studi con altre specie sono necessari solo se la natura del materiale insilato lo rende più idoneo per l'uso con non ruminanti.

Altre sostanze:

per le altre sostanze oggetto di una domanda di autorizzazione come additivo tecnologico non ancora autorizzato per i mangimi deve essere dimostrato l'assenza di effetti negativi sugli animali quando viene impiegato al dosaggio massimo proposto. Tale dimostrazione può essere limitata ad un solo esperimento in una delle specie bersaglio più sensibili o in una specie di animale da laboratorio.

1.3.1.2. Studi microbici

È applicabile integralmente la sottosezione 3.1.2 dell'allegato II.

1.3.2. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori**1.3.2.1. Studi del metabolismo e dei residui**

Gli studi del metabolismo e dei residui non sono richiesti se:

- 1) la sostanza i suoi metaboliti non sono presenti nel mangime al momento dell'alimentazione; oppure

⁽¹⁾ Uno xenobiotico è una sostanza chimica che non è un componente naturale dell'organismo ad esso esposto. Esso può comprendere anche sostanze che sono presenti in concentrazioni molto superiori al livello abituale.

▼B

- 2) la sostanza viene eliminata immutata o si può dimostrare che i suoi metaboliti non sono assorbiti; oppure
- 3) la sostanza è assorbita sotto forma di composti fisiologici; oppure
- 4) il principio attivo dell'additivo consiste solo di microrganismi o enzimi.

Gli studi metabolici non sono richiesti se la sostanza è naturalmente presente in quantità significativa negli alimenti o nei mangimi oppure se la sostanza è un componente normale dei fluidi o dei tessuti corporei. Tuttavia, in questi casi è prescritta l'esecuzione di studi dei residui che possono essere limitati al confronto tra i livelli nei prodotti/tessuti di un gruppo non trattato e quelli in un gruppo trattato con la massima dose consigliata.

1.3.2.2. Studi tossicologici

Gli studi tossicologici non sono richiesti se:

- 1) la sostanza i suoi metaboliti non sono presenti nel mangime al momento dell'alimentazione; oppure
- 2) la sostanza è assorbita sotto forma di composti fisiologici; oppure
- 3) il prodotto consiste di microrganismi comunemente incontrati in materiali insilati o quelli già utilizzati negli alimenti; oppure
- 4) il prodotto consiste di enzimi con un elevato livello di purezza derivanti da microrganismi d'impiego sicuro documentato.

Per i microrganismi e gli enzimi non esclusi sopra, sono necessari studi di genotossicità (inclusa la mutagenicità) e uno studio di tossicità sub-cronica per via orale. Gli studi di genotossicità non vanno effettuati in presenza di cellule viventi.

Per le sostanze xenobiotiche non esentate sopra è applicabile integralmente la sottosezione 3.2.2 dell'allegato II.

Per le altre sostanze è necessario un approccio caso per caso che tenga conto del livello e delle modalità di esposizione.

1.3.2.3. Valutazione della sicurezza per il consumatore

È applicabili integralmente la sottosezione 3.2.2 di cui all'allegato II per gli additivi oggetto di domanda per l'uso negli animali destinati alla produzione di alimenti.

1.3.3. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 di cui all'allegato II. Si presume che gli additivi contenenti enzimi e microrganismi siano sensibilizzanti respiratori, a meno che non siano prodotte prove convincenti del contrario.

1.3.4. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.4 di cui all'allegato II. Per gli additivi di silaggio vanno presi in considerazione gli effetti dell'additivo sulla produzione di effluenti dal silo durante l'insilamento.

▼B

1.4. Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo

Gli additivi tecnologici sono volti a migliorare o stabilizzare le caratteristiche del mangime, ma generalmente non hanno effetti biologici diretti sulla produzione animale. Occorre dimostrare l'efficacia dell'additivo avvalendosi di criteri opportuni rappresentati da metodi accettabili riconosciuti nelle condizioni d'impiego previste e mediante il confronto con opportuni mangimi di riferimento.

L'efficacia è valutata con studi *in vitro*, ad eccezione delle sostanze per il controllo della contaminazione da radionuclidi. I punti finali appropriati sono indicati nella seguente tabella per i vari gruppi funzionali.

Punti finali per diversi additivi tecnologici

Gruppo funzionale	Punti finali per la dimostrazione dell'efficacia
(a) Conservanti	Inibizione della crescita microbica, in particolare degli organismi biotici e di degradazione. Occorre presentare le prove riguardanti il periodo di conservazione oggetto della domanda.
(b) Antiossidanti	Protezione contro i danni da ossidazione dei principali nutrienti/componenti durante la trasformazione e/o lo stoccaggio dei mangimi. Occorre presentare le prove riguardanti il periodo di protezione oggetto della domanda.
(c) Emulsionanti	Formazione/mantenimento di emulsioni stabili di ingredienti per mangimi immiscibili o difficilmente miscibili nei mangimi.
(d) Stabilizzanti	Mantenimento dello stato fisico-chimico dei mangimi.
(e) Addensanti	Viscosità delle materie prime per mangimi o dei mangimi.
(f) Agenti gelificanti	Formazione di un gel che comporta un cambiamento della consistenza del mangime.
(g) Leganti	Durevolezza dei pellet o efficacia della pellettazione.
(h) Sostanze per il controllo dei radionuclidi	Prova di contaminazione ridotta degli alimenti di origine animale.
(i) Antiagglomeranti	Fluidità. Occorre presentare le prove riguardanti il periodo dell'effetto antiagglomerazione oggetto della domanda.
(j) Regolatori dell'acidità	Capacità pH e/o tampone nei mangimi.
(k) Additivi per l'insilaggio	— Migliore produzione dell'insilato — Inibizione di microrganismi indesiderabili — Riduzione degli effluenti — Migliore stabilità aerobica
(l) Denaturanti	Identificazione indelebile delle materie prime per mangimi.

Additivi per l'insilaggio

Vanno effettuati test separati per dimostrare l'effetto sul processo di insilaggio oggetto della domanda ⁽²⁾. I test vanno eseguiti con un esempio da ciascuna delle categorie seguenti (in cui sono inclusi tutti i foraggi o foraggi non specificati):

⁽²⁾ Ai fini del presente regolamento con «processo di insilaggio» s'intende il processo mediante il quale viene controllato il deterioramento naturale dei materiali mediante l'acidificazione in condizioni anaerobiche risultanti dalla fermentazione naturale e/o l'aggiunta di additivi per l'insilaggio.

▼ B

- foraggio facile da insilare: > 3 % di carboidrati solubili nel materiale fresco (ad esempio piante intere di mais, loglio, forasacco o polpa di barbabietola),
- foraggio moderatamente difficile da insilare: 1,5-3,0 % di carboidrati solubili nel materiale fresco (ad esempio fienarola, festuca o alfalfa appassita),
- foraggio difficile da insilare: < 1,5 % di carboidrati solubili nel materiale fresco (ad esempio erba di frutteto o piante leguminose).

Se le domande sono limitate alle sottocategorie di foraggio descritte in termini di sostanza secca, deve essere esplicitamente dichiarata la gamma di sostanza secca. Vanno effettuati tre test con il materiale rappresentativo della gamma, se possibile utilizzando esempi di diversa origine botanica.

Sono richiesti test specifici per i mangimi particolari.

La durata dello studio è generalmente di almeno 90 giorni ad una temperatura costante (temperatura consigliata 15-25 °C). Una durata più breve deve essere motivata.

In genere la misurazione dei seguenti parametri va fornita come confronto con il controllo negativo:

- sostanza secca e perdite calcolate di sostanza secca (corretta per i materiali volatili),
- riduzione del pH,
- concentrazione di acidi grassi volatili (ad esempio acido acetico, butirrico e propionico) e acido lattico,
- concentrazione d'alcool (etanolo),
- concentrazione d'ammoniaca (g/kg di azoto totale), e
- contenuto di carboidrati idrosolubili.

Se del caso, vanno inclusi altri parametri microbiologici e chimici a sostegno dalla domanda specifica (ad esempio numero di lieviti che assimilano il lattato, numero di Clostridia, numero di Listeria e ammine biogeniche).

L'effetto di riduzione degli effluenti è valutato in base al volume totale di effluente prodotto in tutto il periodo sperimentale, tenendo conto del probabile effetto sull'ambiente (ad esempio ecotossicità dell'effluente o fabbisogno biochimico di ossigeno). La riduzione della produzione di effluente va dimostrata in modo diretto. La capacità del silo deve essere sufficiente da consentire il rilascio dell'effluente applicando una pressione. Generalmente lo studio ha una durata di 50 giorni. Occorre giustificare l'eventuale uso di periodi diversi.

Una migliore stabilità aerobica va dimostrata mediante il confronto con un controllo negativo. Gli studi di stabilità devono avere una durata di almeno sette giorni dopo l'esposizione all'aria e l'additivo deve dimostrare di essere stabile per almeno due giorni in più rispetto al controllo non trattato. Si consiglia di effettuare l'esperimento ad una temperatura ambiente di 20 °C e di considerare come indicatore di instabilità un aumento di temperatura di 3 °C o più. Le misurazioni della temperatura possono essere sostituite da misurazioni della produzione di CO₂.

