

Disposició transitòria única. *Adaptació d'estatuts a la Llei de cooperatives.*

1. Les societats cooperatives constituïdes abans de la vigència de la Llei de cooperatives disposen de tres anys a partir de l'esmentada vigència per adaptar els seus estatuts a la Llei esmentada, d'acord amb la seva disposició transitòria segona.

2. Transcorregut aquest termini, no es pot inscriure al Registre cap document de les societats, fins que no s'hagi inscrit l'adaptació dels seus estatuts socials, llevat dels supòsits que assenyala a aquest efecte la disposició transitòria esmentada. Les regles per a la inscripció registral de l'adaptació dels estatuts són les que estableix aquest Reglament.

## MINISTERI D'AGRICULTURA, PESCA I ALIMENTACIÓ

**3020** *ORDRE APA/273/2002, de 31 de gener, per la qual se substitueix l'annex del Reial decret 1329/1995, de 28 de juliol, pel qual es fixen línies directrius per a l'avaluació dels additius en l'alimentació animal. («BOE» 40, de 15-2-2002.)*

La disposició final primera del Reial decret 1329/1995, de 28 de juliol, pel qual es fixen línies directrius per a l'avaluació dels additius en l'alimentació animal, facultat el ministre d'Agricultura, Pesca i Alimentació, amb l'informe favorable previ del Ministeri de Sanitat i Consum, per dictar, en l'àmbit de les seves competències, les disposicions necessàries per aplicar-lo i, en especial, per adaptar-ne el contingut de l'annex a les modificacions corresponents de la normativa comunitària, en funció dels avenços dels coneixements científics i tècnics.

D'acord amb això, aquesta Ordre incorpora a l'ordenament jurídic la Directiva 2001/79/CE, de la Comissió, de 17 de setembre, per la qual es modifica la Directiva 87/153/CEE, del Consell, per la qual es fixen línies directrius per a l'avaluació dels additius en l'alimentació animal.

La resistència bacteriana als antibiòtics, causada per la seva utilització com a additius en l'alimentació animal, va en augment i constitueix un problema fonamental per a la salut pública. Per això, cal complementar les directrius per a additius diferents dels microorganismes i els enzims, per tal d'incloure en l'expedient d'autorització d'additius per a l'alimentació animal una avaluació del risc de selecció o transferència de la resistència als antibiòtics i de qualsevol augment de la persistència i excreció de patògens intestinals, a fi de garantir la innocuïtat d'aquests additius.

Així mateix, s'evidencia la necessitat d'avaluar les repercussions mediambientals dels additius dels pinsos incoent, en les directrius esmentades, criteris d'avaluació del risc mediambiental. De la mateixa manera, en les directrius s'afegeix més informació sobre la manera en què els treballadors i els utilitzadors es poden veure exposats als additius.

En l'elaboració d'aquesta Ordre han estat consultats els sectors afectats i les comunitats autònomes.

Aquesta disposició té l'informe favorable de la Comissió Interministerial per a l'Ordenació Alimentària.

En virtut d'això, amb l'informe favorable previ del Ministeri de Sanitat i Consum, disposo:

Article únic. *Substitució de l'annex del Reial decret 1329/1995.*

Se substitueix l'annex del Reial decret 1329/1995, de 28 de juliol, pel qual es fixen línies directrius per a l'avaluació dels additius en l'alimentació animal, per l'annex d'aquesta disposició.

Disposició final única. *Entrada en vigor.*

Aquesta Ordre entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 31 de gener de 2002.

ARIAS CAÑETE

### ANNEX

#### Part I: additius diferents dels microorganismes i els enzims

##### *Consideracions generals*

Les línies directrius presents constitueixen una guia per confeccionar els expedients de les substàncies i dels preparats en relació amb els quals se sol·licita autorització per usar-los com a additius en l'alimentació de l'animal, o per sol·licitar autorització per a un nou ús d'un additiu ja autoritzat. En aquestes línies directrius, el terme «additiu» es refereix a les substàncies químicament actives especificades o als preparats que continguin substàncies actives, en la forma en què aquelles substàncies són incorporades a les premescles i als pinsos. Els expedients han de permetre avaluar els additius de conformitat amb els coneixements actuals i comprovar que responen als principis fonamentals que requereix per ser autoritzats l'article 4 del Reial decret 2599/1998, de 4 de desembre, sobre els additius en l'alimentació dels animals.

Els expedients relatius a additius que continguin organismes modificats genèticament o estiguin constituïts per organismes modificats genèticament segons el que disposa la Llei 15/1994, de 3 de juny, per la qual s'estableix el règim jurídic, la utilització confinada, l'alliberament voluntari i la comercialització d'organismes genèticament modificats, han de contenir, a més de la informació requerida per aquesta norma, la informació addicional especificada a l'apartat 1 de l'article 6 del Reial decret 2599/1998, de 4 de desembre, sobre els additius en l'alimentació dels animals.

Els expedients han de contenir informes detallats de tots els estudis realitzats, presentats segons l'ordre i la numeració proposats en aquestes directrius. Així mateix, han de contenir referències i còpies de totes les dades científiques publicades pertinents per avaluar l'additiu. Hi ha d'haver una versió electrònica de l'expedient disponible. Els estudis s'han de dirigir a demostrar que l'ús de l'additiu és segur en relació amb:

a) Les espècies diana, als nivells proposats per incorporar-los als pinsos;

b) Per a les persones que, en manejar l'additiu, ja sigui en forma pura o incorporat a les premescles o els pinsos, hi estiguin exposades a través de les vies respiratòries o per contacte amb altres glàndules mucoses, els ulls o la pell;

c) Per als consumidors que ingereixen aliments procedents d'animals als quals s'ha administrat l'additiu i que podrien contenir restes de l'additiu o dels seus metabòlits; en general, això s'ha d'assegurar per mitjà de l'establiment de terminis de retirada i límits màxims de residus (LMR);

d) Per als animals i les persones, a través de la selecció i la difusió de gens resistents als agents antimicrobians;

e) En relació amb els efectes sobre el medi ambient del mateix additiu o dels productes que en deriven, ja sigui directament o a través dels excrements dels animals.

Com a norma general, s'han de presentar els estudis tendents a establir la identitat, les condicions d'ús, les propietats fisicoquímiques, els mètodes de control i l'eficàcia de l'additiu així com els efectes biològics i toxicològics de la seva evolució metabòlica i els seus residus en les espècies diana. Quan l'additiu es destini a una categoria d'animals pertanyents a una espècie determinada, s'han de realitzar estudis relatius a l'eficàcia i als residus amb aquesta mateixa categoria. Els estudis necessaris per avaluar els riscos per a la salut humana i el medi ambient depenen fonamentalment del tipus d'additiu i de les circumstàncies del seu ús. En aquest sentit, no s'aplica cap norma estricta. En cas necessari, s'ha de requerir informació addicional. S'ha de justificar l'omissió en l'expedient de qualsevol de les dades previstes en aquestes línies directrius. En particular, només es pot prescindir d'estudis sobre el caràcter mutagènic i carcinogènic i la toxicitat reproductiva si de la composició química, l'experiència pràctica o altres consideracions es deriva que és raonable excloure'n aquests efectes.

Els estudis s'han de dur a terme i s'han de presentar de conformitat amb les normes de qualitat adequades (per exemple, les pràctiques correctes de laboratori descrites al Reial decret 2043/1994, de 14 d'octubre, relatiu a la inspecció i la verificació de bones pràctiques de laboratori).

S'han de presentar informes d'experts en relació amb la qualitat, l'eficàcia i la seguretat. Els autors, que han d'estar degudament qualificats i han de ser experts reconeguts en l'àmbit en qüestió, no poden participar personalment en la realització de les proves incloses a l'expedient. Els informes han d'incloure una avaluació crítica de la documentació subministrada pel sol·licitant; un resum objectiu no és suficient.

