

I

(Actos adoptados en aplicación de los Tratados CE/Euratom cuya publicación es obligatoria)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (CE) n° 429/2008 DE LA COMISIÓN

de 25 de abril de 2008

sobre normas de desarrollo para la aplicación del Reglamento (CE) n° 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo por lo que se refiere a la preparación y presentación de solicitudes y a la evaluación y autorización de aditivos para piensos

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre los aditivos en la alimentación animal ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 7, apartados 4 y 5,

Previa consulta a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria de conformidad con el artículo 7, apartados 4 y 5, del Reglamento (CE) n° 1831/2003,

Considerando lo siguiente:

(1) Es necesario establecer normas de aplicación relativas al procedimiento de autorización de aditivos para piensos conforme al Reglamento (CE) n° 1831/2003, en especial normas para la preparación y presentación de las solicitudes y para la evaluación y autorización de esos aditivos. Estas normas han de sustituir a las disposiciones establecidas en el anexo de la Directiva 87/153/CEE del Consejo ⁽²⁾, por la que se fijan líneas directrices para la evaluación de los aditivos en la alimentación animal.

(2) Dichas normas deben prescribir los requisitos que ha de cumplir el expediente del que se acompaña la solicitud. En

⁽¹⁾ DO L 268 de 18.10.2003, p. 29. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 378/2005 de la Comisión (DO L 59 de 5.3.2005, p. 8).

⁽²⁾ DO L 64 de 7.3.1987, p. 19. Directiva derogada por el Reglamento (CE) n° 1831/2003.

particular, deben exponer los datos científicos que han de presentarse para identificar y caracterizar el aditivo en cuestión, así como los estudios que deben aportarse con el fin de demostrar su eficacia y su inocuidad para las personas, los animales y el medio ambiente, a fin de que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria («la Autoridad») pueda verificar y evaluar las solicitudes de autorización.

(3) La extensión de los estudios necesarios para evaluar las propiedades o los efectos del aditivo puede variar en función de su naturaleza o de las condiciones de utilización solicitadas. Debe concederse, pues, una cierta flexibilidad a los explotadores de las empresas en cuanto al tipo de estudios y de material que deben presentar para demostrar la inocuidad y la eficacia del aditivo de que se trate. Los que decidan aprovechar esa flexibilidad deben justificar su decisión en el expediente.

(4) La Autoridad debe tener la posibilidad de pedir información suplementaria, cuando proceda, para determinar si el aditivo cumple las condiciones de autorización mencionadas en el artículo 5 del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

(5) Es indispensable aplicar normas de calidad apropiadas al elaborar los expedientes de aditivos destinados a ser utilizados en piensos o en agua, para asegurarse de que los resultados de las pruebas de laboratorio son irrefutables.

(6) Si es necesario, deben establecerse requisitos específicos para cada categoría de aditivos mencionada en el artículo 6, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

(7) Para fomentar las solicitudes de autorización en relación con especies menores, manteniendo el nivel necesario de

seguridad, deben establecerse condiciones específicas para que puedan extrapolarse a las especies menores los resultados de estudios efectuados con especies mayores.

- (8) En las normas de aplicación relativas a las solicitudes de autorización debe tenerse en cuenta que los requisitos son diferentes según se trate de animales productores de alimentos o de otros animales, pues en relación con estos últimos los aspectos relativos a la evaluación de la inocuidad para el consumidor humano carecen de importancia.
- (9) El recurso a procedimientos que impliquen el uso de animales de laboratorio con fines experimentales o científicos de otro tipo y la realización de pruebas con animales de conformidad con la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos ⁽¹⁾, debe ser mínimo.
- (10) A fin de evitar la repetición innecesaria de estudios, deben establecerse procedimientos simplificados para autorizar aditivos cuya utilización ya está autorizada en la alimentación humana.
- (11) Por lo que respecta a los aditivos ya autorizados sin límite de tiempo conforme a la Directiva 70/524/CEE del Consejo ⁽²⁾, cuando proceda debe establecerse la posibilidad de que el solicitante, si no tiene estudios a su disposición, pueda demostrar la eficacia con otro material a su disposición, en particular el relativo a un amplio historial de uso del aditivo en cuestión.
- (12) Deben establecerse normas relativas a las solicitudes de modificación de autorizaciones conforme al artículo 13, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1831/2003.
- (13) Asimismo, deben establecerse normas relativas a las solicitudes de renovación de autorizaciones conforme al artículo 14 del Reglamento (CE) n° 1831/2003.
- (14) Por lo que se refiere a las disposiciones concernientes a los estudios de inocuidad y eficacia que deben efectuarse en apoyo de la solicitud, es necesario establecer un período transitorio durante el cual sigan siendo de aplicación las normas actuales. Las solicitudes presentadas antes de la entrada en vigor del presente Reglamento deben seguir tramitándose de acuerdo con lo dispuesto en el anexo de la Directiva 87/153/CEE. Con respecto a las solicitudes presentadas durante un determinado período tras la entrada en vigor, y teniendo en cuenta que algunos estudios requieren un largo período de tiempo, debe ofrecerse a los solicitantes la posibilidad de elegir entre las normas establecidas en el presente Reglamento y las dispuestas en el anexo de la Directiva 87/153/CEE. Las normas de aplicación han sido elaboradas sobre la base de los conocimientos científicos y técnicos actuales, por lo que,

en caso necesario, tendrían que adaptarse a los posibles avances.

- (15) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité permanente de la cadena alimentaria y de sanidad animal.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Definiciones

A los efectos del presente Reglamento se entenderá por:

- 1) «mascotas y otros animales no productores de alimentos»: los animales de especies que el ser humano usualmente alimenta, cría con fines de reproducción o cuida, pero no consume, con excepción de los caballos;
- 2) «especie menor»: la formada por animales productores de alimentos distintos de los bovinos (animales lecheros y de carne, incluidos los terneros), ovinos (animales de carne), porcinos, pollos (incluidas las gallinas ponedoras), pavos y peces salmónidos.

Artículo 2

Aplicación

1. La solicitud de autorización de un aditivo para piensos, según establece el artículo 7 del Reglamento (CE) n° 1831/2003, se presentará utilizando el formulario que figura en el anexo I.

Se acompañará del expediente que se establece en el artículo 3 (en lo sucesivo, «el expediente»), que contendrá los datos y los documentos mencionados en el artículo 7, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

2. Cuando, de conformidad con el artículo 18 del Reglamento (CE) n° 1831/2003, el solicitante pida que se traten como confidenciales determinadas partes del expediente al que se refiere el apartado 1, deberá aportar en relación con cada documento o parte de documento una justificación verificable de que la revelación de esa información podría dañar significativamente su posición competitiva. Las partes confidenciales se presentarán por separado del resto del expediente y no se incluirán en el resumen al que se refiere el artículo 7, apartado 3, letra h), del Reglamento (CE) n° 1831/2003. El solicitante deberá enviar a la Comisión una copia de las partes del documento para las que haya pedido un trato confidencial y de la justificación correspondiente.

Artículo 3

Expediente

1. El expediente demostrará de forma adecuada y suficiente que el aditivo para piensos cumple las condiciones de autorización establecidas en el artículo 5 del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

⁽¹⁾ DO L 358 de 18.12.1986, p. 1. Directiva modificada por la Directiva 2003/65/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 230 de 16.9.2003, p. 32).

⁽²⁾ DO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva modificada en último lugar por el Reglamento (CE) no 1800/2004 de la Comisión (DO L 317 de 16.10.2004, p. 37).

2. Los requisitos generales para la preparación y presentación del expediente serán los expuestos en el anexo II.

Los requisitos específicos que, en su caso, deberá cumplir el expediente, serán los expuestos en el anexo III.

La duración mínima de los estudios prolongados será la que se indica en el anexo IV.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 2, el solicitante podrá presentar un expediente que no satisfaga los requisitos establecidos en dicho apartado si presenta una justificación por cada elemento que no los cumpla.

Artículo 4

Medidas transitorias

1. El anexo de la Directiva 87/153/CEE seguirá siendo de aplicación para las solicitudes de autorización presentadas con

anterioridad a la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento.

2. En relación con las solicitudes de autorización presentadas antes del 11 de junio de 2009, los solicitantes podrán escoger que sigan siendo de aplicación las secciones III y IV de las partes I y II del anexo de la Directiva 87/153/CEE en lugar de los puntos 1.3, 1.4, 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 3.3, 3.4, 4.1.3, 4.1.4, 4.2.3, 4.2.4, 5.3, 5.4, 6.3, 6.4, 7.3, 7.4, 8.3 y 8.4 del anexo III y en lugar de las disposiciones establecidas en la columna «Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados» de los cuadros del anexo IV.

Artículo 5

Entrada en vigor

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 25 de abril de 2008.

Por la Comisión

Androulla VASSILIOU

Miembro de la Comisión

ANEXO I

FORMULARIO DE SOLICITUD AL QUE SE REFIERE EL ARTÍCULO 2, APARTADO 1, Y DATOS ADMINISTRATIVOS**1. FORMULARIO DE SOLICITUD**

COMISIÓN EUROPEA
DIRECCIÓN GENERAL DE
SANIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS CONSUMIDORES

(Dirección)

Fecha:

Asunto: Solicitud de autorización de un aditivo para piensos conforme al Reglamento (CE) nº 1831/2003

- Autorización de un aditivo para piensos o de un nuevo uso de un aditivo para piensos [artículo 4, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 1831/2003]
- Autorización de un producto ya existente [artículo 10, apartados 2 o 7, del Reglamento (CE) nº 1831/2003]
- Modificación de una autorización ya existente [artículo 13, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 1831/2003]
- Renovación de la autorización de un aditivo para piensos [artículo 14 del Reglamento (CE) nº 1831/2003]
- Autorización urgente [artículo 15 del Reglamento (CE) nº 1831/2003]

(Marque claramente la casilla correspondiente)

El solicitante o solicitantes y sus representantes en la Comunidad [artículo 4, apartado 3, del Reglamento (CE) nº 1831/2003], en las condiciones que exige el artículo 7, apartado 3, letra a), del Reglamento (CE) nº 1831/2003 (nombre, dirección, etc.),

.....
.....

presentan esta solicitud para obtener la autorización del siguiente producto como aditivo para piensos:

1.1. Identificación y caracterización del aditivo

Nombre del aditivo (caracterización de las sustancias o los agentes activos según se definen en los puntos 2.2.1.1 y 2.2.1.2 del anexo II):

.....
.....

Nombre comercial (si procede, para las autorizaciones vinculadas al titular):

.....
.....

Categorías y grupos funcionales de aditivos ⁽¹⁾ (lista):

.....
.....

Especies destinatarias:

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

Nombre del titular de la autorización: [artículo 9, apartado 6, del Reglamento (CE) n° 1831/2003]

.....
.....

Este aditivo ya está autorizado en la legislación sobre piensos por la Directiva .../.../CE(E) o el Reglamento (CE[E]) n° .../... con el número ... como (categoría de aditivos).

.....

Este aditivo ya está autorizado en la legislación alimentaria por la Directiva .../.../CE(E) o el Reglamento (CE[E]) n° .../... con el número ... como

.....

para ser utilizado en

.....

Si el producto contiene, se compone o ha sido producido a partir de un organismo modificado genéticamente (OMG), facilite la siguiente información:

- identificador único [Reglamento (CE) n° 65/2004 de la Comisión ⁽²⁾] (cuando proceda):
.....
- o bien los datos de una autorización concedida conforme al Reglamento (CE) n° 1829/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾:
.....
- o bien los datos de una solicitud de autorización pendiente conforme al Reglamento (CE) n° 1829/2003:
.....

1.2. Condiciones de utilización

1.2.1. Utilización en piensos completos

Especie o categoría de animales:

.....
.....

⁽¹⁾ En relación con el grupo funcional «otros aditivos zootécnicos», dentro de la categoría de «aditivos zootécnicos», será necesario definir claramente qué función se solicita para el aditivo.
⁽²⁾ DO L 10 de 16.1.2004, p. 5.
⁽³⁾ DO L 268 de 18.10.2003, p. 1. Reglamento modificado en último lugar por el Reglamento (CE) n° 298/2008 (DO L 97 de 9.4.2008, p. 64).

Edad o peso máximos:

.....
.....

Dosis mínima (si procede): mg, unidades de actividad ⁽⁴⁾, unidades formadoras de colonias (UFC) o ml/kg de pienso completo con un contenido de humedad del 12 %

.....
.....

Dosis máxima (si procede): mg, unidades de actividad, UFC o ml/kg de pienso completo con un contenido de humedad del 12 %

.....
.....

En el caso de piensos líquidos, las dosis mínima y máxima podrán expresarse por litro.

1.2.2. Utilización en agua

Dosis mínima (si procede): mg, unidades de actividad, UFC o ml/l de agua

.....
.....

Dosis máxima (si procede): mg, unidades de actividad, UFC o ml/l de agua

.....
.....

1.2.3. Condiciones especiales de utilización (si procede)

Especie o categoría de animales:

.....
.....

Edad máxima:

.....
.....

Dosis mínima (si procede): mg, unidades de actividad o UFC/kg de pienso complementario con un contenido de humedad del 12 %

.....
.....

(4) El solicitante deberá proporcionar una definición de «unidad».

Dosis máxima (si procede): mg, unidades de actividad o UFC/kg de pienso complementario con un contenido de humedad del 12 %

.....
.....

En el caso de piensos líquidos, las dosis mínima y máxima podrán expresarse por litro.

Condiciones o restricciones de utilización (si procede):

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

Condiciones o restricciones específicas de manipulación (si procede):

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

Límite máximo de residuos (si procede):

Especie o categoría de animales:

.....
.....

Residuo marcador:

.....
.....

Tejidos o productos diana:

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

Residuo máximo en los tejidos o productos (µg/kg):

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

Tiempo de espera:

.....

1.3. Muestras de referencia

Número de la muestra del laboratorio comunitario de referencia (LCR) (en su caso):

.....

Número/código de lote:

.....

Fecha de fabricación:

.....

Fecha de caducidad:

.....

Concentración:

.....

Peso:

.....

Descripción física:

.....

Descripción del recipiente:

.....

Requisitos de almacenamiento:

.....

1.4. Modificación solicitada (si procede):

.....

.....

.....

.....

Se ha enviado directamente copia de esta solicitud a la Autoridad, acompañada del expediente, y al LCR, acompañada de las muestras de referencia.

Firma.....

1.5. Anexos:

- expediente completo (solo para la Autoridad),
- resumen público del expediente,
- resumen pormenorizado del expediente,
- lista de las partes del expediente para las que se ha pedido un trato confidencial y copia de dichas partes (solo para la Comisión y la Autoridad),
- copia de los datos administrativos del solicitante o solicitantes,
- tres muestras del aditivo para piensos destinadas al LCR, de acuerdo con el artículo 7, apartado 3, letra f), del Reglamento (CE) n° 1831/2003 (solo para el LCR),
- ficha de datos de seguridad de los materiales (solo para el LCR),
- certificado de identificación y análisis (solo para el LCR), y
- confirmación del pago de la tasa al LCR [artículo 4 del Reglamento (CE) n° 378/2005 ⁽⁵⁾].

Rellene las partes procedentes del formulario y suprima las que no sean pertinentes. El formulario de solicitud original (con los demás anexos requeridos) deberá enviarse directamente a la Comisión Europea.

2. DATOS ADMINISTRATIVOS DEL SOLICITANTE O SOLICITANTES

Datos de contacto para la presentación de una solicitud de autorización de un aditivo para piensos conforme al Reglamento (CE) n° 1831/2003

- 1) Empresa o persona solicitante
 - a) Nombre del solicitante o de la empresa
 - b) Dirección (calle, número, código postal, ciudad y país)
 - c) Teléfono
 - d) Fax
 - e) Correo electrónico (si tiene)
- 2) Persona de contacto (para toda la correspondencia con la Comisión, la Autoridad y el LCR)
 - a) Nombre y apellidos de la persona de contacto
 - b) Cargo
 - c) Dirección (calle, número, código postal, ciudad y país)
 - d) Teléfono
 - e) Fax
 - f) Correo electrónico (si tiene)

⁽⁵⁾ Reglamento (CE) n° 378/2005 de la Comisión, de 4 de marzo de 2005, sobre normas detalladas para la aplicación del Reglamento (CE) n° 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo por lo que se refiere a los deberes y las tareas del laboratorio comunitario de referencia en relación con las solicitudes de autorización de aditivos para alimentación animal (DO L 59 de 5.3.2005, p. 8). Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 850/2007 (DO L 188 de 20.7.2007, p. 3).

ANEXO II

REQUISITOS GENERALES QUE DEBE SATISFACER EL EXPEDIENTE ESTABLECIDO EN EL ARTÍCULO 3

ASPECTOS DE CARÁCTER GENERAL

El presente anexo expone los requisitos para establecer la lista y las características de los estudios y los datos sobre sustancias, microorganismos y preparados que deben presentarse con los expedientes conforme al artículo 7 del Reglamento (CE) n° 1831/2003, con vistas a una:

- autorización como nuevo aditivo para piensos,
- autorización de un nuevo uso de un aditivo para piensos,
- modificación de la actual autorización de un aditivo para piensos, o
- renovación de la autorización de un aditivo para piensos.

Los expedientes deberán permitir evaluar los aditivos sobre la base del estado actual de los conocimientos y verificar que cumplen los principios fundamentales que exige para su autorización el artículo 5 del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

Los estudios que deben presentarse, así como su extensión, dependerán de la naturaleza del aditivo, de la categoría y el grupo funcional, del tipo de autorización (no específica del titular o específica del titular), de la propia sustancia, de los animales a los que está destinado y de las condiciones de utilización. El solicitante deberá remitirse al presente anexo y al anexo III para estimar qué estudios y qué información deberá presentar con la solicitud.

El solicitante deberá exponer claramente las razones de que en el expediente se haya omitido o alterado cualquier dato prescrito en el presente anexo o en los anexos III o IV.

El expediente contendrá informes detallados de todos los estudios realizados, que se presentarán según el sistema de numeración propuesto en el presente anexo. Incluirá, asimismo, referencias y copias de todos los datos científicos publicados que se citen, así como copias de los dictámenes pertinentes que ya haya emitido cualquier organismo científico reconocido. Cuando estos estudios hayan sido ya evaluados por un organismo científico europeo conforme a la legislación vigente en la Comunidad, bastará con hacer referencia al resultado de esa evaluación. Los datos procedentes de estudios realizados y publicados con anterioridad o de revisiones *inter pares* deberán referirse claramente al mismo aditivo que sea objeto de la solicitud de autorización.

Los estudios, incluidos los realizados y publicados con anterioridad o procedentes de revisiones *inter pares*, se efectuarán y documentarán conforme a normas de calidad adecuadas (por ejemplo, buenas prácticas de laboratorio) según la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de febrero de 2004, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buenas prácticas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas ⁽¹⁾, o la Organización Internacional de Normalización (ISO).

Cuando se lleven a cabo estudios *in vivo* o *in vitro* fuera de la Comunidad, el solicitante deberá demostrar que las instalaciones de que se trate cumplen los principios de buenas prácticas de laboratorio de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) o las normas ISO.

La determinación de las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas deberá llevarse a cabo de acuerdo con los métodos establecidos en la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ⁽²⁾, modificada en último lugar por la Directiva 2004/73/CE de la Comisión ⁽³⁾, o con métodos actualizados reconocidos por organismos científicos internacionales. El uso de métodos distintos de los mencionados deberá justificarse debidamente.

Deberá fomentarse el uso de métodos *in vitro* o de métodos que afinen o reemplacen las pruebas habituales con animales de laboratorio, o que reduzcan el número de animales empleados en estas pruebas. Tales métodos deberán ser de la misma calidad y ofrecer el mismo nivel de garantía que el método que pretendan reemplazar.

⁽¹⁾ DO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

⁽²⁾ DO L 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva modificada en último lugar por la Directiva 2006/121/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 396 de 30.12.2006, p. 853). Versión corregida en el DO L 136 de 29.5.2007, p. 281.

⁽³⁾ DO L 152 de 30.4.2004, p. 1. Versión corregida en el DO L 216 de 16.6.2004, p. 3.

La descripción de los métodos de análisis en piensos o en agua deberá ser conforme con las normas de buenas prácticas de laboratorio que se establecen en la Directiva 2004/10/CE o en la norma EN ISO/IEC 17025. Estos métodos deberán cumplir los requisitos establecidos en el artículo 11 del Reglamento (CE) n° 882/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, sobre los controles oficiales efectuados para garantizar la verificación del cumplimiento de la legislación en materia de piensos y alimentos y la normativa sobre salud animal y bienestar de los animales ⁽⁴⁾.

Cada expediente contendrá un resumen público y un resumen científico pormenorizado, de modo que el aditivo en cuestión pueda identificarse y caracterizarse.

Cada expediente deberá contener una propuesta de seguimiento consecutivo a la comercialización cuando así lo exija el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003, así como una propuesta de etiquetado según su artículo 7, apartado 3, letra e).

Evaluación de la inocuidad

Se basa en estudios dirigidos a demostrar que el uso del aditivo es seguro para:

- a) las especies destinatarias, a los niveles máximos propuestos de incorporación en el pienso o en el agua y a un múltiplo del nivel correspondiente para establecer un margen de seguridad;
- b) los consumidores que ingieren productos alimenticios obtenidos de animales que han recibido el aditivo, sus residuos o sus metabolitos; en este caso, la inocuidad se garantizará fijando límites máximos de residuos (LMR) y tiempos de espera basados en una ingesta diaria admisible (IDA) o un nivel superior de ingesta tolerable (NS);
- c) las personas que pueden verse expuestas al aditivo por inhalación o por contacto con las mucosas, los ojos o la piel mientras lo manipulan o lo incorporan a premezclas, piensos completos o agua, o mientras utilizan piensos o agua que contienen el aditivo en cuestión;
- d) los animales y las personas, en lo que se refiere a la selección y propagación de genes resistentes a los antimicrobianos, y
- e) el medio ambiente, en relación con los efectos del propio aditivo o de los productos de él derivados, bien directamente, bien como excreciones de los animales.

Si el aditivo tiene varios componentes, podrá evaluarse cada uno por separado en lo que respecta a la inocuidad para los consumidores y, a continuación, examinar el efecto acumulativo (cuando pueda demostrarse que no hay interacciones entre los componentes). La alternativa será evaluar la mezcla completa.

Evaluación de la eficacia

Se basa en estudios encaminados a demostrar la eficacia de un aditivo según los objetivos de su uso previsto, de acuerdo con las definiciones del artículo 6, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

1. SECCIÓN I: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

1.1. Resumen público de acuerdo con el artículo 7, apartado 3, letra h), del Reglamento (CE) n° 1831/2003

El solicitante deberá presentar un resumen en el que indique las características principales del aditivo de que se trate. Este resumen no contendrá información confidencial y se estructurará como sigue:

1.1.1. Contenido

- a) nombre del solicitante o solicitantes;
- b) identificación del aditivo;
- c) método de producción y método de análisis;
- d) estudios sobre la inocuidad y la eficacia del aditivo;
- e) condiciones de utilización propuestas, y
- f) propuesta de seguimiento consecutivo a la comercialización.

⁽⁴⁾ DO L 165 de 30.4.2004. Versión corregida en el DO L 191 de 28.5.2004, p. 1.

1.1.2. Descripción

a) Nombre y dirección del solicitante o solicitantes

Esta información deberá proporcionarse en todos los casos, independientemente del tipo de autorización (específica del titular o no específica del titular). Cuando el expediente sea presentado por un grupo de solicitantes, deberá indicarse el nombre de cada uno de ellos.

b) Identificación del aditivo

Incluirá un resumen de la información exigida conforme a los anexos II o III, en función del tipo de autorización. En particular: el nombre del aditivo, la clasificación por categoría y grupo funcional propuesta, las especies o categorías de animales destinatarias y las dosis.

c) Método de producción y método de análisis

Se describirá el proceso de fabricación.

