31987L0153

ID-DIRETTIVA TAL-KUNSILL

tas-16 ta' Frar 1987

li tiffissa linji gwida għall-istima ta' addittivi fin-nutrizzjoni ta' l-annimali

(87/153/KEE)

IL-KUNSILL TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidra t-Trattat li jistabbilixxi l-Komunità Ekonomika Ewropea,

Wara li kkunsidra d-Direttiva tal-Kunsill 70/524/KEE tat-23 ta' Novembru 1970 li tikkonċerna addittivi fl-għalf [1], kif l-aħħar emendata bid-Direttiva tal-Kummissjoni 86/525/KEE [2], u b'mod partikolari Artikolu 9 tagħha,

Wara li kkunsidra l-proposta tal-Kummissjoni,

Billi d-Direttiva 70/524/KEE tipprovdi li l-kontroll ta' addittivi għandu jitwettaq abbażi ta' *dossier* mgħoddi uffiċjalment lill-Istati Membri u lill-Kummissjoni;

Billi dawn id-*dossiers* għandhom jagħmluha possibbli li jiġi verifikat li l-addittivi jikkonformaw, fir-rigward ta' l-użu propost tagħhom, mal-prinċipji ġenerali stabbiliti fid-Direttiva għall-inklużjoni tagħhom fl-Annessi magħha;

Billi nstab neċessarju li jiġi provdut għad-*dossiers* biex jingħabru skond il-linji gwida komuni li jiddefinixxu d-*data* xjentifika li tagħmilha possibbli li jiġu identifikati u kkaratterrizzati l-prodotti konċernati u l-istudji neċessarji sabiex jiġu vvalutati, b'mod partikolari, l-effiċjenza u s-sigurtà tagħhom għall-bniedem, għall-annimali u għall-ambjent;

Billi l-linji gwida huma maħsuba primarjament bħala gwida ġenerali; billi, jiddependi fuq in-natura ta' l-addittivi jew il-kondizzjonijiet ta' l-użu tagħhom, l-estent ta' l-istudji neċessarji sabiex jiġu vvalutati l-propertajiet jew l-effetti tagħhom jista' jvarja;

Billi huwa indispensabbli li jiġu applikati l-prinċipji ta' prattika laboratorja tajba meta jiġu żviluppati l-addittivi maħsuba għall-użu fl-għalf sabiex jiġi assigurat li r-riżultati tat-testijiet laboratorji mhumiex disputati; billi rikors għal proċeduri li jinvolvu l-użu ta' l-annimali tal-laboratorju għal skopijiet sperimentali jew xjentifiċi oħra għandhom jinżammu għal minimu;

Billi l-linji gwida tfasslu abbażi tat-tagħrif xjentifiku u tekniku preżenti u jistgħu jiġu adattati jekk neċessarju għal kwalunkwe żviluppi f'din l-isfera,

ADOTTA DIN ID-DIRETTIVA:

Artikolu 1

L-Istati Membri għandhom jippreskrivu li d-*dossiers* li għandhom jakkumpanjaw kwalunkwe talba għall-inklużjoni ta' addittiv jew użu ġdid ta' addittiv fl-Annessi mad-Direttiva 70/524/KEE għandhom jingħabru skond il-linji gwida stabbiliti fl-Anness ma' din id-Direttiva.

Artikolu 2

Din id-Direttiva għandha tapplika mingħajr preġudizzju għad-dispożizzjonijiet dwar:

(a) prattika laboratorja tajba għall-iskopijiet ta' l-aċċettazzjoni reċiproka ta' *data* għall-valutazzjoni ta' prodotti kimiċi; u

(b) il-protezzjoni ta' annimali wżati għal skopijiet sperimentali jew xjentifiċi oħra.

Artikolu 3

L-Istati Membri għandhom iġibu fis-seħħ il-liġijiet, ir-regolamenti jew id-dispożizzjonijiet amministrattivi neċessarji sabiex jikkonformaw ma' din id-Direttiva sa mhux aktar tard mill-31 ta' Diċembru 1987. Huma għandhom minnufih jinfurmaw lill-Kummissjoni bihom.

[1] ĠU L 270, ta' l-14.12.1970, p. 1.
[2] ĠU L 310, tal-5.11.1986, p. 19.

Artikolu 4

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmula fi Brussel, fis-16 ta' Frar 1987.

Għall-Kunsill
Il-President
L. TINDEMANS

ANNESS**LINJI GWIDA GĦALL-ISTIMA TA' ADDITTIVI FL-GĦALF**

ASPETTI ĠENERALI

Dawn il-linji gwida huma maħsuba bħala gwida biex jiġu stabbiliti d-*dossiers* dwar sustanzi u preparati sottomessi għall-awtorizzazzjoni bħala addittivi fl-għalf. Dawn id-*dossiers* għandhom jippermettu li ssir stima dwar l-addittivi bbażata fuq l-istat preżenti tat-tagħrif u jagħmluha possibbli li tiġi assigurata l-konformità tagħhom mal-prinċipji fundamentali stabbiliti għall-ammissjoni tagħhom, li huma s-suġġett tad-dispożizzjonijiet ta' Artikolu 7(2) tad-Direttiva tal-Kunsill 70/524/KEE tat-23 ta' Novembru 1970 li tikkonċerna l-addittivi fl-għalf [1].