La determinació de les propietats fisicoquímiques, toxicològiques i ecotoxicològiques s'ha de fer utilitzant els mètodes fixats al Reial decret 363/1995, de 10 de març, pel qual s'aprova el Reglament sobre notificació de substàncies noves i classificació, envasament i etiquetatge de substàncies perilloses, o per mitjà de mètodes internacionalment reconeguts per organismes científics. L'ús de mètodes diferents dels esmentats s'ha de justificar degudament.

Els expedients han de contenir un resum apropiat, una proposta d'annex i, de manera optativa, una monografia. Als expedients relatius als antibiòtics, els cocciostàtics i altres substàncies medicamentoses, i als factors de creixement, s'hi ha d'adjuntar d'una monografia conforme al model de la secció V, que permeti identificar i caracteritzar l'additiu en qüestió, de conformitat amb l'article 3 del Reial decret 2599/1998, de 4 de desembre, sobre els additius en l'alimentació dels animals. Per a tots els additius s'ha de subministrar una fitxa descriptiva segons el model de la secció VI.

No sempre és necessari sotmetre els additius destinats exclusivament a l'alimentació d'animals de companyia a proves de toxicitat crònica, mutagènesi, toxicitat reproductiva, carcinogènesi tan exhaustives com les que es requereixen per als additius destinats a l'alimentació d'animals d'abastament, dels quals s'obtenen productes destinats al consum humà. No es requereixen estudis relatius als residus en relació amb els animals de companyia.

L'estudi de l'evolució metabòlica de l'additiu en els animals diana destinats a la producció d'aliments i en les espècies de laboratori utilitzades per a les proves de toxicitat es considera necessari a fi de:

a) Assegurar que hi hagi una informació adequada en relació amb la toxicitat de l'additiu principal i de qualsevol metabòlit que es formi en les espècies a què pugui estar exposat el consumidor. Amb aquesta finalitat, és important dur a terme una comparació de les transformacions metabòliques de l'additiu en les espècies animals utilitzades per al consum humà i en les proves de toxicitat fetes al laboratori.

b) Identificar i quantificar els residus marcadors adequats, així com els terminis de retirada del producte final.

## Índex

1. Capítol I: resum de les dades de l'expedient.
2. Capítol II: identitat, característiques i condicions d'ús de l'additiu; mètodes de control.
  - 2.1 Identitat de l'additiu.
  - 2.2 Caracterització de la(les) substància(es) activa(es).
  - 2.3 Caracterització de l'additiu: propietats fisicoquímiques i tecnològiques.
  - 2.4 Condicions d'ús de l'additiu.
  - 2.5 Mètodes de control.
3. Capítol III: estudis sobre l'eficàcia de l'additiu.
  - 3.1 Estudis relatius als efectes en els pinsos.
  - 3.2 Estudis dels efectes en els animals.
  - 3.3 Estudis de la qualitat dels productes animals.
  - 3.4 Estudis dels efectes sobre les característiques dels residus d'origen animal.
4. Capítol IV: estudis sobre la seguretat d'ús de l'additiu.
  - 4.1 Estudis sobre les espècies diana.
  - 4.2 Estudis amb animals de laboratori.
  - 4.3 Avaluació de la seguretat per al consum humà.
  - 4.4 Avaluació de la seguretat dels treballadors.
  - 4.5 Avaluació del risc per al medi ambient.
5. Capítol V: model de monografia.
  - 5.1 Identitat de l'additiu.
  - 5.2 Característiques de la substància activa.
  - 5.3 Propietats fisicoquímiques, tecnològiques i biològiques de l'additiu.
  - 5.4 Mètodes de control.
  - 5.5 Propietats biològiques de l'additiu.
  - 5.6 Indicació qualitativa i quantitativa de residus eventuals trobats en productes d'origen animal després d'haver seguit les condicions d'ús de l'additiu previstes.
  - 5.7 Si escau, s'han de proporcionar el valor IDA, els LMR establerts i el període d'espera.
  - 5.8 Altres característiques pertinents per a la identificació de l'additiu.
  - 5.9 Condicions d'ús.
  - 5.10 Data.
6. Capítol VI: model de fitxa descriptiva.
7. Capítol VII: renovació de l'autorització dels additius l'autorització dels quals està vinculada a un responsable de la seva posada en circulació.
8. Capítol VIII: nova sol·licitud basada en la primera autorització d'un additiu l'autorització del qual està vinculada a un responsable de la seva posada en circulació.

1. Capítol I: resum de les dades de l'expedient.

El resum ha de seguir l'ordre establert en les directrius i en les diferents parts ha de fer referència a les pàgines pertinents de l'expedient. Ha de contenir una proposta que cobreixi totes les condicions per a l'autorització sol·licitada.

2. Capítol II: identitat, característiques i condicions d'ús de l'additiu; mètodes de control.

### 2.1 Identitat de l'additiu.

2.1.1 Nom(s) del propietari proposat.

2.1.2 Tipus d'additiu segons la seva funció principal. Si és possible, s'hi han d'incloure proves del(s) mode(s) d'acció. S'ha d'especificar qualsevol altre ús de la substància activa.

2.1.3 Composició quantitativa i qualitativa (substància activa, altres components, impureses, variació d'un lot a un altre). Si la substància activa és una mescla de components actius, se n'han de descriure separadament els principals i indicar-ne la proporció a la mescla.

2.1.4 Estat físic, granulometria, forma de les partícules, densitat, densitat aparent; per a líquids: viscositat, tensió superficial.

2.1.5 Procediment de fabricació. Tractaments específics eventuals.

2.2 Caracterització de la substància o substàncies actives.

2.2.1 Denominació genèrica, denominació química conforme a la nomenclatura de la UIQPA (Unió Internacional de Química Pura i Aplicada), altres denominacions i abreviatures genèriques internacionals. Número CAS (Chemical Abstract Service Number).

2.2.2 Fórmula desplegada, fórmula molecular, pes molecular. Substàncies actives resultat d'un procés de fermentació: origen microbià (nom i lloc de la col·lecció de cultius reconeguda com a autoritat internacional de dipòsit on estigui dipositada la soca, si és possible una col·lecció de la Unió Europea, número de registre i totes les propietats morfològiques, fisiològiques, genètiques i moleculars pertinents per a la identificació). En el cas de soques modificades genèticament, s'ha de proporcionar informació relativa a la modificació genètica en qüestió.

2.2.3 Puresa, identificació i qualificació de les impureses químiques i microbianes i de les substàncies tòxiques existents, confirmació de l'absència d'organismes de producció.

2.2.4 Propietats pertinents.—Propietats físiques de les substàncies químicament definides: constant de dissociació, valors de pKa, propietats electroestàtiques, punt de fusió, punt d'ebullició, densitat, pressió de vapor, solubilitat en aigua i en dissolvents orgànics, Kow i Koc, espectre de massa i d'absorció, dades relatives a l'NMR, possibles isòmers i qualsevol altra propietat física pertinent.

2.2.5 Procediments d'obtenció i purificació, mitjans emprats i, per als productes de fermentació, variació en la composició dels lots.

2.3 Caracterització de l'additiu: propietats fisicoquímiques i tecnològiques.

2.3.1 Estabilitat de cada fórmula de l'additiu respecte a l'exposició a agents atmosfèrics com la llum, la temperatura, el pH, la humitat, l'oxigen i el material d'envasament. Període de validesa per a la comercialització.

2.3.2 Estabilitat de cada fórmula de l'additiu durant la preparació i l'emmagatzemament de les premescles i els pinsos, en particular, estabilitat davant els processos operacionals i les condicions d'emmagatzematge previstos (calor, humitat, esforç de cisallament, temps i material d'envasament). Possible degradació o descomposició dels productes. Període de validesa de l'additiu.

2.3.3 Altres propietats fisicoquímiques i tecnològiques pertinents per a l'obtenció i la conservació de mescules homogènies a les premescles i als pinsos, propietats electroestàtiques i relatives a la formació de pols i capacitat de dispersió dels líquids.

2.3.4 Incompatibilitats o interaccions previstes amb pinsos, excipients, altres additius aprovats o medicaments.

### 2.4 Condicions d'ús de l'additiu.

2.4.1 Els additius que tinguin efectes tecnològics i zootècnics importants han de complir els requisits d'ambdues sol·licituds. Les sol·licituds relatives a cada additiu s'han d'identificar i justificar.