Asimismo, deberán describirse los procedimientos generales de los métodos analíticos que deben emplearse para el análisis con fines de control oficial del aditivo como tal y del aditivo en premezclas y en piensos, según se exige en el presente anexo y en el anexo III. Si procede, sobre la base de la información presentada de acuerdo con el presente anexo y el anexo III, deberá incluirse el procedimiento del método o métodos que deben aplicarse para el análisis con fines de control oficial de los aditivos o sus metabolitos en alimentos de origen animal.

d) Estudios sobre la inocuidad y la eficacia de aditivo

Se presentará la conclusión relativa a la inocuidad y la eficacia del aditivo basada en los diversos estudios realizados. Los resultados de los estudios podrán incluirse en cuadros para fundamentar la conclusión del solicitante o solicitantes. En el resumen solo se indicarán los estudios exigidos conforme al anexo III.

e) Condiciones de utilización propuestas

El solicitante o solicitantes deberán proponer unas condiciones de utilización. En particular, el solicitante deberá describir el nivel de uso en el agua o los piensos, junto con las condiciones detalladas de utilización en piensos complementarios. También deberá aportarse información cuando se empleen otros métodos de administración o de incorporación en el agua o los piensos. Asimismo, deberán describirse las condiciones específicas de utilización (por ejemplo, incompatibilidades), los requisitos específicos de etiquetado y las especies animales a las que esté destinado el aditivo.

f) Propuesta de seguimiento consecutivo a la comercialización

Esta parte solo se referirá a los aditivos que, de acuerdo con el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003, no pertenezcan a las categorías de las letras a) y b) de su artículo 6, apartado 1, y a los aditivos que entren en el ámbito de aplicación de la legislación comunitaria sobre la comercialización de productos que contienen, se componen o han sido producidos a partir de OMG.

1.2. Resumen científico del expediente

Se presentará un resumen científico que incluya datos concretos de cada parte de la documentación aportada en apoyo de la solicitud, conforme al presente anexo y al anexo III. Dicho resumen contendrá las conclusiones del solicitante o solicitantes.

El resumen seguirá el orden establecido en el presente anexo y abordará cada una de las partes haciendo referencia a las páginas correspondientes del expediente.

1.3. Lista de documentos y otros particulares

El solicitante deberá indicar el número de volúmenes de documentación presentados en apoyo de la solicitud, así como sus títulos, y añadirá un índice detallado que remita a los volúmenes y a las páginas.

1.4. **Lista de las partes del expediente para las que se haya solicitado un trato confidencial, en su caso**

La lista remitirá a los volúmenes y a las páginas correspondientes del expediente.

2. **SECCIÓN II: IDENTIDAD, CARACTERÍSTICAS Y CONDICIONES DE UTILIZACIÓN DEL ADITIVO; MÉTODOS DE ANÁLISIS**

El aditivo deberá estar plenamente identificado y caracterizado.

2.1. **Identidad del aditivo**

2.1.1. *Nombre del aditivo*

Si procede, deberá hacerse una propuesta de nombre comercial para los aditivos vinculados a un titular de la autorización.

2.1.2. *Propuesta de clasificación*

Deberá proponerse la clasificación del aditivo en una o varias de las categorías y grupos funcionales atendiendo a sus principales funciones según el artículo 6 y el anexo I del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

Asimismo, deberá proporcionarse todo dato extraído de otros usos conocidos de sustancias o agentes activos idénticos (por ejemplo en alimentos, en medicina humana o veterinaria, en agricultura y en industria). Deberá especificarse también cualquier otra autorización de la sustancia activa como aditivo para piensos, aditivo alimentario, medicamento veterinario u otros usos.

2.1.3. *Composición cualitativa y cuantitativa (sustancia o agente activos, otros componentes, impurezas, variación entre lotes)*

Se enumerarán las sustancias o agentes activos y todos los demás componentes del aditivo, indicando el porcentaje en peso en el producto final, y se determinarán las variaciones cualitativas y cuantitativas de las sustancias o agentes activos de un lote a otro.

En el caso de los microorganismos se determinará el número de células o esporas viables, expresado como UFC por gramo.

En el caso de las enzimas se describirá cada actividad (principal) declarada y se indicará el número de unidades de cada actividad en el producto final. Asimismo, se mencionarán las actividades secundarias pertinentes. Deberán definirse las unidades de actividad, preferiblemente en μ moles de producto liberado por minuto del sustrato, indicando también el pH y la temperatura.

Si el componente activo del aditivo es una mezcla de sustancias o agentes activos claramente definibles (cualitativa y cuantitativamente), deberán describirse por separado, indicando sus respectivas proporciones en la mezcla.

Otras mezclas cuyos elementos no puedan describirse mediante una fórmula química única, o no puedan identificarse en su totalidad, vendrán caracterizadas por los elementos que contribuyan a su actividad o por sus principales elementos típicos.

Sin que ello sea óbice para cualquier petición de información suplementaria que formule la Autoridad conforme al artículo 8, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1831/2003, el solicitante podrá omitir la descripción de otros componentes que no planteen problemas de inocuidad y no sean sustancias o agentes activos para aditivos no incluidos en las categorías de aditivos zootécnicos, coccidiostatos e histomonostatos ni en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n° 1829/2003. En cualquier caso, todos los estudios mencionados en el expediente deberán basarse en el aditivo concreto cuya autorización se solicite y podrán facilitar información sobre los demás preparados que puedan elaborarse. Podrán permitirse identificadores internos fijados en documentos de terceros, y se exigirá una declaración en la que se enumeren los identificadores y se confirme que se refieren a las formulaciones para las que se hace la solicitud.

2.1.4. Pureza

El solicitante deberá identificar y cuantificar las impurezas químicas y microbianas, así como las sustancias con efectos tóxicos u otras propiedades no deseables que no se añadan de forma deliberada ni contribuyan a la actividad del aditivo. Además, en el caso de productos de fermentación, el solicitante deberá confirmar la ausencia de organismos productores en el aditivo. Deberá describirse el protocolo de examen selectivo habitual de los lotes de producción aplicado para detectar la presencia de agentes contaminantes e impurezas.

Todos los datos aportados habrán de apoyar la propuesta de especificación del aditivo.

A continuación se exponen los requisitos específicos en función del proceso de producción, con arreglo a la legislación comunitaria vigente.

2.1.4.1. Aditivos cuya autorización está vinculada al titular de la autorización

En este caso, deberá proporcionarse la información pertinente relacionada con el proceso concreto empleado por el fabricante, sobre la base de normas vigentes aplicadas para otros fines relacionados. Podrán emplearse las especificaciones del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) o las especificaciones extraídas de las autorizaciones de aditivos alimentarios de la Comunidad Europea.

2.1.4.2. Aditivos cuya autorización no está vinculada al titular de la autorización

En este caso podrán utilizarse normas vigentes aplicadas para otros fines relacionados o que contengan especificaciones para aditivos alimentarios autorizados en la Comunidad Europea, o especificaciones del JECFA. Si no se dispone de tales normas, o cuando sea pertinente para el proceso de fabricación, deberán describirse al menos los siguientes particulares y determinarse las correspondientes concentraciones:

- en el caso de los microorganismos: contaminación microbiológica, micotoxinas y metales pesados,
- en el caso de productos de la fermentación (que no contengan microorganismos como agentes activos): deberán cumplir los mismos requisitos que los productos de microorganismos (véase más arriba); también se indicará en qué medida el medio de cultivo utilizado se ha incorporado al producto final,
- en el caso de sustancias derivadas de plantas: contaminación microbiológica y botánica (por ejemplo, ricino, semillas de malas hierbas y, en particular, cornezuelo del centeno), micotoxinas, contaminación por plaguicidas, valores máximos de disolventes y, si procede, sustancias de interés toxicológico cuya presencia en la planta original es conocida,
- en el caso de sustancias derivadas de animales: contaminación microbiológica, metales pesados y valores máximos de disolventes, si procede,
- en el caso de sustancias minerales: metales pesados, dioxinas y PCB,
- en el caso de productos obtenidos por síntesis y procesos químicos: deberán identificarse todas las sustancias químicas empleadas en los procesos de síntesis y cualquier producto intermedio que permanezca en el producto final, indicando sus correspondientes concentraciones.

La selección de micotoxinas para análisis se efectuará de acuerdo con las diferentes matrices, cuando proceda.

2.1.5. Estado físico de cada forma del producto

Cuando se trate de preparados sólidos, deberán aportarse datos sobre distribución granulométrica, forma de las partículas, densidad, densidad aparente, capacidad de polvorización y aplicación de procesos que afecten a las propiedades físicas. Tratándose de preparados líquidos, se facilitarán datos de viscosidad y tensión superficial. Cuando el aditivo esté pensado para utilizarse en agua, deberá demostrarse la solubilidad o el grado de dispersión.

2.2. Caracterización de las sustancias o agentes activos

2.2.1. Descripción

Deberá hacerse una descripción cualitativa de la sustancia o el agente activos en la que se indiquen su pureza y origen, así como cualquier otra característica relevante.

2.2.1.1. Sustancias químicas

Las sustancias químicamente bien definidas se describirán mediante su denominación genérica, su denominación química conforme a la nomenclatura de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), otras denominaciones y abreviaturas genéricas internacionales o su número del Servicio de Resúmenes Químicos (número CAS). Deberán incluirse las fórmulas estructural y molecular, así como el peso molecular.

En el caso de los compuestos químicamente definidos utilizados como aromatizantes, deberá indicarse el número FLAVIS en relación con el grupo químico pertinente. Con respecto a los extractos de plantas, se facilitarán los marcadores fitoquímicos.

Las mezclas cuyos elementos no puedan describirse mediante una fórmula química única o no puedan identificarse en su totalidad, vendrán caracterizadas por los elementos que contribuyan a su actividad o por sus principales elementos típicos. Se identificarán los compuestos marcadores para poder evaluar la estabilidad y proporcionar un medio de trazabilidad.

En el caso de las enzimas y los preparados de enzimas se indicará, en relación con cada actividad declarada, el número y la denominación sistemática propuestos por la Unión Internacional de Bioquímica (IUB) en la última edición de la «Nomenclatura de Enzimas». En cuanto a las actividades aún no incluidas, se utilizará una denominación sistemática coherente con las normas de nomenclatura de la IUB. Podrán emplearse denominaciones corrientes siempre y cuando sean inequívocas y se utilicen de manera coherente en todo el expediente, y a condición de que puedan relacionarse claramente con la denominación sistemática y el número IUB la primera vez que se mencionen. Deberá indicarse el origen biológico de cada actividad enzimática.

También deberá describirse el origen microbiano de las sustancias químicas producidas por fermentación (véase el punto 2.2.1.2, «Microorganismos»).

2.2.1.2. Microorganismos

Deberá señalarse el origen de todo microorganismo, ya se utilice como producto o como cepa de producción.

Con respecto a los microorganismos empleados como producto o como cepa de producción, deberá indicarse, en su caso, el historial de modificación. Asimismo, deberán proporcionarse la denominación y el taxón de cada microorganismo, de acuerdo con la última información publicada en los Códigos Internacionales de Nomenclatura. Las cepas microbianas deberán depositarse en un banco de cultivos que goce de reconocimiento internacional (situado preferiblemente en la Unión Europea) y guardarse allí mientras esté autorizado el aditivo. Deberá facilitarse un certificado de depósito expedido por dicho banco, en el que se especificará el número de acceso con el que se guarda la cepa. Se describirán, además, todas las características morfológicas, fisiológicas y moleculares pertinentes que sean necesarias para proporcionar la identificación única de la cepa y los medios para confirmar su estabilidad genética. En el caso de los OMG, se describirá la modificación genética y se indicará en cada caso el identificador único según el Reglamento (CE) n° 65/2004, por el que se establece un sistema de creación y asignación de identificadores únicos a los organismos modificados genéticamente.

2.2.2. *Propiedades pertinentes*

2.2.2.1. Sustancias químicas

Deberán describirse las propiedades físicas y químicas. Se indicarán, cuando proceda, la constante de disociación, el pKa, las propiedades electrostáticas, el punto de fusión, el punto de ebullición, la densidad, la presión de vapor, la solubilidad en agua y en disolventes orgánicos, los valores K_{ow} y K_d/K_{oc} , los espectros de masa y de absorción, los datos de la resonancia magnética nuclear, los posibles isómeros y cualquier otra propiedad física pertinente.

Las sustancias producidas por fermentación no presentarán ninguna actividad antimicrobiana que afecte al uso de antibióticos en los seres humanos o los animales.

2.2.2.2. Microorganismos

— Toxinas y factores de virulencia

Deberá demostrarse la ausencia de toxinas o factores de virulencia, o su insignificancia. Las cepas bacterianas pertenecientes a un grupo taxonómico en el que haya miembros de los que se sepa que pueden producir toxinas u otros factores de virulencia deberán someterse a las pruebas adecuadas para demostrar, desde el punto de vista molecular y, si es necesario, celular, que no hay ningún motivo de preocupación.

En el caso de cepas de microorganismos que no cuenten con un historial de uso aparentemente seguro y cuya biología siga conociéndose mal, se requerirá todo un conjunto de estudios toxicológicos.

— Producción de antibióticos y resistencia a los antibióticos

Los microorganismos utilizados como aditivos o como cepa de producción no presentarán ninguna actividad antibiótica ni serán capaces de producir sustancias antibióticas que se utilicen como antibióticos en los humanos o los animales.

Las cepas de microorganismos que vayan a emplearse como aditivos no contribuirán a la reserva de genes de resistencia a los antibióticos ya presente en la flora intestinal de los animales y en el medio ambiente. Por consiguiente, todas las cepas bacterianas deberán someterse a pruebas para detectar la resistencia a antibióticos utilizados en medicina humana y veterinaria. Cuando se detecte dicha resistencia, deberán establecerse su base genética y la probabilidad de que se transfiera a otros organismos habitantes del intestino.

No se utilizarán como aditivos para piensos las cepas de microorganismos que hayan adquirido resistencia a uno o varios antimicrobianos, salvo que pueda demostrarse que dicha resistencia es el resultado de una o varias mutaciones cromosómicas y que es intransferible.

2.3. **Proceso de fabricación, incluidos los posibles procedimientos de transformación**

Para definir los puntos críticos del proceso que pueden influir en la pureza de las sustancias o agentes activos o del aditivo, deberá describirse el proceso de fabricación. Deberá facilitarse una ficha de datos de seguridad de las sustancias químicas empleadas en el proceso de producción.

2.3.1. *Sustancias o agentes activos*

Deberá describirse el proceso de producción (por ejemplo, síntesis química, fermentación, cultivo, extracción de material orgánico o destilación) seguido en la preparación de las sustancias o agentes activos del aditivo, si procede mediante un diagrama de flujo. Se indicará la composición del medio de fermentación o cultivo y se describirán al detalle los métodos de purificación.

En el caso de microorganismos modificados genéticamente (MMG) empleados como fuente de aditivos y cultivados en condiciones controladas, será de aplicación la Directiva 90/219/CE del Consejo ⁽⁵⁾. Se incluirá una descripción de los procesos de fermentación (medio de cultivo, condición de fermentación y transformación ulterior de los productos de la fermentación).

2.3.2. *Aditivo*

Se presentará una descripción detallada del proceso de fabricación del aditivo. Deberán indicarse, si procede mediante un diagrama de flujo, las principales fases de preparación del aditivo, en particular los puntos en que se introducen las sustancias o agentes activos y otros componentes, así como cualquier otra etapa de transformación posterior que afecte a la preparación del aditivo.

2.4. **Propiedades fisicoquímicas y tecnológicas del aditivo**

2.4.1. *Estabilidad*

La estabilidad suele medirse efectuando un seguimiento analítico de las sustancias o agentes activos o de su actividad o viabilidad. La estabilidad puede definirse, en el caso de las enzimas, en función de la pérdida de actividad catalítica; en el caso de los microorganismos, en función de la pérdida de viabilidad; y, en el caso de los aromatizantes, en función de la pérdida de aroma. Tratándose de otras mezclas y extractos químicos, la estabilidad puede evaluarse haciendo un seguimiento de la concentración de una o varias sustancias marcadoras apropiadas.

Estabilidad del aditivo

Se estudiará la estabilidad de cada formulación del aditivo al exponerla a diferentes condiciones ambientales (luz, temperatura, pH, humedad, oxígeno y material de envasado). La vida útil prevista para el aditivo, tal como se comercialice, deberá basarse, como mínimo, en dos situaciones tipo que abarquen toda la gama de posibles condiciones de utilización (por ejemplo, 25 °C y una humedad relativa del aire del 60 %, y 40 °C y una humedad relativa del aire del 75 %).

⁽⁵⁾ DO L 117 de 8.5.1990, p. 1. Directiva modificada en último lugar por la Decisión 2005/174/CE de la Comisión (DO L 59 de 5.3.2005, p. 20).

Estabilidad del aditivo utilizado en premezclas y piensos

En el caso de aditivos utilizados en premezclas y piensos, con excepción de los compuestos aromatizantes, deberá estudiarse la estabilidad de cada formulación del aditivo en las condiciones normales de fabricación y almacenamiento de las premezclas y los piensos. Los estudios de estabilidad en premezclas se realizarán a lo largo de, como mínimo, seis meses. Preferiblemente, la estabilidad se pondrá a prueba con premezclas que contengan oligoelementos; de lo contrario, en la etiqueta del aditivo debería figurar el texto «no mezclar con oligoelementos».

Los estudios de estabilidad en piensos deberán extenderse, por lo general, durante un mínimo de tres meses. En general, la estabilidad se comprobará en piensos en harina y en gránulos (teniendo en cuenta también la influencia del granulado u otras formas de tratamiento) destinados a las principales especies animales a las que se refiera la solicitud.

En el caso de aditivos destinados a ser utilizados en agua, la estabilidad de cada formulación del aditivo habrá de estudiarse en agua y en condiciones que simulen el uso en la práctica.

Si se produce una pérdida de estabilidad, y si procede, se caracterizarán los productos potenciales de la degradación o la descomposición.

Deberán aportarse datos procedentes de análisis que incluyan, como mínimo, una observación al principio y otra al final del período de almacenamiento.

Cuando sea necesario, los estudios reflejarán la composición cuantitativa y cualitativa detallada de las premezclas o los piensos utilizados en los ensayos.

2.4.2. *Homogeneidad*

Deberá demostrarse la capacidad del aditivo para piensos (distinto de compuestos aromatizantes) de distribuirse homogéneamente en premezclas, piensos o agua.

2.4.3. *Otras características*

Se describirán también otras características, como son la capacidad de polvorización, las propiedades electrostáticas o la dispersabilidad en líquidos.

2.4.4. *Incompatibilidades o interacciones fisicoquímicas*

Deberán mostrarse las incompatibilidades o interacciones fisicoquímicas que quepa esperar con piensos, soportes, otros aditivos autorizados o medicamentos.

2.5. **Condiciones de utilización del aditivo**

2.5.1. *Modo de empleo propuesto en la alimentación animal*

Las especies o categorías de animales, el grupo de edad o la fase de producción de los animales se indicarán de acuerdo con las categorías enumeradas en el anexo IV del presente Reglamento. Deberán mencionarse las posibles contraindicaciones. Deberá asimismo definirse el uso propuesto, en piensos o en agua.

Para las premezclas, los piensos o el agua de abrevadero deberá detallarse el método de administración y el nivel de inclusión propuestos. Además, deberán especificarse, cuando proceda, la dosis en el pienso completo, la duración de la administración y el tiempo de espera propuestos. Cuando se proponga el uso particular de un aditivo en piensos complementarios, tendrá que presentarse una justificación.

2.5.2. *Información relativa a la seguridad de los usuarios y los trabajadores*

2.5.2.1. Sustancias químicas

Deberá aportarse una ficha de datos de seguridad de los materiales cuyo formato se ajuste a los requisitos de la Directiva 91/155/CEE de la Comisión, de 5 de marzo de 1991, por la que se definen y fijan, en aplicación del artículo 10 de la Directiva 88/379/CEE del Consejo, las modalidades del sistema de información específica, relativo a los preparados peligrosos⁽⁶⁾. Si es necesario, deberán proponerse medidas de prevención de los riesgos laborales y medios de protección durante la fabricación, manipulación, utilización y eliminación.

⁽⁶⁾ DO L 76 de 22.3.1991, p. 35. Directiva modificada en último lugar por la Directiva 2001/58/CE (DO L 212 de 7.8.2001, p. 24).

2.5.2.2. Microorganismos

Deberá presentarse una clasificación conforme a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo (Séptima Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE) ⁽⁷⁾. Cuando se trate de microorganismos no clasificados en el grupo 1 de la Directiva citada, deberá informarse a los clientes de manera que puedan tomar las medidas de protección pertinentes para sus trabajadores, según el artículo 3, apartado 2, de dicha Directiva.

2.5.2.3. Requisitos de etiquetado

Sin perjuicio de las disposiciones de etiquetado y envasado establecidas en el artículo 16 del Reglamento (CE) n° 1831/2003, deberán indicarse todo requisito específico de etiquetado y, cuando proceda, toda condición específica de utilización y manipulación (en especial las incompatibilidades y contraindicaciones conocidas), así como las instrucciones para un empleo correcto.

2.6. Métodos de análisis y muestras de referencia

Los métodos de análisis se presentarán en el formato estándar recomendado por la ISO (a saber, la norma ISO 78-2).

Según los Reglamentos (CE) n° 1831/2003 y (CE) n° 378/2005, los métodos de análisis incluidos en esta sección deberán ser evaluados por el laboratorio comunitario de referencia. El laboratorio comunitario de referencia presentará a la Autoridad un informe de evaluación en el que indicará si estos métodos son adecuados para realizar los controles oficiales del aditivo para piensos objeto de la solicitud. Dicha evaluación se centrará en los métodos especificados en los puntos 2.6.1 y 2.6.2.

Si para la sustancia objeto de la solicitud se ha establecido un límite máximo de residuos en el Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal ⁽⁸⁾, la evaluación del laboratorio comunitario de referencia no atenderá al punto 2.6.2. El solicitante deberá cumplir lo dispuesto en el punto 2.6.2 ofreciendo el mismo método, la misma información y los mismos datos (incluidas las actualizaciones pertinentes) que han de presentarse a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de conformidad con el anexo V del Reglamento (CEE) n° 2377/1990 y de acuerdo con el documento «Notice to Applicants and Guidelines» (Nota a los solicitantes y directrices), volumen 8 de la serie «Rules governing medicinal products in the European Union» (Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea).

En la evaluación podrán incluirse también los métodos analíticos descritos en el punto 2.6.3, si el laboratorio comunitario de referencia, la Autoridad o la Comisión lo consideran necesario.

De conformidad con el Reglamento (CE) n° 378/2005, el solicitante deberá proporcionar muestras de referencia directamente al laboratorio comunitario de referencia antes de que se evalúe el expediente técnico, y muestras de recambio antes de la fecha de caducidad.

Los solicitantes deberán remitirse a las directrices detalladas proporcionadas por el laboratorio comunitario de referencia de acuerdo con el artículo 12 del Reglamento (CE) n° 378/2005.

2.6.1. Métodos de análisis de la sustancia activa

Deberán describirse al detalle los métodos analíticos cualitativos y, en su caso, cuantitativos para determinar si se respetan los niveles máximos o mínimos de sustancias o agentes activos propuestos para el aditivo, las premezclas, los piensos y, si procede, el agua.