1.5. Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione

Questa sezione è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003. Vale a dire, un piano di monitoraggio post-commercializzazione è necessario solo per gli additivi che sono OGM o prodotti a base di OGM.

▼ B**2. ADDITIVI ORGANOLETTICI****2.1. Coloranti****2.1.1. Sezione I: sintesi del fascicolo**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

2.1.2. Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi

La sezione II dell'allegato si applica nel modo seguente:

— per gli additivi non legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione sono applicabili i punti: 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,

— per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile la sezione II nella sua integralità.

2.1.3. Sezione III: studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo

Ad ogni additivo è applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

1) Per le sostanze che, se somministrate agli animali, conferiscono colore agli alimenti di origine animale sono applicabili integralmente le sottosezioni 3.1, 3.2 e 3.4 dell'allegato II.

2) Per le sostanze che conferiscono o restituiscono colore ai mangimi, gli studi di cui alla sezione III, sottosezione 3.1 vanno eseguiti su animali che ricevono l'additivo alla dose consigliata. Le prove possono essere fornite anche mediante riferimento alla letteratura scientifica. Si applica la sezione III, sottosezioni 3.2 e 3.4, dell'allegato II.

3) Per le sostanze che influiscono positivamente sul colore di pesci o uccelli ornamentali sono richiesti gli studi di cui alla sezione III, sottosezione 3.1 con animali cui viene somministrato l'additivo alla dose consigliata. Le prove possono essere fornite anche mediante riferimento alla letteratura scientifica. Tuttavia, le sottosezioni 3.2 e 3.4 non sono richieste.

2.1.4. Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione IV dell'allegato II.

a) Per le sostanze che, se somministrate agli animali, conferiscono colore agli alimenti di origine animale:

le modifiche del colore dei prodotti derivanti da animali cui è somministrato l'additivo alle condizioni consigliate d'impiego sono misurate utilizzando la metodologia appropriata. Va dimostrato che l'uso dell'additivo non ha un effetto avverso sulla stabilità del prodotto o le qualità organolettiche e nutritive dell'alimento. In genere, se gli effetti di una sostanza particolare sulla composizione/sulle caratteristiche degli alimenti di origine animale sono ben documentati, altri studi (ad esempio gli studi di biodisponibilità) possono fornire prove sufficienti dell'efficacia.

b) Per le sostanze che conferiscono o restituiscono colore ai mangimi:

le prove di efficacia vanno fornite mediante appropriati studi di laboratorio che riflettono le condizioni previste d'impiego ed un confronto con mangimi di controllo.

▼B

- c) Per le sostanze che influiscono favorevolmente sul colore di pesci o uccelli ornamentali:

studi che dimostrano gli effetti vanno eseguiti su animali cui è somministrato l'additivo ai livelli consigliati d'impiego. Le modifiche di colore vanno misurate utilizzando la tecnologia appropriata. Le prove d'efficacia possono essere fornite anche da altri studi sperimentali (ad esempio biodisponibilità) o mediante riferimento alla letteratura scientifica.

2.1.5. *Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione*

Questa sezione è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g) del regolamento (CE) n. 1831/2003. Vale a dire, un piano di monitoraggio post-commercializzazione è necessario solo per gli additivi che sono OGM o prodotti a base di OGM.

2.2. **Composti aromatizzanti**

2.2.1. *Sezione I: Sintesi del fascicolo*

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

2.2.2. *Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi*

In genere, per quanto riguarda il gruppo di «prodotti naturali» le piante intere, gli animali, gli altri organismi e le loro parti o prodotti che hanno subito una trasformazione minima come frantumazione, macinazione o essiccazione (ad esempio molte erbe e spezie), non sono considerati parte del gruppo funzionale «aromi» della categoria «additivi organolettici».

Ai fini della valutazione delle domande relative a questi prodotti, gli aromi sono classificati nel modo seguente:

1. Prodotti naturali:

1.1. Prodotti naturali — definiti su base botanica.

1.2. Prodotti naturali — di origine non vegetale.

2. Aromi naturali o corrispondenti sintetici a struttura chimica definita

3. Sostanze artificiali.

Va indicato il gruppo a cui appartiene il prodotto oggetto della domanda. Eventualmente, occorre spiegare e motivare perché il prodotto non rientra in uno dei gruppi sopra indicati.

2.2.2.1. Caratterizzazione dei principi attivi/agenti

È applicabile integralmente la sottosezione 2.2 di cui all'allegato II.

Inoltre:

Per tutti i gruppi degli aromi vanno forniti, qualora disponibili, i relativi numeri di identificazione utilizzati specificamente per l'identificazione dei prodotti aromatizzanti negli alimenti e nei mangimi [ad esempio, FLAVIS⁽³⁾, Consiglio d'Europa⁽⁴⁾, JECFA, CAS⁽⁵⁾ o qualsiasi altro sistema di numerazione accettato a livello internazionale].

⁽³⁾ Numero di identificazione per le sostanze aromatizzanti a struttura chimica definita utilizzato in FLAVIS (Flavour Information System), la base dati utilizzata a norma del regolamento (CE) n. 1565/2000 della Commissione (GU L 180 del 19.7.2000, pag. 8) del 18 luglio 2000, che stabilisce le misure necessarie per l'adozione di un programma di valutazione in applicazione del regolamento (CE) n. 2232/96 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 299 del 23.11.1996, pag. 1).

⁽⁴⁾ CoE no.: Numero attribuito dal Consiglio d'Europa alle sostanze aromatizzanti definite su base botanica nella relazione n. 1 del Consiglio d'Europa dal titolo «Natural sources of flavourings», Volume I, Strasburgo, 2000 e volumi successivi.

⁽⁵⁾ Numero CAS (CAS n.) Chemical Abstracts Service Registry Number: numero di identificazione unico per le sostanze chimiche ampiamente utilizzato negli inventari chimici.

▼B

1) Prodotti naturali — definiti su base botanica

La caratterizzazione dei prodotti naturali definiti su base botanica deve includere il nome scientifico della pianta di origine, la sua classificazione botanica (famiglia, genere, specie, se del caso sottospecie e varietà) e i nomi comuni e i sinonimi nel maggior numero possibile di lingue europee o in altre lingue (ad esempio la lingua del luogo di coltivazione o origine), se disponibili. Occorre indicare le parti della pianta utilizzate (foglie, fiori, semi, frutti, tuberi, ecc.) e per le piante meno note il luogo di coltivazione, i criteri di identificazione e altri aspetti pertinenti di queste piante. I principali componenti dell'estratto vanno identificati e quantificati, indicando la gamma o la variabilità. Una particolare attenzione va prestata alle impurità di cui alla sottosezione 2.1.4 dell'allegato II. Vanno indicate le concentrazioni delle sostanze potenzialmente tossiche⁽⁶⁾ per gli esseri umani o per gli animali che possono essere presenti nella pianta da cui è prodotto l'estratto.

Le proprietà farmacologiche o simili della pianta di origine, delle sue parti o dei prodotti derivati devono essere sottoposte ad un'indagine approfondita e dichiarate.

2) Prodotti naturali — di origine non vegetale

Può essere impiegato un approccio equivalente a quello sopra indicato.

3) Aromi naturali o corrispondenti sintetici a struttura chimica definita

Oltre alle prescrizioni generali della sottosezione 2.2.1.1 dell'allegato II, deve essere specificata l'origine dell'aroma.

2.2.2.2. Metodo di produzione e fabbricazione

È applicabile integralmente la sottosezione 2.3 di cui all'allegato II.

Nel caso dei prodotti naturali a struttura chimica non ben definita, generalmente miscele complesse di molti composti ottenuti mediante estrazione, va fornita una descrizione del processo di estrazione. Per descrivere il processo di estrazione si consiglia di utilizzare una terminologia pertinente [olio essenziale, assoluto, tintura, estratto e termini connessi⁽⁷⁾] e diffusa per i prodotti aromatizzanti definiti su base botanica. Vanno specificati i solventi di estrazione utilizzati, le precauzioni prese per evitare residui dei solventi e i livelli di residui qualora siano di rilevanza tossicologica e la loro presenza sia inevitabile. I termini usati per caratterizzare l'estratto possono includere un riferimento al metodo di estrazione.

2.2.2.3. Metodi di analisi

1) Per i prodotti naturali (definiti su base botanica o di origine non vegetale) che non contengono sostanze potenzialmente tossiche per gli esseri umani o gli animali, la prescrizione standard per i metodi di analisi di cui alla sottosezione 2.6 dell'allegato II può essere sostituita da un metodo di analisi qualitativa più semplice adatto alle componenti principali o caratteristiche del prodotto.