2.4.2 Ús tecnològic proposat en la fabricació de pinsos o, si s'escau, de primeres matèries.

2.4.3 Usos previstos en l'alimentació animal (per exemple, espècies o categories d'animals, grup d'edat o fase de producció de l'animal, tipus de pinso i contraindicacions).

2.4.4 Mètodes i nivells proposats d'inclusió en premescles i pinsos o, si s'escau, primeres matèries, expressats com a percentatge de l'additiu i substàncies químicament especificades en termes de pes en premescles, pinsos o, si s'escau, primeres matèries, inclosa la dosi proposada en el pinso final i la durada proposada per a l'administració i, si s'escau, el termini de retirada.

2.4.5 S'han de proporcionar dades sobre altres usos coneguts de la substància activa (per exemple en aliments, medicina humana o veterinària, agricultura i indústria).

2.4.6 La fitxa de dades de seguretat proposada d'acord amb les disposicions del Reial decret 1078/1993, de 2 de juliol, pel qual s'aprova el Reglament sobre classificació, envasament i etiquetatge de preparats perillosos, i, si s'escau, les mesures proposades per prevenir els riscos laborals i els mitjans proposats de protecció durant els processos de fabricació, manipulació, utilització i eliminació.

### 2.5 Mètodes de control.

2.5.1 Descripció dels mètodes emprats per establir els criteris enunciats als punts 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 i 2.3.4.

2.5.2 Descripció dels mètodes d'anàlisi qualitativa i quantitativa utilitzats en el control rutinari de la substància activa en les premescles i els pinsos. Aquest mètode s'ha de validar amb una prova de l'anell en què participin almenys quatre laboratoris o s'ha de validar internament d'acord amb les directrius internacionals harmonitzades per a la validació interna de mètodes d'anàlisi<sup>1</sup> en relació amb els paràmetres següents: aplicabilitat, selectivitat, calibratge, exactitud, precisió, interval, límit de detecció, límit de qualificació sensitiva, robustesa i practicabilitat. S'han de proporcionar proves que demostrin que aquestes característiques han estat avaluades (2.5.4).

2.5.3 Descripció dels mètodes d'anàlisi qualitativa i quantitativa utilitzats per determinar el residu o residus marcadors<sup>2</sup> de la substància activa en els teixits o els productes animals en qüestió.

2.5.4 Els mètodes esmentats en els punts 2.5.2 i 2.5.3 han d'anar acompanyats d'informació relativa al mètode de mostreig aplicat, el percentatge de recuperació, l'especificitat, l'exactitud, els límits de detecció, els límits de quantificació i el mètode de validació utilitzat. Els patrons de referència de la substància activa i del(s) residu(s) marcador(s) han d'estar disponibles, així com informació relativa a les condicions d'emmagatzemament òptimes per a aquests patrons de referència.

<sup>1</sup> Method Validation-A Laboratory Guide, EURACHEM Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, UK, 1996.

<sup>2</sup> El residu marcador és un residu la concentració del qual està en una relació coneguda amb l'índex en què la concentració total de residus al teixit en qüestió ultrapassa l'LMR.



A l'hora de concebre els mètodes s'ha de tenir en compte que els límits de quantificació han de ser inferiors als LMR. A més, se n'ha de tenir en compte la idoneïtat per realitzar anàlisis rutinàries.

### 3. Capítol III: estudis sobre l'eficàcia de l'additiu.

3.1 Estudis relatius als efectes en els pinsos.—Aquests estudis tenen per objecte els additius tecnològics, com ara els agents antioxidants, conservants, aglutinants, emulsionants, estabilitzadors, gelificants, modificadors de pH, etc., que es destinin a millorar o estabilitzar les característiques de les premescles i dels pinsos però que no tenen efectes biològics directes en els productes d'origen animal. Totes les activitats o efectes de l'additiu que es presentin han d'estar justificats a través d'informació científica.

S'ha de provar l'eficàcia de l'additiu per mitjà dels criteris adequats establerts en mètodes reconeguts acceptables en les condicions d'ús previstes en comparació amb pinsos de control adequats. Aquests estudis s'han d'elaborar i dur a terme de manera que permetin una avaluació estadística.

S'ha de proporcionar informació completa sobre les substàncies actives, els preparats, les premescles i els pinsos analitzats, el número de referència dels lots i les condicions detallades del tractament i les proves. Per a cada estudi s'han de descriure els efectes positius i els negatius, tant biològics com tecnològics.

3.2 Estudis dels efectes en els animals.—Els estudis relatius als additius zootècnics s'han de fer comparant cada una de les espècies o les categories animals a les quals es destini l'additiu amb grups de control negatiu (sense antibiòtics, promotors del creixement o altres substàncies medicamentoses) i, eventualment, amb grups d'animals als quals s'administren pinsos que continguin additius aprovats a la UE, d'eficàcia reconeguda en les dosis recomanades (control positiu).

Els animals utilitzats han d'estar sans i han de formar preferiblement un grup homogeni.

Els estudis han de permetre avaluar l'eficàcia de l'additiu d'acord amb les pràctiques ramaderes de la UE. En la mesura possible, els protocols utilitzats en totes les proves han de tenir el mateix disseny a fi que, si s'escau, es pugui provar l'homogeneïtat de les dades i es puguin fer servir (si les proves ho indiquen) per a una avaluació estadística.

No es recomana cap mètode en particular, ja que es permet la flexibilitat en l'elecció de criteris científics per dissenyar i realitzar els estudis. El disseny experimental utilitzat s'ha de justificar d'acord amb l'ús proposat de l'additiu i ha d'incloure consideracions relatives a la seva idoneïtat estadística.

3.2.1 En relació amb els coccidiostàtics i altres substàncies medicamentoses.—S'ha d'atendre, en primer lloc, la comprovació dels efectes específics (per exemple, espècies controlades, fases afectades del cicle vital) i, especialment, les propietats profilàctiques (per exemple, morbiditat, mortalitat, nombre d'ooquistos i qualificació de les lesions).

S'ha d'adjuntar informació sobre l'eficàcia nutritiva i sobre el creixement dels animals.

Les dades sobre l'eficàcia requerides fan referència a tres tipus d'investigació dels animals diana:

- Experiments controlats en gàbies en bateria (infeccions simples i compostes).
- Estudis controlats en corral (simulació de les condicions d'ús).
- Estudis de camp controlats (condicions d'ús reals).

Simultàniament, i si això és pertinent, a les proves d'eficàcia s'ha de registrar informació addicional a fi de facilitar una avaluació de les interferències en el creixement i en la transformació dels pinsos (aus d'abastament, gallines ponedores i conills) i els efectes en la fertilitat i fecunditat dels ous (aus de cria).

3.2.2 En relació amb altres additius zootècnics.—S'ha de facilitar informació sobre els efectes en l'alimentació, el creixement, l'eficàcia nutritiva (preferiblement sobre una base sòlida), la qualitat i el rendiment del producte i qualsevol altre paràmetre que tingui efectes positius sobre els animals, el medi ambient, el productor o el consumidor. Si s'escau, els estudis han d'incloure una indicació de la relació dosi/resposta.

3.2.3 Condicions experimentals.—Les proves s'han de fer almenys en dos llocs diferents. S'han de descriure separadament i han de proporcionar detalls dels controls i de cada tractament experimental. El protocol de les proves s'ha d'elaborar curosament, tenint en compte les dades descriptives generals següents:

3.2.3.1 Ramat o porcada: lloc i mida; condicions d'alimentació i de cria, i mètode d'alimentació; per a les espècies aquàtiques, mida i nombre de tancs o cisternes de l'explotació i qualitat de l'aigua.

3.2.3.2 Animals: espècie (les espècies aquàtiques destinades al consum humà s'han d'identificar mitjançant el nom corrent, seguit de la denominació llatina o Linnean entre parèntesi), raça, edat, sexe, mètode d'identificació, fase fisiològica i estat general de salut.

