

DECRETO 19 luglio 2002

Attuazione della direttiva 2001/79/CE, che modifica la direttiva 87/153/CEE in materia di additivi nell'alimentazione animale, modifica del decreto del Presidente della Repubblica 2 novembre 2001, n. 433. (GU n. 279 del 28-11-2002)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Vista la direttiva 2001/79/CE della Commissione del 17 settembre 2001, recante modifica della direttiva 87/153/CEE del Consiglio che fissa le linee direttrici per la valutazione degli additivi nell'alimentazione animale;

Vista la legge 15 febbraio 1963, n. 281, recante disciplina della preparazione e del commercio dei mangimi;

Visto il decreto legislativo 13 aprile 1999, n. 123, attuazione della direttiva 95/69/CE che fissa le condizioni e le modalita' per il riconoscimento e la registrazione di taluni stabilimenti ed intermediari operanti nel settore dell'alimentazione animale;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 2 novembre 2001, n. 433, regolamento di attuazione delle direttive 96/51/CE, 98/51/CE, e 1999/20/CE in materia di additivi nell'alimentazione animale;

Visto il decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 92, recante attuazione della direttiva 90/220/CEE, concernente l'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati;

Decreta:

Art. 1.

1. L'allegato D) del decreto del Presidente della Repubblica 2 novembre 2001, n. 433, e' sostituito integralmente dall'allegato al presente decreto.

Art. 2.

1. Il decreto, sottoposto alla registrazione della Corte dei conti, entra in vigore il quindicesimo giorno dopo la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica.

Roma, 19 luglio 2002

Il Ministro: Sirchia

Registrato alla Corte dei conti il 15 ottobre 2002

Ufficio di controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 6, foglio n. 229
Allegato

PARTE I

ADDITIVI DIVERSI DAI MICRORGANISMI E DAGLI ENZIMI

Considerazioni generali

Il presente documento e' destinato a costituire una guida per

l'istruzione dei fascicoli relativi alle sostanze ed ai preparati per i quali venga richiesta l'autorizzazione quali additivi negli alimenti per animali oppure per quelli relativi ad un nuovo utilizzo di un additivo autorizzato. In queste linee direttrici, il termine "additivo" si riferisce alle sostanze attive chimicamente specificate o ai preparati contenenti principi attivi nello stato in cui essi saranno incorporati nelle premiscele e negli alimenti per animali. I fascicoli devono consentire una valutazione degli additivi sulla base delle conoscenze attuali e garantire che essi rispettino i principi fondamentali fissati per la loro autorizzazione, che costituiscono l'oggetto delle disposizioni di cui all'art. 3 di questo regolamento. Quando un fascicolo riguarda un additivo costituito da o contenente organismi geneticamente modificati di cui al decreto legislativo 3 marzo 1993 n. 92 e successive modifiche e aggiornamenti deve contenere, oltre alle informazioni previste dalle presenti linee direttrici, le informazioni aggiuntive di cui all'art. 5 del presente decreto (decreto del Presidente della Repubblica n. 433/2001).

I fascicoli devono contenere relazioni dettagliate su tutti gli studi condotti, da presentare nell'ordine e con la numerazione proposti nelle presenti linee direttrici. Essi devono comprendere i riferimenti e le copie di tutti i dati scientifici pubblicati che risultino pertinenti alla valutazione dell'additivo. Deve, preferibilmente, essere fornita anche una versione elettronica del fascicolo.

Gli studi sono destinati a dimostrare la sicurezza dell'utilizzo dell'additivo:

- a) per la specie bersaglio ai livelli ai quali si propone di incorporare l'additivo nell'alimento per animali;
- b) per le persone che potrebbero essere esposte all'additivo per inalazione o altro contatto con mucose, occhi o pelle nel corso della manipolazione dell'additivo in quanto tale o incorporato nelle premiscele o negli alimenti per animali;
- c) per i consumatori che ingeriscono prodotti alimentari ottenuti da animali cui sia stato somministrato l'additivo, che potrebbero contenere residui dell'additivo o suoi metaboliti; cio' sara' garantito dalla fissazione dei limiti massimi di residui (MRL) e dei periodi di sospensione;
- d) per gli animali e gli esseri umani attraverso la selezione e la diffusione di geni di resistenza antimicrobica;
- e) per l'ambiente in relazione all'additivo stesso od ai prodotti da esso derivati direttamente e/o per escrezione da parte degli animali.

In generale devono essere forniti studi per stabilire l'identita', le condizioni di impiego, le proprieta' fisicochimiche, i metodi di determinazione e l'efficacia dell'additivo, come pure il suo destino metabolico, i suoi residui e i residui dei prodotti del suo metabolismo, nonche' gli effetti biologici e tossicologici sulle specie bersaglio. Quando l'additivo e' destinato ad una categoria di animali che appartiene ad una specie determinata, gli studi sull'efficacia e sui residui devono essere condotti su quella categoria bersaglio. Gli studi necessari alla valutazione dei rischi

per la salute umana o per l'ambiente dipenderanno essenzialmente dalla natura dell'additivo e dalle circostanze del suo utilizzo. A questo proposito non e' applicabile alcuna norma rigida. Se necessario verranno richieste informazioni aggiuntive. L'omissione dal fascicolo di qualsiasi dato richiesto in base alle presenti linee direttrici deve essere motivata. In particolare, gli studi di mutagenicita', di cancerogenicita', di tossicita' riproduttiva possono essere evitati solo se la composizione chimica, l'esperienza pratica, le conoscenze scientifiche o altre considerazioni possano far ragionevolmente escludere tali effetti. Gli studi devono essere condotti e le relative relazioni redatte in base ad idonee norme di qualita', ad esempio seguendo le norme di buone prassi di laboratorio (BPL) a norma del decreto ministeriale 26 giugno 1986 e del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120 e successive modifiche in materia di ispezione e verifica delle B.P.L.

Per quanto concerne le relazioni sulla qualita', sull'efficacia e sulla sicurezza devono essere fornite relazioni di esperti, che devono possedere qualifiche pertinenti e documentare una chiara esperienza nel settore specifico. Essi, inoltre non devono aver preso personalmente parte allo svolgimento dei test compresi nel fascicolo. Le relazioni devono contenere una dettagliata valutazione critica della documentazione fornita dal richiedente.

La determinazione delle proprieta' fisicochimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche deve essere effettuata conformemente ai metodi stabiliti dal decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52 e successive modifiche e aggiornamenti, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose oppure con metodi aggiornati riconosciuti da organismi scientifici internazionali. L'utilizzo di metodi diversi deve essere motivato e, di tali metodi, deve essere dimostrata la validita' e la riproducibilita'.

Ciascun fascicolo deve contenere un riepilogo adeguato, una proposta in allegato e puo' contenere una monografia. I fascicoli relativi agli antibiotici, ai coccidiostatici e ad altre sostanze medicamentose, nonche' ai fattori di crescita devono essere accompagnati da una monografia conforme al modello di cui al Capitolo V, che consenta l'identificazione e caratterizzazione dell'additivo a norma degli articoli 3 e 4 del presente regolamento (decreto del Presidente della Repubblica n. 433/2001). Per tutti gli additivi deve essere fornita una scheda segnaletica conforme al modello di cui al Capitolo VI.

Per quanto concerne gli additivi destinati esclusivamente agli alimenti per animali da compagnia puo' non essere sempre necessario sottoporli ad un programma di test sulla tossicita' cronica, sulla mutagenicita', sulla tossicita' riproduttiva completo come quello previsto per gli additivi destinati all'alimentazione di animali da reddito dai quali vengono ottenuti prodotti per il consumo umano. Non sono richiesti studi sui residui negli animali da compagnia.

Per le finalita' di seguito indicate e' richiesto lo studio del metabolismo dell'additivo negli animali bersaglio da cui vengono

ricavate derrate alimentari umane e nelle specie di laboratorio utilizzate per le prove di tossicità:

a) garantire la disponibilità di dati sufficienti sulla tossicità dell'additivo progenitore e degli eventuali metaboliti prodotti nella specie bersaglio cui il consumatore potrebbe essere esposto. A tal fine è importante un confronto tra il destino metabolico dell'additivo nelle specie animali bersaglio e in quelle di laboratorio utilizzate per le prove di tossicità.

b) individuare e quantificare gli opportuni residui marcatori da utilizzare per fissare l'MRL del residuo marcatore ed i periodi di sospensione per il prodotto finale.

Capitolo I: Riepilogo dei dati nel fascicolo.

Il riepilogo deve seguire l'ordine delle linee direttrici e trattare tutte le varie parti con indicazione dei riferimenti alle pagine corrispondenti del fascicolo. Deve, inoltre, contenere una proposta che rispetti tutte le condizioni previste per l'autorizzazione richiesta.

