REGULAMENTUL (UE) 2022/860 AL COMISIEI

din 1 iunie 2022

de modificare a anexei III la Regulamentul (CE) nr. 1925/2006 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1925/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 decembrie 2006 privind adaosul de vitamine și minerale, precum și de anumite substanțe de alt tip în produsele alimentare ([1]), în special articolul 8 alineatul (2) litera (a) punctul (ii) și litera (b),

întrucât:

(1) În temeiul articolului 8 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006, din proprie inițiativă sau pe baza informațiilor furnizate de statele membre, Comisia poate să inițieze o procedură pentru a include o substanță sau un ingredient care conține o substanță, care nu este vitamină sau mineral, în anexa III la regulamentul respectiv care conține substanțele a căror utilizare în alimente este interzisă, restricționată sau aflată sub controlul Uniunii, în cazul în care respectiva substanță este asociată cu un risc potențial pentru consumatori, astfel cum se menționează la articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006.

(2) În 2010, Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară („autoritatea") i s-a solicitat să emită un aviz privind fundamentarea științifică a unei mențiuni de sănătate referitoare la monacolina K, transmis în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1924/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ([2]). La 30 iunie 2011 ([3]), autoritatea a emis un aviz științific privind fundamentarea unei mențiuni de sănătate referitoare la relația dintre monacolina K din orezul fermentat cu drojdie roșie și menținerea concentrațiilor normale de colesterol-LDL în sânge. Autoritatea a concluzionat că s-a stabilit existența unei relații cauză-efect între consumul de monacolină K din orezul fermentat cu drojdie roșie și menținerea unor concentrații normale de colesterol-LDL în sânge la un consum de 10 mg zilnic.

(3) În 2012, autorității i s-a solicitat să emită un aviz cu privire la fundamentarea științifică a unei mențiuni de sănătate transmise în temeiul articolului 14 din Regulamentul (CE) nr. 1924/2006 referitoare la combinația de ingrediente, printre care monacolina K din orezul fermentat cu drojdie roșie. La 12 iulie 2013 ([4]), autoritatea a emis un aviz științific care stabilește existența unei relații cauză-efect între consumul unui produs care conține 2 mg de monacolină K din orez fermentat cu drojdie roșie în combinație cu alte ingrediente și reducerea concentrațiilor de colesterol-LDL din sânge.

(4) În avizele științifice menționate mai sus, în ceea ce privește restricțiile de utilizare, autoritatea a făcut trimitere la Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentele care conțin lovastatină disponibile pe piața Uniunii, întrucât autoritatea a considerat că monacolina K sub formă de lactonă este identică cu lovastatina. RCP pune la dispoziția personalului medical specializat informații cu privire la utilizarea sigură și eficace a acestor produse cu efect medicamentos. RCP pentru medicamentele care conțin lovastatină descrie proprietățile și condițiile de utilizare aprobate oficial și include avertismente și precauții speciale de utilizare care se referă la riscul de miopatie/rabdomioliză, care este crescut prin utilizarea concomitentă a lovastatinei cu anumite alte medicamente, și descurajează utilizarea lovastatinei de către femeile însărcinate și lactante.

(5) În cursul discuțiilor din cadrul grupului de lucru privind mențiunile nutriționale și de sănătate cu privire la avizele științifice menționate anterior, statele membre au semnalat eventuale probleme de siguranță asociate consumului de alimente care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie.

([1]) JO L 404, 30.12.2006, p. 26.
([2]) Regulamentul (CE) nr. 1924/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 decembrie 2006 privind mențiunile nutriționale și de sănătate înscrise pe produsele alimentare (JO L 404, 30.12.2006, p. 9).
([3]) *EFSA Journal* 2011;9(7):2304.
([4]) *EFSA Journal* 2013;11(7):3327.

(6) Orezul fermentat cu drojdie roșie este obținut prin fermentarea orezului cu drojdii, în principal cu *Monascus purpureus*, având ca rezultat producerea de monacoline, dintre care cea mai abundentă este monacolina K. El este utilizat în mod tradițional în China drept colorant alimentar și ca remediu tradițional pentru a promova digestia și circulația sângelui. În UE nu este autorizat pentru utilizare drept colorant alimentar deoarece nu este inclus în lista Uniunii din Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului ([5]) privind aditivii alimentari. Suplimentele alimentare care conțin preparate din orez fermentat cu drojdie roșie au fost comercializate și consumate la un nivel semnificativ înainte de 15 mai 1997 și, prin urmare, nu fac obiectul Regulamentului (UE) 2015/2283 al Parlamentului European și al Consiliului ([6]) privind alimentele noi. Utilizarea preparatelor din orez fermentat cu drojdie roșie în alte categorii de alimente face obiectul unei autorizări în temeiul Regulamentului (UE) 2015/2283 privind alimentele noi. Aplicarea dispozițiilor prezentului regulament nu aduce atingere Regulamentului (UE) 2015/2283 și Regulamentului (CE) nr. 1333/2008.