L-istudji kollha spjegati f'dawn il-linji gwida jistgħu ikunu meħtieġa u, jekk neċessarju, informazzjoni addizzjonali tintalab. Bħala regola ġenerali, l-istudji sabiex jiġu stabbiliti l-identità, il-kondizzjonijiet ta' l-użu, il-kwalitajiet fisjo-kimiċi, il-metodi ta' determinazzjoni u l-effiċjenza ta' l-addittiv, u wkoll l-effetti tiegħu fuq il-metaboliżmu, bijoloġiċi u tossikoloġiċi fuq speċi mmirati għandhom jiġu pprovduti. L-istudji neċessarji għall-valutazzjoni ta' riskji għas-saħħa tal-bniedem jew għall-ambjent jiddependu essenzjalment fuq in-natura ta' l-addittiv u ċ-ċirkostanzi ta' l-użu tiegħu. F' dan ir-rigward, l-ebda regola stretta ma hija applikabbli.

Ma jkunx dejjem neċessarju li l-addittivi maħsuba esklużivament għall-ikel għall-annimali domestiċi jiġu soġġetti għal programm dettaljat ta' tossiċità, mutaġeniċità jew karċinoġeniċità kronika bħal dak meħtieġ għal addittivi maħsuba għan-nutrizzjoni tal-bhejjem li minnhom huma derivati l-prodotti għall-konsum mill-bniedem. Sabiex tiġi determinata t-tossiċità kronika, jkun ġeneralment biżżejjed studju ta' sena fuq żewġ speċi fil-mira jew fuq speċi waħda fil-mira u fuq firien. Studji mutaġenesi u karċinoġenesi jistgħu ma jsirux jekk il-kompożizzjoni kimika, l-esperjenza prattika, jew konsiderazzjonijiet oħra ma jindikawx il-possibiltà ta' tibdil. Huwa possibbli li ma tkunx meħtieġa l-analiżi ta' residwi fl-annimali domestiċi.

It-Tagħrif dwar il-metaboliżmu ta' l-addittivi fl-istokk li jipproduċi l-ikel, tar-residwi u l-bio-disponibbilità tagħhom huwa essenzjali. B'mod partikolari għandu jippermetti sa fejn għandhom isiru l-istudji tossikoloġiċi li għandhom isiru fuq annimali tal-laboratorju sabiex jiġu stmati r-riskji, jekk hemm, lill-konsumatur li għandu jiġi determinat. Din il-valutazzjoni ma tistax tkun ibbażata biss fuq *data* limitata sabiex tistabbilixxi l-effetti diretti ta' l-addittivi fuq l-annimali tal-laboratorju. Dawn ta' l-aħħar ma jipprovdux informazzjoni speċifika dwar l-effetti attwali ta' residwi li jirriżultaw mill-metaboliżmu fl-ispeċi li għalihom huwa maħsub l-addittiv.

Kwalunkwe applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni ta' addittiv jew użu ġdid għal addittiv għandu jkun appoġġat minn *dossier* li għandu jinkludi rapporti dettaljati ppreżentati fl-ordni u bin-numerazzjoni proposta f'dawn il-linji gwida. Għandhom jingħataw raġunijiet għall-ommissjoni mid-*dossier* ta' kwalunkwe *data* preskritta f'dawn il-linji gwida. Il-pubblikazzjonijiet li għalihom issir referenza għandhom ikunu mehmuża miegħu. Ir-rapporti ta' esperimenti għandhom jinkludu l-pjan u n-numru ta' referenza ta' l-esperiment, deskrizzjoni dettaljata tat-testijiet, riżultati u l-analiżi tagħhom, u wkoll l-isem, l-indirizz u l-firma tal-persuna responsabbli mill-istudju. Dikjarazzjoni mill-persuna responsabbli għal prattika laboratorja tajba fir-rigward ta' l-osservanza ta' din il-prattika għandha tiġi mehmuża mar-rapporti.

Id-determinazzjoni ta' propertajiet fisiko-kimiċi, tossikoloġiċi u ekotossikoloġiċi għandha titwettaq skond il-metodi stabbiliti mid-Direttiva tal-Kummissjoni 84/449/KEE tal-25 ta' April 1984 li tadatta għall-progress tekniku għas-sitt darba d-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi li jirrelataw għall-klassifika, l-ippakkeġġar u l-ittikkettar ta' sustanzi perikoluži [2], jew mal-metodi rikonoxxuti internazzjonalment mill-korpi xjentifiċi. L-użu ta' metodi oħra għandu jiġi ġustifikat.

Kull *dossier* għandu jikkontjeni ġabra adegwata fil qosor. Id-*dossiers* li jirrelataw għal antibijotiċi, koċċidjostati u sustanzi mediċinali oħra u promoturi tat-tkabbir għandu jkollhom magħhom monografika, li jikkonforma mal-mudell previst fis-Sezzjoni V, li jippermetti li l-addittiv konċernat jiġi identifikat u kkaratterizzat skond Artikolu 8(1) tad-Direttiva 70/524/KEE.

L-espressjoni 'additiv', kif użata f'dawn il-linji gwida, tirreferi għas-sustanzi attivi jew għall-preparati li jikkontjenu sustanzi attivi fl-istat li fih jiġu nkorporati fit-taħlit minn qabel u fl-għalf.

Il-Kummissjoni għandha tiġi notifikata fi żmien raġjonevoli mill-Istat Membru li għaddielha d-*dossier* bi kwalunkwe modifika għall-proċess tal-fabbrikazzjoni jew għall-kompożizzjoni ta' addittiv, il-qasam ta' l-applikazzjoni tiegħu jew il-kondizzjonijiet ta' l-użu tiegħu, Dan jista' jinneċessita s-sottomissjoni ta' dokumentazzjoni adattata għal stima ġdida. Dawn il-ħtiġiet ikunu speċjalment neċessarji għal prodotti derivati minn mikro-organiżmi, li l-karatteristiċi ġenetiċi tagħhom ġew modifikati jew li jinħolqu bħala mutanti naturali.