Capitolo II: Identità, caratteristiche e condizioni d'impiego dell'additivo; metodi di controllo.

II.1. Identità dell'additivo.

1.1. Denominazioni commerciali previste per la commercializzazione

1.2. Tipo di additivo in base all'azione principale. Laddove possibile, devono essere allegate prove relative ai suoi meccanismi di azione. Eventuali altri impieghi del principio attivo devono essere precisati.

1.3. Composizione qualitativa e quantitativa (principio attivo, altri componenti, impurità, variazione tra le partite). Se il principio attivo è costituito da una miscela di vari componenti attivi ciascuno dei quali chiaramente definibile, occorre descrivere separatamente i principali componenti e indicare le loro proporzioni nella miscela.

1.4. Stato fisico, distribuzione delle particelle in base alla loro dimensione, forma delle particelle, densità, peso specifico apparente; per i liquidi: viscosità, tensione superficiale.

1.5. Procedimento di fabbricazione, compresi eventuali trattamenti specifici.

II.2. Caratterizzazione delle sostanze attive.

2.1. Denominazione generica, denominazione chimica secondo la nomenclatura UICPA (Unione internazionale di chimica pura e applicata), altre denominazioni generiche internazionali e abbreviazioni. Numero CAS (Chemical Abstracts Service Number).

2.2. Formula di struttura, formula molecolare e peso molecolare.

Se i principi attivi sono prodotti di fermentazione, indicare origine microbica (denominazione e sede della raccolta delle colture riconosciuta quale autorità internazionale di deposito possibilmente nell'Unione europea, presso la quale il ceppo è depositato, numero di deposito del ceppo, nonché tutte le pertinenti caratteristiche

morfologiche, fisiologiche, genetiche e molecolari necessarie alla sua identificazione). Per i ceppi geneticamente modificati devono essere fornite informazioni sulla modificazione genetica.

2.3. Purezza

Identificazione e quantificazione delle eventuali impurità chimiche e microbiche nonché delle sostanze tossiche, conferma dell'assenza di organismi produttori.

2.4. Proprietà pertinenti

Proprietà fisiche delle sostanze chimicamente specificate: costante di dissociazione, pKa, proprietà elettrostatiche, punto di fusione, punto di ebollizione, densità, pressione di vapore, solubilità in acqua e in solventi organici, Kow e Koc, spettri di massa e di assorbimento, dati RMN, possibili isomeri ed ogni altra opportuna proprietà fisica.

2.5. Procedimenti di fabbricazione e purificazione, mezzi utilizzati e, nel caso dei prodotti di fermentazione, variazione tra le partite.

II.3. Caratterizzazione dell'additivo: proprietà fisicochimiche e tecnologiche.

3.1. Stabilità di ciascuna formulazione dell'additivo rispetto alle condizioni ambientali, quali luce, temperatura, pH, umidità, ossigeno e materiale di imballaggio. Durata di conservazione dell'additivo nella forma in cui esso viene commercializzato.

3.2. Stabilità di ciascuna formulazione dell'additivo durante la preparazione e la conservazione delle premiscele e degli alimenti per animali, in particolare stabilità rispetto alle previste condizioni di lavorazione/conservazione (calore, umidità, pressione/sollecitazione di taglio, tempo e materiale d'imballaggio). Possibili prodotti di degradazione o decomposizione. Durata di conservazione prevista dell'additivo.

3.3. Altre proprietà fisicochimiche o tecnologiche idonee ad ottenere e conservare miscele omogenee nelle premiscele e negli alimenti per animali, proprietà antipolvere ed elettrostatiche, possibilità di dispersione nei liquidi.

3.4. Incompatibilità o interazioni prevedibili con gli alimenti per animali, gli eccipienti, altri additivi approvati o con medicinali.

II.4. Condizioni di utilizzo dell'additivo.

4.1. Quando un additivo produce notevoli effetti tecnologici e zootecnici deve soddisfare i requisiti previsti per entrambi gli effetti ad esso attribuiti. Devono essere individuati e motivati gli effetti attribuiti a ciascun additivo.

4.2. Utilizzo tecnologico proposto nella produzione di alimenti per animali o, se del caso, nelle materie prime.

4.3. Modalità di utilizzo proposta nell'alimentazione animale (ad esempio specie o categorie di animali e classe di età/fase di produzione dell'animale, tipo di alimento e controindicazioni).

4.4. Metodo e livello proposti per l'inclusione nelle premiscele e negli alimenti per animali o, se del caso, nelle materie prime, in

percentuale ponderale dell'additivo e delle sostanze chimicamente specificate rispetto alle premiscele, agli alimenti per animali o, se del caso, alle materie prime, con proposta della dose nell'alimento finale per animali, proposta della durata di somministrazione e del periodo di sospensione laddove opportuno.

4.5. Devono essere forniti i dati relativi ad altri usi noti del principio attivo (ad esempio in prodotti alimentari, nella medicina umana o veterinaria, in agricoltura e nell'industria).

4.6. Proposta di una scheda di dati di sicurezza dei materiali, come previsto decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52 e successive modificazioni ed aggiornamenti, che definisce e fissa le modalita' del sistema di informazione specifica concernente i preparati pericolosi ed eventualmente proposta di misure per la prevenzione di rischi professionali e di mezzi di protezione durante la fabbricazione, la manipolazione e lo smaltimento.

II.5. Metodi di controllo.

5.1. Descrizione dei metodi utilizzati per la determinazione dei criteri indicati ai punti 1.3, 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 di questo capitolo.

5.2. Descrizione dei metodi analitici qualitativi e quantitativi per il controllo ordinario del principio attivo nelle premiscele e negli alimenti per animali. Tale metodo deve essere convalidato mediante analisi di confronto (ring test) che coinvolgano almeno quattro laboratori oppure deve essere convalidato internamente sulla base di linee direttrici armonizzate a livello internazionale per la convalida interna dei metodi di analisi in relazione ai seguenti parametri: applicabilita', selettivita', calibrazione, accuratezza, precisione, campo di variazione, limite di rilevazione, limite di quantificazione, sensibilita', robustezza e fattibilita'. Devono essere fornite le prove della valutazione di tali caratteristiche (5.4).

5.3. Descrizione dei metodi analitici qualitativi e quantitativi per la determinazione dei residui marcatori del principio attivo nei tessuti bersaglio e nei prodotti di origine animale.

5.4. I metodi di cui ai punti 5.2 e 5.3 devono essere accompagnati da informazioni concernenti il metodo di campionamento utilizzato, i tassi di recupero, la specificita', l'accuratezza, la precisione, i limiti di rilevazione, i limiti di quantificazione e la procedura di convalida utilizzata. Devono essere forniti i campioni di riferimento del principio attivo e/o dei residui marcatori, nonche' informazioni sulle condizioni di conservazione ottimali per questi campioni di riferimento. Nel mettere a punto i metodi, occorre tener conto del fatto che i relativi limiti di quantificazione devono essere inferiori agli MRL. Deve essere inoltre considerato se essi siano idonei per le analisi ordinarie.

Capitolo III: Studi relativi all'efficacia dell'additivo.

III.1. Studi degli effetti sugli alimenti per animali.

Tali studi riguardano additivi tecnologici, quali antiossidanti,

conservanti, leganti, emulsionanti, stabilizzanti, gelificanti, modificatori del pH, ecc., che sono destinati a migliorare o stabilizzare le caratteristiche delle premiscele e degli alimenti per animali ma non hanno alcun effetto biologico diretto sulla produzione animale. Tutte le attività o gli effetti attribuiti all'additivo devono essere motivati mediante informazioni scientifiche.

Occorre dimostrare l'efficacia dell'additivo nelle condizioni d'impiego previste mediante il confronto con opportuni mangimi di riferimento, avvalendosi di criteri opportuni rappresentati da metodi accettabili riconosciuti. Le ricerche devono essere concepite e realizzate in modo da consentire una valutazione statistica.

Devono essere fornite informazioni complete sui principi attivi, sui preparati, sulle premiscele e sugli alimenti esaminati, sul numero di riferimento dei lotti, sul trattamento dettagliato e sulle condizioni delle prove. Per ciascun esperimento devono essere descritti gli effetti positivi e negativi d'ordine sia tecnologico sia biologico.

III.2. Studi degli effetti sugli animali.

Gli studi sugli additivi zootecnici devono essere eseguiti nelle specie bersaglio/categorie di animali cui è destinato l'additivo facendo una comparazione con gruppi di controllo negativo (cui non siano somministrati antibiotici, fattori della crescita o altre sostanze medicamentose) ed eventualmente con gruppi di animali alimentati con mangimi contenenti additivi approvati nell'UE e di nota efficacia, somministrati nel dosaggio raccomandato (controllo positivo).