⁽⁶⁾ Ai fini di questa sezione del presente regolamento con «sostanza potenzialmente tossica» s'intende una sostanza caratterizzata da una dose giornaliera o settimanale ammissibile (TDI o TWI) o da una DGA, una sostanza con una restrizione d'impiego, una sostanza che contiene un principio attivo di cui alla direttiva 88/388/CEE del Consiglio riguardante gli aromi destinati ad essere impiegati nei prodotti alimentari e nei materiali di base per la loro preparazione oppure una sostanza indesiderabile.

⁽⁷⁾ Definiti nell'appendice 4 della relazione n. 1 del Consiglio d'Europa sulle fonti naturali di aromi (Natural sources of flavourings), volume I, Strasburgo, 2000.

▼ B

- 2) Per gli aromi naturali o i corrispondenti aromi sintetici a struttura chimica definita che non contengono sostanze potenzialmente tossiche per gli esseri umani o gli animali, la prescrizione standard per i metodi di analisi di cui alla sottosezione 2.6 dell'allegato II può essere sostituita da un più semplice metodo di analisi qualitativa idoneo.

La sottosezione 2.6 dell'allegato II è applicabile a tutti gli altri aromi, ad esempio gli estratti naturali che contengono sostanze potenzialmente tossiche, gli aromi naturali o i corrispondenti aromi sintetici a struttura chimica definita che sono sostanze potenzialmente tossiche e gli aromi artificiali.

2.2.3. Sezione III: studi relativi alla sicurezza dell'additivo

Per tutti gli aromi vanno indicati i valori dell'esposizione e dell'assunzione dell'additivo da parte degli animali, tenendo conto sia dell'esposizione naturale che dell'esposizione dovuta all'aggiunta dell'aroma ai mangimi.

Agli aromi appartenenti al gruppo delle sostanze artificiali è applicabile integralmente la sezione III dell'allegato II.

2.2.3.1. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio

- 1) Prodotti naturali — (definiti su base botanica o di origine non vegetale)

La sicurezza di questi prodotti può essere valutata in base ai suoi componenti principali e caratteristici, tenendo conto delle sostanze note per il potenziale rischio tossicologico. Se i componenti principali o caratteristici non sono già autorizzati come aromi a struttura chimica definita o come additivi per mangimi, deve essere verificato se siano sostanze potenzialmente tossiche per gli esseri umani o gli animali; le relative proprietà tossicologiche vanno dichiarate conformemente alla sottosezione 3.1 dell'allegato II.

- 2) Aromi naturali o corrispondenti aromi sintetici a struttura chimica definita

Se tali sostanze sono aromi autorizzati per gli esseri umani, la sicurezza per la specie bersaglio può essere esaminata tenendo conto del confronto tra il livello di apporto alla specie bersaglio mediante il mangime proposto dal richiedente e il livello di apporto agli esseri umani mediante l'alimentazione. Vanno presentati i dati metabolici e tossicologici utilizzati per la valutazione per l'uso umano.

In tutti gli altri casi diversi dal caso in cui entrambi i livelli di apporto sono simili, ad esempio quando il livello di apporto all'animale bersaglio proposto dal richiedente è sostanzialmente più elevato di quello per gli esseri umani mediante l'alimentazione o dove la sostanza non sia autorizzata per gli alimenti, la sicurezza per gli animali bersaglio può essere valutata tenendo conto dei seguenti dati: il principio di soglia di tossicità⁽⁸⁾, i dati tossicologici e metabolici disponibili per i composti connessi e la considerazione dell'allarme relativo alla struttura chimica [per analogia al regolamento (CE) n. 1565/2000 della Commissione, del 18 luglio 2000, che stabilisce le misure necessarie per l'adozione di un programma di valutazione in applicazione del regolamento (CE) n. 2232/96 del Parlamento europeo e del Consiglio⁽⁹⁾].

⁽⁸⁾ La soglia JECFA corrispondente (FAO/OMS, 1996, serie relativa agli additivi alimentari n. 35, IPCS, WHO Ginevra) per l'animale bersaglio deve essere adeguata per tenere conto del peso dell'animale e dell'apporto di mangime.

⁽⁹⁾ GU L 180 del 19.7.2000, pag. 8.

▼B

Studi di tolleranza sono necessari solo se i valori soglia sono superati o non possono essere determinati.

2.2.3.2. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori

Deve essere dimostrato che i metaboliti dell'aroma non risultano in un accumulo nell'animale di prodotti potenzialmente tossici per gli esseri umani. Qualora l'aggiunta dell'aroma ai mangimi comporti residui negli alimenti di origine animale, vanno forniti calcoli dettagliati riguardanti l'esposizione del consumatore.

a) Studi del metabolismo e dei residui

1) Prodotti naturali — (definiti su base botanica o di origine non vegetale).

La sicurezza a livello metabolico di questi prodotti per gli esseri umani quando sono utilizzati come aromi nei mangimi può essere basata su studi del metabolismo (nell'animale bersaglio) e dei residui dei loro componenti principali e caratteristiche e sull'assenza di sostanze potenzialmente tossiche nell'estratto.

Per i componenti principali o caratteristici non ancora autorizzati come aromi a struttura chimica definita o nel caso in cui il livello di apporto agli animali bersaglio dal mangime sia sostanzialmente più elevato dell'apporto agli esseri umani mediante l'alimentazione, è applicabile integralmente la sottosezione 3.2.1 dell'allegato II.

2) Aromi naturali o i corrispondenti aromi sintetici a struttura chimica definita

Se tali prodotti non sono autorizzati come aromi per gli esseri umani o se il livello di apporto all'animale bersaglio mediante il mangime proposto dal richiedente è sostanzialmente più elevato dell'apporto agli esseri umani mediante l'alimentazione, si devono fornire i dati disponibili sul destino metabolico, che vanno utilizzati per valutare il potenziale accumulo nei tessuti e nei prodotti commestibili conformemente alla sottosezione 3.2.1 dell'allegato II.

b) Studi tossicologici

1) Prodotti naturali — (definiti su base botanica o di origine non vegetale)

La sicurezza di questi prodotti per gli esseri umani quando sono utilizzati come aromi nei mangimi può essere basata sui dati tossicologici dei loro componenti principali o caratteristiche e sull'assenza di sostanze potenzialmente tossiche nell'estratto.

Un pacchetto tossicologico è richiesto se gli studi metabolici dei composti principali o caratteristici indicano che si verifica un accumulo nei tessuti o prodotti di origine animale e viene superata la soglia di tossicità per l'animale bersaglio. Questo pacchetto tossicologico comprende studi di genotossicità, inclusa la mutagenicità e uno studio della tossicità subcronica per via orale, conformemente alla sottosezione 3.2.2 dell'allegato II.

▼ B

- 2) Aromi naturali o i corrispondenti aromi sintetici a struttura chimica definita

Un pacchetto tossicologico comprendente studi di genotossicità conformemente alla sottosezione 3.2.2 dell'allegato II, inclusa la mutagenicità e uno studio della tossicità subcronica per via orale, è richiesto se gli studi metabolici dimostrano che si verifica un accumulo nei tessuti o prodotti di origine animale e viene superata la soglia di tossicità per l'animale bersaglio.

- 2.2.3.3. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

- 2.2.3.4. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente

È applicabile integralmente la sottosezione 3.4 dell'allegato II.

- 2.2.4. *Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo*

Vanno dimostrate le proprietà aromatizzanti, generalmente utilizzando la letteratura pubblicata. La dimostrazione può avvenire anche mediante l'esperienza nell'impiego pratico, se disponibile; in caso contrario potrebbero essere richiesti studi su animali.

Deve essere studiato a fondo e dichiarato se il prodotto oggetto della domanda esercita altre funzioni nel mangime, nell'animale o negli alimenti di origine animale oltre a quella compresa nella definizione delle sostanze aromatizzanti di cui all'allegato I del regolamento (CE) n. 1831/2003.

- 2.2.5. *Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione*

Questa sezione è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g) del regolamento (CE) n. 1831/2003. Vale a dire, un piano di monitoraggio post-commercializzazione è necessario solo per gli additivi che sono OGM o prodotti a base di OGM.

3. **ADDITIVI NUTRIZIONALI**

3.1. **Sezione I: sintesi del fascicolo**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

3.2. **Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi**

La sezione II dell'allegato si applica nel modo seguente:

— per gli additivi non legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione sono applicabili i punti: 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,

— per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile la sezione II nella sua integralità.

3.3. **Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi**

- 3.3.1. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio*

- 3.3.1.1. Tolleranza nelle specie bersaglio

1. Non sono richiesti studi per l'urea, gli aminoacidi, i loro sali o le sostanze analoghe attualmente autorizzate ai sensi della direttiva 82/471/CEE e i composti di oligoelementi, vitamine, pro-vitamine e sostanze ad effetto analogo chimicamente ben definite prive di potenziale di accumulo già autorizzati come additivi per mangimi dalla direttiva 70/524/CEE.