[1] ĠU L 270, ta' l-14.12.1970, p. 1
ĠU L 319, tat-8.12.1984, p. 13.
[2] ĠU L 251, tad-19.9.1984, p. 1.

KONTENUT

SEZZJONI I:	Ġabra fil-qosor tad-*data* fid-*dossier*
SEZZJONI II:	Identità, karatterizzazzjoni u kondizzjonijiet ta' l-użu tal-metodi ta' kontroll ta' l-additiv
SEZZJONI III:	Studji li jikkonċernaw l-effettività ta' l-addittiv
1.	1. Studji li jikkonċernaw titjib fil-kwalità ta' l-għalf
2.	2. Studji li jikkonċernaw l-effetti ta' l-addittivi fuq il-prodotti ta' l-annimali
3.	3. Studji li jikkonċernaw il-kwalità tal-prodotti ta' l-annimali:
SEZZJONI IV	Studji li jikkonċernaw is-sigurtà ta' l-użu ta' l-addittiv
1.	1. Studji fuq l-ispeċi fil-mira
1.1.	1.1. Studji tossikoloġiċi ta' l-additiv
1.2.	1.2. Studji mikrobijoloġiċi ta' l-additiv
1.3.	1.3. Studju tal-metaboliżmu u r-residwi tas-sustanza attiva
2.	2. Studji fuq ir-residwi li tneħħew mill-ġisem
3.	3. Studji fuq l-annimali tal-laboratorju
SEZZJONI V:	Il-forma tal-monografika

SEZZJONI I

ĠABRA FIL QOSOR TAD-*DATA* FID-*DOSSIER*

SEZZJONI II

IDENTITÀ, KARATTERIZZAZZJONI U KONDIZZJONIJIET TA' L-UŻU TAL-METODI TA' KONTROLL TA' L-ADDITIV

1. **L-Identità ta' l-additiv**

1.1. Ismijiet proprjetari proposti.

1.2. It-tip ta' additiv skond il-funzjoni ewlenija tiegħu (eż, antibijotiku, coccidiostat, histomonostat, preservattiv, eċċ.)

1.3. Stat fiżiku, daqs tal-partiċella.

1.4. Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva (sustanza attiva, komponenti oħra, impuritajiet).

1.5. Il-Proċess tal-fabbrikazzjoni inkluża kwalunkwe proċedura speċifika ta' l-ipproċessar.

2. **Speċifikazzjonijiet li jikkonċernaw is-sustanza attiva**

2.1. Isem ġeneriku, isem kimiku skond in-nomenklatura ta' l-IUPAC, ismijiet ġeneriċi oħra u abbrevjazzjonijiet. Numru tas-Servizz ta' l-Astratti Kimiċi (CAS).

2.2. Formula, piż empiriki u strutturali, u molekulari. Jekk is-sustanza attiva hija prodott ta' fermentazzjoni, il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-komponenti ewlenin.

2.3. Il-Grad ta' purità. Il-Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva ta' l-impuritajiet.

2.4. Propertajiet elettrostatiċi, il-punt ta' tidwib, il-punt tat-togħlija, it-temperatura ta' dekompożizzjoni, id-densità, il-pressa tal-vapur, is-solubilità fl-ilma u solventi organiċi, il-massa u l-ispettru ta' assorbiment u kwalunkwe proprjetajiet fisiċi approprjati oħra.

2.5. Il-Proċessi ta' fabbrikazzjoni u ta' purifikazzjoni. Il-Varjazzjoni fil-kompożizzjoni tal-lottijiet waqt il-produzzjoni.

NB: Jekk is-sustanza attiva hija taħlita ta' komponenti attivi, kull wieħed definit kimikament, il-komponent ewlieni għandu jiġi deskritt separatament u l-proporzjonijiet tal-taħlita għandhom jingħataw.

3. **Il-Proprjetajiet fisikokimiċi u teknoloġiċi ta' l-addittiv**

3.1. L-Istabilità ma' l-espożizzjoni għal aġenti atmosferiċi (dawl, temperatura, umdit_, ossiġenu, eċċ.).

3.2. L-Istabilità matul il-preparazzjoni tat-taħlit minn qabel u ta' l-għalf, b'mod partikolari, l-istabilità għas-sħana, għall-pressjoni u għall-umdità. Prodotti possibbli ta' dekompożizzjoni.

3.3. L-Istabilità matul il-ħażna tat-taħlit minn qabel u ta' l-għalf (żmien ta' ħażna).

3.4. Proprjetajiet fisikokimiċi u teknoloġiċi oħra approprjati bħall-abilita li jiġu ottenuti taħlitiet omoġeni fit-taħlit minn qabel u fl-għalf, proprjetajiet li jiffurmaw it-trab.

3.5. Interazzjonijiet fisikokimiċi (inkompatibilità ma' l-għalf, ma' addittvi oħra jew ma' prodotti mediċinali, eċċ.).

4. **Il-Kondizzjonijiet għall-użu ta' l-additiv**

4.1. L-Użu propost fin-nutrizzjoni ta' l-annimali (l-ispeċi jew il-kategorija ta' l-annimal, il-kategorija ta' l-għalf, il-perjodu ta' amministrazzjoni, il-perjodu ta' rtirar, eċċ.).

4.2. Kontra-indikazzjonijiet

4.3. Konċentrazzjonijiet proposti fit-taħlit minn qabel u fl-għalf (espressi bħala perċentwali tas-sustanza attiva skond il-piż għal taħlit minn qabel; bħala mg/kg għall-għalf).