Gli animali utilizzati devono essere sani e preferibilmente appartenere ad un gruppo omogeneo. Gli studi devono consentire la valutazione dell'efficacia dell'additivo in rapporto alle pratiche di allevamento dell'UE. Per tutte le sperimentazioni devono, laddove possibile, essere utilizzati modelli di protocollo simili in modo che in ultima analisi i dati possano essere controllati per verificarne l'omogeneità ed aggregati (qualora tale sia l'indicazione dei test) ai fini della valutazione statistica.

Non viene raccomandato un unico modello; è prevista la flessibilità per lasciare spazio alla libertà scientifica nella progettazione ed esecuzione degli studi. Il modello sperimentale utilizzato deve essere motivato sulla base delle caratteristiche adottate per l'utilizzo dell'additivo e comportare un'adeguata potenza statistica.

2.1. Per i coccidiostatici ed altre sostanze medicamentose

L'importanza deve essere attribuita principalmente alle prove degli effetti specifici (ad esempio specie controllate, fasi del ciclo biologico influenzate) ed in particolare alle proprietà profilattiche (ad esempio morbilità, mortalità, conteggio delle oocisti e quadro delle lesioni).

Devono essere fornite informazioni relative all'effetto sull'efficacia alimentare del mangime e sull'aumento di peso vivo.

I dati richiesti sull'efficacia comportano tre fasi di sperimentazione sugli animali bersaglio:

- a) esperimenti controllati in batteria (infezioni singole e miste);
- b) studi controllati all'interno di un box (condizioni simulate di impiego);
- c) sperimentazioni controllate sul campo (condizioni reali di impiego).

Contemporaneamente e laddove cio' sia pertinente devono essere registrati, nell'ambito delle prove di efficacia, ulteriori dati per consentire una valutazione dell'interferenza con la crescita e con il tasso di conversione dei mangimi (volatili da ingrasso, pollastre da rimonta e conigli), degli effetti sulla fertilita' delle uova e sulla loro schiusa (uccelli nidificanti).

2.2. Per altri additivi zootecnici

Devono essere fornite informazioni relative agli effetti sull'assunzione di mangime, sul peso corporeo, sull'assimilazione degli alimenti (preferibilmente riferita alla sostanza secca), sulla qualita' e sulla resa del prodotto, nonche' su qualsiasi altro parametro che abbia un'influenza positiva sull'animale, sull'ambiente, sul produttore o sul consumatore. Gli studi devono comprendere, laddove opportuno, un'indicazione del rapporto dose/risposta.

2.3. Condizioni sperimentali

Le sperimentazioni devono essere condotte perlomeno in due sedi diverse. I dati verranno riportati separatamente, con informazioni dettagliate sui controlli e su ciascun trattamento sperimentale. Per quanto riguarda i dati descrittivi generali, il protocollo della sperimentazione deve essere attentamente preparato nella forma seguente.

2.3.1. Mandria o gregge: 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 e qualita' dell'acqua.

2.3.2. Animali: specie (per specie acquatiche destinate al consumo umano esse vengono identificate utilizzando la denominazione non scientifica seguita tra parentesi dalla denominazione in latino o linneana), razza, eta', sesso, procedura di identificazione, fase fisiologica e salute generale.

2.3.3. Numero dei test e dei gruppi di controllo, numero di animali in ciascun gruppo. Il numero dagli animali coinvolti nelle sperimentazioni deve consentire l'analisi statistica. Devono essere indicati i metodi di valutazione statistica utilizzati. Devono essere fornite almeno tre (3) sperimentazioni confrontabili indipendenti con livello di probabilita' pari a $p \leq 0,05$ per ciascuna categoria di animali interessata per dimostrare l'effetto indicato. Nel caso dei ruminanti potrebbe essere accettato un piu' basso livello di probabilita' pari a $p \leq 0,10$. La relazione deve riguardare tutti gli animali o tutte le unita' sperimentali coinvolti nelle sperimentazioni. Devono essere 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.

2.3.4. Diete: descrizione delle modalita' di fabbricazione e

della composizione quantitativa delle diete indicando gli ingredienti utilizzati ed i relativi principi nutritivi pertinenti (valori analitici) ed energia. Documentazione relativa all'assunzione di mangime.

2.3.5. Deve essere stabilita la concentrazione negli alimenti per animali del principio attivo (e se del caso delle sostanze utilizzate a fini comparativi) mediante un'analisi di controllo, che si avvalga di un appropriato metodo riconosciuto. Indicare i numeri di riferimento dei lotti.

2.3.6. Data e durata esatta delle prove. Data e natura degli esami eseguiti.

2.3.7. Studi di determinazione della dose: lo scopo di questi studi e' spiegare la motivazione della scelta di una dose o di un intervallo di dosaggio dichiarati come pienamente efficaci. La determinazione della dose si basera' su un controllo (senza somministrazione di antibiotici, di fattori della crescita o di altre sostanze medicamentose) e su almeno tre livelli diversi da zero negli animali bersaglio.

2.3.8. Devono essere indicati i tempi e la prevalenza di eventuali conseguenze indesiderabili del trattamento in singoli o gruppi (devono essere fornite informazioni dettagliate del programma di osservazione utilizzato nello studio).

2.3.9. Tutti gli additivi studiati nelle condizioni di allevamento devono offrire valide prove scientifiche di sicurezza per l'utilizzatore, il consumatore, l'animale e l'ambiente. Quando un additivo non soddisfa i requisiti per la sicurezza del consumatore, qualsiasi studio deve essere progettato in modo di impedire l'immissione nella catena alimentare dei prodotti animali ottenuti dagli animali da esperimento.

III.3. Studi della qualita' dei prodotti di origine animale.

I prodotti animali devono essere, a seconda dei casi, esaminati per le loro proprieta' organolettiche, nutrizionali, igieniche e tecnologiche.

III.4. Studi relativi agli effetti sulle caratteristiche delle deiezioni animali.

Se l'additivo e' destinato a modificare alcune caratteristiche delle deiezioni animali (ad esempio azoto, fosforo, odore, volume), sono necessari studi che dimostrino tali proprieta'.

Capitolo IV: Studi relativi alla sicurezza d'impiego dell'additivo

Gli studi delineati in questo Capitolo sono destinati a consentire la valutazione di quanto segue:

- sicurezza dell'impiego dell'additivo nella specie bersaglio;
- qualsiasi rischio collegato alla selezione e/o al trasferimento della resistenza agli antibiotici nonche' qualsiasi rischio di maggiore persistenza e/o riassorbimento degli enteropatogeni;
- i rischi per il consumatore che potrebbero derivare dal consumo di prodotti alimentari contenenti residui dell'additivo o dei suoi metaboliti;
- i rischi da inalazione o da contatto con altre mucose, con

occhi o pelle per le persone che devono manipolare l'additivo in quanto tale o incorporato nelle premiscele o negli alimenti per animali;

i rischi di effetti negativi sull'ambiente dovuti all'additivo stesso od ai prodotti da esso derivati direttamente e/o per escrezione da parte degli animali.

Devono essere prese in considerazione le incompatibilita' e/o le interazioni note tra l'additivo e i medicinali veterinari e/o i principali componenti della dieta, che concernono la specie interessata. Tali studi sono di norma tutti richiesti per ciascun additivo, salvo che non sia prevista una specifica esclusione o modifica dalla normativa vigente.

La presentazione di studi piu' limitati sara' di norma accettata nel caso in cui la proposta riguardi l'estensione dell'autorizzazione all'impiego ad una specie fisiologicamente e metabolicamente vicina ad una specie nella quale l'impiego dell'additivo sia gia' stato autorizzato. Questo ridotto complesso di dati deve dimostrare la sicurezza per la nuova specie e la mancanza di differenze significative per quanto concerne il destino metabolico dell'additivo ed i residui nei tessuti commestibili. L'MRL ed il periodo di sospensione proposti per la specie in questione devono essere motivati.

Per valutare i rischi per il consumatore e di conseguenza ai fini della determinazione degli MRL e del periodo di sospensione devono essere fornite le seguenti informazioni:

- struttura chimica del principio attivo;
- metabolismo nelle specie bersaglio oggetto della proposta;
- natura dei residui in tali specie bersaglio;
- studio della deplezione tissutale dei residui;
- dati relativi agli effetti biologici del principio attivo e dei suoi metaboliti.

Puo' essere utile conoscere anche la biodisponibilita' dei residui (liberi e legati) nel caso in cui vengano cioe' prodotti molti metaboliti e non venga dimostrata la presenza di residui marcatori (cfr. paragrafo IV.1, sub 1.3.3).