3.2.3.3 Nombre dels grups d'experimentació i de control; nombre d'animals en cada grup: el nombre d'animals que participen en les proves ha de permetre l'anàlisi estadística. S'han d'establir els mètodes d'avaluació estadística. Per mostrar l'efecte esmentat s'han de proporcionar com a mínim tres (3) proves independents comparables a nivell de  $p < 0,05$  en cada una de les categories d'animals proposades. En el cas dels remugants, es pot acceptar un nivell de probabilitat més baix,  $p < 0,10$ . L'informe ha d'incloure tots els animals o unitats experimentals que ja han participat en les proves. S'ha d'informar dels casos que no es puguin avaluar a causa de la falta o la pèrdua d'informació, així com la seva distribució en els grups d'animals classificats.

3.2.3.4 Dietes: descripció de la fabricació i la composició quantitativa de la dieta o dietes en termes d'ingredients utilitzats, nutrients pertinents (valors analitzats) i energia. Registres d'alimentació.

3.2.3.5 Concentració als pinsos de la substància activa (i, si s'escau, de les substàncies utilitzades com a element de comparació), determinada mitjançant una anàlisi de control amb el mètode reconegut apropiat: número de referència dels lots.

3.2.3.6 Data i durada exacta de les proves: data i tipus dels exàmens realitzats.

3.2.3.7 Estudis de l'establiment de la dosi: l'objectiu d'aquests estudis és explicar els motius que han conduït a afirmar que una dosi o una sèrie de dosis determinada(es) presenta(en) una eficàcia òptima. La determinació de la dosi s'ha de fer sobre la base d'un control (sense antibiòtics, promotors del creixement o altres substàncies medicamentoses) i com a mínim a tres nivells diferents de zero en els animals diana.

3.2.3.8 S'ha de comunicar la data i l'esdeveniment de tota conseqüència negativa del tractament sobre individus o grups (detalls del programa d'observació aplicat a l'estudi).

3.2.3.9 Tots els additius estudiats en condicions d'explotació han de disposar de proves científiques vàlides en relació amb la seguretat per a l'usuari, el consumidor, l'animal i el medi ambient. Si un additiu no

compleix els requisits de seguretat dels consumidors, els estudis que se'n facin s'han de dissenyar per prevenir que els productes animals derivats dels animals de prova s'introdueixin a la cadena d'alimentació humana.

3.3 Estudis de la qualitat dels productes animals.—Si s'escau, s'han d'examinar les característiques organolèptiques, nutritives, higièniques i tecnològiques dels productes d'origen animal.

3.4 Estudis dels efectes sobre les característiques dels residus d'origen animal.—Si l'additiu està destinat a modificar determinades característiques dels residus d'origen animal (per exemple, nitrogen, fòsfor, olor, volum) s'han d'exigir estudis que provin aquestes propietats.

#### 4. Capítol 4: estudis sobre la seguretat d'ús de l'additiu.

Els estudis indicats en aquest capítol es destinen a avaluar:

La seguretat d'ús de l'additiu per a les espècies diana, Els riscos associats amb la selecció i la transferència de la resistència als antibiòtics i l'increment de la persistència i excreció de patògens intestinals,

Els riscos que pugui representar per al consumidor la ingestió d'aliments que continguin residus de l'additiu o dels seus metabòlits,

Els riscos que puguin comportar la inhalació i el contacte amb les mucoses, els ulls o la pell per a les persones que manipulin l'additiu pur o incorporat a les premescles o als pinsos,

Els riscos dels efectes negatius per al medi ambient del mateix additiu o dels productes que en deriven, ja sigui directament o a través dels excrements d'animals.

S'han de tenir en compte les incompatibilitats i les interaccions conegudes entre l'additiu i medicaments veterinaris i components de dietes pertinents per a les espècies en qüestió.

Normalment, es requereix la totalitat d'aquests estudis per a tots els additius, llevat que la directiva contingui exclusions o modificacions específiques respecte a algun.

En general, s'accepta un nombre més limitat d'estudis quan es proposi ampliar l'autorització d'ús a espècies que estiguin fisiològicament i metabòlicament properes a l'espècie per a la qual l'ús de l'additiu ja està autoritzat. Aquest conjunt reduït de dades ha de demostrar la seguretat en relació amb les noves espècies, així com l'absència de diferències importants en relació amb l'evolució metabòlica i els residus als teixits comestibles. S'ha de justificar l'LMR proposat i el termini de retirada relatiu a les espècies en qüestió.

Per tal d'avaluar els riscos per al consumidor i establir en conseqüència els LMR i el termini de retirada, s'ha de proporcionar la informació següent:

L'estructura química de la substància activa,  
El metabolisme de les espècies diana proposades,  
La naturalesa dels residus en aquestes espècies diana,  
Estudi de depleció dels teixits dels residus,  
Dades sobre els efectes biològics de la substància activa i els seus metabòlits.

El coneixement de la biodisponibilitat dels residus (lligats i no lligats) pot ser útil especialment en cas que es produeixin molts metabòlits i no es pugui assenyalar cap residu marcat (vegeu el punt 4.1.3.3).

A més, el coneixement de la composició i de les propietats fisicoquímiques i biològiques de les principals substàncies en els excrements derivades de l'additiu és imprescindible per determinar els estudis necessaris per

avaluar el risc de persistència o d'efectes negatius sobre el medi ambient (vegeu el punt 4.5).

#### 4.1 Estudis sobre les espècies diana.

4.1.1 Proves de tolerància en les espècies diana/categories d'animals.—L'objectiu és determinar el marge de seguretat (és a dir, el marge entre la dosi màxima proposada als pinsos i la dosi que provoqui efectes negatius). Tanmateix, un marge de seguretat d'un factor d'almenys deu es considera suficient per no requerir cap prova suplementària. Aquesta prova de tolerància s'ha de dur a terme en les espècies diana/les categories animals preferiblement durant tot el període de producció, si bé normalment s'accepta un període probatori d'un mes. Això requereix almenys l'avaluació de signes clínics i altres paràmetres per determinar efectes en la salut dels animals diana. S'ha d'incloure un grup de control negatiu (sense antibiòtics, promotors de creixement o altres substàncies medicamentoses). En funció del perfil toxicològic, també es poden requerir paràmetres addicionals. En aquesta secció també s'ha de comunicar qualsevol efecte nociu detectat durant les proves d'eficàcia.

Sempre que el producte es destini a ús en animals que es poden fer servir per a la cria, s'han de dur a terme estudis per identificar possibles deficiències en la funció reproductiva general masculina o femenina o efectes danyosos en la descendència derivats de l'administració de l'additiu investigat.

#### 4.1.2 Seguretat microbiològica de l'additiu.

4.1.2.1 Tots els estudis han de fer referència al més alt nivell de dosi proposat.

4.1.2.2 Si la substància activa presenta activitat antimicrobiana a nivell d'utilització en el pinso, s'ha de determinar la concentració mínima inhibidora (CMI) als bacteris patògens i no patògens, endògens i exògens apropiats, de conformitat amb procediments estandaritzats.

4.1.2.3 Proves per determinar la capacitat de l'additiu per:

Induir la resistència encreuada als antibiòtics pertinents,

Seleccionar soques bacterianes resistents, en condicions de camp, en les espècies diana; en cas afirmatiu, s'han d'estudiar els mecanismes genètics de transferència dels gens resistents.

4.1.2.4 Proves destinades a determinar l'efecte de l'additiu:

Sobre determinats patògens oportunistes del tracte digestiu (per exemple enterobacteriàcies, enterococs i clostridis),

En la disseminació o l'excreció de microorganismes zoonòtics pertinents, per exemple «salmonella spp», «campylobacter spp».

4.1.2.5 En cas que la substància activa mostri posseir una acció antimicrobiana, s'han d'efectuar estudis de camp per determinar la resistència bacteriana de l'additiu.

#### 4.1.3 Estudis del metabolisme i dels residus.

##### 4.1.3.1 L'objectiu dels estudis és:

Identificar les vies metabòliques de la substància activa com a base per a la seva avaluació toxicològica,

Identificar els residus i determinar-ne la cinètica als teixits i productes comestibles (llet, ous),

Identificar les substàncies excretades com a requisit previ per avaluar-ne l'impacte en el medi ambient.