2.6.1.1. Estos métodos cumplirán los mismos requisitos que se establecen en el artículo 11 del Reglamento (CE) n° 882/2004 para los métodos de análisis empleados con fines de control oficial. En particular, satisfarán al menos uno de los siguientes requisitos:

- cumplirán las normas comunitarias pertinentes (por ejemplo, métodos comunitarios de análisis), cuando existan,
- cumplirán normas o protocolos reconocidos internacionalmente, por ejemplo los que haya aceptado el Comité Europeo de Normalización (CEN), o los acordados en la legislación internacional (por ejemplo, los métodos estándar del CEN),

⁽⁷⁾ DO L 262 de 17.10.2000, p. 21.

⁽⁸⁾ DO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Reglamento modificado en último lugar por el Reglamento (CE) n° 203/2008 de la Comisión (DO L 60 de 5.3.2008, p. 18).

- se ajustarán al fin previsto y se habrán desarrollado de acuerdo con protocolos científicos y validado en una prueba interlaboratorios conforme a un protocolo sobre ensayos colaborativos reconocido internacionalmente (por ejemplo, ISO 5725 o IUPAC), o
 - habrán sido objeto de una validación interna con respecto a los parámetros característicos mencionados en el punto 2.6.1.2, conforme a directrices internacionales armonizadas para la validación interna de métodos de análisis ⁽⁹⁾.
- 2.6.1.2. En la caracterización pormenorizada de los métodos se incluirán las características pertinentes expuestas en el anexo III del Reglamento (CE) n° 882/2004.
- 2.6.1.3. Las características de funcionamiento de los métodos objeto de una validación interna deberán verificarse sometiéndolos a ensayo en un segundo laboratorio acreditado e independiente. Deberán aportarse los resultados de esas pruebas, junto con cualquier otra información en apoyo de la transferibilidad del método a un laboratorio de control oficial. Por razones de independencia y de participación en la evaluación de la documentación proporcionada por el solicitante, cuando el segundo laboratorio forme parte del consorcio de laboratorios nacionales de referencia que ayudan al laboratorio comunitario de referencia, según se establece en el Reglamento (CE) n° 378/2005, enviará a dicho laboratorio comunitario, tan pronto como este reciba la solicitud, una declaración de intereses en la que describa el trabajo que realiza en relación con la solicitud, y se abstendrá de participar en la evaluación de la misma.
- 2.6.1.4. En su informe de evaluación a la Autoridad, el laboratorio comunitario de referencia podrá escoger las características apropiadas mencionadas en el anexo III del Reglamento (CE) n° 882/2004.
- 2.6.1.5. En las directrices detalladas proporcionadas por el laboratorio comunitario de referencia de acuerdo con el artículo 12 del Reglamento (CE) n° 378/2005 podrán establecerse criterios de funcionamiento para los métodos aplicables a grupos de sustancias específicos (por ejemplo, enzimas).
- 2.6.2. *Métodos de análisis para determinar los residuos del aditivo o de sus metabolitos en los alimentos*
- Deberá presentarse una caracterización detallada de los métodos analíticos cualitativos y cuantitativos para la determinación de los residuos o los metabolitos marcadores del aditivo en tejidos y productos animales diana.
- 2.6.2.1. Estos métodos cumplirán los mismos requisitos que se establecen en el artículo 11 del Reglamento (CE) n° 882/2004 con respecto a los métodos de análisis empleados con fines de control oficial. En particular, satisfarán al menos uno de los requisitos mencionados en el punto 2.6.1.1.
- 2.6.2.2. En la caracterización pormenorizada de los métodos se incluirán las características pertinentes expuestas en el anexo III del Reglamento (CE) n° 882/2004 y se tendrán en cuenta los requisitos de la Decisión 2002/657/CE de la Comisión ⁽¹⁰⁾. Se tomarán en consideración, cuando proceda, los mismos criterios de funcionamiento que se prescriban en decisiones de la Comisión en las que se establezcan métodos analíticos para la detección de determinadas sustancias y sus residuos en animales vivos, de acuerdo con la Directiva 96/23/CE.
- El límite de cuantificación aplicable a cada método no deberá ser superior a la mitad del LMR correspondiente, y deberá validarse en una gama que vaya, como mínimo, de la mitad a dos veces el LMR.
- 2.6.2.3. Las características de funcionamiento de los métodos objeto de una validación interna deberán verificarse sometiéndolos a ensayo en un segundo laboratorio acreditado e independiente. Deberán aportarse los resultados de esas pruebas. Por razones de independencia y de participación en la evaluación de la documentación proporcionada por el solicitante, cuando el otro laboratorio forme parte del consorcio de laboratorios nacionales de referencia que ayudan al laboratorio comunitario de referencia, según se establece en el Reglamento (CE) n° 378/2005, enviará a dicho laboratorio comunitario, tan pronto como este reciba la solicitud, una declaración de intereses en la que describa el trabajo que realiza en relación con la solicitud, y se abstendrá de participar en la evaluación de la misma.
- 2.6.2.4. En su informe de evaluación a la Autoridad, el laboratorio comunitario de referencia podrá escoger las características apropiadas entre las mencionadas en el punto 2.6.2.2.

⁽⁹⁾ M. Thompson *et al.*: «Harmonized Guidelines For Single Laboratory Validation Of Methods Of Analysis (IUPAC Technical Report) (Directrices armonizadas para la validación de métodos de análisis en un único laboratorio [Informe técnico de la IUPAC])», *Pure Appl. Chem.*, vol. 74, n° 5, pp. 835-855, 2002.

⁽¹⁰⁾ DO L 221 de 17.8.2002, p. 8. Decisión modificada en último lugar por la Decisión 2004/25/CE (DO L 6 de 10.1.2004, p. 38).

- 2.6.2.5. En las directrices detalladas proporcionadas por el laboratorio comunitario de referencia de acuerdo con el artículo 12 del Reglamento (CE) n° 378/2005 podrán establecerse criterios de funcionamiento para los métodos aplicables a grupos de sustancias específicos (por ejemplo, enzimas).

2.6.3. *Métodos de análisis en relación con la identidad y la caracterización del aditivo*

El solicitante deberá proporcionar una descripción de los métodos aplicados para determinar las características enumeradas en los puntos 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.2.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 y 2.4.4.

De acuerdo con el anexo II del Reglamento (CE) n° 1831/2003, modificado por el Reglamento (CE) n° 378/2005, los métodos presentados conforme a esta sección podrán ser también objeto de evaluación si la Autoridad o la Comisión lo consideran oportuno para evaluar la solicitud.

Se recomienda que los métodos descritos conforme a esta sección gocen de reconocimiento internacional. De lo contrario, deberán describirse por completo. En esos casos, los estudios deberán ser realizados por laboratorios acreditados e independientes y documentarse conforme a normas de calidad adecuadas (por ejemplo, buenas prácticas de laboratorio según la Directiva 2004/10/CE o normas ISO).

Los métodos para la identificación y caracterización del aditivo deberán cumplir los mismos requisitos que se establecen en el artículo 11 del Reglamento (CE) n° 882/2004 para los métodos de análisis empleados con fines de control oficial, en particular cuando se hayan establecido requisitos legales (relativos, por ejemplo, a impurezas o sustancias no deseables).

3. **SECCIÓN III: ESTUDIOS SOBRE LA INOCUIDAD DEL ADITIVO**

Los estudios incluidos en esta sección y en los anexos específicos tendrán como objetivo evaluar:

- la seguridad de utilización del aditivo en las especies destinatarias,
- los riesgos asociados a la selección o transferencia de resistencia a los antimicrobianos y al incremento de la persistencia y evacuación de enteropatógenos,
- los riesgos para los consumidores de alimentos derivados de animales a los que se han dado piensos que contienen o han sido tratados con el aditivo, o los que podría conllevar el consumo de alimentos que contengan residuos del aditivo o sus metabolitos,
- los riesgos que entrañan la inhalación y el contacto con las mucosas, los ojos o la piel para las personas que pueden manipular el aditivo como tal o una vez incorporado a premezclas o piensos, y
- los riesgos de efectos adversos en el medio ambiente, ya sea del propio aditivo, ya de los productos de él derivados, bien directamente, bien a través de las excreciones de animales.

3.1. **Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales a los que está destinado**

Los estudios incluidos en esta sección tendrán como finalidad evaluar:

- la seguridad de utilización del propio aditivo en las especies destinatarias, y
- cualquier riesgo asociado a la selección o transferencia de resistencia a los antimicrobianos y al incremento de la persistencia y evacuación de enteropatógenos.

3.1.1. *Estudios de tolerancia en las especies destinatarias*

El objetivo de la prueba de tolerancia es proporcionar una evaluación limitada de la toxicidad a corto plazo del aditivo para los animales destinatarios. Sirve asimismo para establecer un margen de seguridad, en caso de que se consuma el aditivo en dosis superiores a las recomendadas. Las pruebas de tolerancia deben realizarse para aportar pruebas de la inocuidad del aditivo para cada una de las especies o categorías de animales destinatarias en relación con las cuales se hace la solicitud. En algunos casos será aceptable incluir algunos elementos de la prueba de tolerancia en uno de los ensayos de eficacia, a condición de que se cumplan los requisitos que con respecto a estos se establecen más adelante. Todos los estudios a los que se haga referencia en esta sección deberán basarse en el aditivo descrito en la sección II.

3.1.1.1. En el diseño de una prueba de tolerancia se incluirán como mínimo tres grupos:

- un grupo sin suplementos,
- un grupo con la dosis máxima recomendada, y
- un grupo experimental con el nivel múltiplo de la dosis máxima recomendada.

En el grupo experimental, el aditivo se administrará, por lo general, en una dosis diez veces superior a la máxima recomendada. Los animales de ensayo se someterán regularmente a seguimiento para buscar pruebas visuales de efectos clínicos, comprobar las características de funcionamiento y, si procede, la calidad del producto, efectuar análisis hematológicos y los análisis bioquímicos habituales de la sangre, y examinar otros factores que puedan estar relacionados con las propiedades biológicas del aditivo. Deberán tenerse en cuenta los criterios críticos de valoración dados a conocer por los estudios toxicológicos realizados en animales de laboratorio. En esta sección se comunicará asimismo cualquier efecto adverso detectado durante los ensayos de eficacia. Las muertes por causa desconocida durante la prueba de tolerancia deberán investigarse mediante autopsia y, si procede, histología.

Si puede demostrarse que se tolera una dosis cien veces superior a la máxima recomendada, no serán necesarios análisis hematológicos ni los análisis bioquímicos habituales de la sangre. Si el producto solo se tolera a un nivel inferior a diez veces la dosis máxima recomendada, el estudio se diseñará de manera que pueda calcularse un margen de seguridad para el aditivo, y deberán proporcionarse criterios de valoración adicionales (autopsia, histología si procede, y otros criterios apropiados).

En el caso de algunos aditivos, dependiendo de su toxicología y su metabolismo o del uso que se haga de ellos, puede no ser necesario realizar pruebas de tolerancia.

En el diseño experimental utilizado deberá tenerse en cuenta una potencia estadística adecuada.

3.1.1.2. Duración de los ensayos de tolerancia

Cuadro 1

Duración de los ensayos de tolerancia: porcinos

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Lechones lactantes	14 días	Preferiblemente en los 14 días previos al destete
Lechones destetados	42 días	Durante 42 días tras el destete
Cerdos de engorde	42 días	Peso corporal al comienzo del estudio \leq 35 kg
Cerdas para reproducción	1 ciclo	Desde la inseminación hasta el final del período de destete

Si la solicitud se refiriera a lechones lactantes y destetados, se consideraría suficiente un estudio combinado (14 días con los lechones lactantes y 28 días con los destetados). Si se ha demostrado la tolerancia en los lechones destetados, no será necesario un estudio aparte con cerdos de engorde.

Cuadro 2

Duración de los ensayos de tolerancia: aves de corral

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Pollos de engorde/criados para puesta	35 días	Desde la incubación
Gallinas ponedoras	56 días	Preferiblemente durante el primer tercio del período de puesta
Pavos de engorde	42 días	Desde la incubación

Los datos sobre la tolerancia en pollos de engorde o pavos de engorde podrán utilizarse para demostrar la tolerancia, respectivamente, en pollos o pavos criados para puesta o reproducción.

Cuadro 3

Duración de los ensayos de tolerancia: bovinos

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Terneros de engorde	28 días	Peso corporal inicial \leq 70 kg
Terneros de cría; vacuno de engorde o de reproducción	42 días	
Vacas lecheras	56 días	

Si la solicitud se refiriera a terneros de cría y vacuno de engorde, se consideraría suficiente un estudio combinado (28 días cada período).

Cuadro 4

Duración de los ensayos de tolerancia: ovinos

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Corderos de cría o de reproducción	28 días	

Cuadro 5

Duración de los ensayos de tolerancia: salmónidos y otros peces

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Salmón y trucha	90 días	

En lugar de los 90 días de duración, podría realizarse un estudio en el que el pez aumentara su peso corporal inicial al comienzo del ensayo en un factor, como mínimo, de dos.

Si el aditivo está destinado a ser utilizado únicamente en animales de reproducción, las pruebas de tolerancia se efectuarán lo más próximas posible al desove. Las pruebas de tolerancia durarán 90 días, y deberá prestarse atención a la calidad y la supervivencia de los huevos.

Cuadro 6

Duración de los ensayos de tolerancia: mascotas y otros animales no productores de alimentos

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Perros y gatos	28 días	

Cuadro 7

Duración de los ensayos de tolerancia: conejos

Animales destinatarios	Duración de los estudios	Característica de los animales destinatarios
Conejos de engorde	28 días	
Conejas de reproducción	1 ciclo	Desde la inseminación hasta el final del período de destete

Si la solicitud se refiriera a conejos lactantes y destetados, se consideraría suficiente un período de 49 días (que comenzaría una semana después del nacimiento), en cuyo caso tendrían que incluirse las conejas hasta el destete.

Si el aditivo se aplica durante un período específico más breve que el señalado por la definición de la categoría de animales, se administrará conforme a las condiciones de utilización propuestas. Sin embargo, el período de observación no será inferior a 28 días e incluirá el criterio de valoración pertinente (por ejemplo, en el caso de las cerdas para reproducción, el número de lechones nacidos vivos, cuando se atienda al período de gestación, o el número y el peso de los lechones destetados, cuando se atienda al período de lactancia).

3.1.1.3. Condiciones experimentales

Se informará de cada uno de los estudios por separado, dando detalles de todos los grupos experimentales. El protocolo de ensayo se redactará cuidadosamente en lo que respecta a los datos descriptivos generales. En particular, se anotará lo siguiente:

- 1) hato o manada: ubicación y tamaño; condiciones de alimentación y de crianza y método de alimentación; en el caso de especies acuáticas, tamaño y cantidad de tanques o cisternas de la explotación, condiciones de iluminación y calidad del agua, en particular temperatura y salinidad;
- 2) animales: especie (las especies acuáticas destinadas al consumo humano se identificarán mediante su denominación coloquial seguida de su denominación latina, de dos términos, entre paréntesis), raza, edad (tamaño en el caso de especies acuáticas), sexo, procedimiento de identificación, fase fisiológica y estado general de salud;
- 3) fecha y duración exacta de las pruebas; fecha y naturaleza de los exámenes realizados;
- 4) dietas: descripción de la fabricación y la composición cuantitativa de las dietas en cuanto a ingredientes utilizados, nutrientes pertinentes (valores analizados) y energía; registros de ingesta de piensos;
- 5) concentración de las sustancias o agentes activos (y, en su caso, de las sustancias empleadas con fines de comparación) en los piensos, determinada mediante un análisis de control, utilizando los métodos reconocidos apropiados; números de referencia de los lotes;
- 6) número de grupos experimentales y de referencia; número de animales en cada grupo: el número de animales que participan en los ensayos deberá permitir el análisis estadístico; deben declararse los métodos de evaluación estadística aplicados; en el informe se incluirán todos los animales o unidades experimentales que participen en los ensayos; se informará de los casos que no puedan evaluarse debido a la falta o la pérdida de datos, así como de su distribución en los grupos de animales clasificados;
- 7) deberá informarse del momento en que el tratamiento haya tenido alguna consecuencia indeseable en individuos o grupos, y de la prevalencia de tales consecuencias (deberá detallarse el programa de observación aplicado en el estudio), y
- 8) los tratamientos terapéuticos o preventivos, si son necesarios, no deberán interactuar con el modo de acción propuesto del aditivo, y deberán registrarse cada uno por separado.

3.1.2. Estudios microbianos

Deberán aportarse estudios que permitan determinar la capacidad del aditivo para inducir resistencia cruzada a antibióticos empleados en medicina humana o veterinaria, seleccionar cepas bacterianas resistentes en condiciones de campo en las especies destinatarias, producir efectos en agentes patógenos oportunistas presentes en el aparato digestivo, o causar la evacuación o excreción de microorganismos zoonóticos.

Si las sustancias activas poseen actividad antimicrobiana al nivel de concentración en el aditivo, deberá determinarse la concentración mínima inhibitoria correspondiente a las especies bacterianas pertinentes, siguiendo procedimientos normalizados. Si se demuestra una actividad antimicrobiana significativa, deberá establecerse la capacidad del aditivo para seleccionar cepas bacterianas resistentes *in vitro* y en las especies destinatarias, y para inducir resistencia cruzada a los antibióticos pertinentes ⁽¹⁾.

Deberán haberse realizado pruebas al nivel de uso recomendado con todos los aditivos microbianos y en relación con aquellos aditivos en los que pueda anticiparse un efecto sobre la flora intestinal. Estos estudios deberán demostrar que el uso del aditivo no crea condiciones que den lugar a una proliferación y evacuación de microorganismos potencialmente patógenos.

La elección de los microorganismos que habrán de someterse a seguimiento dependerá de las especies destinatarias, pero, en cualquier caso, deberán incluirse las especies zoonóticas pertinentes, al margen de que produzcan o no síntomas en los animales destinatarios.

3.2. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores

El objetivo es evaluar la inocuidad del aditivo para el consumidor y establecer la posible presencia de residuos del aditivo o de sus metabolitos en alimentos derivados de animales alimentados con piensos o agua que contienen o han sido tratados con el aditivo.

⁽¹⁾ Puede encontrarse una lista no exhaustiva en: www.efsa.europa.eu/en/science/feedap/feedap_opinion/993.html

3.2.1. Estudios metabólicos y de residuos

El establecimiento del destino metabólico del aditivo en las especies destinatarias es un paso decisivo en la identificación y cuantificación de los residuos presentes en los tejidos o productos comestibles derivados de animales alimentados con piensos o agua que contienen el aditivo. Deberán presentarse estudios relativos a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la sustancia (y sus metabolitos).

Los estudios deberán realizarse con métodos de ensayo validados a nivel internacional y de acuerdo con la legislación europea vigente o las directrices de la OCDE en cuanto a los detalles metodológicos, respetando los principios de las buenas prácticas de laboratorio. Los estudios se atenderán a las normas sobre bienestar animal establecidas en la legislación de la Comunidad Europea y no se repetirán sin necesidad.

Los estudios metabólicos y de residuos en los animales destinatarios se efectuarán con la sustancia activa incorporada en el pienso (que no se administrará de manera forzada, salvo que se justifique debidamente).

Deberá procederse a la identificación estructural de los metabolitos que constituyan más del 10 % de los residuos totales en los tejidos y productos comestibles y más del 20 % de los residuos totales en los excrementos. Si la vía metabólica de la sustancia activa genera inquietud desde el punto de vista toxicológico, deberán identificarse los metabolitos presentes por debajo de los límites que acaban de señalarse.

Los estudios cinéticos de los residuos constituirán la base para calcular la exposición de los consumidores y establecer un tiempo de espera y límites máximos de residuos, si es necesario. Deberá proponerse un residuo marcador.

En el caso de algunos aditivos, dependiendo de su naturaleza o del uso que se haga de ellos, puede no ser necesario realizar estudios metabólicos y de residuos.

3.2.1.1. Estudios metabólicos

La finalidad de los estudios metabólicos es evaluar la absorción, distribución, biotransformación y excreción del aditivo en las especies destinatarias.

Se requerirán los siguientes estudios:

- 1) equilibrio metabólico tras la administración de una dosis única de la sustancia activa a las dosis de uso propuestas (cantidad total correspondiente a la ingesta diaria) y, posiblemente, una dosis múltiple (si está justificado) para evaluar el índice y la extensión aproximados de absorción, distribución (plasma/sangre) y excreción (orina, bilis, heces, leche o huevos, aire exhalado y excreción a través de las branquias) en machos y hembras, si procede, y
- 2) deberán determinarse el perfil metabólico, los metabolitos presentes en las excreciones y los tejidos y la distribución en tejidos y productos tras administrar repetidamente a los animales una dosis del compuesto etiquetado hasta alcanzar el estado estable (equilibrio metabólico) identificado por niveles en plasma. La dosis corresponderá a la dosis máxima de uso propuesta e irá incorporada en el aditivo.

3.2.1.2. Estudios de residuos

Deberán tomarse en consideración la cantidad y la naturaleza de los residuos no extraíbles presentes en tejidos o productos comestibles.

Los estudios de residuos serán necesarios en relación con todas las sustancias para las que se requieran estudios metabólicos.

Si la sustancia es un elemento natural de los fluidos corporales o los tejidos, o está presente de forma natural y en cantidades significativas en los alimentos o los piensos, los estudios de residuos se limitarán a comparar los niveles en los tejidos y productos de un grupo no tratado con los de un grupo al que se hayan administrado suplementos en la dosis máxima indicada en la solicitud.

En el caso de especies mayores, los estudios deberán evaluar los residuos totales de importancia toxicológica e identificar, al mismo tiempo, el residuo marcador de la sustancia activa en los tejidos (hígado, riñón, músculo, piel, piel con grasa) y los productos (leche, huevos y miel) comestibles. El residuo marcador es el seleccionado con fines de ensayo cuya concentración guarda una relación conocida con el residuo total de interés toxicológico en los tejidos. Los estudios deberán demostrar, asimismo, la permanencia de residuos en los tejidos o los productos, a fin de establecer un tiempo de espera apropiado.

Para determinar el tiempo de espera, las cantidades mínimas de animales muestreados o productos en cada momento son:

- tejidos comestibles:
 - bovinos, ovinos, porcinos y especies menores, cuatro,
 - aves de corral, seis,
 - salmónidos y otros peces, diez,
- productos:
 - leche, ocho muestras por momento,
 - huevos, diez muestras por momento,
 - miel, ocho muestras por momento.

Se tendrá en cuenta la adecuada distribución por sexos.

Los residuos se medirán en el tiempo de espera «cero» (estado estable) y, como mínimo, en otros tres puntos temporales de muestreo.

Deberá proponerse un residuo marcador.

Los estudios sobre absorción, distribución y excreción, incluida la identificación de los principales metabolitos, deberán realizarse en las especies de animales de laboratorio en las que se haya obtenido el nivel al que no se observan efectos adversos (NOAEL, *no observed adverse effect*) más bajo o, en su defecto, en ratas (de ambos sexos). Podrá ser necesario realizar estudios adicionales sobre metabolitos particulares si estos son producidos por especies diana y no se forman en grado significativo en las especies de laboratorio.

3.2.1.3. Estudios metabólicos y de disposición

Deberá efectuarse un estudio que incluya el equilibrio metabólico, el perfil metabólico y la identificación de los principales metabolitos en la orina y las heces. Si otra especie de laboratorio muestra una diferencia de sensibilidad marcada con respecto a la rata, será necesario aportar información adicional.

3.2.1.4. Biodisponibilidad de los residuos

En la evaluación de los riesgos para los consumidores en relación con los residuos ligados presentes en los productos animales podrá tenerse en cuenta un factor de seguridad adicional basado en la determinación de su biodisponibilidad, para lo cual se emplearán animales de laboratorio adecuados y métodos reconocidos.

3.2.2. Estudios toxicológicos

La inocuidad del aditivo se evalúa sobre la base de los estudios toxicológicos realizados *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio. Suelen incluir la medición de:

- 1) la toxicidad aguda;
- 2) la genotoxicidad (mutagenicidad y clastogenicidad);
- 3) la toxicidad oral subcrónica;
- 4) la toxicidad oral crónica o la carcinogenicidad;
- 5) la toxicidad reproductora, en especial la teratogenicidad, y
- 6) otros estudios.