Occorre inoltre conoscere la composizione e le proprieta' fisicochimiche e biologiche dei principali escreti provenienti dall'additivo, al fine di definire l'ambito degli studi necessari per la valutazione del rischio di effetti sfavorevoli sull'ambiente o di persistenza nell'ambiente (cfr. paragrafo IV.5)

IV.1. Studi sulle specie bersaglio.

1.1. Test di tolleranza nelle specie/categorie di animali bersaglio

L'obiettivo e' quello di determinare un margine di sicurezza (cioe' un margine tra il dosaggio massimo proposto negli alimenti per animali e il livello minimo associato ad effetti indesiderati).

Un margine di sicurezza con un fattore non inferiore a 10 viene comunque considerato sufficiente ad escludere ulteriori prove. Tale test di tolleranza deve essere condono nelle specie/categorie di animali bersaglio preferibilmente durante tutta la durata del periodo

produttivo anche se di norma sarebbe accettabile un periodo di prova di un mese. Ciò comporta almeno la valutazione dei segni clinici e di altri parametri al fine di valutare gli effetti sulla salute degli animali bersaglio. Deve essere compreso un gruppo di controllo negativo (cui non siano somministrati antibiotici, fattori della crescita o altre sostanze medicamentose). Sulla base del profilo tossicologico possono essere necessari ulteriori parametri. In questo Capitolo devono essere segnalati anche eventuali effetti indesiderati rilevati durante le prove di efficacia.

Qualora il prodotto sia destinato ad essere impiegato in animali utilizzabili a fini riproduttivi, devono essere condotti studi per individuare possibili danni alla funzione riproduttiva generale maschile o femminile oppure gli effetti nocivi sulla prole derivanti dalla somministrazione dell'additivo studiato.

1.2. Sicurezza microbiologica dell'additivo.

1.2.1. Tutti gli studi devono essere condotti con il più elevato dosaggio proposto.

1.2.2. Se il principio attivo presenta attività antimicrobica al livello della sua concentrazione nel mangime, occorrerebbe determinare, sulla base di procedure normalizzate, la concentrazione minima inibente (MIC) nei batteri patogeni e non patogeni, endogeni ed esogeni che interessano.

1.2.3. Test per determinare la capacità dell'additivo di:

indurre resistenza crociata agli antibiotici in questione;
selezionare nelle condizioni reali d'uso ceppi batterici resistenti nelle specie bersaglio; in tal caso ricerche sui meccanismi genetici per il trasferimento dei geni di resistenza.

1.2.4. Test per determinare l'effetto dell'additivo:

su una serie di organismi patogeni opportunisti presenti nell'apparato digerente (ad esempio enterobatteriacee, enterococchi e clostridia);

sul riassorbimento o sull'escrezione di microrganismi zoonotici, ad esempio *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp.

1.2.5. Nel caso in cui il principio attivo presenti un'azione antimicrobica, devono essere forniti studi sul campo per il monitoraggio della resistenza batterica all'additivo.

1.3. Studi del metabolismo e dei residui

1.3.1. Tau studi intendono:

determinare le vie metaboliche del principio attivo quale base della relativa valutazione tossicologica;

individuare i residui e determinarne la cinetica nei tessuti e nei prodotti commestibili (latte, uova);

individuare gli escreti e ciò quale condizione preliminare per la valutazione del loro impatto sull'ambiente;

Talvolta, ad esempio nel caso degli additivi costituiti da prodotti di fermentazione, potrebbe essere necessario estendere gli studi ad altre sostanze aggiunte od ottenute durante il processo di fermentazione. Un esempio in tal senso è dato dal possesso di una tossicità significativa rispetto a quella dei componenti attivi dell'additivo.

1.3.2. Farmacocinetica

La pianificazione e il modello sperimentale degli studi devono tener conto delle caratteristiche anatomiche, fisiologiche (età, tipo, sesso), della categoria zootecnica e delle particolarità ambientali della popolazione bersaglio. Laddove opportuno, va considerata l'incidenza della microflora intestinale o ruminale, del circolo enteroepatico o della cecotrofia. La posologia sperimentata deve essere quella destinata ad essere utilizzata ed eventualmente un multiplo di tale dose laddove ciò sia motivato. Il principio attivo (compresa la sostanza marcata) deve essere incorporato nell'alimento per animali salvo che non ci sia una motivazione per non farlo.

Sono necessari i seguenti studi:

- bilancio metabolico e cinetica nel plasma/sangue dopo la somministrazione di una sola dose per valutare il tasso e l'entità dell'assorbimento, della distribuzione e dell'eliminazione (urine, feci, branchie, bile, aria espirata, latte o uova);

- individuazione dei principali (>10%) metaboliti negli escreti, salvo qualora un metabolita secondario (<10%) sembri rappresentare una preoccupazione d'ordine tossicologico;

- distribuzione dei materiali marcati nei tessuti e nei prodotti a seguito della somministrazione di una sola dose ad animali in cui sia già stato raggiunto l'equilibrio dello stato stazionario con un additivo non marcato.

Gli studi di cui ai punti 1.3.1 e 1.3.2 devono comprendere le tecniche con traccianti isotopici o metodi alternativi pertinenti.

1.3.3. Studio dei residui

- identificazione di quei residui [composto progenitore, metaboliti, prodotti di degradazione, residui legati] che rappresentano oltre il 10% del residuo totale (salvo qualora un metabolita secondario sembri rappresentare una preoccupazione d'ordine tossicologico) nei tessuti e nei prodotti commestibili (latte, uova) in condizioni di equilibrio metabolico, ovvero dopo la somministrazione di diverse dosi della sostanza marcata; rapporto tra il residuo marcatore ed il totale dei residui;

- studio cinetico dei residui nei tessuti (compresi latte e uova laddove opportuno) nel corso del periodo di deplezione dopo il raggiungimento dello stato stazionario e mediante l'utilizzo del livello più elevato del profilo metabolico proposto, identificazione del tessuto bersaglio e del residuo marcatore;

- studio della deplezione del residuo marcatore dai tessuti bersaglio (compresi latte e uova laddove opportuno) dopo la sospensione dell'additivo successiva alla somministrazione ripetuta in base alle condizioni di impiego proposte e sufficiente per il raggiungimento dello stato stazionario, in modo da fissare un periodo di sospensione sulla base dell'MRL stabilito;

- il periodo di sospensione dell'additivo non deve avere durata inferiore al tempo necessario affinché la concentrazione del residuo marcatore individuato nel tessuto bersaglio scenda al di sotto del valore MRL (limite di affidabilità del 95%). Devono essere presi in considerazione come requisito minimo punti temporali tra loro distanziati, scelti in modo appropriato in ragione della fase di deplezione del principio attivo e dei suoi metaboliti, nonché almeno

quattro animali per punto temporale in base alla specie (dimensioni, variabilità genetica)

IV.2. Studi su animali da laboratorio.

Tali studi devono essere effettuati sul principio attivo utilizzando metodi di prova normalizzati internazionalmente riconosciuti come quelli descritti nelle OECD Guidelines for methodological details (linee direttrici dell'OCSE sui dettagli metodologici) e sulla base dei principi delle buone prassi di laboratorio (BPL). Possono essere necessari ulteriori studi su determinati metaboliti prodotti dalla specie bersaglio qualora essi non si sviluppino in misura significativa nelle specie impiegate nei test di laboratorio. Quando sono disponibili dati relativi all'uomo, può essere necessario prendere in considerazione anche questo aspetto nel momento in cui si decida quali altri studi eseguire.

2.1. Tossicità acuta

Studi della tossicità orale acuta devono essere condotti almeno in due specie di mammiferi. Una specie di 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. Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati, il dosaggio massimo non deve superare 2000 mg/kg pc e si raccomandano metodi alternativi (saggio limite, metodo a dose fissa, metodo della classe di tossicità acuta).

I rischi per i lavoratori devono essere valutati in una serie di studi nei quali venga utilizzato il prodotto (principio attivo ed eccipiente nella forma in cui il prodotto sarà disponibile in commercio). Devono essere condotti studi sul potere di irritazione cutanea e nel caso in cui risultino positivi occorrerebbe valutare il potere di irritazione delle membrane mucose (ad esempio occhi). Devono inoltre essere valutati il rischio allergenico e di sensibilizzazione della cute. Devono essere eseguiti studi sull'inalazione acuta nel caso in cui sia probabile che il prodotto dia origine ad una polvere o ad un vapore inalabili.

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 almeno tre prove combinate di genotossicità. La batteria dei test deve di norma comprendere prove nei sistemi procariota ed eucariota, compresi sistemi di saggio in vitro e in vivo nei mammiferi. Laddove opportuno tale test devono essere condotti con e senza attivazione metabolica nei mammiferi.