(7) Comisia a inițiat, din proprie inițiativă, procedura prevăzută la articolul 8 din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006 pentru monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie deoarece a considerat că, pe baza informațiilor disponibile furnizate de statele membre în cursul unei consultări privind siguranța monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie, au fost îndeplinite condițiile și cerințele necesare prevăzute la articolul 8 din regulamentul respectiv și la articolele 3 și 4 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 307/2012 al Comisiei ([7]). Aceste informații disponibile au inclus un aviz din partea Agenției franceze pentru securitatea sanitară a alimentației, mediului și muncii (ANSES) privind riscul asociat prezenței „orezului fermentat cu drojdie roșie" în suplimentele alimentare ([8]). Avizul respectiv a concluzionat că „*din cauza compoziției orezului fermentat cu drojdie roșie, în particular: prezența monacolinei K (numită și lovastatină atunci când este comercializată ca medicament) care are aceleași efecte adverse ca și statinele; prezența în diverse concentrații a celorlalte monacoline, compuși a căror siguranță nu a fost stabilită, consumul de „orez fermentat cu drojdie roșie" expune unii consumatori la un risc pentru sănătate*". Informațiile disponibile au inclus și un raport științific consultativ adoptat de Consiliul sanitar superior al Belgiei la 13 februarie 2016 ([9]), care conține o evaluare a presupuselor efecte benefice și a posibilei toxicități a suplimentelor alimentare pe bază de orez fermentat cu drojdie roșie pentru populația belgiană. Raportul respectiv se referă la riscul asociat prezenței monacolinelor, în special a monacolinei K, în orezul fermentat cu drojdie roșie, care include efecte adverse identice cu cele observate la pacienții care iau statine și se referă la un risc mai mare de apariție a unor efecte toxice la anumite grupuri vulnerabile, cum ar fi femeile însărcinate, persoanele care suferă de afecțiuni hepatice, renale și musculare, persoanele cu vârsta de peste 70 de ani, precum și copiii și adolescenții. O altă evaluare științifică relevantă a fost efectuată de organizația germană de finanțare a cercetării DFG în 2013 ([10]), care a concluzionat că „*orezul fermentat cu mucegai roșu nu este un aliment/supliment alimentar sigur*".

(8) Prin urmare, în 2017, în conformitate cu articolul 8 din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006, Comisia a solicitat autorității să emită un aviz științific privind evaluarea siguranței monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie.

(9) La 25 iunie 2018 ([11]), autoritatea a adoptat un aviz științific privind siguranța monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie. Autoritatea a considerat că monacolina K sub formă de lactonă este identică cu lovastatina, substanța activă din mai multe medicamente autorizate în UE pentru tratamentul hipercolesterolemiei. Monacolina K din orezul fermentat cu drojdie roșie este disponibilă în suplimente alimentare la diverse doze zilnice recomandate pentru efectul ei asupra menținerii nivelurilor sanguine normale de colesterol-LDL. Pe baza informațiilor disponibile, autoritatea a concluzionat că aportul de monacoline din orezul fermentat cu drojdie roșie prin suplimente alimentare ar putea duce la o expunere estimată la monacolină K în intervalul dozelor terapeutice de lovastatină. Autoritatea a remarcat că profilul efectelor adverse ale orezului fermentat cu drojdie roșie este similar cu

([5]) Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 2008 privind aditivii alimentari (JO L 354, 31.12.2008, p. 16).

([6]) Regulamentul (UE) 2015/2283 al Parlamentului European și al Consiliului din 25 noiembrie 2015 privind alimentele noi, de modificare a Regulamentului (UE) nr. 1169/2011 al Parlamentului European și al Consiliului și de abrogare a Regulamentului (CE) nr. 258/97 al Parlamentului European și al Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 1852/2001 al Comisiei (JO L 327, 11.12.2015, p. 1).