4.4. Utilitajiet magħrufa oħra tas-sustanza attiva jew tal-preparat (fl-għalf, fil-mediċina tal-bniedem jew veterinarja, fl-agrikoltura, eċċ.). Għal kull użu aħti l-ismijiet proprjetarji, l-indikazzjonijiet u l-kontra-indikazzjonijiet.

4.5. Jekk neċessarju, il-miżuri għall-prevenzjoni ta' riskji u l-mezzi ta' protezzjoni matul il-fabbrikazzjoni u l-immaniġġar.

5. **Metodi ta' kontroll**

5.1. Deskrizzjoni tal-metodi wżati għad-determinazzjoni tal-kriterji elenkati taħt il-partiti 1.4, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 u 4.3.

5.2. Deskrizzjoni tal-metodi analitiċi kwalitattivi u kwantitattivi għall-kontroll ta' rutina ta' l-addittiv fit-taħlit minn qabel u fl-għalf.

5.3. Deskrizzjoni tal-metodi analitiċi kwalitattivi u kwantitattivi biex jiġu determinati residwi ta' l-addittivi fil-prodotti ta' l-annimali.

NB: Il-metodi speċifikati għandu jkollhom magħhom informazzjoni dwar l-irkupru tal-perċentwali, l-ispeċifiċità, is-sensittività, interferenzi possibbli, limiti ta' l-intraċċar, riproduċibbiltà u għall-metodu wżat biex jittieħdu l-kampjuni. *Standards* ta' referenza għall-preparat u għas-sustanza attiva għandhom ikunu disponibbli.

SEZZJONI III

STUDJI LI JIKKONĊERNAW L-EFFETTIVITÀ TA' L-ADDITIV

1. **Studji li jikkonċernaw it-titjib fil-kwalità ta' l-għalf**

Dawn l-istudji jikkonċernaw addittivi teknoloġiċi bħal antitossiċidanti, priservativi, emulsifikanti, aġenti ta' *gelling*, eċċ., li huma maħsuba sabiex itejjbu l-kwalità tat-taħlit minn qabel u ta' l-għalf jew sabiex itawlu ż-żmien ta' preservazzjoni tagħhom

Evidenza ta' l-effettività ta' l-addittiv għandha tintwera permezz ta' kriterji approprjati taħt il-kondizzjonijiet maħsuba ta' l-użu b'paragun ma' l-għalf ta' kontroll negattiv u, possibilment, għaf li jikkontjeni addittivi teknoloġiċi ta' effettività magħrufa.

In-natura preċiża tas-sustanzi attivi, tal-preparati, tat-taħlit minn qabel u ta' l-għalf ikkontrollat, in-numru ta' referenza tal-lottijiet, il-konċentrazzjoni tas-sustanzi attivi fit-taħlit minn qabel u fl-għżlf, il-kondizzjonijiet ta' kontroll (it-temperatura, l-umdità, eċċ.) u wkoll id-dati u t-tul ta' l-eżami, l-effetti avversi u aktar effetti negattivi li ġraw matul l-eżami għandhom jiġu speċifikati għal kull esperiment.

2. **Studji li jikkonċernaw l-effetti ta' l-addittivi fuq il-prodotti ta' l-annimali**

Dawn l-istudji jikkonċernaw l-addittivi żootekniċi bħal antibijotiċi, promoturi ta' tkabbir, *coccodiostats* u sustanzi mediċinali oħra, eċċ., li għandhom effetti fuq il-prodotti ta' l-annimali. L-istudji li ġejjin għandhom jitwettqu fuq kull speċi fil-mira b'paragun mal-gruppi negattivi ta' kontroll u, possibilment, mal-gruppi li jirċievu l-għalf li jikkontjeni additivi ta' effettività magħrufa.

2.1. Għal antibijotiċi u promoturi tat-tkabbir, l-istudju ta' l-effett fuq l-effiċjenza tan-nutrizzjoni, it-tkabbir ta' l-annimal u l-frott ta' prodotti ta' l-annimali. Id-Determinazzjoni tar-relazzjoni bejn id-doża u r-reazzjoni.

2.2. Għal *coccidiostats* u sustanzi mediċinali oħra, l-importanza għandha primarjament tkun konnessa ma' l-evidenza ta' effetti speċifiċi u partikolarment ma' proprjetajiet profilattiċi (eż. L-irtubija, l-għadd ta' oocysti, l-istima tad-difett eċċ.). Informazzjoni dwar l-effett fuq l-effiċjenza tan-nutrizzjoni, it-tkabbir ta' l-annimal u l-ammont u l-kwalità għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti ta' l-annimali għandha tkun mehmuża.

2.3. Kondizzjonijiet esperimentali:

Il-kontroll imwettaq għandu jiġi deskritt individwalment fid-dettall. Ir-reġistru tal-kontroll għandu jippermetti li jsiru analiżi statistiċi. Id-*data* li ġejja għandha tkun provduta:

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

2.3.2. In-Numru ta' gruppi ta' test u ta' kontroll, in-numru ta' annimali f'kull grupp. In-numru ta' l-annimali tat-test taż-żewġ sessi magħżula għandu jkun suffiċjenti għal skopijiet statistiċi.

2.3.3. Il-Konċentrazzjoni tas-sustanza attiva fl-għalf stabbilita b'analiżi ta' kontroll. In-numru ta' referenza tal-lottijiet. Il-kompożizzjoni nutrizzjonali tar-razzjon ta' kuljum f'termini ta' kwalità u kwantità.