▼B

2. Per gli additivi che rientrano nel gruppo funzionale vitamine, pro-vitamine e sostanze ad effetto analogo chimicamente ben definite e hanno un potenziale di accumulo deve essere dimostrata la tolleranza solo dei composti con una potenza prevista diversa o che è stata dimostrata diversa da quella delle vitamine invalse. In alcuni casi gli elementi del test di tolleranza (struttura o criteri) devono essere combinati con una delle sperimentazioni dell'efficacia.
3. La tolleranza deve essere dimostrata per i derivati dell'urea, le sostanze analoghe agli amminoacidi e i composti di oligoelementi non ancora autorizzati. Se il principio attivo non è separato dal prodotto di fermentazione greggio e altamente purificato o l'organismo di produzione non ha una storia di uso sicuro apparente e non sono disponibili conoscenze sufficienti della sua biologia per escludere il potenziale di produzione di metaboliti tossici, i prodotti di fermentazione saranno richiesti con la dimostrazione di tolleranza.
4. Se la domanda riguarda tutte le specie/categorie di animali, è sufficiente uno studio di tolleranza nella specie più sensibile in base alle conoscenze più recenti (oppure un animale da laboratorio idoneo).

3.3.1.2. Studi microbici

È applicabile integralmente la sottosezione 3.1.2 dell'allegato II.

3.3.2. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori*

3.3.2.1. Studi del metabolismo e dei residui

Normalmente non sono richiesti gli studi metabolici. Per i derivati dell'urea il metabolismo dei ruminanti è studiato nelle sperimentazioni dell'efficacia.

Studi dei residui o dei depositi sono necessari per gli additivi che rientrano nel gruppo funzionale vitamine, pro-vitamine e sostanze ad effetto analogo chimicamente ben definite e hanno un potenziale di accumulo nel corpo e per il gruppo funzionale dei composti di oligoelementi se la biodisponibilità è stata aumentata. In tal caso non è applicabile la procedura di cui alla sottosezione 3.2.1 dell'allegato II. Il requisito è limitato al confronto dei livelli nei tessuti o nei prodotti tra il gruppo cui è stata somministrata la massima dose della sostanza oggetto della domanda e un controllo positivo (composto di riferimento).

3.3.2.2. Studi tossicologici

Tali studi sono prescritti per i prodotti di fermentazione e gli additivi non ancora autorizzati. Per i prodotti di fermentazione devono essere forniti studi di genotossicità e tossicità subcronica se:

- 1) il principio attivo non è separato dal prodotto di fermentazione greggio ed è altamente purificato; oppure
- 2) l'organismo di produzione non ha una storia d'impiego sicuro apparente e non sono disponibili conoscenze sufficienti della sua biologia per escludere il potenziale di produzione di metaboliti tossici.

Se l'organismo di produzione appartiene ad un gruppo in cui alcuni ceppi sono noti per la loro produzione di tossine, la loro presenza va specificamente esclusa.

3.3.2.3. Valutazione della sicurezza per il consumatore

È applicabile integralmente la sottosezione 3.2.3 dell'allegato II.

▼ B3.3.3. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

3.3.4. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.4 dell'allegato II per i nuovi principi attivi appartenenti al composto di oligoelementi.

3.4. **Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo**

Non sono richiesti studi dell'efficacia per l'urea, gli aminoacidi, i loro sali o le sostanze analoghe già autorizzate come additivi per mangimi, i composti di oligoelementi già autorizzati come additivi per mangimi e le vitamine, le pro-vitamine e le sostanze ad effetto analogo chimicamente ben definite già autorizzate come additivi per mangimi.

Occorre presentare uno studio a breve termine per sostenere l'efficacia dei derivati di urea, dei sali di aminoacidi e delle sostanze analoghe non ancora autorizzate come additivi per mangimi, dei composti di oligoelementi non ancora autorizzati come additivi per mangimi e delle vitamine, pro-vitamine e sostanze ad effetto analogo chimicamente ben definite non ancora autorizzate come additivi per mangimi.

Per le altre sostanze per le quali si chiede un effetto nutrizionale, è necessario almeno uno studio di efficacia a lungo termine a norma delle disposizioni della sezione 4 dell'allegato II.

Se del caso, gli studi devono dimostrare che l'additivo può coprire il fabbisogno nutrizionale dell'animale. I test includono un gruppo di prova con una dieta che contiene il nutriente a concentrazioni inferiori al fabbisogno degli animali. Tuttavia, vanno evitate le sperimentazioni con un gruppo di controllo che presenta gravi carenze. Generalmente è sufficiente dimostrare l'efficacia in una singola specie di animale o categoria, inclusi gli animali da laboratorio.

3.5. **Sezione V: Piano di monitoraggio post-commercializzazione**

Questa sezione è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

4. **ADDITIVI ZOOTECCNICI**4.1. **Additivi zootecnici diversi dai microrganismi e dagli enzimi**4.1.1. *Sezione I: Sintesi del fascicolo*

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

4.1.2. *Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi*

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione II dell'allegato II.

4.1.3. *Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi*4.1.3.1. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.1 dell'allegato II.

▼B

4.1.3.2. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori

1) Studi del metabolismo e dei residui

Tali studi non sono richiesti se:

- si può dimostrare che la sostanza o i suoi metaboliti vengono eliminati immutati e quindi non sono assorbiti, oppure
- la sostanza è assorbita sotto forma fisiologica e a livello di composti fisiologici.

Non sono richiesti gli studi metabolici se la sostanza è naturalmente presente in quantità significativa negli alimenti o nei mangimi oppure se la sostanza è un componente normale dei fluidi o dei tessuti corporei. Tuttavia, in questi casi occorrono studi dei residui che possono essere limitati al confronto dei livelli nei prodotti o tessuti tra un gruppo non trattato e un gruppo trattato con la massima dose consigliata.

In tutti gli altri casi la sottosezione 3.2.1 dell'allegato II è applicabile integralmente.

2) Studi tossicologici

Studi tossicologici non sono necessari se la sostanza è assorbita sotto forma di composti fisiologici.

Alle sostanze xenobiotiche è applicabile integralmente la sottosezione 3.2.2 di cui all'allegato II.

Per le altre sostanze è necessario un approccio caso per caso, che tenga conto del livello e delle modalità di esposizione. Eventuali omissioni dei dati prescritti nella presente sezione devono essere debitamente motivate.

3) Valutazione della sicurezza per il consumatore

Agli animali destinati alla produzione di alimenti è applicabile integralmente la sottosezione 3.2.3 dell'allegato II.

4.1.3.3. Studi relativi alla sicurezza dell'additivo per gli utenti/lavoratori

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

4.1.3.4. Studi relativi alla sicurezza dell'additivo per l'ambiente

È applicabile integralmente la sottosezione 3.4 dell'allegato II.

4.1.4. *Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo*

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione IV dell'allegato II.

1) Additivi che influenzano positivamente la produzione, le prestazioni o il benessere degli animali e per il gruppo funzionale «altri additivi zootecnici».

Gli effetti possono essere dimostrati solo in relazione ad ogni specie o categoria animale bersaglio. A seconda delle proprietà dell'additivo, le misurazioni dei risultati possono essere basate sulle caratteristiche delle prestazioni (ad esempio efficienza del mangime, aumento giornaliero medio, aumento dei prodotti animali), sulla composizione della carcassa, sulle prestazioni del branco, sui parametri di riproduzione o sul benessere animale. Le prove delle modalità d'azione possono essere fornite da studi d'efficacia a breve termine o da studi di laboratorio che misurano il punto finale pertinente.

▼ B

- 2) Additivi che hanno un effetto positivo sulle conseguenze ambientali della produzione animale

Per questi additivi che influenzano positivamente l'ambiente (ad esempio escrezione ridotta di azoto o fosforo o ridotta produzione di metano, aromi indesiderabili) le prove d'efficacia per la specie bersaglio possono essere fornite mediante tre studi d'efficacia a breve termine con animali che dimostrano effetti benefici significativi. Gli studi devono prendere in considerazione la possibilità di una risposta di adattamento all'additivo.

4.1.5. *Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione*

Questa sezione è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

4.2. **Additivi zootecnici: enzimi e microrganismi**

4.2.1. *Sezione I: sintesi del fascicolo*

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

4.2.2. *Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi*

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione II dell'allegato II.

4.2.3. *Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi*

4.2.3.1. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio

È applicabile integralmente la sottosezione 3.1.1 dell'allegato II.

I richiedenti sono incoraggiati ad utilizzare, laddove possibile, un sovradosaggio di almeno 100 volte nel gruppo sperimentale, riducendo di conseguenza il numero di punti finali necessari. Una forma concentrata dell'additivo può essere usata a questo fine. La concentrazione deve essere adattata riducendo la quantità di eccipiente, ma il rapporto di principi attivi/sostanze attive rispetto agli altri prodotti di fermentazione deve rimanere uguale a quello del prodotto finale. Per gli enzimi la dieta deve fornire i substrati appropriati.

La sottosezione 3.1.2 dell'allegato II si applica integralmente a tutti i microrganismi e agli enzimi con un effetto catalitico diretto su elementi del microbiota o che influenzano altrimenti il microbiota intestinale.