En ocasions, per exemple en els additius derivats per fermentació, és necessari ampliar aquests estudis a altres substàncies afegides o derivades durant el procés de fermentació, com en el cas de la presència d'una toxicitat

significativa en relació amb la del component o components actius de l'additiu.

4.1.3.2 Aspectes farmacocinètics: en la planificació i el disseny experimental dels estudis s'ha de tenir en compte la categoria anatòmica, fisiològica (edat, tipus, sexe) i zootècnica i les particularitats ambientals de la població diana. Si s'escau, s'ha de tenir en compte la influència de la microflora de l'intestí o de la panxa, del cicle enterohepàtic i de la cecotròfia. El règim de dosi de les proves ha de ser el mateix que el que es pretén utilitzar i, en cas justificat, fins i tot un múltiple de la dosi esmentada. La substància activa (inclosa la substància etiquetada) s'ha d'incorporar a l'alimentació llevat que hi hagi un motiu justificat per no fer-ho.

Es requereixen els estudis següents:

Balanç metabòlic i cinètica del plasma/la sang després de l'administració d'una sola dosi a fi d'avaluar l'índex i grau d'absorció, distribució i excreció (orina, excrements, brànquies, bilis, aire expirat, llet o ous),

Identificació dels principals (> 10 per 100) metabòlits als excrements; excepte si un dels metabòlits menys importants (< 10 per 100) presenta interès toxicològic,

Distribució del material etiquetat en teixits i productes després de l'administració d'una sola dosi a animals que ja han assolit un equilibri constant amb l'additiu sense etiqueta.

Els estudis esmentats en els punts 4.1.3.1 i 4.1.3.3 han d'incloure l'indicador d'isòtops o mètodes pertinents alternatius.

4.1.3.3 Estudi dels residus: identificació dels residus (compost d'origen, metabòlits, productes de degradació, residus lligats<sup>3</sup>) que representen més d'un 10 per 100 del residu total (excepte si un metabòlit de menys importància presenta interès toxicològic) als teixits i productes comestibles (llet, ous) en equilibri metabòlic, és a dir, després de l'administració de diverses dosis de la substància etiquetada; coeficient del residu marcador en relació amb els residus totals,

Estudi cinètic dels residus als teixits (inclosos, si escau, la llet i els ous) durant el període de depleció una vegada aconseguit l'equilibri i utilitzant el nivell més alt del perfil metabòlic proposat, determinació del teixit diana<sup>4</sup> i del residu marcador,

Estudi de depleció del residu marcador dels teixits diana (inclosos, si s'escau, la llet i els ous) una vegada eliminat l'additiu després d'una repetida administració conforme a les condicions d'ús proposades i que sigui suficient per assolir l'equilibri constant, per tal d'establir un termini de retirada sobre la base de l'LMR establert,

El temps d'espera de l'additiu no pot ser inferior al temps necessari perquè la concentració del residu marcador determinat en el teixit diana arribi a ser inferior al valor LMR (límit de confiança de 95 per 100). L'establiment dels moments temporals espaiats, convenientment elegits per referència a la fase de depleció de la substància activa i dels seus metabòlits, i estudiar almenys quatre animals per moment temporal en funció

<sup>3</sup> Els residus lligats corresponen a la fracció residual de teixit que no es pot extreure amb mitjans fisicoquímics o biològics. Procedeixen de la unió covalent d'un metabòlit del compost amb macromolècules cel·lulars.

<sup>4</sup> El teixit diana és el teixit comestible seleccionat per avaluar el conjunt de residus a l'animal diana.

de les espècies (mida, variabilitat genètica), es considera requisit mínim<sup>5</sup>.

4.2 Estudis amb animals de laboratori.—Aquests estudis han d'analitzar la substància activa per mitjà de mètodes de prova estandarditzats internacionalment reconeguts de conformitat amb les directrius de l'OCDE sobre detalls metodològics o les disposicions del Reial decret 2043/1994 (BPL). Pot ser necessari realitzar estudis addicionals sobre metabòlits particulars produïts per les espècies diana, si aquests no apareixen de forma significativa en les espècies de prova al laboratori. A més, si hi ha dades referents a les persones, aquestes s'han de considerar a l'hora de decidir els estudis addicionals que s'han de dur a terme.

4.2.1 Toxicitat aguda.—S'han d'efectuar estudis de toxicitat aguda per via oral almenys amb dues espècies mamíferes. Si escau, s'ha de substituir una de les espècies de laboratori per una espècie diana. No és necessari determinar l'LD50 exacte; normalment, es requereix una determinació aproximada de la dosi letal mínima. A fi de reduir el nombre d'animals necessaris i de minimitzar-ne el sofriment, la dosi màxima no pot ultrapassar els 2.000 mg/kg de pes corporal; es recomana aplicar mètodes alternatius (assaig límit, mètode de dosi fixa, mètode de classe tòxica aguda).

Els riscs per als treballadors s'han d'avaluar mitjançant una sèrie d'estudis en què s'utilitza el producte (substància activa més excipient en la forma en la qual es comercialitzarà). S'han de fer estudis sobre l'efecte irritant a la pell i, si els resultats són positius, s'ha d'avaluar l'efecte irritant a les membranes mucoses (per exemple, l'ull). També s'ha d'avaluar el potencial al·lèrgic i el potencial de sensibilització cutània. En cas que el producte pugui formar pols o boirina susceptibles de ser respirats, s'han de fer estudis sobre la toxicitat aguda per inhalació del producte.

4.2.2 Estudis de genotoxicitat, inclosos la mutagenicitat.—A fi d'identificar substàncies actives i, si escau, els seus metabòlits i els seus productes de degradació amb propietats mutàgenes i genotòxiques, s'ha de fer una combinació selectiva d'almenys tres proves diferents de genotoxicitat. Normalment, la bateria d'assaigs inclou proves dels sistemes procariòtic i eucariòtic, inclosos els sistemes d'assaig in vitro i in vivo en mamífers. Si escau, les proves s'han de dur a terme amb activació metabòlica mamífera i sense.

S'ha de justificar l'elecció de les proves en termes de fiabilitat per avaluar els efectes genotòxics en relació amb diversos aspectes genètics a nivell de gen, cromosoma i genoma. En funció dels resultats de les proves, del perfil toxicològic general de la substància i de l'ús previst, es pot indicar la conveniència d'efectuar exàmens complementaris. Els assaigs s'han de fer de conformitat amb procediments establerts, actualitzats i validats. Si l'objectiu de l'assaig és la medul·la òssia, en cas

<sup>5</sup> Per determinar el temps d'espera, se suggereixen les següents quantitats mínimes d'animals sans mostrejats en relació amb cada matança o moment temporal:

Caps de bestiar lactants: vuit, inclosos els animals de la segona lactància i les lactàncies subsegüents (quatre caps de bestiar d'alt rendiment en una fase primerenca de lactància i quatre caps de bestiar de baix rendiment en una fase tardana de lactància),

Altres animals de mida gran, quatre per període de mostreig,  
Ocells de corral, sis per període de mostreig,  
Ocells ponedors, deu ous cada unitat de temps,  
Peixos, deu per període de mostreig.



que el resultat sigui negatiu es requereix una prova de l'exposició de les cèl·lules a la substància d'assaig.

**4.2.3 Estudis de toxicitat oral subcrònica (noranta dies).**—La durada dels assaigs ha de ser, com a mínim, de noranta dies. Pel que fa als additius destinats a l'ús en espècies animals utilitzades en la producció d'aliments, els assaigs s'han d'efectuar amb dues espècies animals, una de les quals ha de ser una espècie no rosegadora, que poden ser les espècies diana. Pel que fa als additius destinats a l'ús en animals que no es destinen al consum humà, n'hi ha prou amb els estudis sobre les espècies diana: a fi d'obtenir una reacció a la dosi, la substància activa s'ha d'administrar oralment almenys a tres nivells i a un grup de control.