La scelta dei test deve essere motivata sulla base della loro affidabilità nella valutazione degli effetti genotossici sui diversi loci genetici a livello genico, cromosomico e genomico. Possono essere opportune ulteriori prove in base all'esito dei test eseguiti e alla luce del profilo complessivo di tossicità della sostanza, nonché dell'uso che se ne intende fare. Le prove devono essere eseguite conformemente a procedure convalidate consolidate ed

aggiornate. Quando il bersaglio del test e' il midollo osseo, in presenza di un risultato negativo occorre fornire la prova dell'esposizione delle cellule alla sostanza in esame.

2.3. Studi della tossicita' orale subcronica (novanta giorni)

Le prove devono durare almeno novanta giorni. Nel caso di additivi destinati ad essere utilizzati in specie animali da cui si ottengono prodotti alimentari, gli studi devono essere condotti su due specie animali, una delle quali deve essere una specie di non roditori, che potrebbe a sua volta essere la specie bersaglio. Nel caso di additivi destinati ad animali per i quali non e' previsto il consumo da parte dell'uomo, sono sufficienti studi sulla specie bersaglio: al fine di ottenere la risposta alla dose, il principio attivo deve essere somministrato almeno a tre livelli oltre che al gruppo di controllo. La dose massima deve di norma produrre segni di effetti nocivi. Il dosaggio minimo non deve produrre alcun segno di tossicita'.

2.4. Studi di tossicita' orale cronica (compresi gli studi di cancerogenicit )

Uno studio della tossicita' cronica, comprendente eventualmente un esame della cancerogenicit , deve essere condotto in almeno una specie di roditori.

Gli studi di cancerogenicit  possono non essere necessari nel caso in cui il principio attivo ed i suoi metaboliti:

forniscano risultati costantemente negativi in una serie adeguata di test di genotossicit ;

non siano strutturalmente correlati a noti agenti cancerogeni;

non producano effetti che facciano ipotizzare un rischio di (pre)neoplasia nelle prove di tossicita' cronica.

2.5. Studi di tossicita' riproduttiva, inclusa la teratogenicit 

2.5.1. Studi di tossicita' riproduttiva su due generazioni

Devono essere condotti studi relativi alla funzione riproduttiva, che devono estendersi su almeno due generazioni in linea diretta (F1, F2) e devono essere associati ad uno studio di teratogenicit . La sostanza in esame viene somministrata ai maschi e alle femmine a partire da un certo momento prima dell'accoppiamento e la somministrazione deve proseguire fino allo svezzamento della generazione F2.

Devono essere analizzati e segnalati tutti i dati pertinenti relativi alla fertilit , alla gestazione, al parto, al comportamento della madre, all'allattamento, all'accrescimento e allo sviluppo della generazione F1 dalla fecondazione fino alla maturit  e allo sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento.

2.5.2. Studio di teratogenicit 

Lo studio di teratogenicit  riguarda la tossicita' embrio-fetale. Deve essere condotto in almeno due specie.

2.6. Studi del metabolismo e dell'eliminazione

Devono essere condotti studi dell'assorbimento, della distribuzione nei liquidi e nei tessuti organici e delle vie di eliminazione. Deve essere condotto uno studio metabolico che comprenda il bilancio metabolico e l'identificazione dei principali metaboliti nelle urine e nelle feci in animali di entrambi i sessi ed

appartenenti agli stessi ceppi di quelli utilizzati negli studi tossicologici. Deve essere somministrata un'unica dose della molecola marcata (cfr. 4.1.3), una volta raggiunto lo stato stazionario d'equilibrio utilizzando il composto non marcato in un dosaggio simile al dosaggio più elevato proposto per l'utilizzo nell'animale bersaglio.

2.7. Biodisponibilità dei residui

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

2.8. Altri studi tossicologici e farmacologici specifici

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

2.9. Determinazione di una dose senza effetto osservato (NOEL)

Al fine di individuare un NOEL espresso come mg/kg di peso corporeo al giorno, devono essere presi in considerazione tutti i risultati sopraindicati ed i dati pubblicati pertinenti (comprese eventuali opportune informazioni sugli effetti del principio attivo sull'uomo), nonché, laddove ciò sia opportuno, le informazioni su strutture chimiche strettamente correlate. Deve essere prescelto il NOEL più basso.

Ciononostante il NOEL da utilizzare per il calcolo della dose giornaliera accettabile (DGA) deve, a seconda dei casi, essere scelto sulla base degli effetti tossicologici o farmacologici. Per quanto concerne alcuni additivi, ad esempio gli antibatterici, può essere meglio fissare la DGA sulla base degli effetti sulla microflora dell'intestino umano. In mancanza di metodi per descrivere la flora intestinale che siano convalidati ed accettati a livello internazionale, possono risultare più opportuni gli effetti su ceppi batterici selezionati e sensibili dell'intestino umano.

IV.3. Valutazione della sicurezza per il consumatore umano.

3.1. Proposta di una dose giornaliera accettabile (DGA) per l'additivo.

Laddove opportuno, deve essere proposta una DGA.

La DGA (espressa come milligrammi di additivo o materiale ad esso connesso per persona al giorno) si ottiene dividendo il NOEL (dose senza effetto osservato) per un opportuno fattore di sicurezza e moltiplicando per il peso corporeo umano medio (pc) di 60 kg. Il NOEL espresso quindi come milligrammi per chilogrammo di peso corporeo può essere scelto utilizzando i risultati tossicologici o farmacologici. In alcuni casi può essere maggiormente pertinente una DGA basata sulle proprietà microbiologiche degli additivi. La scelta dipende dalla proprietà maggiormente pertinente in termini di rischio per la salute del consumatore.

Il fattore di sicurezza utilizzato nel determinare la DGA di un

	Mammiferi	Uccelli	Pesci
Muscolo....	300 g	300 g	300 g (*)
Fegato....	100 g	100 g	
Rene....	50 g	10 g	
Grasso....	50 g (**)	90 g (***)	
+ latte....	1500 g		
+ uova....	100 g		

(*) Muscolo e pelle nelle proporzioni naturali;

(**) Per i suini 50 grammi di grasso e pelle nelle proporzioni naturali;

(***) Grasso e pelle nelle proporzioni naturali.

I singoli MRL nei diversi tessuti devono riflettere la cinetica della deplezione dei residui nei tessuti delle specie animali nei quali si intende utilizzare la sostanza in questione. Occorre un metodo analitico con un limite di quantificazione inferiore all'MRL (cfr. Capitolo II, punto 5.3).

Qualora la sostanza possa dare origine ad un residuo nei tessuti e nei prodotti, occorrerebbe proporre MRL tali che il totale del residuo tossicologicamente (o microbiologicamente) significativo ingerito giornalmente sia inferiore alla DGA (cfr. tabella sopra).

L'MRL deve essere fissato solo dopo aver esaminato e tenuto conto di ogni altra possibile fonte di esposizione del consumatore ai componenti dei residui.

Nel caso di alcuni additivi, si potrebbero formare nel latte, nelle uova o nella carne residui al di sotto degli MRL in grado comunque di interferire con la qualità dei prodotti aumentati in determinati processi di trasformazione alimentare, quale ad esempio l'utilizzo del latte nella fabbricazione del formaggio. Nel caso di tali additivi, oltre a fissare gli MRL, può risultare opportuno prendere in considerazione un residuo massimo compatibile con la trasformazione (alimentare).

In alcuni casi non sarà necessario un MRL, ad esempio quando:
non vi è alcuna biodisponibilità dei residui e non vi è alcun effetto nocivo sull'intestino umano, compresa la relativa microflora;

si assiste ad una completa degradazione in sostanze nutritive o innocue nelle specie bersaglio;

la DGA è "non specificata" a causa di una ridotta tossicità nelle prove sugli animali;

l'utilizzo è limitato esclusivamente ad alimenti per gli animali da compagnia;

una sostanza è approvata anche quale additivo alimentare; in tal caso un MRL non è di norma richiesto qualora il residuo marcatore sia principalmente rappresentato dalla sostanza madre e costituisca solo una percentuale esigua della DGA dell'additivo alimentare.

3.3. Proposta del periodo di sospensione relativo all'additivo.

Il periodo di sospensione verrà fissato sulla base degli MRL. Il periodo di sospensione comprende il periodo successivo

all'interruzione della somministrazione dell'additivo nella formulazione proposta;

periodo necessario per consentire un abbassamento dei livelli dei residui al di sotto degli MRL (limite di affidabilità del 95%).

Per determinare un periodo di sospensione, può essere individuato un determinato tessuto commestibile sostitutivo di altri, al quale viene dato il nome di tessuto bersaglio.

IV.4. Valutazione della sicurezza dei lavoratori.