Si persiste algún motivo de preocupación, se llevarán a cabo más estudios que proporcionen la información adicional necesaria para evaluar la inocuidad de la sustancia activa y de sus residuos.

Basándose en los resultados de estos estudios, deberá establecerse el nivel sin efectos toxicológicos observados.

Podrá ser necesario realizar estudios adicionales sobre metabolitos particulares si estos son producidos por especies diana y no se forman en grado significativo en las especies de ensayo de laboratorio. Si existen estudios metabólicos en humanos, sus datos se tendrán en cuenta para decidir la naturaleza de eventuales estudios adicionales.

Los estudios toxicológicos deberán realizarse con la sustancia activa. Si esta está presente en un producto de la fermentación, las pruebas se realizarán sobre este. El producto de la fermentación que vaya a ser sometido a las pruebas deberá ser idéntico al que vaya a utilizarse en el producto comercial.

Los estudios deberán realizarse con métodos de ensayo validados a nivel internacional y de acuerdo con la legislación europea vigente o las directrices de la OCDE en cuanto a los detalles metodológicos, respetando los principios de las buenas prácticas de laboratorio. Los estudios con animales de laboratorio se atenderán a las normas sobre bienestar animal establecidas en la legislación europea y no se repetirán sin necesidad.

3.2.2.1. Toxicidad aguda

Se requerirán estudios de toxicidad aguda para clasificar la toxicidad del compuesto y ofrecer una caracterización parcial de la misma.

Dichos estudios de toxicidad aguda se llevarán a cabo al menos en dos especies de mamíferos. Si procede, se sustituirá una de las especies de laboratorio por una especie diana.

No será necesario determinar la DL₅₀ exacta; bastará con una determinación aproximada de la dosis letal mínima. La dosis máxima no superará los 2 000 mg/kg de peso corporal.

Con el fin de reducir el número de animales utilizados y su sufrimiento, se desarrollan continuamente nuevos protocolos para llevar a cabo la prueba de toxicidad por dosis única. Si están debidamente validados, se aceptarán los estudios realizados siguiendo estos nuevos procedimientos.

Deberán seguirse las Directrices de la OCDE n^{os} 402 (toxicidad cutánea aguda), 420 (método de la dosis predeterminada), 423 (método por clase de toxicidad aguda) y 425 (procedimiento de ajuste de las dosis).

3.2.2.2. Estudios de genotoxicidad, en especial la mutagenicidad

A fin de identificar las sustancias activas y, si procede, aquellos de sus metabolitos y productos de degradación que tienen propiedades mutagénicas y genotóxicas, deberá realizarse una combinación selectiva de diversas pruebas de genotoxicidad. Si procede, las pruebas se efectuarán con y sin activación metabólica de mamífero y deberá tenerse presente la compatibilidad del material de prueba con el sistema de prueba.

El conjunto básico comprende las siguientes pruebas:

- 1) inducción de mutaciones genéticas en bacterias o células de mamífero (preferiblemente el ensayo de linfoma de ratón tk);
- 2) inducción de aberraciones cromosómicas en células de mamífero, y
- 3) pruebas *in vivo* en especies mamíferas.

En función de los resultados de las pruebas mencionadas, y teniendo en cuenta el perfil toxicológico completo y el uso previsto de la sustancia, podrá ser necesario efectuar exámenes adicionales.

Los protocolos deberían estar en consonancia con las Directrices de la OCDE n^{os} 471 (prueba de mutación inversa *Salmonella typhimurium*), 472 (prueba de mutación inversa *Escherichia coli*), 473 (prueba de aberración cromosómica *in vitro* en mamíferos), 474 (prueba de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos), 475 (prueba de aberración cromosómica en médula ósea de mamíferos), 476 (prueba de la mutación genética en células de mamíferos *in vitro*) o 482 (síntesis no programada de ADN en células de mamíferos *in vitro*), y otras directrices pertinentes de esta misma organización para ensayos *in vitro* e *in vivo*.

3.2.2.3. Estudios de toxicidad oral subcrónica a dosis repetidas

Para estudiar el potencial de toxicidad subcrónica de la sustancia activa, deberá realizarse al menos un estudio en una especie de roedores con una duración mínima de 90 días. Si se estima necesario, deberá efectuarse un segundo estudio con una especie no roedora. El objeto de ensayo deberá administrarse por vía oral en un mínimo de tres niveles, además de un grupo de referencia para obtener una respuesta a la dosis. Normalmente, cabría esperar que con la dosis máxima se pongan de manifiesto efectos adversos. Con la dosis mínima no debería esperarse ningún indicio de toxicidad.

Los protocolos de estos estudios deberán estar en consonancia con las Directrices de la OCDE n^{os} 408 (roedores) o 409 (no roedores).

3.2.2.4. Estudios de toxicidad oral crónica (en especial estudios de carcinogenicidad)

Para investigar el potencial de toxicidad crónica y de carcinogenicidad, deberá llevarse a cabo un estudio de toxicidad oral crónica al menos en una especie y con una duración mínima de 12 meses. La especie elegida deberá ser la más adecuada según todos los datos científicos disponibles, incluidos los resultados de los estudios de 90 días. La especie por defecto será la de las ratas. Si se pide un segundo estudio, se utilizará una especie de mamíferos roedores o no roedores. El objeto de ensayo deberá administrarse por vía oral en un mínimo de tres niveles, además de un grupo de referencia para obtener una respuesta a la dosis.

Si el estudio de toxicidad crónica se combina con un examen de carcinogenicidad, la duración se ampliará a dieciocho meses en el caso de los ratones y los hámsteres, y a 24 meses en el de las ratas.

No harán falta estudios de carcinogenicidad si la sustancia activa y sus metabolitos:

- 1) dan siempre resultados negativos en las pruebas de genotoxicidad;
- 2) no están estructuralmente relacionados con agentes carcinógenos conocidos, y
- 3) no producen ningún efecto indicativo de una posible (pre)neoplasia en ensayos de toxicidad crónica.

Los protocolos deberían estar en consonancia con las Directrices de la OCDE n^{os} 452 (estudio de toxicidad crónica) o 453 (estudio combinado de toxicidad crónica y carcinogenicidad).

3.2.2.5. Estudios de toxicidad reproductora (en especial la toxicidad durante el desarrollo prenatal)

A fin de identificar posibles alteraciones de la función reproductora masculina o femenina o efectos nocivos sobre la progenie causados por la administración de la sustancia activa, deberán efectuarse estudios de la función reproductora:

- 1) un estudio de toxicidad reproductora en dos generaciones, y
- 2) un estudio de toxicidad durante el desarrollo prenatal (estudio de teratogenicidad).

En los nuevos ensayos podrán aplicarse métodos alternativos validados que reduzcan el empleo de animales.

3.2.2.5.1. Estudio de toxicidad reproductora en dos generaciones

Deberán llevarse a cabo estudios de la función reproductora que se extiendan como mínimo a dos generaciones filiales (F1 y F2) en al menos una especie, normalmente de roedores, y que podrán combinarse con un examen de teratogenicidad. La sustancia objeto de investigación se administrará por vía oral a machos y hembras en un momento adecuado previo al apareamiento. Dicha administración se prolongará hasta el destete de la generación F2.

Todos los parámetros referentes a la fertilidad, la gestación, el parto, el comportamiento materno, la lactancia, el crecimiento y el desarrollo de los descendientes F1, desde la fecundación hasta la madurez, así como el desarrollo de los descendientes F2 hasta el destete, deberán observarse y anotarse cuidadosamente. Los protocolos para el estudio de toxicidad reproductora deberán estar en consonancia con la Directriz n^o 416 de la OCDE.

3.2.2.5.2. Estudio de toxicidad durante el desarrollo prenatal (estudio de teratogenicidad)

El objetivo es detectar los posibles efectos adversos sobre la hembra preñada y sobre el desarrollo del embrión y el feto como resultado de la exposición, a través de todo el período de gestación desde la implantación. Esos efectos pueden ser un aumento de la toxicidad en las hembras preñadas, la muerte del embrión o el feto, un crecimiento fetal alterado y anomalías o anomalías estructurales del feto.

Para el primer estudio suelen escogerse ratas. Si se observa un resultado negativo o equívoco en cuanto a la teratogenicidad, deberá realizarse otro estudio de toxicidad durante el desarrollo en una segunda especie, preferiblemente en conejos. Si el estudio con ratas da positivo con respecto a la teratogenicidad, no será necesario un estudio con una segunda especie, salvo que una revisión de todos los estudios principales indique que la IDA va a basarse en la teratogenicidad de la rata. En este caso sería necesario un estudio con una segunda especie para determinar cuál es la especie más sensible en relación con este criterio de valoración. Los protocolos deberían estar en consonancia con la Directriz n^o 414 de la OCDE.

3.2.2.6. Otros estudios toxicológicos y farmacológicos específicos

Si existen motivos de preocupación, se llevarán a cabo más estudios que proporcionen información adicional útil para evaluar la inocuidad de la sustancia activa y de sus residuos. Tales estudios podrán incluir el examen de los efectos farmacológicos, los efectos en los animales jóvenes (prepúberes), la inmunotoxicidad o la neurotoxicidad.

3.2.2.7. Determinación del nivel sin efectos adversos observados (NOAEL)

Aunque el NOAEL suele basarse en efectos toxicológicos, en ocasiones podrían resultar más apropiados los efectos farmacológicos.

Se seleccionará el NOAEL más bajo. Para determinar el NOAEL más bajo, expresado en mg/kg de peso corporal diarios, se tendrán en cuenta todos los resultados de las secciones anteriores, así como los demás datos pertinentes publicados (en especial cualquier información pertinente sobre los efectos de la sustancia activa en el ser humano) y, si procede, la información sobre sustancias químicas cuya estructura química esté estrechamente relacionada.

3.2.3. Evaluación de la seguridad de los consumidores

La seguridad de los consumidores se evalúa comparando la IDA establecida y la ingesta teórica calculada del aditivo o sus metabolitos a través de los alimentos. En el caso de las vitaminas y los oligoelementos, podrá utilizarse, en lugar de la IDA, el nivel superior de ingesta tolerable.

3.2.3.1. Propuesta de ingesta diaria admisible para las sustancias activas

La IDA (expresada en mg de aditivo o de material relacionado con el aditivo por persona y día) se obtiene dividiendo el NOAEL más bajo (mg/kg de peso corporal) por un factor de seguridad adecuado y multiplicando el resultado por un peso corporal humano medio de 60 kg.

Si procede, se propondrá una IDA. Asimismo, la IDA podrá ser «no especificada» si la toxicidad es baja en las pruebas con animales. No se propondrá una IDA si la sustancia presenta propiedades genotóxicas o carcinogénicas para los humanos.

El establecimiento de una IDA suele requerir que el destino metabólico de la sustancia activa sea similar en los animales destinatarios y en los animales de laboratorio (véase el punto 3.2.1.4, «Biodisponibilidad de los residuos»), lo que garantiza que los consumidores estarán expuestos a los mismos residuos que los animales de laboratorio empleados en los estudios toxicológicos. De no ser así, aún podrá fijarse una IDA si se realizan estudios adicionales con una segunda especie animal de laboratorio o con los metabolitos específicos de las especies destinatarias.

Al establecer el factor de seguridad aplicado para determinar la IDA de un aditivo concreto se tomarán en consideración la naturaleza de los efectos biológicos y la calidad de los datos empleados para identificar el NOAEL, la pertinencia de estos efectos con respecto al hombre y su reversibilidad, así como todo conocimiento que se tenga sobre los efectos directos de los residuos en los seres humanos.

Cuando se calcule la IDA deberá emplearse un factor de seguridad de, como mínimo, 100 (si se ha aportado un paquete toxicológico completo). Si se dispone de datos sobre la sustancia activa en relación con el ser humano, podrá aceptarse un factor de seguridad más bajo. Podrían aplicarse factores de seguridad más altos para tener en cuenta fuentes adicionales de incertidumbre en los datos, o cuando el NOAEL se fije sobre la base de un criterio de valoración crítico concreto, como es la teratogenicidad.

3.2.3.2. Nivel superior de ingesta tolerable

En el caso de algunos aditivos puede resultar más apropiado basar la evaluación de la inocuidad en el nivel superior de ingesta tolerable, que es el nivel máximo de ingesta diaria total crónica de un nutriente (a partir de todas las fuentes) que, en opinión de organismos científicos nacionales o internacionales, no es probable que presente un riesgo de efectos adversos en la salud de los consumidores o de grupos concretos de consumidores.

El expediente deberá contener datos que demuestren que el uso del aditivo no va a hacer que pueda excederse el nivel superior de ingesta tolerable, teniendo en cuenta todas las fuentes posibles del nutriente.

Si los niveles de residuos del aditivo nutricional o sus metabolitos presentes en productos de origen animal son superiores a lo que se considera normal o previsto para estos productos, deberá indicarse claramente.

3.2.3.3. Exposición de los consumidores

La ingesta total del aditivo o sus metabolitos a partir de todas las fuentes deberá estar por debajo de la IDA o del nivel superior de ingesta tolerable.

El cálculo de la ingesta teórica a través de alimentos de origen animal se efectuará teniendo en cuenta la concentración (residuos totales como media aritmética y el valor individual máximo) medida en tejidos y productos al terminar el uso del aditivo. Además, si es necesario, se determinarán, en los diferentes tiempos de espera, los valores de consumo diario de alimentos en el ser humano, partiendo del peor supuesto posible.

Tratándose de aditivos destinados a varias especies, la exposición a través de los tejidos se calculará separadamente en relación con los mamíferos, las aves y los peces, y se tomará el valor más alto. Cuando proceda, se sumará a esa cifra la exposición a través de la leche y los huevos. Por ejemplo, cuando el aditivo se utilice en mamíferos lactantes y aves de puesta, los respectivos valores máximos en tejidos comestibles se añadirán a los correspondientes al consumo de leche y huevos. Cuando el aditivo se utilice en peces, aves de puesta y mamíferos lactantes, los respectivos valores máximos en tejidos comestibles se añadirán a los correspondientes al consumo de leche y huevos. Del mismo modo se tendrán previstas otras combinaciones posibles.

En determinadas situaciones (por ejemplo, en el caso de algunos aditivos nutricionales u organolépticos, o de aditivos destinados a especies menores), puede ser apropiado afinar ulteriormente la evaluación de la exposición humana utilizando cifras de consumo más realistas, aunque manteniendo el planteamiento más conservador. Si es posible, se tomarán como base datos de la Comunidad.

Cuadro 1

Cifras teóricas de consumo humano diario (g de tejidos o productos)

	Mamíferos	Aves	Pescado	Otros
Músculo	300	300	300 (*)	
Hígado	100	100	—	
Riñón	50	10	—	
Grasa	50 (**)	90 (***)	—	
+ Leche	1 500	—	—	
+ Huevos	—	100	—	
+ Miel				20

(*) Músculo y piel en proporciones normales.

(**) En el caso de los porcinos, 50 g de grasa y piel en proporciones normales.

(***) Grasa y piel en proporciones normales.

3.2.3.4. Propuesta de límites máximos de residuos

El límite máximo de residuos es la concentración más alta de residuos (expresada en µg de residuo marcador por kg de tejido o producto comestible húmedo) que la Comunidad puede aceptar que se autorice legalmente o se reconozca como admisible en los alimentos. Se basa en el tipo y la cantidad de residuo que se considera exento de todo peligro toxicológico para la salud humana según expresa la IDA. Solo puede fijarse un LMR si existe una IDA.

Al establecer los LMR aplicables a aditivos para piensos deberán tenerse también presentes los residuos procedentes de otras fuentes (por ejemplo, alimentos de origen vegetal). Por otro lado, el LMR podrá reducirse para que sea coherente con las condiciones de utilización de los aditivos para piensos y en la medida en que se disponga de métodos analíticos prácticos.

Cuando proceda, se fijarán LMR individuales (expresados en mg de residuo marcador por kg de tejido o producto natural comestible) para los diferentes tejidos o productos de las especies animales destinatarias. Los LMR individuales relativos a diferentes tejidos o productos deberán reflejar la cinética de reducción y la variabilidad de los niveles de residuos en esos tejidos o productos en las especies animales en las que se vaya a emplear el aditivo. Normalmente, la variabilidad se reflejará utilizando el límite de confianza del 95 % de la media. Si no pudiera calcularse el límite de confianza debido al número reducido de muestras, la variabilidad se expresaría en su lugar tomando el valor individual más alto.

Deberán llevarse a cabo estudios sobre los límites máximos de residuos de coccidiostatos e histomonostatos siguiendo las normas vigentes pertinentes que se aplican a los medicamentos veterinarios (volumen 8 de «The rules governing medicinal products in the European Union» [Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea]: *Notice to applicants and guidelines. Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin* [Nota a los solicitantes y directrices. Medicamentos veterinarios. Establecimiento de límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios de origen animal], octubre de 2005).

Los estudios dirigidos a establecer límites máximos de residuos para categorías de aditivos distintas de los cocciostatos e histomonostatos, cuando sean necesarios, se aportarán con arreglo al presente anexo.

Para determinar la exposición de los consumidores a los residuos totales (calculados conforme al punto 3.2.3.3), al proponer el LMR aplicable a los distintos tejidos y productos deberá tenerse en cuenta la relación del residuo marcador con respecto al residuo total (cuadro 2).

Cuadro 2

Definiciones utilizadas en la deducción de un LMR

$i-j$	Tejidos o productos concretos (hígado, riñón, músculo, piel con grasa, leche, huevos y miel) en diferentes momentos
LMR_{i-j}	Límite máximo de residuos en tejidos o productos (mg de sustancia marcadora por kg^{-1})
Qt_{i-j}	Consumo humano diario de los tejidos o productos concretos (kg) fijado en el cuadro 1 o en el cuadro 1 afinado
CTR_{i-j}	Concentración total de residuos en tejidos o productos concretos ($mg\ kg^{-1}$)
CRM_{i-j}	Concentración de residuo marcador en tejidos o productos concretos ($mg\ kg^{-1}$)
$RMRT_{i-j}$	Relación de CRM_{i-j} con respecto a CTR_{i-j} en tejidos o productos concretos
$IART_{i-j}$	Ingesta alimentaria de tejidos o productos concretos calculada a partir de los residuos totales (mg) $IART_{i-j} = Qt_{i-j} \times CTR_{i-j}$
$IART_{LMR_{i-j}}$	Ingesta alimentaria calculada a partir de los LMR (mg) de tejidos o productos concretos $IART_{LMR_{i-j}} = Qt_{i-j} \times LMR_{i-j} \times RMRT_{i-j}^{-1}$

Los valores medidos de CTR y CRM se introducirán como corresponda en la plantilla del cuadro 3, y se calcularán los demás valores. Cuando no se disponga de un conjunto completo de datos, porque los valores estén por debajo del límite de detección, podrá aceptarse una extrapolación de la RMRT.

Solo podrá deducirse un LMR si la suma de las IART individuales está por debajo de la IDA. Si se excediera la IDA, una alternativa consistiría en utilizar datos derivados de un tiempo de espera más largo o dosis menores. Una primera propuesta de LMR puede obtenerse empleando como guía el valor de CRM y tomando en consideración el límite de cuantificación del método analítico. La suma de $IART_{LMR}$ que se obtiene de los LMR propuestos deberá estar por debajo de la IDA y próxima a la suma de las IART individuales. Si se supera la IDA, deberá proponerse un LMR más bajo y repetirse la comparación.

Algunos residuos de determinados aditivos podrían aparecer por debajo de los LMR en la leche, los huevos o la carne y, no obstante, incidir en la calidad de los alimentos, especialmente en determinados procesos de transformación. En esos casos, además de establecer valores de LMR, quizá sea conveniente fijar un «residuo máximo compatible con el proceso de transformación (de productos alimenticios)».

Cuadro 3

Plantilla para deducir una propuesta de LMR

	Hígado	Riñón	Músculo	Piel con grasa	Leche	Huevos	Miel	Suma
CTR ⁽¹⁾ ($mg\ kg^{-1}$)								—
CRM ⁽²⁾ ($mg\ kg^{-1}$)								—
RMRT ⁽²⁾								—
IART ⁽³⁾ (mg)								
LMR propuesto ($mg\ kg^{-1}$)								—
$IART_{LMR}$ (mg)								

⁽¹⁾ Teniendo en cuenta el tiempo de espera propuesto.

⁽²⁾ Establecida, idealmente, al mismo tiempo que la CTR.

⁽³⁾ Calculada a partir de los valores de CTR.

3.2.3.5. Propuesta de tiempo de espera

El tiempo de espera es el período necesario para que, una vez ha dejado de administrarse el aditivo, los niveles de residuos disminuyan por debajo de los LMR.

3.3. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores

Los trabajadores pueden verse expuestos, principalmente, por inhalación o contacto durante la fabricación, la manipulación o la utilización del aditivo. Por ejemplo, la exposición de los trabajadores agropecuarios puede producirse cuando manipulan o mezclan el aditivo. Deberá proporcionarse información adicional sobre la manera de manipular las sustancias.

Se incluirá una evaluación del riesgo que corren los trabajadores. La experiencia en la fábrica, cuando se dispone de ella, es con frecuencia una fuente de información importante a la hora de evaluar los riesgos que plantea para los trabajadores la exposición al propio aditivo, tanto por vía respiratoria como por vía cutánea. Especial atención merecen los aditivos, los piensos tratados con aditivos o los excrementos animales que se presentan en forma de polvo seco o pueden generar este tipo de polvo, así como los aditivos para piensos que pueden tener un potencial alergénico.

3.3.1. Evaluación del riesgo toxicológico para la seguridad de los usuarios o los trabajadores

Los riesgos para los trabajadores deberán evaluarse en una serie de estudios realizados con el aditivo en la forma para la que se haya presentado la solicitud. Se realizarán estudios sobre la toxicidad aguda por inhalación, salvo que sea improbable que el producto forme polvo o neblina respirables. Asimismo, deberán llevarse a cabo estudios sobre el efecto irritante en la piel y, si los resultados son negativos, se evaluará el efecto irritante en las membranas mucosas (por ejemplo, el ojo). También deberá evaluarse el potencial alergénico o de sensibilización cutánea. Los datos de toxicidad generados en relación con la seguridad de los consumidores (véase el punto 3.2.2) se utilizarán para evaluar la toxicidad general potencial del aditivo. Todo ello deberá evaluarse, si es necesario, por medio de mediciones directas y estudios específicos.

3.3.1.1. Efectos en el aparato respiratorio

Deberá demostrarse que los niveles de polvo o niebla del aditivo presentes en el aire no constituyen un peligro para la salud de los usuarios o los trabajadores. Para ello se presentarán, en su caso:

- pruebas de inhalación en animales de laboratorio.
- datos epidemiológicos publicados, o datos del propio solicitante sobre su fábrica o sobre el efecto irritante. y
- pruebas de sensibilización del aparato respiratorio.

Si más del 1 % en peso del producto está constituido por partículas o gotas de diámetro inferior a 50 µm, deberán realizarse estudios de toxicidad aguda por inhalación.

Los protocolos deberán estar en consonancia con la Directriz n° 403 de la OCDE. Si se considera necesario llevar a cabo estudios de toxicidad subcrónica, estos deberán estar en consonancia con las Directrices de la OCDE n°s 412 (toxicidad por inhalación a dosis repetidas: estudio de 28 o 14 días) o 413 (toxicidad subcrónica por inhalación: estudio de 90 días).