Nei casi in cui vi è una nuova esposizione o un aumento sostanziale dell'esposizione a microrganismi, ulteriori studi potrebbero essere necessari per dimostrare l'assenza di effetti avversi sul microbiota commensale del tratto digestivo. Per i ruminanti i conteggi diretti del microbiota sono necessari solo se vi sono prove di una mutazione avversa della funzione ruminale (misurata in vitro come cambiamento nelle concentrazioni di acidi grassi volatili, riduzione della concentrazione di propionati o della cellulolisi).

4.2.3.2. Studi relativi alla sicurezza dell'additivo per i consumatori

1. Non sono richiesti studi sul metabolismo e sui residui.
2. Studi tossicologici, conformemente alla sottosezione 3.2.2 dell'allegato II

▼ B

Gli enzimi e i microrganismi costituiscono solo una parte dell'additivo, che nella maggioranza dei casi può includere altri componenti che traggono origine dal processo di fermentazione. Di conseguenza è necessario testare l'additivo per garantire che non contenga materiali mutageni o di altro tipo che possono essere pericolosi per gli esseri umani che consumano alimenti derivati da animali cui siano stati somministrati mangimi o acqua trattati con tali additivi.

Tuttavia, la gran parte dei batteri viventi destinati all'ingestione diretta o indiretta da parte dei mammiferi (inclusi gli esseri umani) è selezionata da gruppi di organismi con una storia d'impiego sicuro apparente o da gruppi in cui i rischi tossici sono ben definiti. Analogamente, i rischi associati con i microrganismi attualmente utilizzati per la produzione di enzimi sono generalmente ben riconosciuti e sostanzialmente ridotti dai moderni metodi di produzione. Quindi per gli enzimi da fonti microbiche e per i microrganismi con una storia d'impiego sicuro apparente e per i quali i componenti del processo di fermentazione sono ben definiti e noti, i test di tossicità (ad esempio prove della tossicità per via orale o della genotossicità) non sono considerati necessari. Per quanto riguarda invece gli organismi vivi e quelli utilizzati per la produzione di enzimi vanno sempre presi in considerazione i punti critici di cui al punto 2.2.2.2 dell'allegato II.

Se l'organismo o la sua applicazione sono nuovi e la biologia dell'organismo (di produzione) non è sufficientemente conosciuta per escludere una potenziale produzione di metaboliti tossici, vanno introdotti studi di genotossicità e di tossicità per via orale con gli additivi contenenti microrganismi viventi o enzimi. In tal caso gli studi vengono effettuati sotto forma di studi di genotossicità, incluso lo studio della mutagenicità e della tossicità subcronica per via orale. È consigliato eseguire tali studi con il brodo di fermentazione privo di cellule o, nel caso della fermentazione di un solido, un estratto idoneo.

4.2.3.3. Studi relativi alla sicurezza dell'additivo per gli utenti/lavoratori

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 di cui all'allegato II, fatta eccezione per:

- enzimi e microrganismi, che in qualità di sostanze proteiche si presume siano sensibilizzanti respiratori, a meno che non siano prodotte prove convincenti del contrario. Quindi non sono necessari test diretti,
- la formulazione del prodotto (ad esempio microincapsulazione) che può rendere non necessari alcuni o tutti i test. Tale opzione deve essere debitamente motivata.

4.2.3.4. Studi relativi alla sicurezza dell'additivo per l'ambiente

La sottosezione 3.4 dell'allegato II è integralmente applicabile ai microrganismi che non sono di origine intestinale o che non sono onnipresenti nell'ambiente.

4.2.4. Sezione IV: studi relativi all'efficacia degli additivi

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione IV dell'allegato II.

- 1) Additivi che influenzano positivamente la produzione, le prestazioni o il benessere degli animali e per il gruppo funzionale «altri additivi zootecnici».

▼B

Gli effetti possono essere dimostrati solo in relazione ad ogni specie o categoria animale bersaglio. A seconda delle proprietà dell'additivo, le misurazioni dei risultati possono essere basate sulle caratteristiche delle prestazioni (ad esempio efficienza del mangime, aumento giornaliero medio, aumento dei prodotti animali), sulla composizione della carcassa, sulle prestazioni della mandria, sui parametri di riproduzione o sul benessere animale. Le prove delle modalità d'azione possono essere fornite da studi d'efficacia a breve termine o da studi di laboratorio che misurano i punti finali pertinenti.

- 2) Additivi che hanno un effetto positivo sulle conseguenze ambientali della produzione animale.

Per questi additivi che influenzano positivamente l'ambiente (ad esempio escrezione ridotta di azoto o fosforo o ridotta produzione di metano, di aromi indesiderabili) le prove d'efficacia per la specie bersaglio possono essere fornite mediante tre studi d'efficacia a breve termine con animali che dimostrano effetti benefici significativi. Gli studi devono prendere in considerazione la possibilità di una risposta di adattamento all'additivo.

4.2.5. *Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione*

Questa sezione è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

5. **COCCIDIOSTATICI E ISTOMONOSTATICI**

5.1. **Sezione I: sintesi del fascicolo**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

5.2. **Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione II dell'allegato II.

5.3. **Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi**

5.3.1. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.1 dell'allegato II.

5.3.2. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.2 dell'allegato II.

5.3.3. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

5.3.4. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.4 dell'allegato II.

5.4. **Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo**

Tali additivi proteggono gli animali dai risultati di un'invasione di *Eimeria* spp. o *Histomonas meleagridis*. Sono particolarmente importanti le prove degli effetti specifici dell'additivo (ad esempio specie controllate) e delle sue proprietà profilattiche (ad esempio riduzione di morbidità, mortalità, conteggio delle oocisti e quadro delle lesioni). Se del caso, vanno fornite informazioni riguardanti gli effetti sulla crescita e il tasso di conversione del mangime (volatili da ingrasso, pollastre da rimonta e conigli), gli effetti sulla schiusa delle uova (uccelli nidificanti).

▼B

I dati richiesti sull'efficacia provengono da tre tipi di sperimentazione sugli animali bersaglio:

- infezioni artificiali singole e miste,
- infezione naturale/artificiale per simulare le condizioni d'impiego,
- condizioni reali d'impiego in sperimentazioni sul campo.

Gli esperimenti con infezioni singole e miste artificiali (ad esempio batterie per pollame) sono volti a dimostrare l'efficacia relativa contro i parassiti e non devono essere ripetuti. Tre risultati significativi sono necessari per gli studi che simulano le condizioni d'impiego (ad esempio studi all'interno di un box con pollame, studi all'interno di batterie per conigli). Sono necessari inoltre tre studi sul campo con la presenza di un'infezione naturale.

5.5. **Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione**

Questa sezione dell'allegato II è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

6. **ESTRAPOLAZIONE DA SPECIE PRINCIPALE A SPECIE SECONDARIA**

Le specie secondarie sono definite all'articolo 1, paragrafo 2 del presente regolamento.

Qualora si presenti una domanda di estensione di un impiego già autorizzato per una specie ad un'altra specie che è fisiologicamente comparabile, di norma sarà possibile presentare un fascicolo meno esteso.

Le seguenti prescrizioni si applicano solo alle autorizzazioni richieste per l'impiego in specie secondarie di additivi già autorizzati per le specie principali. Per le autorizzazioni di nuovi additivi alimentari richieste solo per specie secondarie, sono applicabili integralmente tutte le sezioni, a seconda della categoria o del gruppo funzionale dell'additivo (cfr. prescrizioni specifiche corrispondenti nell'allegato III).

6.1. **Sezione I: sintesi del fascicolo**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

6.2. **Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi**

La sezione II dell'allegato si applica nel modo seguente:

- per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile la sezione II nella sua integralità,
- per gli altri additivi sono applicabili i punti: 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. **Sezione III: studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo**

6.3.1. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio*

6.3.1.1. Tolleranza nelle specie bersaglio

Sono applicabili le prescrizioni per i diversi gruppi funzionali/categorie di additivi.

In genere, per le specie secondarie non sono richiesti studi di tolleranza se l'additivo ha dimostrato un ampio margine di sicurezza (un fattore di almeno dieci) nelle specie principali fisiologicamente simili.

▼B

Se tre specie bersaglio principali (inclusi i mammiferi monogastrici, i ruminanti e il pollame) dimostrano un ampio margine di sicurezza simile, non sono necessari ulteriori studi di tolleranza per le specie secondarie non fisiologicamente simili (ad esempio cavalli o conigli). Se invece i test di tolleranza sono richiesti, la durata degli studi per le specie secondarie (ad eccezione dei conigli) è di almeno 28 giorni per gli animali in crescita e di 42 giorni per gli animali adulti. Per i conigli sono applicabili i seguenti periodi: conigli da ingrasso: 28 giorni; coniglie da riproduzione: un ciclo (dall'inseminazione alla fine del periodo di svezzamento). Se sono inclusi nella domanda conigli lattanti e svezzati, è considerato sufficiente un periodo di 49 giorni (con inizio una settimana dopo la nascita); inoltre lo studio deve includere le coniglie fino allo svezzamento. Per i pesci (diversi dai salmonidi) è prescritto un periodo di 90 giorni.