I lavoratori possono essere esposti per inalazione oppure per via topica durante la fabbricazione oppure la manipolazione o l'utilizzo dell'additivo, come ad esempio nel caso della manodopera occupata in agricoltura che rischia di essere esposta durante la manipolazione o la miscelazione dell'additivo. Devono essere fornite ulteriori informazioni sulle modalità di manipolazione delle sostanze. Deve essere compresa una valutazione del rischio per i lavoratori. 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 gli 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.

4.1. Valutazione del rischio tossicologico per la sicurezza dei lavoratori

4.1.1. Effetti sul sistema respiratorio

Devono essere fornite prove che dimostrino che le polveri in sospensione non rappresenteranno un pericolo per la salute dei lavoratori. Tra tali prove devono figurare, laddove necessario, test per inalazione negli animali da laboratorio, dati epidemiologici pubblicati e/o i dati del richiedente relativi al proprio impianto e/o i test di irritazione cutanea e di sensibilizzazione respiratoria.

4.1.2. Effetti sugli occhi e sulla cute

Laddove disponibili, devono essere 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 dai risultati di prove convalidate su animali concernenti l'irritazione cutanea ed oculare ed il rischio di sensibilizzazione associati all'utilizzo dell'additivo in questione.

4.1.3. Tossicità sistemica

I dati sulla tossicità elaborati per soddisfare i requisiti di sicurezza (comprese le prove di tossicità a dosi ripetute, mutagenicità, cancerogenicità) devono essere utilizzati per valutare altri aspetti della sicurezza dei lavoratori. Nel far ciò, occorre ricordare che le vie più probabili di esposizione sono rappresentate dalla contaminazione della cute e/o dall'inalazione dell'additivo.

4.2. Valutazione dell'esposizione

Devono essere fornite informazioni su come l'utilizzo dell'additivo potrebbe dar luogo ad ogni forma di esposizione: per inalazione, per via cutanea o per ingestione. Tali informazioni

devono comprendere una valutazione quantitativa, laddove essa sia disponibile, riguardante ad esempio la tipica concentrazione atmosferica, la contaminazione cutanea o l'ingestione. Qualora non siano disponibili informazioni quantitative, devono essere fornite informazioni sufficienti che consentano di valutare adeguatamente l'esposizione.

4.3. Misure per controllare l'esposizione

Sulla base delle informazioni relative alla valutazione tossicologica e alla valutazione dell'esposizione deve essere tratta una conclusione sui rischi per la salute degli utenti (rischio sistemico, tossicità, potere di irritazione e sensibilizzazione) associati a misure ragionevoli per il controllo dell'esposizione. Qualora il rischio sia inaccettabile, devono essere adottate misure precauzionali per controllare od eliminare l'esposizione. Soluzioni preferibili sono rappresentate da una nuova formulazione del prodotto o dalla modifica delle procedure di produzione, utilizzo e/o smaltimento dell'additivo. L'utilizzo di dispositivi di protezione individuale deve essere considerato come l'ultima possibilità di protezione da eventuali rischi residui, una volta le misure di controllo.

IV.5. Valutazione del rischio ambientale.

E' importante considerare l'impatto ambientale degli additivi degli alimenti per animali in quanto la loro somministrazione interessa di solito un lungo arco di tempo (anche l'intero arco della vita), in quanto possono essere coinvolti grossi gruppi di animali e molti additivi sono scarsamente assorbiti e pertanto vengono in larga parte eliminati in forma non degradata. Ciononostante in molti casi può risultare ridotta la necessità di una valutazione ambientale. Non è opportuno fissare norme rigide in questa guida generale. Allo scopo di concorrere alla determinazione dell'impatto ambientale di un additivo degli alimenti per animali, deve essere seguito un approccio graduale (cfr. l'albero decisionale), che prevede che nella prima fase vengano individuati chiaramente gli additivi per i quali non è necessaria alcuna ulteriore sperimentazione. Per altri additivi occorre una seconda fase di studi (fase II A) in modo da disporre di ulteriori informazioni, in base alle quali potrebbero risultare necessari ulteriori studi (fase II B). Gli eventuali studi devono essere condotti a norma del decreto ministeriale 10 aprile 2000, recante recepimento direttiva 67/548/CEE

5.1. 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, principalmente sulla base di dati già raccolti per altri scopi.

Una dispensa dall'obbligo della fase II della valutazione può essere accordata sulla base di uno dei due criteri seguenti:

a) la natura chimica e l'effetto biologico dell'additivo nonché il suo utilizzo indicano che il suo impatto sarà trascurabile: ciò nel caso in cui l'additivo e/o i suoi principali metaboliti (costitutivi di oltre il 20% dei residui totali negli

escreti) siano:

sostanze fisiologiche/naturali (ad esempio una vitamina o un minerale) che non altereranno la concentrazione ambientale, salvo che non ci siano evidenti motivi di preoccupazione (ad esempio il rame),
additivi destinati ad essere utilizzati negli animali da compagnia (esclusi i cavalli);

b) la peggiore concentrazione ambientale prevista (PEC) e' troppo modesta per destare preoccupazione.

E' probabile che la peggiore PEC nel suolo sia conseguente allo spandimento sul terreno del mangime organico prodotto durante l'eliminazione dei principali componenti del residuo (l'additivo e/o i suoi principali metaboliti). La PEC deve essere valutata per ciascun componente principale del residuo nel mangime organico come pure per ogni comparto interessato. Per quanto concerne il comparto ambientale terrestre, se la PEC non supera 100 (micron)g/kg per l'insieme dei principali componenti del residuo oppure (qualora tali dati siano disponibili) se i principali componenti del residuo nel mangime organico vengono rapidamente degradati (tempo di degradazione DT 50 &60;30 giorni) in componenti naturali o a concentrazioni inferiori a 100 (micron)g/kg, oppure se la PEC nel suolo (ad una profondita' di 5 cm) e' inferiore a 10 (micron)g/kg, allora non occorre alcuna ulteriore valutazione. La peggiore PEC nell'acqua puo' essere la conseguenza del passaggio diretto in corpi idrici (a causa di fuoriuscite) di alimenti o escreti contenenti l'additivo e i suoi metaboliti oppure della lisciviazione nelle falde freatiche di materiali contenuti negli escreti o nel suolo. Qualora sulla base di una stima affidabile la PEC relativa alla contaminazione dei corpi idrici o delle acque freatiche si collochi al di sotto di 0,1 (micron)g per litro, non occorre alcuna fase II A di valutazione dell'impatto ambientale dell'additivo sul comparto delle acque.

Se il richiedente non e' in grado di dimostrare che l'additivo proposto rientra in una delle categorie soggette all'esenzione di un'ulteriore valutazione oppure qualora l'additivo venga rilasciato direttamente nell'ambiente (ad esempio acquacoltura), sara' di norma necessaria la fase II della valutazione.

5.2. Fase II della valutazione

La fase due della valutazione consta di due fasi: fase II A e fase II B.

Devono essere valutati il rischio di bioaccumulazione dell'additivo e dei suoi principali metaboliti nonche' la sua influenza sul margine di sicurezza previsto. La bioaccumulazione non viene ritenuta potenzialmente significativa qualora ad esempio il Kow (coefficiente di distribuzione) sia inferiore a 3. Di norma occorreranno opportuni studi della fase II B se non sara' possibile determinare tali margini di sicurezza.

5.2.1. Fase II A

La fase II A della valutazione intende valutare il rischio ambientale mediante:

un calcolo piu' accurato delle PEC;

la determinazione del rapporto tra esposizione, livelli di

additivo e/o principali metaboliti e gli effetti indesiderati a breve termine nelle relative specie animali e vegetali sostitutive a livello dei comparti ambientali interessati;

l'utilizzo di tali risultati per determinare i valori delle prevedibili concentrazioni prive di effetti (PNEC).

Nella determinazione del rischio si raccomanda la seguente procedura di tipo sequenziale.

a) Deve essere calcolata una PEC piu' precisa per ciascun comparto ambientale interessato, qualora cio' non sia stato compiutamente effettuato nella fase I. Nel determinare la PEC si deve tener conto di quanto segue:

la concentrazione dell'additivo e/o dei suoi principali metaboliti nel mangime organico a seguito della somministrazione dell'additivo stesso agli animali nel dosaggio proposto. In tale calcolo devono essere presi in considerazione il volume degli escreti ed i tassi di dosaggio;

la potenziale diluizione degli escreti collegati all'additivo, a causa delle normali pratiche di trasformazione e conservazione del mangime organico prima del suo spargimento sul terreno;

assorbimento/desorbimento dell'additivo e dei suoi metaboliti nel suolo, persistenza dei residui nel suolo (DT50 e DT90); sedimentazione nel caso dell'acquacoltura;

altri fattori quali la fotolisi, l'idrolisi, l'evaporazione, la degradazione nel suolo o nei sedimenti dell'acqua, diluizione mediante la lavorazione del terreno, ecc.