Normalment, la dosi màxima provoca efectes danyosos. La dosi mínima no hauria de provocar cap efecte tòxic.

**4.2.4 Estudis de toxicitat oral crònica (inclosos els estudis de carcinogenicitat).**—Els estudis de toxicitat crònica, que poden incloure l'examen de la carcinogenicitat, s'han d'efectuar almenys amb una espècie de rosegadors.

L'examen de la carcinogenicitat no és necessari si la substància activa i els seus metabòlits:

Donen regularment resultats negatius en una gamma adequada de proves de genotoxicitat,

No estan estructuralment relacionats amb agents carcinògens coneguts, i

No assenyalen cap efecte indicatiu d'una possible (pre)neoplàsia en assaigs de toxicitat crònica.

**4.2.5 Estudis de toxicitat reproductiva, inclosa la teratogenicitat.**

**4.2.5.1 Estudi de toxicitat reproductiva en dues generacions:** els estudis dels efectes en la reproducció s'han d'estendre com a mínim a dues generacions en línia directa (F1, F2) i es poden combinar amb un examen de teratogenicitat. La substància objecte de l'estudi s'administra a mascles i femelles en un moment adequat previ a l'aparellament. L'administració es prolonga fins al deslletament de la segona generació filial (F2).

Tots els paràmetres referents a la fertilitat, la gestació, el part, el comportament matern, la lactància, el creixement i el desenvolupament de la primera generació filial (F1) des de la concepció fins a la maduresa, i el desenvolupament de la segona generació filial (F2) fins al deslletament s'han d'estudiar i anotar curosament.

**4.2.5.2 Estudi de teratogenicitat:** l'estudi de teratogenicitat inclou l'examen d'embriotoxicitat i de fetotoxicitat. S'ha de fer com a mínim en dues espècies.

**4.2.6 Estudis de metabolisme i disposició.**—S'han de fer estudis sobre absorció, distribució en els fluids i teixits corporals i vies d'excreció. S'ha de dur a terme un estudi metabòlic, inclosos l'equilibri i la determinació metabòlica dels principals metabòlits a l'orina i els excrements, en animals d'ambdós sexes de les mateixes espècies que els utilitzats en els estudis toxicològics. S'administra una sola dosi de la molècula etiquetada (vegeu el punt 4.1.3) en estat d'equilibri constant assolit amb l'ús del compost no etiquetat en una dosi igual al nivell més alt proposat per a l'ús en l'animal diana.

**4.2.7 Biodisponibilitat dels residus.**—Per avaluar el risc per als consumidors de determinats residus dels productes d'origen animal, a saber, els residus lligats, es pot tenir en compte un factor de seguretat addicional basat en la determinació de la seva biodisponibilitat amb animals de laboratori adequats i mètodes reconeguts.

**4.2.8 Altres estudis toxicològics i farmacològics específics.**—Si persisteix algun motiu de dubte, s'han de dur a terme estudis addicionals que proporcionin informació complementària d'utilitat per avaluar la seguretat de la substància activa i els seus residus.

**4.2.9 Determinació del nivell d'efecte nul (NOEL).**—Per determinar un NOEL expressat en termes de mg/kg de pes corporal diari s'han de tenir en compte tots els resultats damunt esmentats, així com totes les dades pertinents publicades (inclosa qualsevol informació sobre els efectes de la substància activa en l'ésser humà) i, si s'escau, informació sobre estructures químiques estretament relacionades. Se selecciona el NOEL més baix.

Tanmateix, el NOEL que s'ha de fer servir per calcular la IDA se selecciona sobre la base dels efectes toxicològics o farmacològics segons el cas. L'IDA per a determinats additius, per exemple els antibacterians, s'estableix sobre la base dels efectes en la microflora de l'intestí humà. A falta de mètodes acceptats i validats internacionalment per descriure la flora de l'intestí, és més adequat descriure els efectes en soques bacterianes sensibles de l'intestí humà seleccionades.

**4.3 Avaluació de la seguretat per al consum humà.**

**4.3.1 Proposta d'ingesta diària admissible (IDA) de l'additiu.**—Si escau, es proposa un valor IDA.

El valor IDA (expressat en termes de mil·ligrams d'additiu o de material relacionat amb l'additiu per persona per dia) s'obté dividint el NOEL (el nivell d'efecte nul) per un factor de seguretat adequat i multiplicant-lo per un pes corporal humà mitjà de 60 quilograms. Aquest NOEL, expressat en termes de mil·ligrams per quilogram de pes corporal per dia, es pot seleccionar sobre la base de dades biològiques o farmacològiques disponibles. En alguns casos, el valor IDA basat en les propietats microbiològiques dels additius és més pertinent. L'elecció depèn de quina propietat és la més pertinent en termes de risc per a la salut del consumidor.

El factor de seguretat utilitzat per determinar el valor IDA per a un additiu específic se selecciona tenint en compte el següent:

La naturalesa de l'efecte biològic utilitzat per identificar el NOEL,

La pertinència d'aquest efecte sobre l'home i la seva reversibilitat,

La gamma i la qualitat de les dades utilitzades per identificar el NOEL,

Qualsevol coneixement sobre l'efecte dels components del residu.

Per calcular el valor IDA és habitual emprar un factor de seguretat d'almenys 100 (és a dir, un factor 10 a fi de tenir en compte la possible variació entre espècies i un altre factor 10 a fi de tenir en compte les possibles diferències en les reaccions individuals dels éssers humans). Si es disposa de dades sobre la substància activa en relació amb l'ésser humà, s'accepta un factor més baix de seguretat.

**4.3.2 Proposta de límits màxims de residus (LMR) de l'additiu.**—Per calcular l'LMR s'assumeix que la ingesta de teixits comestibles, productes de la llet i els ous forma l'única font possible d'exposició per a l'ésser humà. En cas contrari, s'ha de sol·licitar autorització per a altres fonts.

Diverses substàncies d'aquestes s'han utilitzat tant com a additius en l'alimentació animal com en altres aplicacions. En aquests casos, els LMR calculats haurien de ser idèntics. Pot haver-hi casos en els quals, estrictament per consideracions científiques, es calculi un LMR diferent per a cada ús quan la via, la quantitat, la freqüència de dosificació i la durada d'aquesta difereixen suficientment de les adequades per a l'ús de l'additiu en els pinsos per suposar que els processos cinètics i metabòlics donaran un perfil de residus diferent. En aquestes circumstàncies, s'aplica l'LMR més estricte.

Per establir un LMR s'ha de definir la naturalesa química del material relacionat amb el fàrmac utilitzat per

determinar els nivells de residu en el teixit. És el que es denomina residu marcador, que no ha de ser necessàriament el residu toxicològicament pertinent, sinó que s'ha d'eleger com a indicador convenient per representar el residu total significatiu. S'han d'establir els coeficients del residu marcador/els residus totals en relació amb el valor IDA (és a dir, el coeficient del residu marcador/total dels residus radioactius, residu de marcador/tots els residus biològicament actius) per a tot el període de durada dels estudis de depleció. En especial, s'ha de conèixer aquest coeficient en relació amb el moment de determinació dels LMR. Així mateix, s'ha de disposar d'un mètode analític adequat d'aquest residu marcador, a fi d'assegurar que es respecta l'LMR.

Per establir els LMR (expressats en termes de g/kg de residu marcador per quilogram de teixit o producte tou comestible) sobre la base d'un valor IDA, s'apliquen els següents valors relatius al consum diari d'aliments per a éssers humans:

	Mamífers — Grams	Aus — Grams	Peix — Grams
Carn .....	300	300	300 (*)
Fetge .....	100	100	
Ronyons .....	50	10	
Greix .....	50 (**)	90 (***)	
+ Llet .....	1.500		
+ Ous .....		100	

(\*) Múscul i pell en proporcions normals.

(\*\*) Per a porcs, 50 g de greix i pell en proporcions normals.

(\*\*\*) Greix i pell en proporcions normals.

Els LMR individuals en diferents teixits han de reflectir la cinètica de depleció dels residus en els teixits de les espècies animals destinats a ús. Es requereix un mètode analític amb un límit de quantificació per sota de l'LMR (vegeu la secció II, punt 2.5.3).