6.3.2. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori umani*

6.3.2.1. Studi metabolici

Sono applicabili le prescrizioni per i diversi gruppi funzionali/categorie di additivi.

Inoltre, se l'additivo è già autorizzato per l'impiego in una specie fisiologicamente comparabile alla specie secondaria oggetto della domanda di autorizzazione, non sono richiesti studi metabolici. Se la fisiologia delle specie non è comparabile, un confronto del profilo metabolico basato su studi *in vitro* (ad esempio eseguiti in epatociti utilizzando composti etichettati) è considerato sufficiente per valutare la similitudine metabolica.

Se la specie secondaria non è fisiologicamente simile ad una specie principale, allora la farmacocinetica dell'additivo deve essere determinata nella specie secondaria.

6.3.2.2. Studi dei residui

Se la comparabilità metabolica è data o dimostrata, occorre solo quantificare il residuo marcatore nei prodotti e tessuti commestibili. In tutti gli altri casi la sottosezione 3.2.1.2 dell'allegato II è applicabile integralmente.

6.3.2.3. Valutazione della sicurezza per il consumatore

Proposta di Limiti massimi di residui (LMR)

I LMR possono essere fissati ipotizzando che non vi siano differenze significative del contenuto di residui nei tessuti commestibili tra la specie secondaria e la specie principale simile.

All'interno delle classi di animali i limiti massimi di residui possono essere estrapolati come segue:

- dai principali ruminanti in crescita a tutti i ruminanti in crescita,
- dal latte delle vacche da latte al latte di altri ruminanti da latte,
- dai suini a tutti i mammiferi monogastrici, esclusi gli equini,
- dai polli o dai tacchini ad altri volatili da cortile,
- dalle galline ovaiole ad altri volatili ovaiole, e
- dai salmonidi a tutti gli altri pesci a pinne.

▼ B

I LMR per gli equini possono essere estrapolati se esistono i LMR per un ruminante principale e un mammifero monogastrico principale.

Se LMR identici sono stati fissati per bovini (o ovini), suini e pollame, che rappresentano specie principali con una capacità metabolica e una composizione dei tessuti diverse tra di loro, gli stessi LMR possono essere fissati per ovini, equini e conigli, in altre parole un'estrapolazione è considerata possibile per tutti gli animali destinati alla produzione di alimenti, ad eccezione dei pesci. Considerando la linea guida⁽¹⁰⁾ del comitato per i medicinali veterinari sull'istituzione di LMR per i salmonidi e altri pesci a pinne che consente già un'estrapolazione partendo dai LMR nel muscolo di una specie principale ai salmonidi e altri pesci a pinne, a condizione che la sostanza progenitore sia accettabile come residuo marcatore per il LMR nel muscolo e nella pelle, i LMR possono essere estrapolati per tutti gli animali destinati alla produzione di alimenti.

Devono essere messi a disposizione metodi analitici per il monitoraggio dei residui nei tessuti e nei prodotti commestibili di tutti gli animali destinati alla produzione di alimenti.

6.3.3. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

6.3.4. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente*

La valutazione del rischio ambientale può essere estrapolata dalla valutazione eseguita per le specie principali fisiologicamente comparabili. Per gli additivi destinati all'impiego nei conigli si applica integralmente la presente sottosezione tenendo conto delle prescrizioni per ogni categoria/gruppo funzionale di additivi.

6.4. **Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo**

Se l'additivo è già stato approvato per la stessa funzione in una specie principale fisiologicamente comparabile e se le modalità d'azione dell'additivo sono note o dimostrate, le prove della stessa modalità d'azione nella specie secondaria possono essere utilizzate come dimostrazione dell'efficacia. Se non è possibile stabilire un tale nesso, l'efficacia deve essere dimostrata seguendo le regole generali di cui alla sezione IV dell'allegato II. In alcuni casi può essere appropriato combinare specie animali nella stessa fase produttiva (ad esempio caprini e ovini utilizzati per la produzione di latte). Il significato deve essere dimostrato in ciascuno studio ($P \leq 0,1$) o se possibile mediante metanalisi ($P \leq 0,05$).

Se è necessario dimostrare l'efficacia, la durata degli studi di efficacia deve corrispondere alle fasi di produzione comparabili della specie principale fisiologicamente comparabile. In altri casi, la durata minima dello studio deve essere conforme alle disposizioni pertinenti di cui alla sottosezione 4.4 dell'allegato II e dell'allegato IV.

6.5. **Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione**

Questa sezione dell'allegato II è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

⁽¹⁰⁾ Nota orientativa per la fissazione di limiti massimi di residui per i salmonidi e altri pesci a pinne. Agenzia europea dei medicinali. *Unità di valutazione dei medicinali veterinari*. EMEA/CVMP/153b/97-DEF.

▼ B**7. ANIMALI DA COMPAGNIA E ALTRI ANIMALI NON DESTINATI ALLA PRODUZIONE DI ALIMENTI**

Gli animali da compagnia e gli altri animali non destinati alla produzione di alimenti sono definiti all'articolo 1, paragrafo 1 del presente regolamento.

7.1. Sezione I: sintesi del fascicolo

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

7.2. Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi

La sezione II dell'allegato II si applica nel modo seguente:

— per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile la sezione II nella sua integralità,

— per gli altri additivi sono applicabili i punti: 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. Sezione III: studi relativi alla sicurezza dell'additivo**7.3.1. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio***

Sono applicabili le prescrizioni per i diversi gruppi funzionali/categorie di additivi. Se è necessario uno studio di tolleranza, la durata deve essere di almeno 28 giorni.

Uno studio di tolleranza non è necessario se l'additivo ha dimostrato un margine di sicurezza ampio e comparabile in tre specie principali (inclusi i mammiferi monogastrici e ruminanti e il pollame).

7.3.2. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori*

Generalmente questa sottosezione non è richiesta. Va presa in considerazione la sicurezza del proprietario.

7.3.3. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

7.3.4. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente*

Non è richiesta la sottosezione 3.4 dell'allegato II.

7.4. Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo

Sono applicabili le prescrizioni per i diversi gruppi funzionali/categorie di additivi.

Se un additivo per il quale sono prescritti studi sugli animali è stato già autorizzato per altre specie fisiologicamente simili, non è necessaria un'ulteriore dimostrazione d'efficacia a condizione che l'effetto richiesto e la modalità d'azione siano identici. Se l'additivo non è già stato autorizzato oppure l'effetto richiesto o la modalità d'azione sono diversi dalla precedente autorizzazione, l'efficacia va dimostrata seguendo le regole generali di cui alla sezione IV dell'allegato II.

La durata dei test d'efficacia a lungo termine deve essere di almeno 28 giorni.

▼B**7.5. Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione**

Questa sezione dell'allegato II è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

8. ADDITIVI GIÀ AUTORIZZATI PER L'IMPIEGO NEGLI ALIMENTI**8.1. Sezione I: sintesi del fascicolo**

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

8.2. Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi

La sezione II dell'allegato II si applica nel modo seguente:

— per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile la sezione II nella sua integralità,

— per gli altri additivi sono applicabili i punti: 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. Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi

Devono essere incluse le più recenti valutazioni formali della sicurezza dell'additivo alimentare; esse vanno completate con eventuali dati aggiornati.

Per gli additivi che sono autorizzati come additivi alimentari o che sono approvati come componenti di alimenti senza restrizioni nell'Unione europea generalmente non occorrono studi sulla sicurezza dei consumatori e dei lavoratori.

Le sottosezioni 3.1, 3.2 e 3.3 dell'allegato II vanno applicate tenendo conto delle conoscenze attuali della sicurezza di tali sostanze per l'impiego negli alimenti. Le sostanze utilizzate anche negli alimenti possono essere quindi classificate nel modo seguente:

— DGA non specificata (senza un'indicazione esplicita dell'apporto massimo, generalmente per sostanze con un esiguo livello di tossicità),

— DGA o UL fissati, oppure

— DGA non fissata (applicabile alle sostanze per le quali le informazioni disponibili non sono sufficienti per stabilirne la sicurezza).

8.3.1. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo negli animali bersaglio

Se il livello d'impiego dell'additivo per mangimi è simile a quello utilizzato per gli alimenti, la sicurezza per la specie bersaglio può essere determinata in base ai dati tossicologici in vivo disponibili, tenendo conto della struttura chimica e della capacità metabolica della specie bersaglio. Se il livello d'impiego nei mangimi è notevolmente più elevato rispetto agli alimenti, a seconda della natura della sostanza, potrebbe essere richiesto uno studio di tolleranza nell'animale bersaglio.

8.3.2. Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per i consumatori

Se l'impiego come additivo per mangimi comporta un'esposizione maggiore del consumatore o un pattern di metaboliti diverso da quello che risulta dall'impiego negli alimenti, occorre presentare ulteriori dati tossicologici e sui residui.