2.3.4. Il-Post ta' kull esperiment, il-kondizzjonijiet fisjoloġiċi u tas-saħħa ta' l-annimali, il-kondizzjonijiet tan-nutrizzjoni u tat-tkabbir skond il-prattika *standard* fil-Komunità

2.3.5. Id-Data u ż-żmien eżatt ta' kontroll, id-data ta' l-eżamijiet imwettqa.

2.3.6. Effetti kuntrarji u aktar effetti negattivi li ġraw matul l-esperiment u ż-żmien meta dehru.

3. **L-Istudji dwar il-kwalità tal-prodotti ta' l-annimali**

Studji dwar il-kwalitajiet organolettiċi, ta' nutrizzjoni, iġeniċi u teknoloġiċi tal-prodotti li jittieklu ta' l-annimali mitmugħa għalf li jikkontjeni l-additiv.

SEZZJONI IV

STUDJI DWAR IS-SIGURTÀ TA' L-UŻU TA' L-ADDITIV

L-istudji spjegati f'din is-sezzjoni huma maħsuba sabiex jippermettu stima ta'

— s-sigurtà ta' l-użu ta' l-additiv fl-ispeċi fil-mira,

— r-riskji għall-konsumatur li jistgħu jirriżultaw mill-konsum ta' ikel li jikkontjeni residwi ta' l-additiv,

— r-riskji mill-inalazzjoni jew kuntatt mal-ġilda għal persuni li x'aktarx jiġu f' kuntatt ma' l-additiv kif inhu jew inkorporat f'taħlit minn qabel jew fl-għalf,

— r-riskji ta' tniġġiż ta' l-ambjent minn prodotti derivati mill-additiv u li jintrema mill-ġisem ta' l-annimali.

Dawn l-istudji jkunu meħtieġa fl-intier tagħhom jew parzjalment jiddependi fuq in-natura ta' l-additiv u l-kondizzjonijiet proposti għall-użu tiegħu. Tagħrif dwar il-metaboliżmu tas-sustanza attiva fl-ispeċi varji fil-mira u wkoll tal-kompożizzjoni u l-biodisponibilità tar-residwi ta' l-insiġ organiku jkunu essenzjali biex jiġi stabbilit il-limitu ta' l-istudji fuq l-annimali tal-laboratorji sabiex jiġu stmati r-riskji għall-konsumatur. Barra minn hekk, tagħrif dwar il-kompożizzjoni u tal-proprjetajiet fisiko-kimiċi u bijoloġiċi tar-residwi mneħħija derivati mill-addittiv ikun indispensabbli sabiex jiġi definit l-estent ta' l-istudji neċessarji għall-istima tar-riskju ta' tniġġiż ta' l-ambjent.

1. Studji dwar l-ispeċi fil-mira

1.1. *Studji tossikoloġiċi ta' l-addittiv*

Testijiet ta' tolleranza. L-istudju ta' l-effetti bijoloġiċi, tossikoloġiċi, makroskopiċi u istoloġiċi. Id-Determinazzjoni tal-fattur ta' sigurtà (il-marġini bejn il-livell massimu propost tad-doża u l-livell li jirriżulta mill-effetti ħżiena). Jista' jkun suffiċjenti li jiġi ndikat valur minimu jew approssimativ għal dan il-fattur jekk jista' jintwera li l-livell li jirriżulta fl-effetti ħżiena jaqbeż sew il-livell massimu propost tad-doża.

1.2. *Investigazzjoni mikrobijoloġika ta' l-additiv*

1.2.1. Investigazzjoni ta' l-ispettru mikrobijoloġiku ta' l-azzjoni ta' l-additiv bid-determinazzjoni tal-konċentrazzjoni minima ta' inibizzjoni (MIC) fi speċi varji patoġeniċi u mhux patoġeniċi gram-negattivi u gram-pożittivi ta' batterja.

1.2.2. Investigazzjoni fil-kontro-resistenza għal antibijotiċi terapewtiċi bid-determinazzjoni tal-MIC f'mutanti prodotti *in vitro* li juru resistenza kromosomali għall-additiv.

1.2.3. Testijiet sabiex jinstab jekk l-additiv huwiex kapaċi li jagħżel fatturi ta' resistenza. Dawn it-testijiet għandhom jitwettqu taħt kondizzjonijiet tan-natural fl-ispeċi ta' l-annimali li għalihom l-additiv huwa primarjament maħsub. Sussegwentement, għandu jiġi determinat jekk il-fatturi R li jista' jkun instabu għandhomx resistenza multipla u jekk jittieħdux.

1.2.4. Testijiet sabiex jiddeterminaw l-effett ta' l-additiv fuq il-flora intestinali normali u dwar il-kolonizzazzjoni tal-medda ta' l-intestini u t-tneħħija mill-ġisem ta' mikroorganiżmi patoġeniċi.

1.2.5. Studji tal-qasam sabiex tiġi determinata l-perċentwali ta' batterja resistenti għall-addittiv. Dawn għandhom jitwettqu f'intervalli maġġuri qabel u matul l-użu ta' l-additiv (monitoraġġ).

1.3. *Studji tal-metaboliżmu u tar-residwi tas-sustanza attiva* [1] [2]

1.3.1. Studju tal-bilanċ metaboliku: ir-rata u l-estent ta' eliminazzjoni tas-sustanza attiva fl-urina u fil-feċi u, jekk possibbli, bl-iskadenza; residwi fl-ispeċi fil-mira.

1.3.2. Studju tal-metaboliżmu: assorbizzjoni, distribuzzjoni, biotrasformazzjoni u eliminazzjoni. Jekk approprjat, stima ta' l-estent tat-tneħħija permezz tal-bili, l-eżistenza taċ-ċiklu enterohepatic, l-influwenza tal-caecotrophy.