([7]) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 307/2012 al Comisiei din 11 aprilie 2012 de stabilire a normelor de punere în aplicare a articolului 8 din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006 al Parlamentului European și al Consiliului privind adaosul de vitamine și minerale, precum și de anumite substanțe de alt tip în produsele alimentare (JO L 102, 12.4.2012, p. 2).

([8]) ANSES Solicitarea de aviz nr. 2012-SA-0228: Aviz din partea Agenției franceze pentru securitatea sanitară a alimentației, mediului și muncii privind riscurile asociate prezenței „orezului fermentat cu drojdie roșie" în suplimentele alimentare, 14 februarie 2014.

([9]) Aviz al Consiliului sanitar superior nr. 9312: Suplimente alimentare pe bază de „orez fermentat cu drojdie roșie", 3 februarie 2016.

([10]) Stellungnahme der Gemeinsamen Experten kommission BVL/BfArM: Einstufung von Rotschimmelreisprodukten, 8 februarie 2016.

([11]) *EFSA Journal* 2019;16(8):5368.

cel al lovastatinei. Ea a raportat, prin consultarea a patru surse ([12]) de rapoarte de caz, că cele mai importante țesuturi și organe afectate de evenimentele adverse au fost țesutul musculo-scheletic și conjunctiv (inclusiv prin rabdomioliză), ficatul, sistemul nervos, tractul gastro-intestinal, tegumentul și țesutul subcutanat, în ordinea descrescătoare a frecvenței lor. Autoritatea a considerat că informațiile disponibile privind efectele adverse raportate la oameni au fost considerate suficiente pentru a concluziona că monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie, atunci când sunt utilizate ca suplimente alimentare, au reprezentat o problemă de siguranță semnificativă la nivelul de utilizare de 10 mg/zi. Autoritatea a luat în considerare și faptul că au fost raportate cazuri individuale de reacții adverse severe la monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie la niveluri de consum mici, de la 3 mg/zi, realizate într-o perioadă cuprinsă între 2 săptămâni și 1 an, și că au apărut cazuri de rabdomioliză, hepatită și afecțiuni cutanate care au necesitat spitalizare.

(10) Pe baza informațiilor disponibile și a mai multor incertitudini evidențiate în avizul ei, autoritatea nu a fost în măsură să ofere consiliere cu privire la consumul zilnic de monacoline din orezul fermentat cu drojdie roșie care să nu genereze preocupări cu privire la efectele nocive asupra sănătății, pentru populația generală și, după caz, pentru subgrupurile vulnerabile ale populației, astfel cum a solicitat Comisia. Autoritatea a explicat că există incertitudini cu privire la compoziția și conținutul de monacoline din suplimentele alimentare care conțin orez fermentat cu drojdie roșie și că monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie sunt utilizate în produse cu mai multe ingrediente, ale căror componente nu au fost evaluate integral, individual sau în combinație. În plus, din cauza lipsei de date, utilizarea în condiții de siguranță a monacolinelor la anumite grupuri vulnerabile de consumatori nu poate fi evaluată și există incertitudini cu privire la efectele consumului concomitent de suplimente alimentare pe bază de orez fermentat cu drojdie roșie împreună cu alimente sau medicamente care inhibă enzima (CYP3A4) care este implicată în metabolismul monacolinelor.

(11) În conformitate cu articolul 4 alineatul (5) din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 307/2012 și în urma publicării de către autoritate a avizului ei privind monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie, Comisia a primit observații de la părțile interesate cu privire la evaluarea științifică a riscurilor efectuată de autoritate. Părțile interesate au furnizat și opinii în sprijinul utilizării în condiții de siguranță a monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie, în combinație cu informații adecvate pentru consumatori privind utilizarea sigură a substanțelor.

(12) Opiniile respective, care au fost de natură științifică, au fost clarificate de autoritate în timpul teleconferințelor ulterioare adoptării, care au avut loc cu părțile interesate. Autoritatea a furnizat clarificări cu privire la sursele de dovezi pentru avizul ei științific și a explicat motivul pentru care anumite studii prezentate de părțile interesate în cadrul unei cereri publice de date nu au fost considerate suficient de fiabile și de solide din punct de vedere științific pentru a fi incluse în evaluarea ei privind siguranța. Autoritatea a explicat fundamentarea științifică pentru a considera datele privind siguranța lovastatinei ca fiind relevante pentru evaluarea siguranței monacolinelor și a clarificat modul în care datele ulterioare introducerii pe piață privind evenimentele adverse, furnizate de părțile interesate, au fost utilizate ca dovezi în sprijinul evaluării efectuate de ea.