▼B

8.3.2.1. Additivi alimentari per i quali non è fissata la DGA

La valutazione della sicurezza per i consumatori non è richiesta, ad eccezione dei casi in cui l'impiego dell'additivo nei mangimi comporta un pattern diverso di metaboliti rispetto all'impiego negli alimenti.

8.3.2.2. Additivi alimentari per i quali è stato fissato il UL o la DGA

La sicurezza del consumatore va valutata tenendo conto della maggiore esposizione dovuta all'uso degli additivi per mangimi o dell'esposizione specifica ai metaboliti presenti nella specie bersaglio. Ciò può essere effettuato estrapolando i dati sui residui dalla letteratura.

Nei casi in cui siano richiesti studi dei residui, la prescrizione è limitata ad un confronto dei livelli nel tessuto e nei prodotti di un gruppo non trattato e di un gruppo trattato con il dosaggio massimo oggetto della domanda.

8.3.2.3. Additivi alimentari per i quali non è fissa la DGA

Vanno chiaramente illustrati i motivi per cui non è stata fissata la DGA. Se esistono rischi potenziali e l'uso dell'additivo nei mangimi può comportare un aumento significativo dell'esposizione del consumatore, occorre eseguire una valutazione tossicologica completa.

L'esposizione supplementare dovuta all'uso dell'additivo nel mangime può essere estrapolata dai dati riguardanti i residui disponibili nella letteratura.

Se sono necessari studi dei residui, la prescrizione è limitata ad un confronto dei livelli nei tessuti o prodotti tra un gruppo non trattato e il gruppo trattato con il dosaggio massimo oggetto della domanda.

8.3.3. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per gli utenti/lavoratori*

È applicabile integralmente la sottosezione 3.3 dell'allegato II.

Nell'esame della sicurezza dell'additivo per mangimi per gli utenti vanno prese in considerazione le misure cautelari stabilite per la manipolazione degli additivi per gli alimenti.

8.3.4. *Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo per l'ambiente*

È applicata la sottosezione 3.4 dell'allegato II.

8.4. **Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo**

Se la funzione richiesta per i mangimi è uguale a quella utilizzata per gli alimenti, non sono necessarie ulteriori dimostrazioni d'efficacia. In caso contrario le prescrizioni d'efficacia sono quelle indicate alla sezione IV dell'allegato II.

8.5. **Sezione V: Piano di monitoraggio post-commercializzazione**

Questa sezione dell'allegato II è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g), del regolamento (CE) n. 1831/2003.

9. **MODIFICA DELLE AUTORIZZAZIONI**

Visto che è possibile basarsi sulla valutazione dei dati forniti per una prima autorizzazione, un fascicolo predisposto per una richiesta a norma dell'articolo 13, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 1831/2003 deve soddisfare unicamente i requisiti sotto indicati.

▼B

Una domanda di modifica delle condizioni di un'autorizzazione esistente (identificazione, caratterizzazione o condizioni d'impiego dell'additivo) deve dimostrare che la modifica non comporta effetti nocivi per la specie bersaglio, il consumatore, l'utente o l'ambiente. A tal fine un additivo può essere considerato identico se i principi attivi o gli agenti e le condizioni d'impiego sono identici, la purezza è essenzialmente simile e non sono stati introdotti componenti nuovi potenzialmente rischiosi. Di norma, per tali prodotti non è necessario ripetere gli studi per dimostrare la sicurezza per la specie bersaglio, il consumatore e l'ambiente o gli studi d'efficacia; è quindi sufficiente presentare una domanda in forma abbreviata.

La domanda deve soddisfare i requisiti seguenti:

- 1) l'allegato I è applicabile integralmente — ciò include i dettagli della modifica richiesta;
- 2) è applicabile integralmente la sezione II dell'allegato II;
- 3) devono essere forniti dati che dimostrano che le caratteristiche chimiche o biologiche dell'additivo sono essenzialmente simili a quello del prodotto già autorizzato;
- 4) se del caso, vanno fornite prove della bioequivalenza mediante specifiche, oppure letteratura pubblicata o studi specifici. Se la bioequivalenza non è completamente dimostrata, deve essere stabilito che il periodo di sospensione è conforme al LMR;
- 5) vanno presentate le prove che, alla luce delle conoscenze scientifiche attuali, l'additivo rimane sicuro per le specie bersaglio, i consumatori, gli operatori e l'ambiente nelle condizioni approvate;
- 6) deve essere presentata una relazione sui risultati del monitoraggio post-commercializzazione, ove richiesto nell'autorizzazione; e
- 7) i dati specifici a corredo della domanda di modifica devono essere presentati conformemente ai punti pertinenti delle sezioni III, IV e V dell'allegato II.

10. RINNOVO DELLE AUTORIZZAZIONI

Le domande di rinnovo dell'autorizzazione a norma dell'articolo 14 del regolamento (CE) n. 1831/2003 devono essere conformi alle prescrizioni elencate qui di seguito.

10.1. Sezione I: sintesi del fascicolo

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II. Una copia dell'autorizzazione comunitaria originale per l'immissione sul mercato dell'additivo per mangimi oppure dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione deve essere allegata alla domanda. Deve essere preparato un fascicolo aggiornato sulla base delle più recenti prescrizioni e va fornito un elenco di tutte le variazioni intervenute successivamente all'autorizzazione originale oppure al suo ultimo rinnovo. Il richiedente deve fornire una sintesi del fascicolo che descriva la portata della domanda ed eventuali informazioni nuove sull'identificazione e sulla sicurezza, divenute disponibili dopo l'autorizzazione/rinnovo precedente.

10.2. Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi

La sezione II dell'allegato II si applica nel modo seguente:

- per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile integralmente la sezione II,

▼B

- per gli altri additivi sono applicabili i punti: 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.

Vanno fornite prove che la composizione, la purezza o l'attività dell'additivo non siano state significativamente modificate o alterate rispetto a quelle dell'additivo già autorizzato. Devono essere segnalati eventuali cambiamenti del processo di produzione.

10.3. Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi

Dev'essere dimostrato che, alla luce delle conoscenze attuali, l'additivo rimane sicuro per le specie bersaglio, i consumatori, i lavoratori e l'ambiente nelle condizioni approvate. Va fornito un aggiornamento in materia di sicurezza che copra il periodo successivo all'autorizzazione originale o all'ultimo rinnovo della medesima, che includa le informazioni seguenti:

- segnalazioni degli effetti indesiderati compresi incidenti (effetti precedentemente sconosciuti, effetti gravi di qualsivoglia natura, accresciuta incidenza di effetti noti) che abbiano interessato animali bersaglio, consumatori, utenti e l'ambiente. La relazione sull'effetto avverso comprende la natura dell'effetto, il numero dei soggetti/organismi colpiti, l'esito, le condizioni di utilizzo e una valutazione della causalità,
- segnalazioni di interazioni e contaminazioni incrociate precedentemente sconosciute,
- se del caso, dati relativi alla sorveglianza dei residui,
- dati provenienti da studi epidemiologici e/o tossicologici,
- qualsiasi altra informazione relativa alla sicurezza dell'additivo e ai suoi rischi per gli animali, gli esseri umani e l'ambiente.

Se non vengono fornite ulteriori informazioni su uno qualunque di questi elementi, le motivazioni devono essere chiaramente indicate.

Va presentata una relazione sui risultati del monitoraggio post-commercializzazione, ove sia richiesto nell'autorizzazione precedente.

A norma dell'articolo 14, paragrafo 2, lettera d), del regolamento (CE) n. 1831/2003, se la domanda di rinnovo dell'autorizzazione include una proposta di modifica o completamento delle condizioni dell'autorizzazione originale, tra cui le condizioni relative alla futura sorveglianza, i dati specifici a corredo della proposta di modifica devono essere presentati conformemente ai punti pertinenti delle sezioni III, IV e V dell'allegato II.

11. RIESAME DI TALUNI ADDITIVI GIÀ AUTORIZZATI A NORMA DELLA DIRETTIVA 70/524/CEE

Gli additivi oggetto del presente punto 11 sono additivi autorizzati a norma della direttiva 70/524/CEE che devono essere riesaminati conformemente all'articolo 10, paragrafo 2 del regolamento (CE) n. 1831/2003 e che appartengono ai gruppi seguenti:

- sostanze antiossidanti,
- sostanze aromatizzanti e aperitive,
- emulsionanti, stabilizzanti, addensanti e gelificanti,
- coloranti, ivi compresi pigmenti,

▼B

- conservanti,
- vitamine, provitamine e sostanze con effetto analogo chimicamente ben definite,
- oligoelementi,
- agenti leganti, antiagglomeranti e coagulanti,
- regolatori dell'acidità, e
- leganti di radionuclidi.

Il livello e la qualità della valutazione del rischio per questi additivi è simile a quello degli altri additivi. Tuttavia vista la loro lunga storia di uso sicuro, conformemente alle disposizioni del presente regolamento, i dati provenienti dagli studi già pubblicati possono essere utilizzati per dimostrare la continuata sicurezza dell'additivo nelle condizioni approvate per le specie bersaglio, i consumatori, gli utenti e l'ambiente.