1.3.3. Studji analitiċi tar-residwi: kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tar-residwi (sustanza attiva, metabolites) fl-organi u l-insiġ varji ta' l-annimal u fil-prodotti li jittieklu li joriġinaw mill-annimal, meta l-ekwilibriju metaboliku jintlaħaq u taħt kondizzjonijiet prattiċi ta' l-użu ta' l-addittiv.

[1] L-istudji msemmija taħt 1.3.1., 1.3.2., 1.3.4. u 1.3.5. għandhom jitwettqu preferibbilment b'molekuli ttikkettati. l-Ittikkettar għandu jkun adattat għall-iskop maħsub.

[2] Jekk is-sustanza attiva hija prodott ta' fermentazzjoni, dawn l-istudji għandhom jiġu estiżi għal sustanzi relatati derivati mill-produzzjoni.

1.3.4. Studju pharmacokinetic tar-residwi (wara amministrazzjoni ripetuta ta' l-additiv skond l-użu propost): il-persistenza tas-sustanza attiva u l-metabolites ewlenija fl-organi u fl-insiġ varji wara l-irtirar ta' l-għalf issupplimentat.

1.3.5. Studju tal-biodisponibilità tar-residwi fl-insiġ u fil-prodotti ta' l-ispeċi fil-mira (ara 3.8).

1.3.6. Metodi ta' monitoraġġ: metodi kwalitattivi u kwantitattivi tad-determinazzjoni użati fl-istudji msemmija taħt il-partiti 1.3.1 sa 1.3.5 b'informazzjoni dwar il-perċentwali ta' l-irkupru, l-ispeċifiċità u l-limiti ta' ntraċċar. Il-metodi tad-determinazzjoni tar-residwi għandhom ikunu sensittivi biżżejjed sabiex jippermettu l-intraċċar ta' residwi f'livelli li huma tossikoloġikament negliġibbli.

2. **Studju dwar ir-residwi li tneħħew mill-ġisem**

2.1. In-Natura u l-konċentrazzjoni tar-residwi derivati mill-addittiv (sustanza attiva, metabolites) fil-feċi.

2.2. Il-Persistenza (valur half-life) u l-kinetiċi ta' l-eliminazzjoni ta' dawn ir-residwi fit-tajn, fid-demel tar-razzett u fiż-żibbel.

2.3. Effetti fuq il-metanoġenesi.

2.4. Id-Degradazzjoni, il-persistenza (valur *half-life*) u l-kinetiċi ta' l-eliminazzjoni fil-ħamrija (tipi ta' ħamrija kontrastanti).

2.5. Effetti fuq il-fawna tal-ħamrija u fuq il-proċessi ta' trasformazzjoni tal-mikrobi (dekomposizzjoni tal-pjanti u tar-residwi ta' l-annimali, transformazzjoni N, eċċ.).

2.6. Effetti fuq il-pjanti ta' l-art (iġ-ġelbin taż-żerriegħa, it-tkabbir tal-pjanti, it-teħid ta' pjanti eċċ.) Dawn l-istudju għandhom jitwettqu taħt kondizzjonijiet ikkontrollati u kondizzjonijiet naturali, bl-użu ta' speċi differenti ta' pjanti.

2.7. Is-Solubilità u l-istabilità fl-ilma tal-prodotti derivati mill-addittiv (sustanza attiva, metabolites).

2.8. Effetti fuq il-ħajja akwatika.

2.8.1. Effetti fuq il-flora (eż. *Chlorella*).

2.8.2. It-Tossiċità f'non-vertebrati (eż. *Daphnia magna*).

2.8.3. It-Tossiċità fil-ħut (mill-anqas żewġ speċi selvaġġi li jinstabu fit-territorju Komunitarju).

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

Dawn l-istudji għandhom jitwettqu bis-sustanza attiva u bil-*metabolites* maġġuri tagħha, jekk ta' l-aħħar huma wkoll preżenti fil-prodotti li jittieklu ta' l-annimali u huma biodisponibbli. Sa fejn huwa possibbli għandhom isiru tentativi sabiex jintagħżlu l-annimali tal-laboratorju li jistgħu ikunu mistennija li jimmetaboliżżaw l-additiv b'mod simili għall-bniedem.

Għandhom jiġu provduti deskrizzjonijiet tat-testijiet imwettqa. Dawn għandhom ikopru l-ispeċi ta' l-annimali u l-metodi wżati, id-daqs u n-numru tal-gruppi tat-test u ta' kontroll, il-livelli tad-doża amministrati, il-komposizzjoni tad-dieta u r-riżultati ta' l-analiżi ta' l-għalf, il-kondizzjonijiet tat-tkabbir, it-tul eżatt tat-testijiet, id-dati ta' l-eżamijiet varji mwettqa u l-mortalità. Għandhom jingħataw dettalji kompleti tar-riżultati makroskopiċi patoloġiċi u istopatoloġiċi fl-annimali kollha eżaminati b'indikazzjoni tal-ħin meta dehru l-leżjonijiet patoloġiċi kollha. Ir-riżultati kollha, inkluża l-istima ta' l-istatistika, għandhom jiġu ppreżentati fid-dettal.

3.1. *Tossiċità akuta*

3.1.1. Studji akuti orali tat-tossiċità għandhom jitwettqu fuq żewġ speċi ta' l-annimali (preferibbilment il-far għandu jkun wieħed minnhom). Id-doża massima m'għandhiex tkun ogħla minn 2000mg/kg piż tal-ġisem. Għandhom jiġu rrapportati osservazzjonijiet dettaljati ta' l-effetti bijoloġiċi osservati matul perjodu ta' mill-anqas ġimgatejn wara li jinbelgħu.