(13) Comisia a solicitat autorității asistență tehnică cu privire la două studii științifice, o revizuire sistematică și o meta-analiză a siguranței suplimentării cu orez fermentat cu drojdie roșie ([13]), precum și o revizuire și o opinie la nivel de expert privind rolul suplimentării cu orez fermentat cu drojdie roșie în menținerea sub control a colesterolului plasmatic ([14]), care au fost transmise Comisiei de către o parte interesată în urma adoptării avizului științific de către autoritate. Autoritatea a remarcat că, indiferent de rezultatele oricărui studiu intervențional sau ale meta-analizei privind siguranța suplimentării cu orez fermentat cu drojdie roșie, există rapoarte privind efecte secundare asociate consumului de orez fermentat cu drojdie roșie la oameni, iar monacolina K sub formă de lactonă este identică cu lovastatina, ale cărei efecte adverse sunt bine documentate și, prin urmare, studiile respective transmise ar trebui să fie luate în considerare împreună cu întregul corp de dovezi pentru a formula o concluzie generală. Autoritatea a explicat că existența unor rapoarte privind efectele adverse nu poate fi neglijată sau invalidată de rezultatele studiilor intervenționale care au fost relativ mici ca dimensiune și care nu au fost concepute pentru a detecta aceste efecte, și că studiile, cum ar fi revizuirea și studiul conținând opinia la nivel de expert, care au fost transmise și care descriu raportul comparativ dintre riscuri și beneficii al produselor care conțin orez fermentat cu drojdie roșie nu au fost relevante pentru evaluarea siguranței substanțelor adăugate în mod intenționat în alimente.

([12]) Organizația Mondială a Sănătății; Agenția franceză pentru securitatea sanitară a alimentației, mediului și muncii; Sistemul italian de supraveghere a produselor naturiste; Agenția pentru Alimentație și Medicamente (SUA).

([13]) Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP et al. *Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* (Siguranța suplimentării cu orez fermentat cu drojdie roșie. O revizuire sistematică și o meta-analiză a studiilor intervenționale controlate și randomizate). *Pharmacological Research* 143 (2019) 1-16.

([14]) Banach M, Bruckert E, Descamps OS et al. *The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion* (Rolul suplimentării cu orez fermentat cu drojdie roșie în menținerea sub control a colesterolului plasmatic: o revizuire și o opinie la nivel de expert). *Atheroscler Suppl.* 17 august 2019.

(14) Având în vedere că nu s-a putut stabili niciun aport zilnic de monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie care să nu genereze probleme pentru sănătatea umană și având în vedere efectele nocive semnificative asupra sănătății asociate cu utilizarea monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșu la niveluri de consum de 10 mg/zi, precum și cazurile individuale de reacții adverse grave pentru sănătate la niveluri mici de consum de 3 mg/zi, este necesară interzicerea utilizării monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie la niveluri de consum de 3 mg sau mai mult per porție de produs recomandat pentru consum zilnic. Prin urmare, este necesar ca substanța respectivă să fie inclusă în partea B din anexa III la Regulamentul (CE) nr. 1925/2006, iar adăugarea sa în produse alimentare sau utilizarea sa la fabricarea produselor alimentare să fie permisă numai în condițiile specificate în anexa respectivă.

(15) În conformitate cu articolul 6 din Directiva 2002/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([15]), suplimentele alimentare trebuie să fie etichetate cu porția de produs recomandată pentru consum zilnic, însoțită de un avertisment de a nu depăși doza zilnică recomandată declarată. Întrucât diferite alimente sau suplimente alimentare care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie pot fi consumate simultan, există posibilitatea de a depăși limita stabilită în anexa III la Regulamentul (CE) nr. 1925/2006, prin urmare este necesar să se prevadă cerințe de etichetare corespunzătoare pentru toate produsele alimentare care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie.

(16) Pentru a furniza informații complete cu privire la conținutul de monacoline pe etichetele produselor alimentare care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie, este necesar să se prevadă cerințe de etichetare corespunzătoare pentru toate produsele alimentare care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie.