11.1. Sezione I: sintesi del fascicolo

Sono applicabili integralmente le disposizioni di cui alla sezione I dell'allegato II.

11.2. Sezione II: identificazione, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di analisi

La sezione II dell'allegato II si applica nel modo seguente:

- per gli additivi non legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione sono applicabili i punti: 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,
- per gli additivi legati ad un titolare specifico dell'autorizzazione è applicabile la sezione II nella sua integralità.

11.3. Sezione III: studi relativi alla sicurezza degli additivi

Se la sicurezza di un additivo è stata valutata per le specie bersaglio, i consumatori, gli utenti/lavoratori e l'ambiente, va fornita una sintesi degli studi di sicurezza presentati per l'autorizzazione precedente, più eventuali nuove informazioni emerse dopo la precedente autorizzazione. Se non è stata effettuata una valutazione formale della sicurezza dell'uso della sostanza come additivo per mangimi, si possono utilizzare studi e dati provenienti dalla letteratura scientifica, a condizione che siano equivalenti a quelli richiesti per una nuova domanda. In caso contrario occorre presentare una serie completa di studi di sicurezza.

11.4. Sezione IV: studi relativi all'efficacia dell'additivo

Se del caso, la conformità alla prescrizione dell'efficacia di cui all'articolo 5, paragrafo 3 del regolamento (CE) n. 1831/2003 può essere dimostrata mediante la presentazione di materiale diverso dagli studi, particolarmente quello attinente alla lunga storia d'impiego.

11.5. Sezione V: piano di monitoraggio post-commercializzazione

Questa sezione dell'allegato II è applicata conformemente all'articolo 7, paragrafo 3, lettera g) del regolamento (CE) n. 1831/2003.

ALLEGATO IV

Categorie e definizioni di animali bersaglio e indicazione della durata minima degli studi di efficacia

1. Tabella. Specie animale: Suini

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo/età	Età	Peso	
Suinetti (lattanti)	Suinetti giovani allattati	Dalla nascita	Fino a 21-42 giorni	Fino a 6-11 kg	14 giorni
Suinetti (svezzati)	Suinetti giovani che hanno completato il periodo di allattamento e vengono allevati per la riproduzione o per la produzione di carne	Da 21 a 42 giorni	Fino a 120 giorni	Fino a 35 kg	42 giorni
Suinetti (lattanti e svezzati)	Giovani suinetti allevati dalla nascita per la riproduzione o la produzione di carne	Dalla nascita	Fino a 120 giorni	Fino a 35 kg	58 giorni
Suini da ingrasso	Suini che hanno completato il periodo di svezzamento e sono destinati alla produzione di carne fino alla data di trasporto al macello	Da 60 a 120 giorni	Fino a 120-150 giorni (o a seconda dell'uso locale)	80-150 kg (o a seconda dell'uso locale)	Fino al peso di macellazione, ma non meno di 70 giorni
Scrofe da riproduzione	Scrofe che sono state inseminate/accoppiate almeno una volta	Dalla prima inseminazione			Dall'inseminazione fino alla fine del periodo di svezzamento (due cicli)
Scrofe, al fine di beneficiare i suinetti	Scrofe che sono state inseminate/accoppiate almeno una volta				Almeno due settimane prima del parto fino alla fine del secondo periodo di svezzamento

▼B

2. Tabella. Specie animale: Pollame

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Polli da ingrasso	Polli da ingrasso	Dalla schiusa	Fino a 35 giorni	Fino a ~1 600 g (fino a 2 kg)	35 giorni
Galline allevate per la deposizione di uova	Galline allevate per la produzione di uova o per la riproduzione	Dalla schiusa	Fino a ~16 settimane (fino a 20 settimane)	—	112 giorni (se i dati d'efficacia non sono disponibili per i polli da ingrasso)
Galline ovaiole	Galline produttive allevate per la produzione di uova	Da 16 a 21 settimane	Fino a ~13 mesi (fino a 18 mesi)	Da 1 200 g (bianco) 1 400 g (marrone)	168 giorni
Tacchini da ingrasso	Tacchini da ingrasso	Dalla schiusa	Fino a ~14 settimane (fino a 20 settimane) Fino a ~16 settimane (fino a 24 settimane)	Femmine: fino a ~7 000 g (fino a 10 000 g) Maschi: fino a ~12 000 g (fino a 20 000 g)	84 giorni
Tacchini da riproduzione	Femmine e maschi allevati per la riproduzione	Sull'insieme del periodo	Da 30 settimane fino a ~ 60 settimane	Femmine: da ~15 000 g Maschi: da ~30 000 g	Minimo di sei mesi
Tacchini allevati per la riproduzione	Femmine e maschi giovani allevati per la riproduzione	Dalla schiusa	Fino a 30 settimane	Femmine: fino a ~15 000 g Maschi: fino a ~30 000 g	Tutto il periodo (se i dati d'efficacia non sono disponibili per i tacchini da ingrasso)

▼B

3. Tabella. Specie animale: Bovini (bovini domestici incluse le specie Bubalus e Bison)

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Vitelli da allevamento	Vitelli allevati per la riproduzione o per la produzione di carne bovina	Dalla nascita	Fino a 4 mesi	Fino a 60-80 kg (fino a 145 kg)	56 giorni
Vitelli da ingrasso	Vitelli per la produzione di carne di vitello	Dalla nascita	Fino a 6 mesi	Fino a 180 kg (fino a 250 kg)	Fino alla macellazione, ma non meno di 84 giorni
Bovini da ingrasso	Bovini che hanno completato il periodo di svezzamento e sono destinati alla produzione di carne fino alla data di trasporto al macello	Dal completo sviluppo della ruminazione	Fino a 10-36 mesi	Fino a 350-700 kg	168 giorni
Vacche da latte per la produzione di latte	Vacche che hanno prodotto almeno un vitello				84 giorni (va dichiarato il periodo totale di lattazione)
Vacche da riproduzione	Vacche che sono state inseminate/accoppiate almeno una volta	Dalla prima inseminazione fino alla fine del secondo periodo di svezzamento			Due cicli (se sono richiesti i parametri di riproduzione)

4. Tabella. Specie animale: Ovini

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Agnelli da allevamento	Agnelli allevati per la futura riproduzione	Dalla nascita	Fino a 3 mesi	15-20 kg	56 giorni

▼B

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Agnelli da ingrasso	Agnelli allevati per la produzione di carne di agnello	Dalla nascita	Fino a 6 mesi (o più vecchi)	fino a 55 kg	Fino al peso di macellazione, ma non meno di 56 giorni
Pecore da latte (per la produzione di latte)	Pecore che hanno prodotto almeno un agnello				84 giorni (va dichiarato il periodo totale di lattazione)
Femmine per la riproduzione	Pecore che sono state inseminate/accoppiate almeno una volta	Dalla prima inseminazione fino alla fine del secondo periodo di svezzamento			Due cicli (se sono richiesti i parametri di riproduzione)

5. Tabella. Specie animale: Caprini

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Capretti da allevamento	Capretti allevati per la futura riproduzione	Dalla nascita	Fino a 3 mesi	15-20 kg	Minimo 56
Capretti da ingrasso	Capretti allevati per la produzione di carne caprina	Dalla nascita	Fino a 6 mesi		Minimo 56 giorni
Capre da latte (per la produzione di latte)	Capre che hanno prodotto almeno un agnello				84 giorni (va dichiarato il periodo totale di lattazione)
Capre da riproduzione	Capre che sono state inseminate/accoppiate almeno una volta	Dalla prima inseminazione fino alla fine del secondo periodo di svezzamento			Due cicli (se sono richiesti i parametri di riproduzione)

▼B

6. Tabella. Specie animale: Pesci

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Salmoni e trote				200-300 g	90 giorni o fino al raddoppio del peso corporeo iniziale
Salmoni e trote	Pesci riproduttori	Il più vicino possibile al periodo di riproduzione			90 giorni

7. Tabella. Specie animale: Conigli

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Conigli (lattanti e svezzati)		Iniziando una settimana dopo la nascita			56 giorni
Conigli da ingrasso	Conigli allevati per la produzione di carne di coniglio	Dopo il periodo di svezzamento	Fino a 8-11 settimane		42 giorni
Coniglie da riproduzione (per la riproduzione)	Coniglie che sono state inseminate/acoppiate almeno una volta	Dall'inseminazione fino alla fine del secondo periodo di svezzamento			Due cicli (se sono richiesti i parametri di riproduzione)
Coniglie da riproduzione (per apportare benefici ai conigli giovani)	Coniglie che sono state inseminate almeno una volta	Dalla prima inseminazione			Almeno due settimane prima del parto fino alla fine del periodo di svezzamento (ad esempio per il prodotto di microrganismi)

▼B

8. Tabella. Specie animale: Equini

Categoria	Definizione della categoria di animale	Periodo di durata approssimativa (peso/età)			Durata minima degli studi di efficacia a lungo termine
		Periodo	Età	Peso	
Equini	Tutte le categorie				56 giorni