Si una substància pot produir residus als teixits i els productes, els LMR proposats han de permetre que la quantitat total de residu toxicològicament (o microbiològicament) significatiu ingerit diàriament<sup>6</sup> estigui per sota del valor IDA (vegeu el quadre anterior).

L'LMR només s'ha d'establir amb la consideració i la inclusió prèvies d'altres possibles fonts d'exposició del consumidor als components dels residus.

Els residus relacionats amb determinats additius poden presentar nivells inferiors als valors LMR en la llet, els ous o la carn i, això no obstant, incidir en la qualitat dels aliments, especialment en determinats processos de transformació dels aliments, per exemple, l'ús de llet en la fabricació de formatges. Per a aquests additius, a més de l'establiment de valors LMR, convé considerar un «residu màxim compatible amb el procés de transformació (de productes alimentaris)».

No es requereix valor LMR en els casos següents:

No hi ha biodisponibilitat dels residus ni es produeix cap efecte danyós a l'intestí humà, inclosa la microflora,

Degradació total en nutrients o en substàncies innòcues en les espècies diana,

«No s'especifica» el valor IDA a causa d'una toxicitat baixa en les proves amb animals,

En els casos en els quals s'emprí únicament en l'alimentació d'animals de companyia,

En els casos en els quals una substància està autoritzada com a additiu alimentari<sup>7</sup>, normalment no es requereix LMR si el residu marcador és fonamentalment la substància mare i constitueix només una fracció insignificant de la IDA de l'additiu alimentari.

4.3.3 Proposta de temps d'espera per a l'additiu.—El temps d'espera s'estableix sobre la base dels nivells LMR. El temps d'espera comprèn el període immediatament posterior a la cessació de l'administració de la fórmula de l'additiu proposada, necessari per permetre que els nivells de residu se situïn per sota dels nivells de LMR (límit de confiança del 95 per 100).

Per establir un termini d'espera, es pot identificar un teixit comestible particular, sovint denominat teixit diana, com a substitut d'altres.

4.4 Avaluació de la seguretat dels treballadors.—Els treballadors poden estar sotmesos principalment a exposició per inhalació o a exposició tòpica durant la fabricació, la manipulació o l'ús de l'additiu; per exemple, els treballadors agrícoles estan potencialment exposats durant els processos de manipulació i mescla de l'additiu. S'ha de proporcionar informació addicional relativa a la manera com s'han de manipular les substàncies. S'hi ha d'incloure una avaluació del risc per als treballadors.

L'experiència a la fàbrica és sovint una font important d'informació per avaluar els riscos per als treballadors derivats de l'exposició a l'additiu, tant per via respiratòria com per via cutània. Mereixen una atenció especial els additius/els pinsos tractats amb additius i els excrements animals que es presenten en forma de pols seca, o que poden donar lloc a pols seca, així com els additius dels pinsos que poden tenir potencial al·lèrgic.

4.4.1 Avaluació del risc toxicològic en relació amb la seguretat dels treballadors.

4.4.1.1 Efectes en el sistema respiratori: s'han de proporcionar proves que demostrin que els nivells de pols a l'aire no són perillosos per a la salut dels treballadors. En cas necessari, s'hi han d'incloure les proves següents: proves d'inhalació en animals de laboratori, dades epidemiològiques publicades i les dades del sol·licitant en relació amb la seva fàbrica i amb les proves d'irritabilitat i sensibilització del sistema respiratori.

4.4.1.2 Efectes als ulls i la pell: si se'n tenen, s'han de proporcionar proves directes de l'absència d'irritabilitat i sensibilització en les persones en determinades situacions, que s'han de completar amb els resultats de proves validades en animals en relació amb la irritació de la pell i l'ull, i amb el potencial de sensibilització, efectuades amb l'additiu adequat.

4.4.1.3 Toxicitat sistèmica: les dades sobre toxicitat derivades del compliment dels requisits de seguretat (incloses la toxicitat per administració repetida, la mutagenicitat, la carcinogenicitat i la prova de reproducció) s'han de fer servir per avaluar altres aspectes de la seguretat dels treballadors, per a la qual cosa cal tenir en compte que la contaminació cutània i la inhalació de l'additiu constitueixen les vies d'exposició més probables.

4.4.2 Avaluació de l'exposició.—S'ha de proporcionar informació sobre la manera d'usar l'additiu que pro-

<sup>6</sup> Càlcul proposat: [500 grams de carn (que pot ser 300 grams de múscul, 100 grams de fetge, 50 grams de ronyó, 50 grams de greix) o 500 grams d'aus de corral (que pot ser 300 grams de múscul, 100 grams de fetge, 10 grams de ronyó, 90 grams de greix) o 300 grams de peix] + 1.500 grams de llet + 100 grams d'ou.

<sup>7</sup> De conformitat amb el Reial decret 1111/1991, de 12 de juliol, pel qual es modifica la Reglamentació tecnosanitària d'additius alimentaris, aprovada pel Reial decret 3177/1983, de 16 de novembre, i modificada pel Reial decret 1339/1998, de 28 d'octubre.



bablement causa exposició a través de totes les vies, és a dir, per inhalació, per ingestió o per via cutània. Aquesta informació ha d'incloure, si és possible, una avaluació quantitativa, com la concentració típica a l'atmosfera, la contaminació cutània o la ingestió. En cas que no es disposi d'informació quantitativa, s'ha de proporcionar informació suficient per permetre una avaluació adequada de l'exposició.

4.4.3 Mesures de control de l'exposició.—De la informació de l'avaluació toxicològica i d'exposició s'ha d'extreure una conclusió sobre els riscos per a la salut dels usuaris (sistèmics, de toxicitat, irritació o sensibilització) en aplicar les mesures de control de l'exposició raonables ateses les circumstàncies. Si el risc és inacceptable, s'han d'introduir mesures de precaució a fi de controlar o eliminar el risc d'exposició. La millor solució és la reformulació o la modificació del procés de producció, ús o eliminació de l'additiu. L'ús d'equips de protecció individual únicament s'ha de considerar com a últim recurs de protecció contra qualsevol risc residual una vegada s'hagin introduït les mesures de control.

4.5 Avaluació del risc per al medi ambient.—És important tenir en compte les conseqüències per al medi ambient dels additius als pinsos, ja que l'administració d'additius en l'alimentació animal es realitza normalment durant un llarg període de temps (fins i tot durant tota una vida), pot afectar nombrosos grups d'animals i molts additius s'absorbeixen malament i apareixen pràcticament intactes als excrements. Amb tot, en alguns casos la necessitat d'avaluar els riscos per al medi ambient ha de ser limitada. No és adequat establir pautes estrictes en aquestes directrius generals. Per determinar l'impacte mediambiental d'un additiu en l'alimentació animal, s'ha d'adoptar un plantejament gradual (vegeu esquema de decisió), en el qual, en una primera fase, s'identifiquin clarament els additius que no necessiten més proves. Per als altres additius és necessari introduir una segona fase de proves (fase II A) a fi d'obtenir informació addicional sobre la base de la qual es pot considerar necessari dur a terme estudis ulteriors (fase II B). Si s'escau, els estudis s'han de dur a terme de conformitat amb les disposicions del Reial decret 2043/1994.

4.5.1 Fase I d'avaluació.—L'objectiu de la fase I d'avaluació és determinar, en gran part sobre la base de dades ja establertes per a altres finalitats, si és probable que un additiu o els seus metabòlits presentin efectes ambientals significatius.

No s'ha de dur a terme la fase II d'avaluació sobre la base d'un dels dos criteris següents:

a) La naturalesa química i l'efecte biològic de l'additiu i del seu ús indiquen que l'impacte és insignificant: és a dir, en els casos en els quals l'additiu o el seu metabòlit o metabòlits principals (més del 20 per 100 del total de residus als excrements) són:

Substàncies fisiològiques/naturals (per exemple una vitamina o un mineral) que no alteren la concentració a l'ambient, llevat que hi hagi un motiu evident que n'aconselli l'avaluació (per exemple, coure),

Additius destinats als animals de companyia (exclosos els cavalls).

b) En el pitjor dels casos, la concentració ambiental prevista (PEC) és massa baixa per resultar perillosa.