3.3.1.2. Efectos en los ojos y en la piel

Cuando se disponga de ellas, deberán presentarse pruebas directas de la ausencia de efectos irritantes y sensibilización en los seres humanos en situaciones conocidas. Tales pruebas se complementarán con los resultados de pruebas validadas de irritación ocular y cutánea y de sensibilización en animales, efectuadas con el aditivo adecuado. También se evaluará el potencial alergénico y de sensibilización cutánea. Los protocolos de estos estudios deberán estar en consonancia con las Directrices de la OCDE n°s 404 (efecto irritante o corrosivo en la piel), 405 (efecto irritante o corrosivo en los ojos), 406 (sensibilización cutánea) y 429 (sensibilización cutánea: ensayo de ganglios linfáticos locales).

Si se conocen las propiedades corrosivas a partir de datos publicados o de pruebas *in vitro* específicas, no se realizarán más pruebas *in vivo*.

Si el aditivo es tóxico por inhalación, deberá tenerse en cuenta la toxicidad cutánea. Los estudios deberán estar en consonancia con la Directriz n° 402 de la OCDE (toxicidad cutánea aguda).

3.3.1.3. Toxicidad general

Los datos sobre toxicidad generados para cumplir, entre otros, los requisitos relativos a la seguridad de los consumidores (pruebas de toxicidad a dosis repetidas, mutagenicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductora y destino metabólico) se utilizarán para evaluar la toxicidad general.

3.3.1.4. Evaluación de la exposición

Deberá presentarse información sobre la manera en que el empleo del aditivo puede dar lugar a una exposición a través de todas las vías (respiratoria, cutánea o digestiva). Tal información incluirá, si se dispone de ella, una evaluación cuantitativa, como la concentración típica en el aire, la contaminación cutánea o la ingesta. Cuando no se disponga de datos cuantitativos, deberá aportarse información suficiente para que se pueda evaluar adecuadamente la exposición.

3.3.2. Medidas de control de la exposición

Partiendo de la información obtenida con la evaluación toxicológica y la evaluación de la exposición, deberá extraerse una conclusión sobre los riesgos para la salud de los usuarios o los trabajadores (inhalación, efecto irritante, sensibilización y toxicidad general). Podrán proponerse medidas preventivas para reducir o eliminar la exposición. Sin embargo, el uso de dispositivos de protección personal deberá considerarse únicamente como medida de última instancia para proteger contra cualquier riesgo residual que pueda persistir una vez aplicadas las medidas de control. Es preferible, por ejemplo, plantearse la reformulación del producto.

3.4. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente

Es importante atender al impacto ambiental de los aditivos, pues estos suelen administrarse durante largos períodos de tiempo a grandes grupos de animales que pueden excretar en un grado considerable las sustancias activas, ya sea en la forma del compuesto original, ya en la de sus metabolitos.

Para determinar el impacto ambiental de los aditivos deberá adoptarse un planteamiento gradual. Todos los aditivos deberán someterse a la evaluación de la fase I para identificar aquellos que no requieran más pruebas. Los demás deberán pasar a la segunda fase (fase II) de evaluación para obtener información adicional, en función de la cual quizá se considere necesario realizar otros estudios. Estos estudios se llevarán a cabo de acuerdo con la Directiva 67/548/CEE.

3.4.1. Evaluación de la fase I

La finalidad de la evaluación de la fase I es determinar si es probable que el aditivo o sus metabolitos tengan un efecto ambiental significativo y si es necesario pasar a la fase II (véase el árbol de decisiones).

La decisión de no pasar a la fase II puede basarse en uno de los dos criterios siguientes, salvo que haya motivos de preocupación con una base científica:

- a) la naturaleza química y el efecto biológico del aditivo, así como sus condiciones de utilización, indican que el impacto será despreciable, es decir, que el aditivo:
 - es una sustancia fisiológica o natural que no dará lugar a un incremento sustancial de la concentración en el medio ambiente, o
 - está destinado a animales no productores de alimentos;
- b) en el peor de los casos, la concentración ambiental prevista (PEC) es demasiado baja para resultar preocupante; la PEC deberá evaluarse en relación con cada compartimento de interés (véase más adelante), partiendo del supuesto de que el 100 % de la dosis ingerida se excreta en la forma del compuesto original.

Si el solicitante no puede demostrar que el aditivo entra en una de estas dos categorías eximentes, habrá que pasar a la fase II.

3.4.1.1. Aditivos para animales terrestres

Cuando las excreciones del ganado se aplican en la tierra, el uso de aditivos para piensos puede dar lugar a una contaminación del suelo y de las aguas subterráneas y superficiales (por drenaje y escorrentía).

La peor PEC para el suelo (PEC_{soil}) sería el resultado de esparcir por la tierra todos los compuestos excretados. Si la PEC_{soil} (por defecto: 5 cm de profundidad) es inferior a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, no se requerirán más evaluaciones.

Si la PEC correspondiente a la contaminación de aguas subterráneas (PEC_{gw}) es inferior a $0,1 \mu\text{g/l}$, no será necesario pasar a la evaluación de la fase II del impacto ambiental del aditivo sobre las aguas subterráneas.

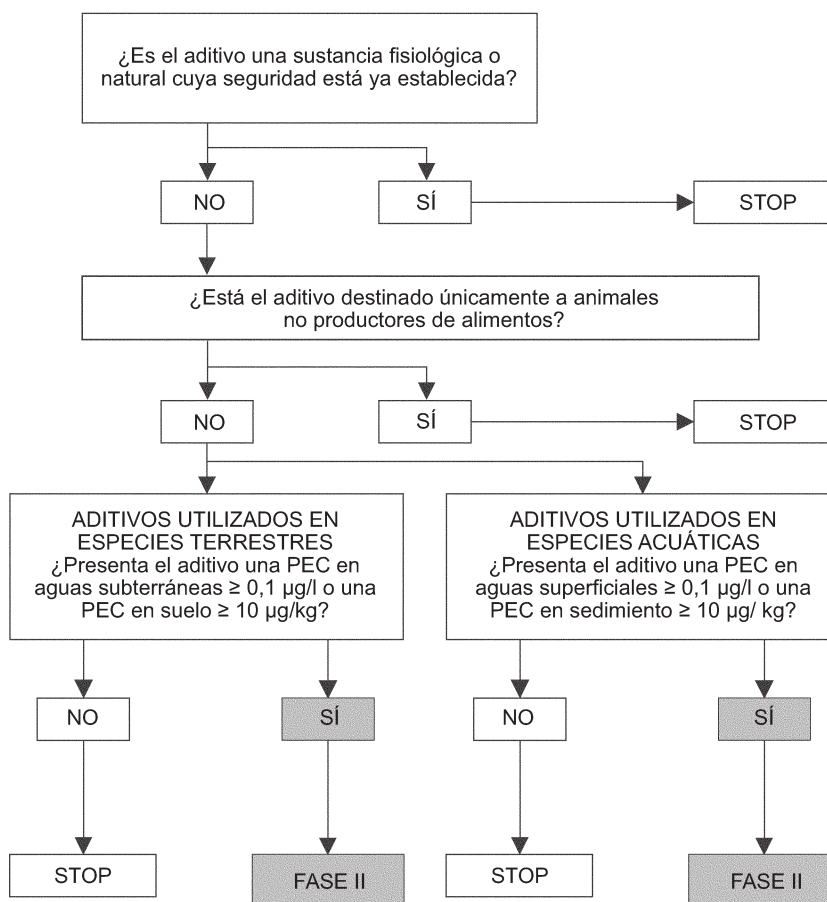
3.4.1.2. Aditivos para animales acuáticos

Los aditivos para piensos utilizados en la acuicultura pueden contaminar el sedimento y el agua. Para la evaluación del riesgo ambiental correspondiente a los peces criados en jaulas se toma como compartimento de interés el sedimento. En el caso de los peces criados en sistemas tierra adentro, se considera que el efluente que fluye a las aguas superficiales es el que plantea el mayor riesgo ambiental.

La peor PEC para el sedimento (PEC_{sediment}) sería el resultado de que se depositaran en el sedimento todos los compuestos excretados. Si la PEC_{sediment} (por defecto: 20 cm de profundidad) es inferior a $10 \mu\text{g/kg}$ de peso húmedo, no se requerirán más evaluaciones.

Si la PEC en el agua superficial (PEC_{sw}) es inferior a $0,1 \mu\text{g/l}$, no se requerirán más evaluaciones.

Fase I — Árbol de decisiones



3.4.2. Evaluación de la fase II

El objetivo de la fase II es evaluar el potencial que tienen los aditivos de afectar a especies no destinatarias del entorno, ya sean acuáticas o terrestres, o de llegar a las aguas subterráneas en niveles inaceptables. No resulta práctico evaluar los efectos de los aditivos sobre cada una de las especies del entorno que pueden verse expuestas tras administrarse el aditivo a las especies destinatarias. Los niveles taxonómicos sometidos a prueba han de servir de sustitutos o indicadores para toda la gama de especies presentes en el entorno.

La evaluación de la fase II se basa en un cociente de riesgo, y en ella se compararán los valores de PEC y de concentración sin efectos prevista (PNEC) calculados en relación con cada compartimento. La PNEC se determina a partir de criterios de valoración establecidos experimentalmente y divididos por un factor de evaluación apropiado. El valor PNEC deberá calcularse en relación con cada compartimento.

La evaluación de la fase II comienza, si es posible, afinando la PEC, y en ella se adopta un enfoque de dos niveles con respecto a la evaluación del riesgo ambiental.

En el primer nivel, o fase IIA, se hace uso de unos pocos estudios sobre el destino y los efectos para elaborar una evaluación conservadora del riesgo basada en la exposición y en los efectos sobre el compartimento ambiental de interés. Si la relación de la PEC con respecto a la PNEC es inferior a uno (1), ya no se requerirán más evaluaciones, salvo que quepa esperar una bioacumulación.

Si la relación PEC-PNEC predice un riesgo inaceptable (relación > 1), el solicitante deberá avanzar a la fase IIB para afinar la evaluación del riesgo ambiental.

3.4.2.1. Fase II A

Además de los compartimentos tratados en la fase I, habrá que calcular la PEC en aguas superficiales teniendo en cuenta la escorrentía y el drenaje.

A partir de los datos no computados en la fase I, podrá calcularse una PEC más afinada para cada compartimento ambiental de interés. Al evaluar la PEC afinada, deberá tenerse en cuenta lo siguiente:

- a) la concentración de las sustancias activas o los metabolitos de interés en el estiércol de granja o las heces de los peces tras la administración del aditivo a los animales en la dosis propuesta; en este cálculo se tendrán en cuenta las dosis y la cantidad de excrementos;
- b) la posible degradación de las sustancias activas o los metabolitos de interés excretados durante el proceso normal de transformación y almacenamiento del estiércol antes de ser utilizado en la tierra;
- c) la adsorción o desorción de las sustancias activas o los metabolitos de interés en el suelo o el sedimento de acuicultura, determinadas preferiblemente mediante estudios del suelo o el sedimento (OCDE n° 106);
- d) la degradación en el suelo y en los sedimentos acuáticos (OCDE n°s 307 y 308, respectivamente), y
- e) otros factores como la hidrólisis, la fotólisis, la evaporación o la dilución por el arado.

Para la evaluación del riesgo de la fase II se adoptará el valor de PEC más alto obtenido con estos cálculos en relación con cada compartimento ambiental de interés.

Si se espera una elevada persistencia en el suelo o el sedimento (tiempo hasta la degradación del 90 % de la concentración original del compuesto: $DT_{90} > 1$ año), deberá tenerse en cuenta el potencial de acumulación.

Deberán determinarse las concentraciones de aditivos (o sus metabolitos) que perjudican gravemente a diversos niveles tróficos de los compartimentos ambientales de interés. Se tratará, en la mayoría de los casos, de pruebas de efectos agudos que deberán realizarse conforme a las directrices de la OCDE o a otras directrices similares bien establecidas. Los estudios relativos al entorno terrestre incluirán: la toxicidad para las lombrices; tres plantas terrestres y los microorganismos del suelo (por ejemplo, efectos sobre la fijación del nitrógeno). Los estudios relativos al entorno de aguas dulces incluirán: la toxicidad para los peces; *Daphnia magna*; algas y un organismo que habite el sedimento. En el caso de las jaulas marinas, se estudiarán tres especies de diferente taxón de organismos que habiten el sedimento.

Se calculará el valor de PNEC en relación con cada compartimento ambiental de interés. La PNEC suele deducirse del valor de toxicidad más bajo observado en los estudios mencionados dividido por un factor de seguridad mínimo de 100, dependiendo del criterio de valoración y del número de especies de ensayo.

El potencial de bioacumulación puede estimarse a partir del coeficiente de partición n-octanol/agua, $\text{Log } K_{ow}$. Unos valores ≥ 3 son indicativos de que la sustancia puede bioacumularse. Para evaluar el riesgo de intoxicación secundaria, se estudiará la posibilidad de efectuar un estudio de factor de bioconcentración en la fase IIB.

3.4.2.2. Fase IIB (estudios ecotoxicológicos más detallados)

Por lo que se refiere a los aditivos en relación con los cuales, tras la evaluación de la fase IIA, no pueda descartarse un riesgo ambiental, será necesario recabar más información sobre los efectos en las especies biológicas de los compartimentos ambientales que, según los estudios de la fase IIA, puedan plantear problemas. En este caso, será necesario realizar pruebas adicionales para determinar los efectos crónicos y otros más específicos en las especies microbianas, vegetales y animales pertinentes. Esta información adicional permitirá aplicar un factor de seguridad más bajo.

En varias publicaciones, por ejemplo en las directrices de la OCDE, se describen las pruebas adicionales de ecotoxicidad que conviene realizar. Habrá que elegir cuidadosamente estas pruebas, asegurándose de que son las adecuadas para las situaciones en las que el aditivo o sus metabolitos pueden liberarse o dispersarse en el medio ambiente. La afinación de la evaluación de los efectos en el suelo ($\text{PNEC}_{\text{soil}}$) podría basarse en estudios sobre los efectos crónicos en lombrices, en estudios adicionales sobre la microflora del suelo y sobre una serie de especies vegetales pertinentes y en estudios sobre invertebrados de pastizal (incluidos los insectos) y aves silvestres.

La afinación de la evaluación de los efectos en el agua o el sedimento podría basarse en pruebas de toxicidad crónica realizadas a los organismos acuáticos o bentónicos más sensibles que se hubieran identificado en la evaluación de la fase IIA.

Los estudios de bioacumulación, si fueran necesarios, deberían realizarse conforme a la Directriz n° 305 de la OCDE.

4. SECCIÓN IV: ESTUDIOS SOBRE LA EFICACIA DEL ADITIVO

Los estudios deberán demostrar la eficacia de cada uso propuesto y tener, al menos, una de las características expuestas en el artículo 5, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1831/2003, de acuerdo con las categorías y grupos funcionales de aditivos para piensos establecidos en el artículo 6 y el anexo I de dicho Reglamento. Además, esos estudios deberán permitir evaluar la eficacia del aditivo de acuerdo con prácticas ganaderas comunes en la Unión Europea.

El diseño experimental deberá justificarse en función del uso del aditivo y de la especie y categoría de animales. Cuando se utilicen animales, los ensayos se realizarán de tal manera que su salud y condiciones de cría no afecten negativamente a la interpretación de los resultados. En relación con cada experimento se describirán los efectos positivos y negativos, tanto tecnológicos como biológicos. Asimismo, se demostrará la ausencia de efectos que alteren las características distintivas de los productos animales. Idealmente, los ensayos cumplirán los criterios establecidos por un sistema de aseguramiento de la calidad reconocido y sometido a auditoría externa. En ausencia de un sistema de ese tipo, deberán presentarse pruebas de que el trabajo fue realizado por personal cualificado, en instalaciones y con equipos apropiados y bajo la supervisión de un director de estudios designado.

El director de estudios deberá elaborar cuidadosamente el protocolo de ensayo en lo que respecta a los datos descriptivos generales, por ejemplo métodos, aparatos y materiales empleados, detalles de las especies, raza o línea de los animales, número de animales y condiciones en las que se guardaron y alimentaron. En todos los estudios con animales, las condiciones experimentales deberán describirse conforme al punto 3.1.1.3. Los informes finales, los datos brutos, los planes de estudio y las sustancias de prueba, bien caracterizadas e identificadas, deberán archivararse como material de referencia para el futuro.

Los estudios se diseñarán de modo que se demuestre la eficacia de la dosis mínima de aditivo recomendada, comparando parámetros sensibles con un grupo de referencia negativo y, opcionalmente, con otro positivo. Esos estudios incluirán también la dosis máxima recomendada, cuando se proponga. No se recomienda ningún método en particular, sino que los científicos gozarán de la flexibilidad necesaria para diseñar y realizar los estudios como consideren oportuno.

También deberá prestarse atención a las interacciones biológicas o químicas, conocidas o potenciales, entre el aditivo y otros aditivos, medicamentos veterinarios o componentes de la dieta, cuando puedan afectar a la eficacia del aditivo de que se trate (por ejemplo, compatibilidad del aditivo microbiano con los coccidiostatos e histomonostatos o con ácidos orgánicos).

4.1. Estudios *in vitro*

La eficacia de todos los aditivos tecnológicos y de algunos organolépticos que afecten a las características del pienso deberá demostrarse por medio de un estudio de laboratorio. Dicho estudio deberá diseñarse de modo que abarque una gama representativa de materiales en los que vaya a aplicarse el aditivo. Los resultados se evaluarán, preferiblemente, mediante pruebas sin parámetros, y deberán demostrar los cambios esperados con una probabilidad de $P \leq 0,05$.

En apoyo de la eficacia podrán realizarse estudios *in vitro*, especialmente los que simulan aspectos del tubo digestivo, en relación con otros tipos de aditivos. Estos estudios deberían ser susceptibles de evaluación estadística.

4.2. Estudios de eficacia breves con animales

Podrán utilizarse estudios de biodisponibilidad para demostrar en qué medida una nueva forma o una nueva fuente de un nutriente o un colorante pueden sustituir a un aditivo equivalente ya autorizado o establecido.

En apoyo de los estudios de rendimiento en animales podrán emplearse estudios de digestibilidad o equilibrio, para aportar pruebas del modo de actuación. En algunos casos, sobre todo en relación con los beneficios medioambientales, la eficacia puede demostrarse mejor mediante estudios de equilibrio, que pueden ser preferibles a los estudios de eficacia prolongados. En estos experimentos deberán utilizarse un número y unas especies o categorías de animales adecuados a las condiciones de utilización propuestas.

Podrán proponerse, según proceda, otros estudios de eficacia breves con animales, que podrán sustituir a los estudios prolongados, siempre que esté plenamente justificado.

4.3. Estudios de eficacia prolongados con animales

Los estudios deberían realizarse por lo menos en dos lugares diferentes.

En el diseño experimental utilizado deberá tenerse en cuenta una potencia estadística adecuada y los riesgos de tipo 1 y 2. El protocolo deberá ser lo bastante sensible para detectar cualquier efecto del aditivo a la dosis mínima recomendada (riesgo de tipo 1- α , $P \leq 0,05$ en general y $P \leq 0,1$ para los rumiantes, las especies menores, las mascotas y los animales no productores de alimentos) y tener la suficiente potencia estadística para garantizar que se ajusta al objetivo del estudio. El riesgo de tipo 2 β deberá ser inferior o igual al 20 % en general, y al 25 % en el caso de los experimentos con rumiantes, especies menores, mascotas y animales no productores de alimentos, y tener pues una potencia (1- β) superior o igual al 80 % (al 75 % en relación con los rumiantes, las especies menores, las mascotas y los animales no productores de alimentos).

Cierto es que la naturaleza de algunos aditivos hace difícil definir las condiciones experimentales en las que cabe obtener resultados óptimos. En consecuencia, cuando se disponga de más de tres ensayos, se estudiará la posibilidad de recurrir al metanálisis. Por eso, los protocolos de todos los ensayos deberán tener un diseño similar, a fin de que, en su caso, pueda comprobarse la homogeneidad de los datos y estos puedan combinarse (si las pruebas así lo indican) para una evaluación estadística de $P \leq 0,05$.

4.4. Duración de los estudios de eficacia prolongados con animales destinatarios

En general, la duración de los ensayos de eficacia se corresponderá con el período de aplicación solicitado.

Los ensayos de eficacia se llevarán a cabo conforme a las prácticas ganaderas de la Unión Europea y tendrán la duración mínima establecida en el anexo IV.

Si el aditivo se aplica durante un período específico más breve que el señalado por la definición de la categoría de animales, se administrará conforme a las condiciones de utilización propuestas. Sin embargo, el período de observación no será inferior a 28 días e incluirá los criterios de valoración pertinentes (por ejemplo, en el caso de las cerdas para reproducción, el número de lechones nacidos vivos, cuando se atienda al período de gestación, o el número y el peso de los lechones destetados, cuando se atienda al período de lactancia).

Con respecto a otras especies o categorías de animales para las que no se haya establecido en el anexo IV una duración mínima de los estudios, se tendrá en cuenta un período de administración según las condiciones de utilización propuestas.

4.5. Requisitos de eficacia aplicables a las categorías de aditivos y grupos funcionales

Se requerirán estudios *in vivo* para todos los aditivos destinados a tener un efecto en los animales.

En el caso de los aditivos zootécnicos y los coccidiostatos e histomonostatos, la eficacia se demostrará por medio, como mínimo, de tres estudios de eficacia prolongados. Sin embargo, con algunos aditivos zootécnicos y las demás categorías de aditivos que tienen un efecto en los animales, podrán aceptarse estudios de eficacia breves si la eficacia puede demostrarse de manera inequívoca.

Tratándose de categorías de aditivos sin un efecto directo en los animales, deberá aportarse al menos un estudio de eficacia *in vitro*.

4.6. **Estudios sobre la calidad de los productos animales cuando no es este el efecto objeto de la solicitud**

Para demostrar que el aditivo no tiene un efecto negativo, u otro efecto que no sea objeto de la solicitud, sobre las características organolépticas y nutricionales (e higiénicas y tecnológicas, si procede) de los alimentos derivados de animales a los que se haya administrado el aditivo (cuando no es este el efecto deseado), deberán tomarse las muestras adecuadas durante uno de los ensayos de eficacia. Se someterán a observación dos grupos: un grupo sin suplementos y un grupo con la dosis máxima de aditivo propuesta. Los datos deberán permitir la evaluación estadística. La omisión de estos estudios deberá justificarse adecuadamente.

5. **SECCIÓN V: PLAN DE SEGUIMIENTO CONSECUTIVO A LA COMERCIALIZACIÓN**

De acuerdo con el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003, deberá presentarse una propuesta de seguimiento consecutivo a la comercialización en relación con determinadas categorías de aditivos, con el fin de rastrear e identificar los efectos directos o indirectos, inmediatos, retardados o imprevistos que el uso del aditivo tenga sobre la salud humana o animal o sobre el medio ambiente, según las características de los productos de que se trate.

El plan de seguimiento se diseñará caso por caso, y en él se establecerá quién (por ejemplo, el solicitante o los usuarios) va a desempeñar las diversas tareas que exige y quién será responsable de garantizar su puesta en funcionamiento y su ejecución correctas y la existencia de una vía a través de la cual pueda proporcionarse a las autoridades competentes cualquier nuevo dato sobre el uso seguro del aditivo. Deberá informarse a la Comisión y a la Autoridad de todo efecto adverso observado, sin perjuicio de las disposiciones sobre supervisión establecidas en el artículo 12 del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

Cuando la sustancia activa sea un antibiótico reconocido y se haya demostrado que, al nivel en que se emplea en los piensos, conlleva la selección de cepas bacterianas resistentes, deberán realizarse estudios de campo como parte del seguimiento consecutivo a la comercialización, a fin de vigilar la resistencia bacteriana al aditivo.

En el caso de los coccidiostatos e histomonostatos, se efectuará un seguimiento de campo de la resistencia del género *Eimeria* y de *Histomonas meleagridis*, respectivamente, con preferencia durante la última parte del período de autorización.