3.1.2. Studji dwar it-tossiċità akuta ta' inalazzjoni, tal-ġilda u, meta neċessarju, ta' irritazzjoni tal-membrana mukuża u wkoll tal-potenzjal allerġeniku għandhom jitwettqu b' testijiet approprjati għall-istima tar-riskji possibbli assoċjati ma' l-użu ta' l-additiv.

3.2. *Il-Mutaġeniċità*

Sabiex jiġu identifikati sustanzi attivi jew il-*metabolites* tagħhom li għandhom proprjetajiet mutaġeniċi għandhom jitwettqu kombinazzjoni magħżula ta' testijiet ta' mutaġeniċità, ibbażati fuq il-punti tat-tmiem ġenetiċi differenti. It-testijiet għandhom jitwettqu, fil-presenza u l-assenza ta' preparazzjoni mikrosomali mammifera għal attivazzjoni metabolika.

Il-pakkett li ġej ta' testijiet huwa rakkomandat:

(a) test għal mutazzjonijiet tal-ġene f'sistema prokarijotika;

(b) test għal mutazzjonijiet tal-ġene f'sistema ewkarijotika *in vitro* jew f' test letali riċessiv konness mas-sess *f'Drosphila melanogaster*;

(ċ) test għall-ħsara kromosomali *in vitro* u *in vivo*.

Is-serje ta' testijiet suġġeriti hawn fuq ma timplikax, madankollu, li testijiet oħra huma inapproprjati jew li testijiet oħra, partikolarment testijiet *in vivo*, ma kienux ikunu aċċettabbli bħala alternattivi.

Fil-każijiet kollha r-raġunijiet għall-għażla tat-testijiet għandhhom jingħataw. It-Testijiet għandhom jitwettqu skond il-proċeduri vvalidatati stabbiliti. Skond ir-riżultat tat-testijiet u wara li jiġi kkunsidrat il-profil kollu tat-tossiċità tas-sustanza kif ukoll l-użu maħsub, investigazzjonijiet addizzjonali jistgħu jiġu ndikati.

3.3. *Aspetti metaboliċi u farmakokinetiċi*

L-Istudji tal-bilanċ u identifikazzjoni tal-*metabolites* għandhom jitwettqu bl-użu ta' molekoli ttabellati sew u għandhom ikopru kemm amministrazzjoni ta' doża singola kif ukoll multipla tas-sustanza attiva tul perjodi approprjati. L-Istudji tal-metaboliżmu għandhom jinkludu wkoll investigazzjoni tal-farmakokinetiċi tas-sustanza attiva u tal-*metabolites* maġġuri. Għandha tingħata konsiderazzjoni għad-differenzi fil-mod li l-ispeċi varji jimmetabolizzaw is-sustanza attiva meta jintgħażlu l-ispeċi l-aktar relevanti għall-investigazzjonijiet tossikoloġiċi sussegwenti.

3.4. *Tossiċità subkronika*

Dawn l-istudji għandhom jitwettqu ġeneralment fuq żewġ speċi ta' l-annimali (preferibilment il-far għandu jkun wieħed minnhom). It-tieni speċi jista' f'xi istanti jkun speċi fil-mira. Is-sustanza tat-test tista' tiġi amministrata oralment u r-relazzjoni tad-doża mar-reazzjoni għandha tiġi stabbilita. Il-validità fir-*rodents* għandha tkun mill-anqas 90 jum.

F'ċerti każijiet investigazzjonijiet li jestendu fuq sitt xhur sa sentejn fi klieb jew fuq *non rodents* oħra jistgħu ikunu mixtieqa sabiex tiġi stabbilita l-varjazzjoni fis-sensittività ta' l-ispeċi differenti ta' l-annimali għas-sustanza tat-test.

3.5. *Tossiċità/karċinoġeniċità kronika*

Studji tat-tossiċità kronika għandhom jitwettqu fuq speċi waħda (preferibbilment il-far), studji tal-karċinoġeniċità preferibbilment fuq żewġ speċi ta' *rodent*. Is-sustanza għandha tiġi amministrata oralment fuq bosta livelli ta' doża. Studju kombinat tat-tossiċità/tal-karċinoġeniċità kronika b'esposizzjoni *in uitero* huwa wkoll aċċettabbli. L-esperimenti għandhom jestendu għal minimu ta' sentejn fil-firien u 80 ġimgħa fil-ġrieden. Jekk ikompli aktar mill-perjodu minimu, it-test għandu jitwaqqaf meta s-sopravivenza fi kwalunkwe grupp ħlief dak ta' l-ogħla livell ta' doża jkun waqa' għal 20 %. Eżamijiet kompleti ta' kimika klinika, *haemaological* u ta' l-urina għandhom jitwettqu f'intervalli approprjati tul l-esperiment. Eżamijiet kompleti makroskopiċi u istoloġiċi għandhom jitwettqu fuq l-annimali kollha li jmutu matul it-test u fuq dawk kollha li jibqgħu ħajjin meta jintemm l-istudju.

3.6. *It-Tossiċità riproduttiva*

Studji dwar ir-riproduzzjoni għandhom jitwettqu preferibbilment fuq il-far. Għandhom jestendu fuq mill-anqas żewġ ġenerazzjonijiet filjali u jistgħu jiġu kkombinati b'embrijotossiċità inklużi l-istudji teratoġeniċi. Il-parametri kollha rilevanti tal-fertilità, tal-ġestazzjoni, tax-xiri, ta' qabel u ta' wara t-twelid għandhom jiġu osservati u rraportati bir-reqqa. Studji speċifiċi teratoġeniċi għandhom jitwettqu fuq mill-anqas żewġ speċi adattati.