(17) Întrucât autoritatea a identificat un risc de efecte adverse cauzate de interacțiunile cu medicamente, este necesar să se avertizeze persoanele care utilizează medicamente pentru scăderea colesterolului sanguin, pentru a evita utilizarea concomitentă a alimentelor care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie. Autoritatea a remarcat că profilul efectelor adverse ale orezului fermentat cu drojdie roșie este similar cu cel al lovastatinei și, prin urmare, este adecvat ca persoanele să fie avertizate să solicite consultație medicală în cazul în care se confruntă cu probleme de sănătate. În plus, întrucât autoritatea nu a putut evalua utilizarea în condiții de siguranță a monacolinelor la anumite grupuri vulnerabile de consumatori din cauza lipsei de date și, prin urmare, există încă posibilitatea unor efecte dăunătoare asupra sănătății asociate cu utilizarea monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie, este adecvat să se recomande să nu se consume alimente care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie de către femeile însărcinate sau lactante, persoanele cu vârsta de peste 70 de ani, copii și adolescenți. Având în vedere cele de mai sus, este necesar să se prevadă cerințe de etichetare adecvată pentru toate produsele alimentare care conțin monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie.

(18) Autoritatea nu a putut identifica un aport alimentar de monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie care să nu genereze preocupări cu privire la efectele dăunătoare pentru sănătate, pentru întreaga populație și, după caz, pentru subgrupurile vulnerabile ale populației. Întrucât continuă să existe posibilitatea apariției unor efecte dăunătoare asupra sănătății asociate cu utilizarea monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie, însă incertitudinile de ordin științific persistă în privința lor, și având în vedere că monacolinele din orezul fermentat cu drojdie roșie pot fi utilizate numai în suplimente alimentare și că amploarea utilizării acestor suplimente alimentare nu a putut fi stabilită de autoritate, este necesar ca utilizarea monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie în suplimente alimentare să fie plasată sub supravegherea Uniunii și, prin urmare, este necesar ca ele să fie incluse în partea C din anexa III la Regulamentul (CE) nr. 1925/2006. Având în vedere incertitudinile evidențiate de autoritate în avizul ei științific și declarațiile date de părțile interesate cu privire la profilul de siguranță al monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie, respectivele părți interesate au, în temeiul articolului 8 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006, posibilitatea de a transmite autorității date care să demonstreze siguranța monacolinelor din orezul fermentat cu drojdie roșie, în conformitate cu articolul 5 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 307/2012. În conformitate cu articolul 8 alineatul (5) din Regulamentul (CE) nr. 1925/2006, este necesar ca, în termen de patru ani de la intrarea în vigoare a prezentului regulament, Comisia să decidă dacă monacolinele provenite din orez fermentat cu drojdie roșie să fie incluse în anexa III, partea A sau B după caz, ținând seama de avizul autorității cu privire la orice date transmise.

(19) Prin urmare, este necesar ca Regulamentul (CE) nr. 1925/2006 să fie modificat în consecință.

(20) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

([15]) Directiva 2002/46/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 10 iunie 2002 referitoare la apropierea legislațiilor statelor membre privind suplimentele alimentare (JO L 183, 12.7.2002, p. 51).

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Anexa III la Regulamentul (CE) nr. 1925/2006 se modifică după cum urmează:

1. Se adaugă următoarea rubrică în tabelul din partea B, „Substanțe limitate”, în ordine alfabetică:

Substanță limitată	Condiții de utilizare	Cerințe suplimentare
„Monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie	Porția individuală de produs destinat consumului zilnic trebuie să furnizeze mai puțin de 3 mg de monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie.	Eticheta trebuie să indice numărul de porții individuale de produs pentru consumul zilnic maxim și un avertisment de a consuma mai puțin decât cantitatea zilnică maximă de 3 mg de monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie. Eticheta trebuie să indice conținutul de monacoline per porție de produs. Eticheta trebuie să includă următoarele avertismente: «Se recomandă să nu fie consumat de femei gravide sau lactante, copii cu vârsta sub 18 ani și adulți cu vârsta de peste 70 de ani». «Solicitați sfatul unui medic cu privire la consumul acestui produs în cazul în care aveți probleme de sănătate»; «Se recomandă să nu fie consumat dacă luați medicamente pentru scăderea concentrației colesterolului sanguin»; «Se recomandă să nu fie consumat dacă deja consumați alte produse care conțin orez fermentat cu drojdie roșie».”

2. Se adaugă următoarea rubrică în tabelul din partea C, „Substanțe sub control comunitar”, în ordine alfabetică:

„Monacoline din orez fermentat cu drojdie roșie”

Articolul 2

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

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

Adoptat la Bruxelles, 1 iunie 2022.

Pentru Comisie
Președinta
Ursula VON DER LEYEN