ANEXO III

REQUISITOS ESPECÍFICOS QUE DEBE SATISFACER EL EXPEDIENTE CONTEMPLADO EN EL ARTÍCULO 3 CON RESPECTO A DETERMINADAS CATEGORÍAS DE ADITIVOS O SITUACIONES CONCRETAS, SEGÚN ESTABLECE EL ARTÍCULO 7, APARTADO 5, DEL REGLAMENTO (CE) N° 1831/2003

El Reglamento (CE) n° 1831/2003 prevé una asistencia adicional en la preparación de los expedientes, cuando sea necesaria, en relación con cada categoría de aditivos o con otros objetivos particulares conforme a su artículo 7, apartado 5.

Lista de requisitos específicos para la elaboración de expedientes relativos a:

- 1) aditivos tecnológicos;
- 2) aditivos organolépticos;
- 3) aditivos nutricionales;
- 4) aditivos zootécnicos;
- 5) coccidiostatos e histomonostatos;
- 6) extrapolación de las especies mayores a las menores;
- 7) mascotas y otros animales no productores de alimentos;
- 8) aditivos ya autorizados en la alimentación humana;
- 9) modificación de autorizaciones;
- 10) renovación de autorizaciones;
- 11) reevaluación de determinados aditivos ya autorizados conforme a la Directiva 70/524/CEE.

La solicitud podrá presentarse ateniéndose a más de uno de los requisitos específicos mencionados.

Condiciones generales

Deberá justificarse la omisión en el expediente de cualquiera de los datos prescritos en estas secciones.

1. ADITIVOS TECNOLÓGICOS

1.1. Sección I: Resumen del expediente

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

1.2. Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con los aditivos no sujetos a un titular de la autorización específico, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6,
- en relación con otros aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad.

1.3. Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo

Las subsecciones 3.1, 3.2 y 3.4 del anexo II no se aplicarán a los aditivos de ensilado cuando pueda demostrarse que:

- en el pienso final no quedan cantidades detectables de las sustancias activas o los metabolitos pertinentes, ni de los agentes activos, o
- las sustancias o agentes activos aparecen como componentes normales del ensilado y el uso del aditivo no aumenta sustancialmente su concentración si se compara con el ensilado preparado sin el aditivo (es decir, que no se produce un cambio sustancial de la exposición).

En los demás casos, será de aplicación la sección III del anexo II en su totalidad.

1.3.1. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios

En relación con las sustancias xenobióticas ⁽¹⁾: será de aplicación la subsección 3.1 del anexo II en su totalidad.

1.3.1.1. Estudios de tolerancia en las especies destinatarias

Aditivos de ensilado:

- el producto se añadirá a una dieta básica y los resultados se compararán con un grupo de referencia negativo con la misma dieta. La dieta básica podrá contener una fuente única de ensilado preparado sin el aditivo,
- la dosis escogida para los estudios de tolerancia será un múltiplo de la concentración presente en el material ensilado en el momento de utilización normal, siempre que pueda establecerse de manera concluyente. Deberá prestarse una atención especial a los productos que contengan microorganismos viables y a la capacidad de estos para sobrevivir y proliferar durante el ensilaje.

Por lo general, los estudios de tolerancia pueden limitarse a una especie rumiante, normalmente las vacas lecheras. Solo se requieren estudios con otras especies cuando la naturaleza del material ensilado lo hace más apropiado para animales no rumiantes.

Otras sustancias:

En el caso de otras sustancias para las que se solicite la autorización como aditivos tecnológicos cuyo uso no esté ya autorizado en los piensos, deberá demostrarse que, al máximo nivel propuesto, no causan daños a los animales. Esta demostración podrá limitarse a un experimento con una de las especies destinatarias más sensibles o con una especie de animales de laboratorio.

1.3.1.2. Estudios microbianos

Será de aplicación el punto 3.1.2 del anexo II en su totalidad.

1.3.2. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores

1.3.2.1. Estudios metabólicos y de residuos

No se requerirán estudios metabólicos y de residuos si:

- 1) ni la sustancia ni sus metabolitos están presentes en los piensos en el momento de su administración, o
- 2) la sustancia se excreta sin modificar, o puede demostrarse que, en esencia, sus metabolitos no son absorbidos; o

⁽¹⁾ Xenobiótica es aquella sustancia química que no constituye un componente natural del organismo expuesto a ella. También pueden ser xenobióticas las sustancias presentes en concentraciones muy superiores a las habituales.

- 3) la sustancia se absorbe en forma de compuestos fisiológicos, o
- 4) los componentes activos del aditivo consisten únicamente en microorganismos o enzimas.

Tampoco será necesario realizar estudios metabólicos si la sustancia está presente de forma natural y en cantidades importantes en alimentos o piensos, o si es un componente normal de los fluidos corporales o los tejidos. Sin embargo, en estos casos sí habrá que realizar estudios de residuos, que podrán limitarse a comparar los niveles en los tejidos o productos de un grupo no tratado con los del grupo que haya recibido suplementos de la dosis máxima recomendada.

1.3.2.2. Estudios toxicológicos

No se requerirán estudios toxicológicos si:

- 1) ni la sustancia ni sus metabolitos están presentes en los piensos en el momento de su administración, o
- 2) la sustancia se absorbe en forma de compuestos fisiológicos, o
- 3) el producto consiste en microorganismos que se encuentran habitualmente en los materiales ensilados o que ya se emplean en la alimentación humana, o
- 4) el producto consiste en enzimas con un elevado grado de pureza obtenidas de microorganismos con un historial de uso seguro documentado.

En relación con los microorganismos y enzimas no excluidos anteriormente, serán necesarios estudios de genotoxicidad (en especial la mutagenicidad) y un estudio de toxicidad oral subcrónica. Los estudios de genotoxicidad no se realizarán en presencia de células vivas.

En el caso de las sustancias xenobióticas no eximidas anteriormente, será de aplicación el punto 3.2.2 del anexo II en su totalidad.

Con respecto a las demás sustancias, deberá analizarse cada caso en particular, teniendo en cuenta el nivel y el medio de exposición.

1.3.2.3. Evaluación de la seguridad de los consumidores

El punto 3.2.3 del anexo II se aplicará en su totalidad a los aditivos cuya autorización se solicite para animales productores de alimentos.

1.3.3. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores*

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad. Se presupone que los aditivos que contienen enzimas y microorganismos son sensibilizantes respiratorios, salvo que se aporten pruebas convincentes de lo contrario.

1.3.4. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente*

Será de aplicación la subsección 3.4 del anexo II en su totalidad. En el caso de los aditivos de ensilado, deberán estudiarse los efectos del aditivo en la producción de efluente procedente del almiar o el silo durante el ensilaje.

1.4. **Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo**

Los aditivos tecnológicos tienen como finalidad mejorar o estabilizar las características del pienso, pero, por lo general, carecen de efectos biológicos directos en la producción animal. Deberá probarse la eficacia del aditivo por medio de criterios adecuados recogidos en métodos reconocidos aceptables, en las condiciones prácticas de utilización previstas y en comparación con piensos de referencia adecuados.

La eficacia se evaluará en estudios *in vitro*, con excepción de las sustancias para el control de la contaminación con radionucleidos. En el siguiente cuadro se indican los criterios de valoración apropiados para los diversos grupos funcionales.

Criterios de valoración para diversos aditivos tecnológicos

Grupo funcional	Criterios de valoración para demostrar la eficacia
a) Conservantes	Inhibición del crecimiento microbiano, en especial de los organismos bióticos y de deterioro. Deberá demostrarse el período con efecto conservador que se solicita
b) Antioxidantes	Protección contra el daño oxidativo de nutrientes o componentes esenciales durante la transformación o el almacenamiento del pienso. Deberá demostrarse el período con efecto protector que se solicita
c) Emulgentes	Formación o mantenimiento de emulsiones estables de ingredientes de piensos que, de lo contrario, serían inmiscibles o muy poco miscibles
d) Estabilizantes	Mantenimiento del estado fisicoquímico de los piensos
e) Espesantes	Viscosidad de los materiales para piensos o los piensos
f) Gelificantes	Formación de un gel que modifica la textura del pienso
g) Ligantes	Durabilidad de los gránulos o eficacia de la granulación
h) Sustancias para el control de los radionucleidos	Pruebas de una menor contaminación de los alimentos de origen animal
i) Antiaglomerantes	Capacidad fluidificante. Deberá demostrarse el período con efecto antiaglomerante que se solicita
j) Reguladores de la acidez	pH o capacidad amortiguadora en los piensos
k) Aditivos de ensilado	— Mejor producción de ensilado — Inhibición de microorganismos indeseables — Reducción de efluentes — Mejor estabilidad aeróbica
l) Desnaturalizantes	Identificación indeleble de los materiales para piensos

Aditivos de ensilado

Deberán realizarse pruebas aparte para demostrar el efecto objeto de la solicitud en el proceso de ensilaje ⁽²⁾. Los ensayos se llevarán a cabo con un ejemplo de cada una de las siguientes categorías (en las que se incluyen todos los forrajes o forrajes no específicos):

- forraje fácil de ensilar: > 3 % de hidratos de carbono solubles en el material fresco (por ejemplo, la planta de maíz entera, ballico, bromo o pulpa de remolacha azucarera),
- forraje moderadamente difícil de ensilar: 1,5 a 3,0 % de hidratos de carbono solubles en el material fresco (por ejemplo, poa, cañuela o alfalfa marchita),
- forraje difícil de ensilar: < 1,5 % de hidratos de carbono solubles en el material fresco (por ejemplo, dácilo o plantas leguminosas).

Cuando las solicitudes se limiten a subcategorías de forraje descritas en términos de materia seca, deberá indicarse explícitamente el intervalo de materia seca. Se realizarán tres pruebas con material representativo de ese intervalo, a ser posible con ejemplos de origen botánico diverso.

Los piensos particulares requerirán pruebas específicas.

⁽²⁾ A los efectos de este Reglamento, se entenderá por «proceso de ensilaje» el proceso por el cual el deterioro natural de la materia orgánica se controla mediante la acidificación en condición anaeróbica resultante de la fermentación natural o la adición de aditivos de ensilado.

El estudio tendrá normalmente una duración mínima de 90 días, a una temperatura constante (intervalo recomendado: 15-25 °C). Si la duración es inferior, deberá justificarse.

Por norma, deberán aportarse mediciones de los siguientes parámetros comparadas con el grupo de referencia negativo:

- materia seca y pérdidas de materia seca calculadas (con corrección por volátiles),
- reducción del pH,
- concentración de ácidos grasos volátiles (por ejemplo, acéticos, butíricos y propiónicos) y ácido láctico,
- concentración de alcoholes (etanol),
- concentración de amoníaco (g/kg de nitrógeno total), y
- contenido de hidratos de carbono hidrosolubles.

Además, para fundamentar la solicitud específica presentada se incluirán otros parámetros microbiológicos y químicos apropiados (por ejemplo, recuento de levaduras asimiladoras de lactato, recuento de *Clostridia*, recuento de *Listeria* y aminos biogénicas).

El efecto de reducción de efluente se evaluará tomando como referencia el volumen total de efluente producido a lo largo de todo el período experimental, teniendo en cuenta el efecto probable sobre el medio ambiente (por ejemplo, toxicidad del efluente o demanda biológica de oxígeno). La disminución en la producción de efluente deberá demostrarse directamente. El silo tendrá capacidad suficiente para que el efluente pueda liberarse aplicando presión. La duración normal del estudio será de 50 días. Si el período tiene una duración diferente, deberá justificarse.

La mejora de la estabilidad aeróbica se demostrará por comparación con un grupo de referencia negativo. Los estudios de estabilidad deberán durar al menos 7 días tras la exposición al aire, y el aditivo tendrá que dar pruebas de estabilidad al menos durante 2 días más que el grupo de referencia sin tratamiento. Se recomienda realizar el experimento a una temperatura ambiente de 20 °C y tomar como indicio de inestabilidad un aumento de 3 °C o más sobre la temperatura de base. Las mediciones de la temperatura podrán sustituirse por la medición de la producción de CO₂.

1.5. **Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización**

Esta sección se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003. Es decir, que solo se requerirá un plan de seguimiento consecutivo a la comercialización para los aditivos que sean OMG o se hayan producido a partir de OMG.

2. **ADITIVOS ORGANOLÉPTICOS**

2.1. **Colorantes**

2.1.1. *Sección I: Resumen del expediente*

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

2.1.2. *Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis*

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con los aditivos no sujetos a un titular de la autorización específico, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6,
- en relación con otros aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad.

2.1.3. *Sección III: Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo*

La subsección 3.3 del anexo II será aplicable en su totalidad a cada aditivo.

- 1) En relación con las sustancias que, cuando se administran a los animales, dan color a los alimentos de origen animal, serán de aplicación las subsecciones 3.1, 3.2 y 3.4 de la sección III del anexo II en su totalidad.
- 2) Con respecto a las sustancias que dan color a los piensos, o restauran su color, se realizarán los estudios contemplados en la subsección 3.1 de la sección III, en animales que reciban el aditivo a la dosis recomendada. También se admitirán como pruebas las referencias a la literatura científica disponible. Serán de aplicación las subsecciones 3.2 y 3.4 de la sección III del anexo II.
- 3) Por lo que se refiere a las sustancias que afectan favorablemente al color de los peces y las aves ornamentales, deberán realizarse los estudios contemplados en la subsección 3.1 de la sección III del anexo II, en animales que reciban el aditivo a la dosis recomendada. También se admitirán como pruebas las referencias a la literatura científica disponible. Sin embargo, no será necesario seguir lo dispuesto en las subsecciones 3.2 y 3.4.

2.1.4. *Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo*

Será de aplicación la sección IV del anexo II en su totalidad.

- a) En relación con las sustancias que, cuando se administran a los animales, dan color a los alimentos de origen animal:

Deberán medirse, con la metodología apropiada, los cambios de color de los productos obtenidos de animales a los que se administre el aditivo en las condiciones de utilización recomendadas. Deberá demostrarse que el uso del aditivo no afecta negativamente a la estabilidad de los productos ni a las cualidades organolépticas y nutricionales de los alimentos. En principio, si los efectos de una sustancia concreta sobre la composición o las características de productos animales están bien documentados, otros estudios (por ejemplo, de biodisponibilidad) podrán ofrecer pruebas adecuadas de la eficacia.

- b) Con respecto a las sustancias que dan color a los piensos, o restauran su color:

Deberán aportarse pruebas de la eficacia por medio de estudios de laboratorio adecuados en los que queden reflejadas las condiciones de utilización previstas, en comparación con piensos de referencia.

- c) Por lo que se refiere a las sustancias que afectan favorablemente al color de los peces y las aves ornamentales:

Deberán realizarse estudios que demuestren los efectos en animales que reciban el aditivo a los niveles de uso recomendados. Los cambios de color deberán medirse con la metodología apropiada. También podrá demostrarse la eficacia con otros estudios experimentales (por ejemplo, de biodisponibilidad) o con referencias a la literatura científica.

2.1.5. *Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización*

Esta sección se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) nº 1831/2003. Es decir, que solo se requerirá un plan de seguimiento consecutivo a la comercialización para los aditivos que sean OMG o se hayan producido a partir de OMG.

2.2. **Compuestos aromatizantes**

2.2.1. *Sección I: Resumen del expediente*

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

2.2.2. *Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis*

En general, en el caso del grupo «productos naturales», las plantas enteras, los animales y otros organismos, así como las partes o productos de los mismos que sean el resultado de una transformación muy limitada, como es la trituration, la molienda o la desecación (como ocurre, por ejemplo, con muchas hierbas y especias), no se considerarán incluidos en el grupo funcional de los aromatizantes dentro de la categoría de aditivos organolépticos.

A efectos de la evaluación de las solicitudes relativas a estos productos, los aromatizantes se clasifican como sigue:

1. Productos naturales:
 - 1.1. Productos naturales, botánicamente definidos.
 - 1.2. Productos naturales, de origen no vegetal.
2. Aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizantes sintéticos, químicamente definidos.
3. Sustancias artificiales.

Deberá indicarse el grupo al que pertenece el producto objeto de la solicitud. Si el producto no encaja en ninguno de los grupos mencionados, deberá señalarse y justificarse esta circunstancia.

2.2.2.1. Caracterización de las sustancias o agentes activos

Será de aplicación la subsección 2.2 del anexo II en su totalidad.

Además:

En relación con todos los grupos de aromatizantes, deberán indicarse, siempre que estén disponibles, los números distintivos pertinentes (FLAVIS ⁽³⁾, Consejo de Europa ⁽⁴⁾, JECFA, CAS ⁽⁵⁾ o cualquier otro sistema de numeración aceptado a nivel internacional) utilizados específicamente para identificar los productos aromatizantes empleados en piensos y alimentos.

- 1) Productos naturales, botánicamente definidos.

La caracterización de los productos naturales botánicamente definidos incluirá la denominación científica de la planta de origen, su clasificación botánica (familia, género, especie y, si procede, subespecie y variedad) y los nombres comunes y sinónimos en el mayor número de lenguas europeas posible o en otras lenguas (por ejemplo, las del lugar de cultivo o de origen), si los hay. Deberán indicarse las partes de la planta utilizadas (hojas, flores, semillas, frutos, tubérculos, etc.) y, en el caso de plantas menos conocidas, el lugar de cultivo, los criterios de identificación y otros aspectos relevantes. Se identificarán y cuantificarán los principales componentes del extracto y se indicará su gama o variabilidad. Deberá prestarse una atención especial a las impurezas según el punto 2.1.4 del anexo II. Asimismo, deberá informarse de las concentraciones de sustancias de interés toxicológico ⁽⁶⁾ para las personas y los animales que pueden estar presentes en la planta de la que proviene el extracto.

Deberá hacerse un estudio completo de las propiedades farmacológicas o relacionadas de la planta de origen, de sus partes o de los productos derivados, e informarse al respecto.

- 2) Productos naturales, de origen no vegetal.

Podrá seguirse un enfoque equivalente al anterior.

- 3) Aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizantes sintéticos, químicamente definidos.

Además de los requisitos generales del punto 2.2.1.1 del anexo II, deberá especificarse el origen del aromatizante.

⁽³⁾ Número de identificación de las sustancias aromatizantes químicamente definidas empleado en el sistema de la UE de información sobre aromatizantes, FLAVIS, la base de datos utilizada conforme al Reglamento (CE) n° 1565/2000 de la Comisión, de 18 de julio de 2000, por el que se establecen las medidas necesarias para la adopción de un programa de evaluación con arreglo al Reglamento (CE) n° 2232/96 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 180 de 19.7.2000, p. 8).

⁽⁴⁾ N° CoE: Número del Consejo de Europa empleado para los productos aromatizantes botánicamente definidos en el Informe n° 1 del Consejo de Europa sobre «*Natural sources of flavourings*» (fuentes naturales de aromatizantes), volumen I, Estrasburgo 2000, y volúmenes posteriores.

⁽⁵⁾ Número de registro del Chemical Abstracts Service, identificador único de las sustancias químicas ampliamente utilizado en los listados de inventarios químicos.

⁽⁶⁾ A los efectos del presente Reglamento, se entiende por «sustancia de interés toxicológico» una sustancia con una ingesta diaria o semanal tolerable, una IDA o una restricción de uso, o bien un principio activo según se define en la Directiva 88/388/CEE, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en el ámbito de los aromas que se utilizan en los productos alimenticios y de los materiales de base para su producción, o bien una sustancia indeseable.

2.2.2.2. Método de producción y fabricación

Será de aplicación la subsección 2.3 del anexo II en su totalidad.

En el caso de productos naturales que no estén bien definidos químicamente, normalmente mezclas complejas de muchos compuestos obtenidos mediante un proceso de extracción, deberá describirse al detalle dicho proceso. Se recomienda emplear en la descripción la terminología pertinente, como aceite esencial, absoluto, tintura, extracto y términos relacionados⁽⁷⁾, que suele utilizarse en relación con los productos aromatizantes botánicamente definidos para describir el proceso de extracción. Deberán especificarse los disolventes de extracción utilizados y las precauciones tomadas para evitar los residuos de disolventes, así como los niveles de residuos cuando revistan interés toxicológico y su presencia sea inevitable. En la caracterización del extracto podrá hacerse referencia al método de extracción.

2.2.2.3. Métodos de análisis

- 1) En relación con los productos naturales (botánicamente definidos o de origen no vegetal) que no contengan sustancias de interés toxicológico para las personas ni los animales, el requisito estándar relativo a los métodos de análisis de la subsección 2.6 del anexo II podrá sustituirse por un método cualitativo de análisis más sencillo que se ajuste a los fines y sea pertinente para los componentes principales o característicos del producto.
- 2) En relación con los aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizantes sintéticos, químicamente definidos que no sean sustancias de interés toxicológico para las personas ni los animales, el requisito estándar relativo a los métodos de análisis de la subsección 2.6 del anexo II podrá sustituirse por un método cualitativo de análisis más sencillo que se ajuste a los fines.

La subsección 2.6 del anexo II se aplicará en su totalidad a todos los demás aromatizantes, como son los extractos naturales que contienen sustancias de interés toxicológico y los aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizante sintéticos, químicamente definidos que son en sí mismos sustancias de interés toxicológico, así como los aromatizantes artificiales.

2.2.3. Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo

Deberán aportarse, en relación con todos los aromatizantes, cálculos de la exposición y la ingesta animales que se deriven de la exposición natural y de la adición del aromatizante a los piensos.

En el caso de los aromatizantes del grupo de las sustancias artificiales, será de aplicación la sección III del anexo II en su totalidad.

2.2.3.1. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios

- 1) Productos naturales (botánicamente definidos o de origen no vegetal)

La inocuidad de estos productos podrá evaluarse sobre la base de sus componentes principales y característicos y teniendo en cuenta sustancias conocidas de interés toxicológico. Si los componentes principales o característicos no están ya autorizados como aromatizantes químicamente definidos ni como aditivos para piensos, habrá que verificar si son sustancias de interés toxicológico para las personas o los animales, y deberán indicarse sus propiedades toxicológicas de acuerdo con la subsección 3.1 del anexo II.

- 2) Aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizantes sintéticos, químicamente definidos

Si estas sustancias son aromatizantes autorizados para los humanos, la inocuidad para las especies destinatarias podrá evaluarse comparando su nivel de ingesta a través del pienso, propuesto por el solicitante, con el de las personas a través de los alimentos. Deberán presentarse los datos metabólicos y toxicológicos en los que se haya basado la evaluación relativa a la utilización en los humanos.

En todos los casos en que el nivel de ingesta no sea similar, por ejemplo cuando el nivel de ingesta del animal destinatario propuesto por el solicitante sea muy superior al de las personas a través de los alimentos, o cuando no esté autorizado el uso de la sustancia en la alimentación humana, la inocuidad para los animales destinatarios podrá evaluarse teniendo en cuenta los siguientes datos: el principio de umbral de interés toxicológico⁽⁸⁾, los datos toxicológicos y metabólicos disponibles sobre compuestos relacionados y la alerta estructural química [por analogía con el Reglamento (CE) n° 1565/2000 de la Comisión, de 18 de julio de 2000, por el que se establecen las medidas necesarias para la adopción de un programa de evaluación con arreglo al Reglamento (CE) n° 2232/96 del Parlamento Europeo y del Consejo⁽⁹⁾].

Solo serán necesarios estudios de tolerancia cuando se sobrepasen o no puedan determinarse los valores umbral.

⁽⁷⁾ Definidos en el apéndice 4 del Informe n° 1 del Consejo de Europa sobre «Natural sources of flavourings», volumen I, Estrasburgo, 2000.

⁽⁸⁾ El umbral correspondiente del JECFA (FAO/WHO, 1996, *Food additive series 35*, IPCS, OMS, Ginebra) para el animal destinatario debería ajustarse a fin de tener en cuenta el peso del animal y la ingesta del pienso.