3.7. *Il-Biodisponibilità*

Investigazzjoni dwar id-destin ta' residwi tas-sustanza attiva ttikkettata fin-nisġa organika u fil-prodotti ta' l-ispeċi fil-mira teħtieġ studji tal-biodisponibilità nkluż mill-anqas studju tal-bilanċ tar-residwi meta amministrati lill-annimali tal-laboratorju.

3.8. *It-Tossikoloġija tal-metabolites*

Informazzjoni għall-kalkolu tal-konċentrazzjoni tar-residwi hija meħtieġa bħala bażi għall-istima tar-riskju għall-bniedem.

Il-bażi għall-kalkolu tal-perjodu propost ta' rtirar għandu jkun magħmul disponibbli.

3.9. *Studji rilevanti oħra*

Kwalunkwe studju ulterjuri li jipprovdi informazzjoni addizzjonali utili għall-istima ta' sustanza ta' test jista' jsir disponibbli, eż. studji dwar tossiċità ta' rilaxx.

SEZZJONI V

IL-FORMA TA' MONOGRAFIKA

1. **L-Identità ta' l-additiv**

1.1. It-Tip ta' additiv skond il-funzjoni ewlenija tiegħu (antibijotiku, *coccidiostat, histomonostat,* promotur tat-tkabbir, eċċ.)

1.2. L-Istat fisiku, id-daqs tal-partiċella.

1.3. Il-Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva (sustanza attiva, komponenti oħra, impuritajiet).

1.4. L-Ipproċessar speċifiku possibbli

2. **Speċifikazzjonijiet li jikkonċernaw is-sustanza attiva**

2.1. L-Isem ġeneriku, l-isem kimiku skond in-nomenklatura IUPAC, ismijiet ġeneriċi oħra u abbrevjazzjonijiet. In-Numru tas-Servizz ta' l-Astratti Kimiċi (CAS).

2.2. Il-Formola, il-piż empirikali u strutturali, u molekulari. Jekk is-sustanza attiva hija prodott ta' fermentazzjoni, kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-komponenti ewlenin.

2.3. Il-Grad ta' purità. Il-Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva ta' l-impuritajiet.

2.4. Proprjetajiet fiżiċi approprjati bħal proprjetajiet elettrostatiċi, il-punt ta' tidwib, il-punt ta' togħlija, it-temperatura ta' dekompożizzjoni, id-densità, il-pressjoni tal-vapur, is-solubilità fl-ilma u solventi organiċi, l-ispettru ta' assprbizzjoni, eċċ.

NB: Jekk is-sustanza attiva hija *taħlita ta' komponenti attivi, kull komponent ewlieni għandu jiġi deskritt kimikament u l-proporzjonijiet tat-taħlita għandhom jingħataw*.

3. **Il-Proprjetajiet fisiko-kimiċi u teknoloġiċi ta' l-additiv**

3.1. L-Istabilità dwar l-espożizzjoni għal aġenti atmosferiċi (eż. dawl, temperatura, umdità, ossiġenu).

3.2. L-Istabilità matul il-preparazzjoni tat-taħlit minn qabel u għalf, b'mod partikolari, meta esposti għas-sħana, għall-pressjoni u għall-umdità. Prodotti prossibbli ta' dekompożizzjoni.

3.3. L-Istabilità matul il-ħażna tat-taħlit minn qabel u ta' l-għalf (iż-żmien tal-ħażna).

3.4. Prorjetajiet fisikokimiċi u teknoloġiċi oħra approprjati bħall-abilità li jiġu ottenuti taħlitiet omoġenji f' taħlitiet minn qabel u f'għalf, proprjetajiet li jiffurmaw it-trab.

3.5. Interazzjonijiet fisikokimiċi (inkompatibilità ma' l-għalf, ma' additivi oħra jew ma' prodotti mediċinali, eċċ).

4. **Metodi ta' kontroll**

4.1. Id-Deskrizzjoni tal-metodi wżati għad-determinazzjoni tal-kriterji elenkati taħt il-partiti 1.3, 2.3, 2.4, 3.1, 3.2, 3.3 u 3.4 ta' din is-Sezzjoni.

4.2. Id-Deskrizzjoni tal-metodi analitiċi kwalitattivi u kwantitattivi għad-determinazzjoni ta' residwi ta' additivi fil-prodotti ta' l-annimali.

4.3. Jekk il-metodi msemmija ġew ippubblikati, jistgħu ikunu suffiċjenti referenzi għal-letteratura.

5. **Il-Proprjetajiet bijoloġiċi ta' l-additiv**

5.1. Dettallji ta' l-effetti profilattiċi għall-*coccidiostats* u sustanzi mediċinali oħra (l-irtubija, l-għadd ta' l-*oocyst*, eċċ.).

5.2. Dettallji ta' l-effetti fuq l-effiċjenza tan-nutrizzjoni, it-tkabbir u l-kwalità tal-prodotti ta' l-annimali għal antibijotiċi u l-promoturi tat-tkabbir.

5.3. Kwalunkwe kontra-indikazzjonijiet jew twissijiet, inklużi inkompatibilitajiet bijoloġiċi, b' dettallji għall-ġustifikazzjoni tagħhom.

6. **Dettalji tar-residwi kwantitattivi u kwalitattivi, jekk hemm, li jinstabu fil-prodotti mill-annimali wara l-użu maħsub ta' l-additiv**

7. **Karatteristiċi disponibbli oħra adattati għal identifikazzjoni ta' l-addittiv**