Ai fini della valutazione del rischio di livello II A, si deve utilizzare il valore piu' alto di PEC ottenuto per ciascun comparto ambientale interessato attraverso questi calcoli.

Puo' essere necessaria un'ulteriore valutazione di livello II B qualora venga prevista un'elevata persistenza nel suolo (DT90 & 62; 1 anno) a concentrazioni superiori a 10 g/kg di suolo allo stato stazionario.

b) Successivamente devono essere determinati i livelli responsabili di gravi effetti indesiderati a breve termine in relazione ai vari livelli trofici dei comparti ambientali interessati (suolo, acqua). Tali prove devono essere condotte secondo le linee direttrici dell'OCSE oppure secondo analoghe linee direttrici gia' consolidate. Prove idonee per l'ambiente terrestre comprendono: tossicita' per i lombrichi (concentrazione letale nel 50% dei casi, CL50), fitotossicita' (concentrazione efficace nel 50% dei casi, CE50) nelle piante terrestri, effetti sui microrganismi del terreno (ad esempio CE50 per gli effetti sulla metanogenesi e la fissazione dell'azoto). Per quanto riguarda l'ambiente acquatico, studio della CL50 a 96 ore nel pesce, studio della CE50 a 48 ore nella Daphnia magna, studio della CL50 nelle alghe ed uno studio di tossicita' per gli organismi dei sedimenti.

c) Deve essere calcolato il valore della PNEC per ciascun comparto interessato. Cio' viene di norma ottenuto prendendo il piu' basso valore osservato (cioe' il risultato relativo alla specie piu' sensibile) di un effetto sfavorevole riscontrato nelle prove di ecotossicita' sopraindicate, dividendo poi per un fattore di

sicurezza pari almeno a 100 a seconda dell'indicatore utilizzato e del numero delle specie studiate.

d) Occorrerebbe confrontare i valori PEC e PNEC calcolati. Il rapporto accettabile tra PEC e PNEC dipenderà dalla natura del risultato della prova utilizzato per determinare la PNEC. Di solito sarà compreso tra 1 e 0,1. Qualora vengano riscontrati rapporti significativamente inferiori a questi, è improbabile che siano necessarie ulteriori prove ecotossicologiche salvo qualora sia prevista una bioaccumulazione. Rapporti più elevati imporranno invece alcune prove della fase II B.

5.2.2. Fase II B (studi tossicologici maggiormente dettagliati)

Nel caso degli additivi per i quali, al termine della fase II A della valutazione, permangono dubbi circa l'impatto ambientale occorrono studi maggiormente approfonditi relativi agli effetti sulle specie biologiche dei comparti ambientali per i quali possibili preoccupazioni sono emerse a seguito degli studi della fase II A. In tale situazione occorrono ulteriori prove per determinare gli effetti cronici e quelli più specifici nelle opportune specie animali, vegetali o microbiche. È possibile che la fase II A della valutazione abbia comportato una sopravvalutazione della PEC. Per dimostrarlo può essere necessario effettuare misurazioni delle concentrazioni ambientali e della persistenza dell'additivo e/o dei suoi principali metaboliti nelle situazioni reali di utilizzo.

Numerose pubblicazioni, ad esempio le linee direttrici dell'OCSE descrivono ulteriori opportune prove di ecotossicità. Può essere necessario esaminare tre categorie di specie ambientali: animali, piante e microrganismi. 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.

La valutazione dell'impatto sul comparto terrestre può comprendere:

uno studio degli effetti sub letali sui lombrichi, ulteriori studi dell'impatto sulla microflora del terreno, prove di fitotossicità su una serie di specie vegetali economicamente importanti, studi sugli invertebrati presenti nei pascoli, inclusi gli insetti, e sugli uccelli selvatici.

N.B. La valutazione della tossicità sui mammiferi può non essere necessaria in quanto questo aspetto deve essere preferibilmente affrontato mediante le prove di tossicità sui mammiferi condotte per determinare la DGA.

La valutazione dell'impatto sul comparto acquatico può comprendere:

prove di tossicità cronica sugli organismi acquatici più sensibili identificati nella fase II A della valutazione, ad esempio prove sui pesci nelle prime fasi della vita, il saggio sulla riproduzione della *Daphnia*, il test nelle 72 ore sulle alghe ed uno studio di bioaccumulazione.

Quando non può essere identificato un idoneo margine di sicurezza tra i valori della PEC e della PNEC, devono essere indicate misure efficaci che consentano di attenuare l'impatto sull'ambiente.

Capitolo V: Modello di monografia

V.1. Identita' dell'additivo.

1.1. Denominazioni commerciali proposte.

1.2. Tipo di additivo in base alla sua funzione principale.

Devono essere precisati eventuali altri impieghi del principio attivo.

1.3. Composizione qualitativa e quantitativa (principio attivo, altri componenti, impurita', variazione tra le partite). Se il principio attivo e' costituito da una miscela di vari componenti attivi ciascuno dei quali chiaramente definibile, occorre descrivere separatamente i principali componenti e indicare le loro proporzioni nella miscela.

1.4. Stato fisico, distribuzione delle particelle in base alla loro dimensione, forma delle particelle, densita', peso specifico apparente; per i liquidi: viscosita', tensione superficiale.

1.5. Procedimento di fabbricazione, compresi eventuali trattamenti specifici.

V.2. Specifiche relative al principio attivo.

2.1. Denominazione generica, denominazione chimica secondo la nomenclatura UICPA, altre denominazioni generiche internazionali e abbreviazioni. Numero CAS (Chemical Abstracts Service Number).

2.2. Formula di struttura, formula molecolare e peso molecolare. Composizione qualitativa e quantitativa dei principali componenti, origine microbica (denominazione e sede della raccolta delle colture presso cui il ceppo e' depositato) se il principio attivo e' un prodotto di fermentazione.

2.3. Purezza

Composizione qualitativa e quantitativa dei principi attivi e delle impurita' e delle sostanze tossiche ad essi associate, conferma dell'assenza di organismi di produzione.

2.4. Proprieta' pertinenti

Proprieta' fisiche delle sostanze chimicamente specificate: costante di dissociazione, pKa, proprieta' elettrostatiche, punto di fusione, punto di ebollizione, densita', pressione di vapore, solubilita' in acqua e in solventi organici, Kow e Koc, spettri di massa e di assorbimento, dati RMN, possibili isomeri ed ogni altra opportuna proprieta' fisica.

V.3. Proprieta' fisicochimiche, tecnologiche e biologiche dell'additivo.

3.1. Stabilita' dell'additivo rispetto alle condizioni ambientali, quali luce, temperatura, pH, umidita', ossigeno. Proposta di una durata di conservazione.

3.2. Stabilita' durante la preparazione delle premiscele e degli alimenti per animali, in particolare stabilita' rispetto alle previste condizioni di lavorazione (calore, umidita', pressione/sollecitazione di taglio e tempo). Possibili prodotti di degradazione o decomposizione.

3.3. Stabilita' durante la conservazione delle premiscele e degli alimenti per animali lavorati, in presenza di determinate condizioni. Proposta di una durata di conservazione.

3.4. Altre proprieta' fisicochimiche, tecnologiche o biologiche, quali la possibilita' di dispersione in presenza di condizioni favorevoli, in modo da ottenere e conservare miscele omogenee nelle premiscele e negli alimenti, proprieta' antipolvere ed antistatiche, possibilita' di dispersione nei liquidi.

V.4. Metodi di controllo.

4.1. Descrizione dei metodi utilizzati per la determinazione dei criteri elencati ai punti 1.3, 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 e 3.4 del capitolo II.

4.2. Descrizione dei metodi analitici qualitativi e quantitativi per la determinazione dei residuo marcatore del principio attivo nei tessuti bersaglio e nei prodotti di origine animale.

4.3. Se tali metodi sono stati pubblicati nella letteratura, e' sufficiente allegarne copia con indicazione dei riferimenti bibliografici.

4.4. Informazioni sulle condizioni di conservazione ottimali dei campioni di riferimento.

V.5. Proprieta' biologiche dell'additivo.

5.1. Informazioni dettagliate sugli effetti profilattici dei coccidiostatici e di altre sostanze medicamentose (ad esempio morbilita', mortalita', conteggio delle oocisti e quadro delle lesioni).

5.2. Per gli additivi zootecnici diversi da quelli elencati al punto 5.5.1 devono essere fornite informazioni dettagliate relative agli effetti sull'assunzione di mangime, sul peso corporeo, sull'assimilazione degli alimenti, sulla qualita' e sulla resa del prodotto, nonche' su qualsiasi altro parametro che abbia un'influenza positiva sull'animale, sull'ambiente, sul produttore o sul consumatore.