⁽⁹⁾ DO L 180 de 19.7.2000, p. 8.

2.2.3.2. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores

Deberán aportarse pruebas de que los metabolitos del aromatizante no dan lugar a una acumulación en los productos animales de interés toxicológico para los humanos. Cuando la adición del producto aromatizante objeto de la solicitud en los piensos genere residuos en los alimentos de origen animal, deberá calcularse con precisión la exposición de los consumidores.

a) Estudios metabólicos y de residuos

1) Productos naturales (botánicamente definidos o de origen no vegetal)

La inocuidad de estos productos para las personas cuando se utilicen como aromatizantes en los piensos, por lo que se refiere a su metabolismo, podrá basarse en los estudios metabólicos (en el animal destinatario) y de residuos de sus componentes principales y característicos y en la ausencia de sustancias de interés toxicológico en el extracto.

Si los componentes principales o característicos no están ya autorizados como aromatizantes químicamente definidos o el nivel de ingesta de los animales destinatarios a través de los piensos es muy superior al de los humanos a través de los alimentos, será de aplicación el punto 3.2.1 del anexo II en su totalidad.

2) Aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizantes sintéticos, químicamente definidos

Si estos productos no están autorizados como aromatizantes para el consumo humano, o si el nivel de ingesta del animal destinatario a través de los piensos, propuesto por el solicitante, es muy superior al de las personas a través de los alimentos, deberán aportarse y utilizarse los datos disponibles sobre el destino metabólico para evaluar la acumulación potencial en los tejidos y productos comestibles conforme al punto 3.2.1 del anexo II.

b) Estudios toxicológicos

1) Productos naturales (botánicamente definidos o de origen no vegetal)

La inocuidad de estos productos para las personas cuando se utilicen como aromatizantes en los piensos podrá basarse en los datos toxicológicos de sus componentes principales y característicos y en la ausencia de sustancias de interés toxicológico en el extracto.

Se requerirá un conjunto de estudios toxicológicos cuando los estudios metabólicos de los componentes principales o característicos muestren que existe acumulación en los tejidos o productos animales y que se sobrepasan los umbrales de interés toxicológico para el animal destinatario. Dicho conjunto comprenderá estudios de genotoxicidad, en especial la mutagenicidad, y un estudio de toxicidad oral subcrónica, de acuerdo con el punto 3.2.2 del anexo II.

2) Aromatizantes naturales, o los correspondientes aromatizantes sintéticos, químicamente definidos

Cuando los estudios metabólicos de los componentes principales o característicos muestren que existe acumulación en los tejidos o productos animales y que se sobrepasan los umbrales de interés toxicológico para el animal destinatario, se requerirá un conjunto de estudios toxicológicos que comprenderá estudios de genotoxicidad, en especial la mutagenicidad, y un estudio de toxicidad oral subcrónica, de acuerdo con el punto 3.2.2 del anexo II.

2.2.3.3. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

2.2.3.4. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente

Será de aplicación la subsección 3.4 del anexo II en su totalidad.

2.2.4. Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo

Se aportarán pruebas de las propiedades del aromatizante, normalmente basadas en la bibliografía publicada. También podrán demostrarse mediante la experiencia del uso en la práctica, si se tiene, o, de lo contrario, serán necesarios estudios con animales.

Toda función que el producto objeto de la solicitud ejerza en el pienso, el animal o el alimento de origen animal distinta de la contemplada en la definición de compuesto aromatizante del anexo I del Reglamento (CE) n° 1831/2003 deberá estudiarse en profundidad y comunicarse.

2.2.5. *Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización*

Esta sección se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) nº 1831/2003. Es decir, que solo se requerirá un plan de seguimiento consecutivo a la comercialización para los aditivos que sean OMG o se hayan producido a partir de OMG.

3. **ADITIVOS NUTRICIONALES**

3.1. **Sección I: Resumen del expediente**

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

3.2. **Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis**

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con los aditivos no sujetos a un titular de la autorización específico, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6,
- en relación con otros aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad.

3.3. **Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo**

3.3.1. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo en las especies destinatarias*

3.3.1.1. Tolerancia de las especies destinatarias

1. No serán necesarios estudios en relación con la urea, con los aminoácidos y sus sales y análogos autorizados por la Directiva 82/471/CEE, con los compuestos de oligoelementos ni con las vitaminas, provitaminas y sustancias químicamente bien definidas de efecto análogo que carezcan de potencial de acumulación y estén ya autorizados como aditivos para piensos conforme a la Directiva 70/524/CEE.
2. En relación con aquellos aditivos que entren en el grupo funcional de las «vitaminas, provitaminas y sustancias químicamente bien definidas de efecto análogo» y sean susceptibles de acumulación, solo deberá demostrarse la tolerancia con respecto a los compuestos cuya potencia esperada o probada sea diferente de la de las vitaminas bien establecidas. En determinados casos, podrán combinarse elementos de la prueba de tolerancia (diseño o criterios) con uno de los ensayos de eficacia.
3. La tolerancia se demostrará con respecto a los derivados de la urea, los análogos de aminoácidos y los compuestos de oligoelementos no autorizados previamente. Las solicitudes relativas a productos de la fermentación se realizarán demostrando la tolerancia, salvo que la sustancia activa se separe del producto de la fermentación crudo y se someta a un alto grado de purificación, o que el organismo de producción tenga un historial de uso aparentemente seguro y una biología bien conocida como para descartar que pueda producir metabolitos tóxicos.
4. Cuando la solicitud se refiera a todas las especies o categorías de animales, bastará con un estudio de tolerancia en la especie más sensible (o incluso un animal de laboratorio apropiado) según los conocimientos más avanzados.

3.3.1.2. Estudios microbianos

Será de aplicación el punto 3.1.2 del anexo II en su totalidad.

3.3.2. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores*

3.3.2.1. Estudios metabólicos y de residuos

Normalmente no serán necesarios estudios metabólicos. En relación con los derivados de la urea, el metabolismo de los rumiantes se estudiará en los ensayos de eficacia.

Solo se requerirán estudios de residuos y de deposiciones en relación con los aditivos incluidos en el grupo funcional «vitaminas, provitaminas y sustancias químicamente bien definidas de efecto análogo» susceptibles de acumulación en el cuerpo y en relación con el grupo funcional de los compuestos de oligoelementos cuando la biodisponibilidad se haya incrementado. En tal caso, no será de aplicación el procedimiento descrito en el punto 3.2.1 del anexo II. El requisito se limita a la comparación de los niveles en los tejidos o los productos entre el grupo suplementado con la dosis máxima de la sustancia objeto de la solicitud y un grupo de referencia positivo (compuesto de referencia).

3.3.2.2. Estudios toxicológicos

Serán necesarios para los productos de la fermentación y los aditivos que no estén ya autorizados. Por lo que respecta a los productos de la fermentación, deberán aportarse estudios de genotoxicidad y de toxicidad subcrónica, a no ser que:

- 1) la sustancia activa se separe del producto de fermentación crudo y se someta a un alto grado de purificación, o
- 2) el organismo de producción tenga un historial de uso aparentemente seguro y su biología se conozca lo bastante como para descartar que pueda producir metabolitos tóxicos.

Si el organismo de producción pertenece a un grupo en el que se sabe que hay cepas productoras de toxinas, estas se excluirán específicamente.

3.3.2.3. Evaluación de la seguridad de los consumidores

Será de aplicación el punto 3.2.3 del anexo II en su totalidad.

3.3.3. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores*

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

3.3.4. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente*

La subsección 3.4 del anexo II será de aplicación en su totalidad para las nuevas sustancias activas pertenecientes al grupo de los compuestos de oligoelementos.

3.4. **Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo**

No serán necesarios estudios de eficacia en relación con la urea, con los aminoácidos y sus sales y análogos, con los compuestos de oligoelementos ni con las vitaminas, provitaminas y sustancias químicamente bien definidas de efecto análogo que ya estén autorizados como aditivos para piensos.

Se requerirá un estudio breve en apoyo de la eficacia en relación con los derivados de la urea, las sales y análogos de aminoácidos, los compuestos de oligoelementos y las vitaminas, provitaminas y sustancias químicamente bien definidas de efecto análogo que no estén ya autorizados como aditivos para piensos.

Las solicitudes relativas al efecto nutricional de otras sustancias deberán incluir al menos un estudio de eficacia prolongado conforme a lo dispuesto en la sección IV del anexo II.

Cuando así se requiera, los estudios deberán demostrar que el aditivo puede satisfacer las exigencias nutricionales de los animales. Los ensayos deberán incluir un grupo experimental con una dieta que contenga el nutriente en concentraciones inferiores a las exigencias de los animales. Sin embargo, se evitarán los ensayos en los que se utilice un grupo de referencia extremadamente deficitario. En general, bastará con demostrar la eficacia en una única especie o categoría de animales, incluidos los de laboratorio.

3.5. **Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización**

Esta sección se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) nº 1831/2003.

4. ADITIVOS ZOOTÉCNICOS

4.1. Aditivos zootécnicos distintos de las enzimas y los microorganismos

4.1.1. Sección I: Resumen del expediente

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

4.1.2. Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis

Será de aplicación la sección II del anexo II en su totalidad.

4.1.3. Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo

4.1.3.1. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios

Será de aplicación la subsección 3.1 del anexo II en su totalidad.

4.1.3.2. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores

1) Estudios metabólicos y de residuos

No se requerirán estos estudios si:

- se puede demostrar que la sustancia o sus metabolitos se excretan sin modificar y que, en esencia, no son absorbidos, o
- la sustancia se absorbe en la forma y nivel fisiológicos de los compuestos.

Tampoco será necesario realizar estudios metabólicos si la sustancia está presente de forma natural y en cantidades importantes en alimentos o piensos, o si es un componente normal de los fluidos corporales o los tejidos. Sin embargo, en estos casos sí habrá que realizar estudios de residuos, que podrán limitarse a comparar los niveles en los tejidos o productos de un grupo no tratado con los del grupo que haya recibido suplementos de la dosis máxima recomendada.

En todos los demás casos, será de aplicación el punto 3.2.1 del anexo II en su totalidad.

2) Estudios toxicológicos

No serán necesarios estudios toxicológicos si la sustancia se absorbe en forma de compuestos fisiológicos.

En relación con las sustancias xenobióticas, será de aplicación el punto 3.2.2 del anexo II en su totalidad.

Con respecto a otras sustancias, deberá analizarse cada caso en particular teniendo en cuenta el nivel y el medio de exposición, y la omisión de cualquier dato prescrito en la presente sección deberá ser plenamente justificada.

3) Evaluación de la seguridad de los consumidores

El punto 3.2.3 del anexo II se aplicará en su totalidad a los animales productores de alimentos.

4.1.3.3. Estudios sobre la seguridad del aditivo para los usuarios o los trabajadores

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

4.1.3.4. Estudios sobre la seguridad del aditivo para el medio ambiente

Será de aplicación la subsección 3.4 del anexo II en su totalidad.

4.1.4. Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo

Será de aplicación la sección IV del anexo II en su totalidad.

- 1) Aditivos con efectos positivos en la producción animal o el rendimiento o bienestar de los animales e incluidos en el grupo funcional «otros aditivos zootécnicos»

Los efectos solo podrán demostrarse en relación con cada especie o categoría de animales destinataria. Dependiendo de las propiedades del aditivo, las medidas resultantes podrán basarse en las características de rendimiento (por ejemplo, la eficiencia de conversión del pienso, la ganancia de peso diaria media o el aumento de los productos animales), la composición de la canal, el rendimiento del hato, los parámetros reproductivos o el bienestar animal. Las pruebas del modo de actuación podrán consistir en estudios de eficacia breves o estudios de laboratorio en los que se mida el criterio de valoración pertinente.

- 2) Aditivos con efectos positivos en las repercusiones medioambientales de la producción animal

En relación con estos aditivos que afectan favorablemente al medio ambiente (por ejemplo, reducción de las excreciones de nitrógeno o fósforo o de la producción de metano, malos sabores), podrán presentarse pruebas de la eficacia en las especies destinatarias en tres estudios breves de eficacia con animales que muestren unos efectos beneficiosos significativos. En estos estudios deberá tenerse presente la posibilidad de una respuesta adaptativa al aditivo.

4.1.5. Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización

Esta sección se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) nº 1831/2003.

4.2. Aditivos zootécnicos: enzimas y microorganismos

4.2.1. Sección I: Resumen del expediente

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

4.2.2. Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis

Será de aplicación la sección II del anexo II en su totalidad.

4.2.3. Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo

4.2.3.1. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios

Será de aplicación el punto 3.1.1 del anexo II en su totalidad.

Se anima a los solicitantes a que empleen, siempre que sea posible, una sobredosis al menos cien veces mayor en el grupo experimental y, por consiguiente, reduzcan el número de criterios de valoración requeridos. Para ello podrá utilizarse una forma concentrada del aditivo. La concentración se ajustará reduciendo la cantidad de soporte presente, pero la relación de sustancias o agentes activos con respecto a los demás productos de la fermentación deberá seguir siendo la misma que en el producto final. En el caso de las enzimas, la dieta proporcionará los sustratos apropiados.

El punto 3.1.2 del anexo II se aplicará en su totalidad a todos los microorganismos y a aquellas enzimas que tengan un efecto catalítico directo en elementos de la microbiota, o que afecten de otra manera, según la solicitud, a la microbiota intestinal.

Cuando se trate de una nueva exposición o de un aumento sustancial del grado de exposición a microorganismos, quizá sean necesarios estudios adicionales para demostrar la ausencia de efectos adversos sobre la microbiota comensal del aparato digestivo. En el caso de los rumiantes, serán necesarios recuentos directos de la microbiota únicamente si hay indicios de un cambio adverso en la función de la panza (medido *in vitro* como un cambio en las concentraciones de ácidos grasos volátiles, una reducción en la concentración de propionato o una disminución de la celulólisis).

4.2.3.2. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores

- 1) No se requerirán estudios metabólicos y de residuos.
- 2) Estudios toxicológicos, de acuerdo con el punto 3.2.2 del anexo II.

Las enzimas y los microorganismos constituyen solo una parte del aditivo, el cual, en la mayoría de los casos, puede incluir otros componentes originados en el proceso de fermentación. Por consiguiente, será necesario realizar pruebas con el aditivo para asegurarse de que no contiene materiales mutagénicos o de otro tipo que puedan ser nocivos para las personas que consumen alimentos derivados de animales que se han alimentado con piensos o agua tratados con él.

Sin embargo, la mayor parte de las bacterias viables destinadas a ser ingeridas directa o indirectamente por mamíferos (incluidos los humanos) se seleccionan de grupos de organismos con un historial de uso aparentemente seguro, o de grupos cuyos peligros tóxicos están bien definidos. De modo similar, los peligros asociados a los microorganismos que se utilizan para la producción de enzimas son, por lo general, bien conocidos, y se reducen en gran medida con los modernos métodos de producción. Por tanto, en relación con las enzimas de fuentes microbianas y con los microorganismos con un historial de uso aparentemente seguro, y cuando los componentes del proceso de fermentación están bien definidos y se conocen bien, no se considera necesario efectuar pruebas de toxicidad (por ejemplo, de toxicidad oral o genotoxicidad). No obstante, en lo que se refiere a los organismos vivos y a los utilizados para la producción de enzimas, deberán abordarse siempre las cuestiones de interés específicas señaladas en el punto 2.2.2.2 del anexo II.

Cuando el organismo o su aplicación sean nuevos y no se sepa lo suficiente sobre la biología del organismo (de producción) como para descartar la posibilidad de que se produzcan metabolitos tóxicos, se realizarán estudios de genotoxicidad y toxicidad oral con aditivos que contengan microorganismos viables o enzimas. En este caso se tratará de estudios de genotoxicidad, en especial mutagenicidad, y de un estudio de toxicidad oral subcrónica. Se recomienda que esos estudios se lleven a cabo con el caldo de fermentación sin células o, en caso de fermentación sólida, con un extracto apropiado.

4.2.3.3. Estudios sobre la seguridad del aditivo para los usuarios o los trabajadores

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad, con las siguientes excepciones:

- se presupone que las enzimas y los microorganismos, como sustancias proteínicas, son sensibilizantes respiratorios, salvo que se aporten pruebas convincentes de lo contrario. Por tanto, no será necesario realizar ninguna prueba directa,
- la formulación del producto (por ejemplo, microencapsulación) puede hacer innecesarias algunas o todas las pruebas. En tales casos, deberá aportarse una justificación apropiada.

4.2.3.4. Estudios sobre la seguridad del aditivo para el medio ambiente

La subsección 3.4 del anexo II se aplicará en su totalidad a los microorganismos de origen no intestinal o que no sean ubicuos en el medio ambiente.

4.2.4. *Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo*

Será de aplicación la sección IV del anexo II en su totalidad.

- 1) Aditivos con efectos positivos en la producción animal o el rendimiento o bienestar de los animales e incluidos en el grupo funcional «otros aditivos zootécnicos»

Los efectos solo podrán demostrarse en relación con cada especie o categoría de animales destinataria. Dependiendo de las propiedades del aditivo, las medidas resultantes podrán basarse en las características de rendimiento (por ejemplo, la eficiencia de conversión del pienso, la ganancia de peso diaria media o el aumento de los productos animales), la composición de la canal, el rendimiento del hato, los parámetros reproductivos o el bienestar animal. Las pruebas del modo de actuación podrán consistir en estudios de eficacia breves o estudios de laboratorio en los que se mida el criterio de valoración pertinente.

- 2) Aditivos con efectos positivos en las repercusiones medioambientales de la producción animal

En relación con estos aditivos que afectan favorablemente al medio ambiente (por ejemplo, reducción de las excreciones de nitrógeno o fósforo o de la producción de metano, malos sabores), podrán presentarse pruebas de la eficacia en las especies destinatarias en tres estudios breves de eficacia con animales que muestren unos efectos beneficiosos significativos. En estos estudios deberá tenerse presente la posibilidad de una respuesta adaptativa al aditivo.

4.2.5. *Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización*

Esta sección se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

5. **COCCIDIOSTATOS E HISTOMONOSTATOS**

5.1. **Sección I: Resumen del expediente**

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

5.2. **Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis**

Será de aplicación la sección II del anexo II en su totalidad.

5.3. **Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo**

5.3.1. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios*

Será de aplicación la subsección 3.1 del anexo II en su totalidad.

5.3.2. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores*

Será de aplicación la subsección 3.2 del anexo II en su totalidad.

5.3.3. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores*

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

5.3.4. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente*

Será de aplicación la subsección 3.4 del anexo II en su totalidad.

5.4. **Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo**

Estos aditivos protegen a los animales contra las consecuencias de una infestación de *Eimeria* spp. o *Histomonas meleagridis*. Deberá atenderse a la comprobación de los efectos específicos del aditivo (por ejemplo, especies controladas) y sus propiedades profilácticas (por ejemplo, reducción de la morbilidad, mortalidad, recuento de ooquistes y alcance de las lesiones). Se proporcionará información, según proceda, sobre los efectos en el crecimiento y la eficiencia de conversión del pienso (aves de engorde, ponedoras de reposición y conejos) y sobre la incubabilidad (aves de reproducción).

Los datos sobre la eficacia requeridos se extraerán de tres tipos de experimentos con animales destinatarios:

- infecciones artificiales únicas y combinadas,
- infección natural o artificial para simular las condiciones de utilización,
- condiciones de utilización reales en ensayos de campo.

Los experimentos con infecciones artificiales únicas o combinadas (por ejemplo, jaulas en batería en el caso de las aves de corral) tienen como finalidad demostrar la eficacia relativa contra los parásitos y no requieren replicación. Para los estudios que simulen las condiciones de utilización serán precisos tres resultados significativos (por ejemplo, estudios con aves de corral criadas en suelo y estudios con conejos criados en jaulas en batería). También serán necesarios tres estudios de campo en los que haya un cierto grado de infección natural.

5.5. **Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización**

Esta sección del anexo II se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

6. EXTRAPOLACIÓN DE LAS ESPECIES MAYORES A LAS MENORES

La definición de «especie menor» figura en el artículo 1, apartado 2, del presente Reglamento.

Normalmente se aceptará un número más limitado de estudios cuando se proponga ampliar el uso de un aditivo ya autorizado en una especie a otra especie fisiológicamente comparable.

Los requisitos que se exponen a continuación solo se aplican a las autorizaciones de aditivos ya autorizados en especies mayores solicitadas para especies menores. Si se trata de autorizaciones de nuevos aditivos para piensos solicitadas únicamente para especies menores, se aplicarán en su totalidad todas las secciones, dependiendo de la categoría o el grupo funcional del aditivo (véanse los requisitos específicos correspondientes del anexo III).

6.1. Sección I: Resumen del expediente

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

6.2. Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad,
- en relación con otros aditivos, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6.

6.3. Sección III: Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo

6.3.1. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios

6.3.1.1. Tolerancia de las especies destinatarias

Serán de aplicación los requisitos relativos a las diferentes categorías y grupos funcionales de aditivos.

En principio, no serán necesarios estudios de tolerancia en relación con especies menores si el aditivo mostró un amplio margen de inocuidad (como mínimo, un factor de diez) en las pertinentes especies mayores fisiológicamente similares.

Si tres especies mayores destinatarias (incluidos mamíferos monogástricos y rumiantes y aves de corral) mostraron un amplio margen de inocuidad similar, no se requerirán estudios de tolerancia adicionales para especies menores que no se parezcan fisiológicamente (por ejemplo, caballos o conejos). Cuando se requieran estudios de tolerancia, su duración con respecto a las especies menores (excepto los conejos) será, como mínimo, de 28 días para los animales en fase de crecimiento y de 42 días para los animales adultos. En el caso de los conejos, la duración será como sigue: conejos de engorde, 28 días; conejas de reproducción, un ciclo (desde la inseminación hasta el final del período de destete). Si la solicitud se refiriera a conejos lactantes y destetados, se consideraría suficiente un período de 49 días (que comenzaría una semana después del nacimiento), en cuyo caso tendrían que incluirse las conejas hasta el destete. Para los peces (no salmónidos) se requerirá un período de 90 días.

6.3.2. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores humanos

6.3.2.1. Estudios metabólicos

Serán de aplicación los requisitos relativos a las diferentes categorías y grupos funcionales de aditivos.

Por otro lado, no serán necesarios estudios metabólicos si el uso del aditivo está ya autorizado en una especie fisiológicamente comparable a la especie menor para la que se solicita la autorización. De no existir esa similitud fisiológica, se considerará suficiente para evaluar la proximidad metabólica una comparación del perfil metabólico basada en estudios *in vitro* (por ejemplo, realizados en hepatocitos con un compuesto marcado).

Si la especie menor no se parece fisiológicamente a ninguna especie mayor, deberá obtenerse en ella un indicio del destino metabólico del aditivo.

6.3.2.2. Estudios de residuos

Cuando se dé o se demuestre la proximidad metabólica, solo será necesario cuantificar los residuos marcadores en los tejidos y productos comestibles. En todos los demás casos, será de aplicación el punto 3.2.1.2 del anexo II en su totalidad.

6.3.2.3. Evaluación de la seguridad de los consumidores

Propuesta de límites máximos de residuos

Podrán fijarse LMR presuponiendo que el contenido de residuos en los tejidos comestibles de la especie menor no presenta diferencias significativas si se compara con una especie mayor similar.

Los LMR podrán extrapolarse entre clases de animales como sigue:

- de los rumiantes mayores en fase de crecimiento a todos los rumiantes en fase de crecimiento,
- de la leche de vacas lecheras a la leche de otros rumiantes lecheros,
- de los cerdos a todos los mamíferos monogástricos, salvo los caballos,
- de los pollos o los pavos a otras aves de corral,
- de las gallinas ponedoras a otras aves ponedoras, y
- de los salmónidos a todos los peces de aleta.

Los LMR correspondientes a los caballos podrían extrapolarse si existieran LMR para un rumiante mayor y un mamífero monogástrico mayor.

Si se dedujeran LMR idénticos en el ganado vacuno (u ovino), en los cerdos y en los pollos (o las aves de corral), que representan especies mayores con capacidades metabólicas y composición tisular diferentes, podrían fijarse los mismos LMR para los ovinos, los équidos y los conejos, lo que significa que puede hacerse una extrapolación a todos los animales productores de alimentos, salvo los peces. A la vista de la directriz del Comité de medicamentos de uso veterinario ⁽¹⁰⁾ sobre el establecimiento de LMR para los salmónidos y otros peces de aleta, según la cual los LMR en el músculo de una especie mayor pueden extrapolarse a los salmónidos y otros peces de aleta siempre que la sustancia original sea aceptable como residuo marcador para el LMR en el músculo y la piel, los LMR podrán extrapolarse a todos los animales productores de alimentos.

Deberá disponerse de métodos analíticos para hacer un seguimiento de los residuos en los tejidos y productos comestibles de todos los animales productores de alimentos.

6.3.3. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

6.3.4. Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente

La evaluación del riesgo ambiental podrá extrapolarse de la evaluación efectuada en relación con la especie mayor fisiológicamente comparable. Por lo que se refiere a los aditivos que vayan a utilizarse en conejos, será de aplicación la sección en su totalidad, teniendo en cuenta los requisitos aplicables a cada categoría o grupo funcional de aditivos.

6.4. Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo

Cuando el aditivo esté ya autorizado con la misma función para una especie mayor fisiológicamente comparable y se conozca o se haya demostrado su modo de actuación, las pruebas de que el modo de actuación es el mismo en la especie menor podrán servir como pruebas de eficacia. Cuando no pueda establecerse ese vínculo, la eficacia se demostrará siguiendo las normas generales de la sección IV del anexo II. En algunos casos, quizá convenga combinar especies animales en la misma fase productiva (por ejemplo, cabras y ovejas utilizadas para la producción de leche). La significación debería demostrarse en cada estudio ($P \leq 0,1$) o, si es posible, por metanálisis ($P \leq 0,05$).

⁽¹⁰⁾ Nota orientativa para el establecimiento de límites máximos de residuos aplicables a los salmónidos y otros peces de aleta. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. *Unidad de Evaluación de Medicamentos Veterinarios*. EMEA/CVMP/153b/97-FINAL.

Si es necesario demostrar la eficacia, la duración de los estudios correspondientes deberá ser análoga a las fases de producción comparables de la especie mayor fisiológicamente similar. En los demás casos, la duración mínima de los estudios de eficacia se ajustará a las disposiciones de la subsección 4.4 del anexo II y el anexo IV.

6.5. **Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización**

Esta sección del anexo II se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) nº 1831/2003.

7. **MASCOTAS Y OTROS ANIMALES NO PRODUCTORES DE ALIMENTOS**

La definición de «mascotas y otros animales no productores de alimentos» figura en el artículo 1, apartado 1, del presente Reglamento.

7.1. **Sección I: Resumen del expediente**

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

7.2. **Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis**

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad,
- en relación con otros aditivos, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2., 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6.

7.3. **Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo**

7.3.1. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios*

Serán de aplicación los requisitos relativos a las diferentes categorías y grupos funcionales de aditivos. Cuando se requiera un estudio de tolerancia, su duración mínima será de 28 días.

No será necesario un estudio de tolerancia si el aditivo ha mostrado un margen de inocuidad amplio y comparable en tres especies mayores (incluidos mamíferos monogástricos y ruminantes y aves de corral).

7.3.2. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores*

Normalmente, esta sección no se aplicará. Deberá tenerse en cuenta la seguridad del propietario.

7.3.3. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores*

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

7.3.4. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente*

No se aplicará la subsección 3.4 del anexo II.

7.4. **Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo**

Serán de aplicación los requisitos relativos a las diferentes categorías y grupos funcionales de aditivos.

Cuando el aditivo para el que se requieren estudios con animales haya sido autorizado previamente en otras especies fisiológicamente similares, no será necesario demostrar de otro modo la eficacia, siempre que el efecto objeto de la solicitud y el modo de actuación sean los mismos. Si el aditivo no ha sido previamente autorizado, o si el efecto objeto de la solicitud o el modo de actuación son diferentes a los de la autorización previa, deberá demostrarse la eficacia conforme a las normas generales de la sección IV del anexo II.

La duración de los ensayos de eficacia prolongados será, como mínimo, de 28 días.

7.5. **Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización**

Esta sección del anexo II se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) nº 1831/2003.

8. **ADITIVOS YA AUTORIZADOS EN LA ALIMENTACIÓN HUMANA**

8.1. **Sección I: Resumen del expediente**

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

8.2. **Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis**

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad,
- en relación con otros aditivos, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2., 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6.

8.3. **Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo**

Se incluirán las últimas evaluaciones oficiales de la inocuidad del aditivo alimentario, que se complementarán con cualquier otro dato que se haya obtenido con posterioridad.

Por lo general, no serán necesarios estudios sobre la seguridad para los consumidores y los trabajadores en relación con aquellos aditivos que estén autorizados sin restricciones en la Unión Europea como aditivos alimentarios o componentes de productos alimenticios.

Se aportará toda la información exigida en las subsecciones 3.1, 3.2 y 3.3 del anexo II, teniendo en cuenta los conocimientos actuales sobre la inocuidad de estas sustancias cuando se emplean en alimentos. De acuerdo con ello, tales sustancias utilizadas también en alimentos pueden clasificarse como sigue:

- sin una IDA especificada (sin que se indique explícitamente el límite máximo de ingesta, en el caso de sustancias de muy baja toxicidad),
- con una IDA o límite máximo establecidos, o
- sin una IDA asignada (aplicable a las sustancias cuya inocuidad no puede establecerse por no haber suficiente información disponible).

8.3.1. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los animales destinatarios*

Si el nivel de uso del aditivo es similar en los piensos y en los alimentos, la seguridad para las especies destinatarias podrá evaluarse sobre la base de los datos toxicológicos *in vivo* disponibles y tomando en consideración la estructura química y la capacidad metabólica de dichas especies. Si el nivel de uso en los piensos es considerablemente más elevado que el correspondiente en los alimentos, quizá sea necesario un estudio de tolerancia en el animal destinatario, dependiendo de la naturaleza de la sustancia.

8.3.2. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los consumidores*

Si el uso como aditivo para piensos produce un aumento en la exposición de los consumidores, o un perfil de los metabolitos distinto al que resulta del empleo en los alimentos, será necesario aportar más datos toxicológicos y de residuos.

8.3.2.1. Aditivos alimentarios para los que no se ha especificado una IDA

No será necesario evaluar la inocuidad para los consumidores, salvo que el uso del aditivo en los piensos produzca un perfil de los metabolitos distinto al que resulta del uso en los alimentos.

8.3.2.2. Aditivos alimentarios para los que se han establecido una IDA o un límite superior

Deberá evaluarse la inocuidad para los consumidores teniendo en cuenta la exposición adicional resultante del uso de piensos o la exposición específica relacionada con los metabolitos derivados de la especie destinataria. Para ello podrán extrapolarse los datos sobre residuos contenidos en la bibliografía pertinente.

Cuando sean necesarios estudios sobre residuos, el requisito se limitará a una comparación de los niveles en los tejidos o productos de un grupo no tratado con los de un grupo suplementado con la dosis máxima objeto de la solicitud.

8.3.2.3. Aditivos alimentarios a los que no se haya asignado ninguna IDA

Deberán indicarse claramente las razones por las que no se ha asignado una IDA. Si esta cuestión fuera motivo de preocupación, y el uso del aditivo en los piensos contribuyera a un aumento significativo de la exposición de los consumidores, sería necesario efectuar una evaluación toxicológica completa.

La exposición adicional ocasionada por el empleo de piensos podrá extrapolarse de los datos sobre residuos contenidos en la bibliografía pertinente.

Cuando sean necesarios estudios sobre residuos, el requisito se limitará a una comparación de los niveles en los tejidos o productos de un grupo no tratado con los de un grupo suplementado con la dosis máxima objeto de la solicitud.

8.3.3. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para los usuarios o los trabajadores*

Será de aplicación la subsección 3.3 del anexo II en su totalidad.

Las medidas preventivas establecidas para la manipulación de estas sustancias en su uso alimentario deberán tenerse en cuenta al examinar la seguridad del aditivo para piensos con respecto a los usuarios.

8.3.4. *Estudios sobre la seguridad de utilización del aditivo para el medio ambiente*

Se aplicará la subsección 3.4 del anexo II.

8.4. **Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo**

Cuando la función solicitada para los piensos sea la misma que en los alimentos, no será necesaria ninguna otra demostración de la eficacia. De lo contrario, los requisitos relativos a la eficacia serán los que se exponen en la sección IV del anexo II.

8.5. **Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización**

Esta sección del anexo II se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

9. **MODIFICACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES**

Puesto que puede confiarse en la evaluación de los datos aportados en relación con autorizaciones previas, el expediente que se prepare para una solicitud conforme al artículo 13, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1831/2003 no tendrá que cumplir más que los requisitos que se enumeran a continuación.

Cuando se solicite modificar los términos contenidos en un reglamento de autorización vigente, como son la identificación, las características o las condiciones de utilización del aditivo, deberá demostrarse que tal modificación no tiene efectos nocivos para la especie destinataria, los consumidores, los usuarios ni el medio ambiente. Un aditivo podrá considerarse idéntico a estos efectos si las sustancias o agentes activos y las condiciones de utilización son los mismos, su pureza es esencialmente similar y no se ha introducido ningún componente nuevo que sea motivo de preocupación. En relación con estos productos podrá presentarse una solicitud abreviada, pues por lo general no será necesario repetir los estudios con el fin de demostrar que son inocuos para las especies destinatarias, los consumidores y el medio ambiente, ni para demostrar su eficacia.

La solicitud deberá ajustarse a los siguientes requisitos:

- 1) será de aplicación el anexo I en su totalidad, y deberá detallarse la modificación solicitada;
- 2) será de aplicación la sección II del anexo II en su totalidad;

- 3) deberán aportarse datos que indiquen que las características químicas o biológicas del aditivo son esencialmente las mismas que las del producto ya establecido;
- 4) cuando proceda, deberán aportarse pruebas de bioequivalencia, ya sea mediante una especificación, ya mediante bibliografía publicada, o bien extrayéndolas de estudios específicos; si no se demuestra plenamente la bioequivalencia, deberá demostrarse la conformidad del tiempo de espera con el LMR;
- 5) asimismo, deberán presentarse pruebas de que, a la luz de los actuales conocimientos científicos y en las condiciones aprobadas, el aditivo sigue siendo inocuo para las especies destinatarias, los consumidores, los trabajadores y el medio ambiente;
- 6) se presentará un informe sobre los resultados del seguimiento consecutivo a la comercialización, si la autorización exige que se efectúe dicho seguimiento, y
- 7) los datos concretos en apoyo de la solicitud de modificación deberán presentarse con arreglo a las partes pertinentes de las secciones III, IV y V del anexo II.

10. **RENOVACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES**

Las solicitudes de renovación de autorizaciones conforme al artículo 14 del Reglamento (CE) n° 1831/2003 deberán cumplir los siguientes requisitos:

10.1. **Sección I: Resumen del expediente**

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad. Deberá presentarse una copia de la autorización comunitaria original de comercialización del aditivo para piensos, o de la última renovación de autorización. Asimismo, se preparará un expediente actualizado que se ajuste a los requisitos más recientes, así como una lista de las variaciones introducidas desde la autorización original o la última renovación de la autorización. El solicitante deberá proporcionar un resumen del expediente en el que detalle el alcance de la solicitud y todo nuevo dato relativo a la identidad o la inocuidad del aditivo al que haya tenido acceso desde la autorización o la renovación previas.

10.2. **Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis**

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad,
- en relación con otros aditivos, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6.

Se presentarán pruebas de que no se han introducido modificaciones ni alteraciones significativas en la composición, la pureza o la actividad del aditivo ya autorizado. Deberá señalarse cualquier modificación introducida en el proceso de fabricación.

10.3. **Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo**

Deberán presentarse pruebas de que, a la luz de los actuales conocimientos y en las condiciones aprobadas, el aditivo sigue siendo inocuo para las especies destinatarias, los consumidores, los trabajadores y el medio ambiente. Asimismo, se presentará una actualización relativa a la inocuidad correspondiente al período transcurrido desde la autorización original o desde la última renovación de la autorización, que deberá contener información sobre los siguientes elementos:

- informes sobre efectos adversos, incluidos los accidentes (efectos previamente desconocidos, efectos graves de todo tipo, aumento de la incidencia de los efectos conocidos), para los animales destinatarios, los consumidores, los usuarios y el medio ambiente; en el informe sobre los efectos adversos se indicará la naturaleza del efecto, el número de individuos u organismos afectados, el resultado, las condiciones de utilización y la evaluación de la causalidad,
- informes sobre interacciones y contaminaciones cruzadas previamente desconocidas,
- datos procedentes del seguimiento de los residuos, si procede,

- datos extraídos de estudios epidemiológicos o toxicológicos,
- cualquier otra información sobre la inocuidad del aditivo y los riesgos que entraña para los animales, las personas y el medio ambiente.

Si no se presenta información adicional sobre alguna de estas cuestiones, deberá exponerse claramente el porqué.

Deberá presentarse un informe sobre los resultados del programa de seguimiento consecutivo a la comercialización, si la autorización previa exigía que se efectuara dicho seguimiento.

Cuando, según lo dispuesto en el artículo 14, apartado 2, letra d), del Reglamento (CE) n° 1831/2003, la solicitud de renovación de la autorización incluya una propuesta para modificar o suplementar las condiciones de la autorización original, entre otras las relativas a un futuro seguimiento, los datos concretos en apoyo de esa propuesta de modificación deberán presentarse con arreglo a las partes pertinentes de las secciones III, IV y V del anexo II.

11. **REEVALUACIÓN DE DETERMINADOS ADITIVOS YA AUTORIZADOS CONFORME A LA DIRECTIVA 70/524/CEE**

Los aditivos a los que afecta este punto 11 son aquellos que fueron autorizados conforme a la Directiva 70/524/CEE y que han de ser reevaluados de acuerdo con el artículo 10, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1831/2003, pertenecientes a los siguientes grupos:

- sustancias antioxidantes,
- sustancias aromatizantes y saborizantes,
- sustancias emulsionantes y estabilizantes, espesantes y gelificantes,
- colorantes, incluidos los pigmentos,
- conservantes,
- vitaminas, provitaminas y sustancias con efecto análogo, químicamente bien definidas,
- oligoelementos,
- ligantes, agentes antiaglomerantes y coagulantes,
- reguladores de la acidez, y
- ligantes de radionucleidos.

El nivel y la calidad de la evaluación de riesgos de estos aditivos será similar a la de otros aditivos. Sin embargo, merced a su largo historial de uso seguro, podrán utilizarse, con arreglo a lo dispuesto en el presente Reglamento, los datos de estudios ya publicados para demostrar que el aditivo sigue siendo inocuo, en las condiciones aprobadas, para las especies destinatarias, los consumidores, los usuarios y el medio ambiente.

11.1. **Sección I: Resumen del expediente**

Será de aplicación la sección I del anexo II en su totalidad.

11.2. **Sección II: Identidad, características y condiciones de utilización del aditivo; métodos de análisis**

La sección II del anexo II se aplicará como sigue:

- en relación con los aditivos no sujetos a un titular de la autorización específico, serán de aplicación los puntos 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.4.2, 2.2, 2.3.1, 2.3.2, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.4, 2.5 y 2.6,
- en relación con otros aditivos sujetos a un titular de la autorización específico, será de aplicación la sección II en su totalidad.

11.3. Sección III: Estudios sobre la inocuidad del aditivo

Cuando la inocuidad de un aditivo para las especies destinatarias, los consumidores, los usuarios o los trabajadores y el medio ambiente ya haya sido evaluada, deberá aportarse un resumen de los estudios correspondientes presentados para la autorización previa, junto con toda la información nueva que haya aparecido desde entonces. Si no se ha evaluado oficialmente la seguridad de utilización de la sustancia como aditivo para piensos, podrán emplearse estudios y datos extraídos de la literatura científica, siempre que equivalgan a lo que se exigiría para una solicitud nueva. De lo contrario, deberá aportarse un conjunto completo de estudios relativos a la inocuidad del aditivo.

11.4. Sección IV: Estudios sobre la eficacia del aditivo

Cuando proceda, el cumplimiento del requisito de eficacia establecido en el artículo 5, apartado 3, del Reglamento (CE) n° 1831/2003 podrá demostrarse presentando materiales que no sean estudios y tengan que ver, en particular, con un largo historial de uso.

11.5. Sección V: Plan de seguimiento consecutivo a la comercialización

Esta sección del anexo II se aplicará conforme a lo dispuesto en el artículo 7, apartado 3, letra g), del Reglamento (CE) n° 1831/2003.

ANEXO IV

Categorías y definiciones de animales destinatarios e indicación de la duración mínima de los estudios de eficacia

1. Cuadro. Categoría de animales: cerdos

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período/edad	Edad	Peso	
Lechones (lactantes)	Porcinos jóvenes que maman de las cerdas	Desde el nacimiento	Hasta 21-42 días	Hasta 6-11 kg	14 días
Lechones (destetados)	Porcinos jóvenes que han completado el período de lactancia y se crían con fines de reproducción o de producción de carne	Desde los 21-42 días	Hasta 120 días	Hasta 35 kg	42 días
Lechones (lactantes y destetados)	Porcinos jóvenes criados con fines de reproducción o de producción de carne, desde el nacimiento	Desde el nacimiento	Hasta 120 días	Hasta 35 kg	58 días
Cerdos de engorde	Porcinos que han completado el período de destete y se destinan a la producción de carne, hasta el día de transporte al matadero	Desde los 60-120 días	Hasta 120-250 días (o según la costumbre local)	80-150 kg (o según la costumbre local)	Hasta el peso de sacrificio, pero no menos de 70 días
Cerdas para reproducción	Hembras de porcino inseminadas o apareadas al menos una vez	Desde la primera inseminación			Desde la inseminación hasta el final del segundo período de destete (dos ciclos)
Cerdas, para obtener beneficios en los lechones	Hembras de porcino inseminadas o apareadas al menos una vez				Al menos dos semanas antes del parto y hasta el final del período de destete

2. Cuadro. Categoría de animales: aves de corral

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Pollos de engorde	Aves criadas para engorde	Desde la incubación	Hasta 35 días	Hasta ~1 600 g (hasta 2 kg)	35 días
Pollos criados para puesta	Hembras criadas para la producción de huevos de mesa o con fines de reproducción	Desde la incubación	Hasta ~16 semanas (hasta 20 semanas)	—	112 días (si no se dispone de datos de eficacia en relación con los pollos de engorde)

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Gallinas ponedoras	Hembras productivas dedicadas a la producción de huevos	Desde las 16-21 semanas	Hasta ~13 meses (hasta 18 meses)	Desde 1 200 g (blancas) o 1 400 g (marrones)	168 días
Pavos de engorde	Aves criadas para engorde	Desde la incubación	Hasta ~14 semanas (hasta 20 semanas) Hasta ~16 semanas (hasta 24 semanas)	Pavos: hasta ~7 000 g (hasta 10 000 g) Pavos: hasta ~12 000 g (hasta 20 000 g)	84 días
Pavos destinados a la reproducción	Hembras y machos destinados a la reproducción	Todo el período	Desde 30 semanas hasta ~60 semanas	Pavos: desde ~15 000 g Pavos: desde ~30 000 g	Como mínimo seis meses
Pavos criados para reproducción	Hembras y machos jóvenes criados con fines de reproducción	Desde la incubación	Hasta 30 semanas	Pavos: hasta ~15 000 g Pavos: hasta ~30 000 g	Todo el período (si no se dispone de datos de eficacia en relación con los pavos de engorde)

3. Cuadro. Categoría de animales: bovinos (bovinos domésticos, incluidas las especies *Bubalus* y *Bison*)

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Terneros destinados a la cría	Terneros criados con fines de reproducción o para la producción de carne de vacuno mayor	Desde el nacimiento	Hasta 4 meses	Hasta 60-80 kg (hasta 145 kg)	56 días
Terneros de engorde	Terneros para la producción de carne de ternera	Desde el nacimiento	Hasta 6 meses	Hasta 180 kg (hasta 250 kg)	Hasta el sacrificio, pero no menos de 84 días
Vacuno de engorde	Bovinos que han completado el período de destete y se destinan a la producción de carne, hasta el día de transporte al matadero	Desde el pleno desarrollo de la rumia	Hasta 10-36 meses	Hasta 350-700 kg	168 días

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Vacas lecheras para la producción de leche	Hembras de bovino que han parido al menos un ternero				84 días (deberá indicarse el período de lactancia total)
Vacas para reproducción	Hembras de bovino inseminadas o apareadas al menos una vez	Desde la primera inseminación hasta el final del segundo período de destete			Dos ciclos (si se exigen los parámetros de reproducción)

4. Cuadro. Categoría de animales: ovejas

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Corderos destinados a la cría	Corderos criados con fines de reproducción	Desde el nacimiento	Hasta 3 meses	15-20 kg	56 días
Corderos de engorde	Corderos criados para la producción de carne de cordero	Desde el nacimiento	Hasta 6 meses (o mayores)	Hasta 55 kg	Hasta el peso de sacrificio, pero no menos de 56 días
Ovejas lecheras (para la producción de leche)	Ovejas que han parido al menos un cordero				84 días (deberá indicarse el período de lactancia total)
Ovejas para reproducción	Hembras de ovino inseminadas o apareadas al menos una vez	Desde la primera inseminación hasta el final del segundo período de destete			Dos ciclos (si se exigen los parámetros de reproducción)

5. Cuadro. Categoría de animales: cabras

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Cabritos destinados a la cría	Cabras jóvenes criadas con fines de reproducción	Desde el nacimiento	Hasta 3 meses	15-20 kg	Al menos 56 días

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Cabritos de engorde	Cabras jóvenes criadas para la producción de carne de cabra	Desde el nacimiento	Hasta 6 meses		Al menos 56 días
Cabras lecheras (para la producción de leche)	Cabras que han parido al menos un cabrito				84 días (deberá indicarse el período de lactancia total)
Cabras para reproducción	Hembras de caprino inseminadas o apareadas al menos una vez	Desde la primera inseminación hasta el final del segundo período de destete			Dos ciclos (si se exigen los parámetros de reproducción)

6. Cuadro. Categoría de animales: peces

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Salmón y trucha				200-300 g	90 días, o hasta que se duplique el peso corporal inicial
Salmón y trucha	Animales de reproducción	Lo más cerca posible del desove			90 días

7. Cuadro. Categoría de animales: conejos

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Conejos lactantes y destetados		Comienzo una semana después del nacimiento			56 días
Conejos de engorde	Conejos criados para la producción de carne	Tras el período de destete	Hasta 8-11 semanas		42 días

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Conejas de reproducción (con fines de reproducción)	Conejas inseminadas o apareadas al menos una vez	Desde la inseminación hasta el final del segundo período de destete			Dos ciclos (si se exigen los parámetros de reproducción)
Conejas de reproducción (para obtener beneficios en los gazapos)	Conejas inseminadas al menos una vez	Desde la primera inseminación			Al menos 2 semanas antes del parto y hasta el final del período de destete (por ejemplo, en el caso de microorganismos)

8. Cuadro. Categoría de animales: caballos

Categoría	Definición de la categoría de animales	Duración aproximada (peso/edad)			Duración mínima de los estudios de eficacia prolongados
		Período	Edad	Peso	
Caballos	Todas las categorías				56 días