5.3. Per gli additivi tecnologici, effetti tecnologici pertinenti.

5.4. Eventuali effetti indesiderati, controindicazioni o avvertenze per l'animale bersaglio, il consumatore, l'ambiente, comprese le interazioni biologiche, con l'indicazione delle relative giustificazioni. Devono essere precisati laddove possibile la DGA o gli MRL eventualmente fissati per altri utilizzi.

Per questi prodotti deve, inoltre, essere fornita una dettagliata informazione sugli eventuali residui quantitativi e qualitativi nei tessuti bersaglio rilevati nei prodotti di origine animale successivamente all'impiego previsto dell'additivo. Laddove opportuno, devono essere indicati la DGA, gli MRL previsti e il periodo di sospensione.

5.6. Caratteristiche atte ad identificare l'additivo

5.7. Devono essere riportate con puntualita' le condizioni di impiego

V.6. Data.

Capitolo VI: Struttura della scheda segnaletica

VI.1. Identita' dell'additivo.

- 1.1. Tipo di additivo
- 1.2. Stato fisico
- 1.3. Composizione qualitativa e quantitativa
- 1.4. Metodo di analisi dell'additivo e dei residui
- 1.5. Numero di registrazione comunitario (numero CE)
- 1.6. Imballaggio

VI.2. Specifiche relative al principio attivo.

- 2.1. Denominazione generica, denominazione chimica, numero CAS
Denominazione generica
Denominazione chimica (UICPA)
Numero CAS
- 2.2. Formula empirica

VI.3. Proprieta' fisicochimiche, tecnologiche e biologiche dell'additivo.

- 3.1. Stabilita' dell'additivo
- 3.2. Stabilita' durante la preparazione delle premiscele e degli alimenti per animali
- 3.3. Stabilita' durante la conservazione delle premiscele e degli alimenti per animali
- 3.4. Altre proprieta'

VI.4. Condizioni di impiego.

- 4.1. Specie o categoria di animali, eta' massima se indicata
- 4.2. Contenuto minimo e massimo negli alimenti per animali
- 4.3. Controindicazioni, interazioni
- 4.4. Avvertenze

VI.4. Responsabile dell'immissione in circolazione.

- 5.1. Nome
- 5.2. Indirizzo
- 5.3. Numero di registrazione
- VI.6. Fabbriante.
 - 6.1. Nome
 - 6.2. Indirizzo
 - 6.3. Numero di riconoscimento o di registrazione attribuito all'impresa o all'intermediario.

VI.7. Data.

Capitolo VII: Rinnovo dell'autorizzazione di additivi la cui autorizzazione e' legata ad un responsabile dell'immissione in circolazione

VII.1. Considerazioni generali.

Devono essere preparati un fascicolo ed una monografia aggiornati

sulla base delle piu' aggiornate linee direttrici e deve essere fornito un elenco di tutte le variazioni di qualsiasi natura prodottesi successivamente alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in circolazione o al suo ultimo rinnovo.

Deve essere confermato che la monografia ed il fascicolo sulla sicurezza siano stati adattati in modo da comprendere tutte le nuove informazioni concernenti l'additivo oppure quelle ora richieste a seguito delle modifiche previste dalle presenti linee direttrici.

Devono essere fornite informazioni anche sulla situazione dell'autorizzazione in tutto il mondo e sul volume delle vendite.

VII.2. Identita' del principio attivo e dell'additivo.

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

VII.3. Efficacia.

Devono essere presentate prove che dimostrino che l'additivo conserva l'asserita efficacia nelle condizioni di allevamento esistenti nell'Unione europea all'epoca della richiesta del rinnovo dell'autorizzazione. Tra tale prove devono figurare un resoconto delle esperienze generali connesse con l'utilizzo dell'additivo ed il controllo del rendimento.

VII.4. Microbiologia.

Particolare attenzione deve essere dedicata al possibile sviluppo della resistenza agli antimicrobici nel corso dell'utilizzo a lungo termine nelle normali condizioni d'uso. Le prove devono essere pertanto condotte nelle condizioni reali d'uso in aziende agricole dove da piu' lungo tempo venga ordinariamente utilizzato l'additivo. Come batteri di prova potrebbe essere utilizzata una serie di comuni batteri intestinali, tra i quali devono figurare gli organismi endogeni ed esogeni Grampositivi e Gram-negativi di interesse.

Se le prove dimostrano un cambiamento nel modello della resistenza rispetto ai dati di partenza, i batteri resistenti devono essere esaminati per valutare la resistenza crociata agli antibiotici utilizzati nel trattamento delle malattie infettive dell'uomo e degli animali. I piu' importanti sono gli antibiotici che appartengono allo stesso gruppo dell'additivo, ma nella sperimentazione devono essere compresi anche altri gruppi di antibiotici.

Devono essere segnalati i risultati di appropriati programmi di sorveglianza.

VII.5. Sicurezza.

Devono essere presentate le prove che dimostrino che, alla luce delle conoscenze attuali, l'additivo resta sicuro per le specie bersaglio, i consumatori, gli operatori e l'ambiente nelle condizioni approvate. Deve essere fornito un aggiornamento in materia di sicurezza che copra il periodo successivo all'autorizzazione all'immissione in circolazione o all'ultimo rinnovo della medesima,

con informazioni sui seguenti punti:

segnalazioni degli effetti indesiderati compresi incidenti (effetti precedentemente sconosciuti, gravi effetti di qualsivoglia natura, accresciuta incidenza di effetti noti) che abbiano interessato animali bersaglio, operatori e l'ambiente. La relazione sull'effetto sfavorevole deve comprendere 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 crociate precedentemente sconosciute;

se del caso dati relativi alla sorveglianza dei residui;

qualsiasi altra informazione concernente la sicurezza dell'additivo.

Devono essere chiaramente indicate le motivazioni per cui non vengano fornite ulteriori informazioni su uno qualsiasi di questi fattori.

Capitolo VII: Nuovo richiedente che si basa sulla prima autorizzazione di un additivo, la cui autorizzazione è legata ad un responsabile dell'immissione in circolazione.

Considerato che è possibile basarsi sulla valutazione dei dati forniti per una prima autorizzazione, un fascicolo predisposto per una richiesta ai sensi degli articoli 6 e 7, del decreto del Presidente della Repubblica n. 433, deve soddisfare unicamente i requisiti sottoindicati.

In questo senso un additivo può essere considerato identico se la composizione qualitativa e quantitativa nonché la purezza dei componenti attivi ed inattivi sono essenzialmente simili, se il preparato è lo stesso e le condizioni di impiego sono identiche.

Per tali prodotti non sarà di norma necessario ripetere gli studi farmacologici, tossicologici e d'efficacia e potrà essere presentata una richiesta in forma abbreviata, che deve comprendere le relazioni di esperti.

Devono essere presentate una relazione completa redatta secondo i criteri stabiliti nel cap. II di questo allegato ed una monografia.

Devono essere forniti dati analitici che indichino che l'additivo abbia delle specifiche chimicofisiche (parametri) simili a quelle del prodotto già autorizzato.

Deve essere confermato che le ulteriori conoscenze scientifiche, così come esse emergono dalla letteratura disponibile sull'additivo, non hanno modificato la precedente valutazione dell'efficacia dall'epoca della concessione dell'autorizzazione per l'immissione in circolazione dell'additivo.

Particolare attenzione deve essere dedicata al possibile sviluppo della resistenza agli antimicrobici nel corso dell'utilizzo a lungo termine del principio attivo nelle normali condizioni d'uso. Le prove devono essere pertanto condotte nelle condizioni reali d'uso in aziende agricole dove da più lungo tempo venga ordinariamente utilizzato l'additivo. Come batteri di prova potrebbe essere utilizzata una serie di comuni batteri intestinali, tra i quali devono figurare gli organismi endogeni ed esogeni Gram-positivi e

Gram-negativi di interesse.

Se le prove dimostrano un cambiamento nel modello della resistenza rispetto ai dati di partenza, i batteri resistenti devono essere esaminati per valutare la resistenza crociata agli antibiotici utilizzati nel trattamento delle malattie infettive dell'uomo e degli animali. I più importanti sono gli antibiotici che appartengono allo stesso gruppo dell'additivo, ma nella sperimentazione devono essere compresi anche altri gruppi di antibiotici.

Devono essere presentate le prove che dimostrino che, alla luce delle conoscenze presenti, l'additivo resta sicuro per le specie bersaglio, i consumatori, gli operatori e l'ambiente nelle condizioni approvate.

Deve essere stabilito che il periodo di sospensione è conforme all'MRL.