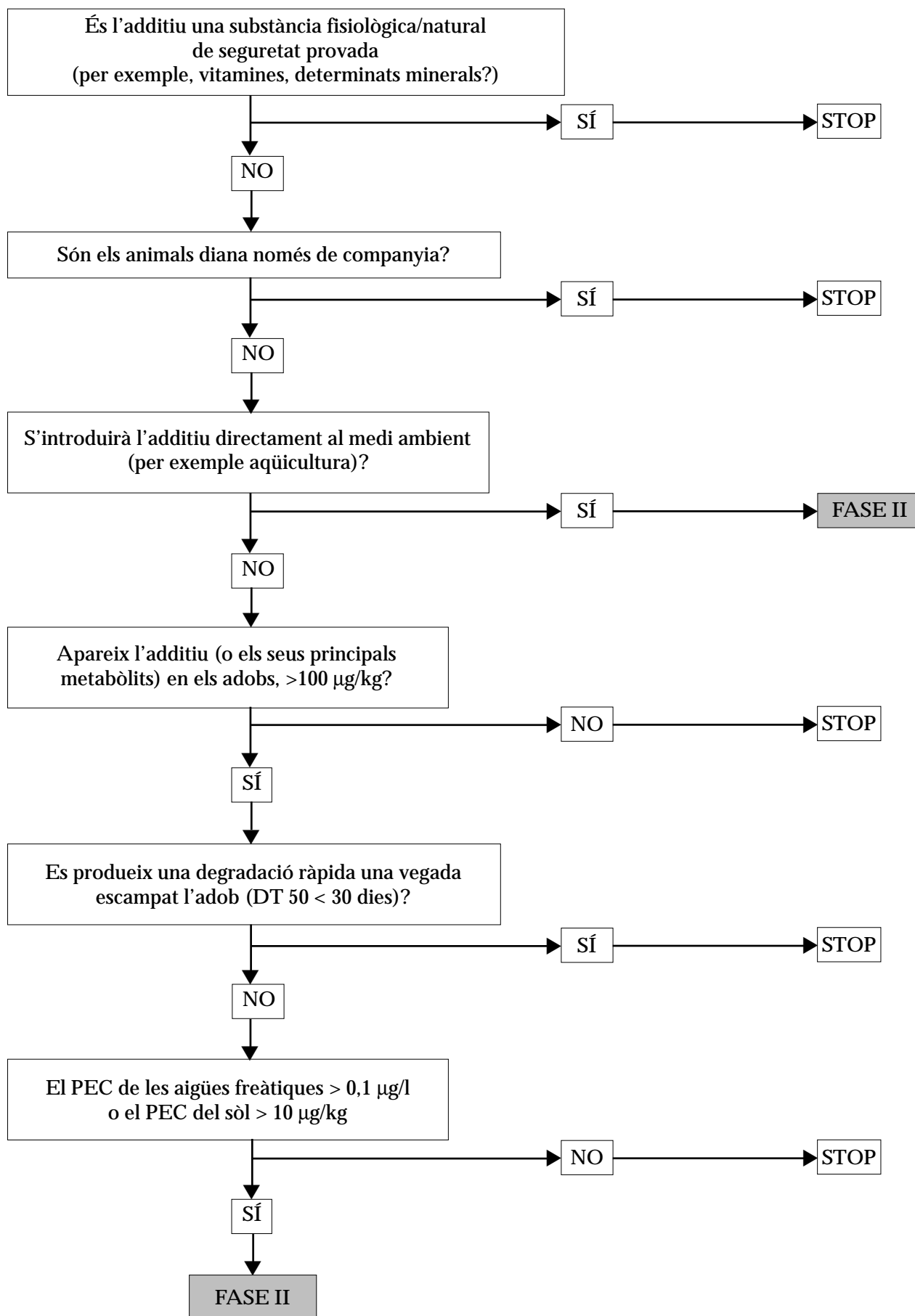
Probablement, el pitjor valor PEC de sòl apareix en escampar a terra l'adob generat durant el període de màxima excreció dels constituents residuals més importants (l'additiu i/o els seus metabòlits principals). S'ha d'avaluar el valor PEC en relació amb cada un dels principals components residuals en l'adob i en relació amb cada compartiment en qüestió. Pel que fa al compartiment terrestre, no es requereix cap avaluació addicional si el valor PEC no passa dels 100 µg/kg per al conjunt dels principals components residuals en l'adob, o si els principals components residuals en l'adob ja s'han convertit (temps de degradació DT 50 < trenta dies) (en cas que aquestes dades estiguin disponibles) en components naturals o en concentracions de menys de 100 µg/kg, o si el valor PEC del sòl (5 centímetres de profunditat) és inferior a 10 µg/kg.

Quant a l'aigua, el pitjor valor PEC apareix o per abocament directe dels pinsos o els excrements que contenen l'additiu i els seus metabòlits en dipòsits d'aigua, o per mitjà de lixiviació del material que es troba als excrements o a terra a les aigües freàtiques. Si es pot establir de manera admissiblement fiable que el valor PEC relatiu a la contaminació dels dipòsits d'aigua o de l'aigua freàtica és inferior a 0,1 µg per litre, no és necessari dur a terme la fase II de l'avaluació de l'efecte mediambiental de l'additiu en els medis aquàtics.

En general, si el sol·licitant no pot demostrar que l'additiu es pot classificar en una d'aquestes categories d'exempció, o si l'additiu s'allibera directament al medi ambient (per exemple, en l'aqüicultura), es requereix la fase II de l'avaluació.

## RISCOS PER AL MEDI AMBIENT DELS ADDITIVS PER A L'ALIMENTACIÓ ANIMAL

Esquema de decisió, fase I:



4.5.2 Fase II de l'avaluació.—La fase II de l'avaluació es fa en dues parts: fase II A i fase II B.

S'ha d'avaluar el potencial de bioacumulació de l'additiu i dels seus principals metabòlits, així com la seva influència sobre el marge de seguretat previst. Es considera que la bioacumulació no és potencialment significativa si, per exemple, el coeficient de repartiment,  $K_{ow}$ , és  $< 3$ . Generalment es requereixen les proves adequades de la fase II si no es poden establir aquests marges de seguretat.

4.5.2.1 Fase II A: l'objectiu de la fase II A de l'avaluació és identificar el risc per al medi ambient per mitjà de:

El refinament del càlcul dels valors PEC;

La determinació de la relació entre l'exposició, els nivells de l'additiu i/o dels seus metabòlits principals i els efectes nocius a curt termini en espècies animals i vegetals substituïdes pertinents per al compartiment ambiental objecte d'estudi;

L'ús d'aquests resultats per determinar els valors de la concentració prevista sense efecte (PNEC).

Per determinar el risc es recomana el procediment seqüencial següent:

a) Si no es completa en la fase I, s'ha de calcular un valor PEC més precís per a cada compartiment ambiental objecte d'estudi. Per determinar el valor PEC cal tenir en compte el següent:

La concentració d'additiu i/o dels seus principals metabòlits en l'adob després de l'administració a animals del nivell de dosi proposat de l'additiu. Aquest càlcul ha de tenir en compte el volum d'excrements i els índexs de dosificació;

La possible dilució del material excretat relacionat amb l'additiu per procés normal de fabricació i emmagatzemament de l'adob abans de ser utilitzat a la terra;

L'adsorció/desorció de l'additiu i dels seus metabòlits al sòl, la persistència de residus al sòl (DT50 i DT90); el sediment en el cas de l'aqüicultura;

Altres factors com la fotòlisi, la hidròlisi, l'evaporació, la degradació en sistemes de sedimentació al sòl o a l'aigua, la dilució per mitjà de l'arada, etcètera.

A efectes de la fase II A de l'avaluació del risc s'ha d'adoptar el valor PEC més alt obtingut amb aquests càlculs en relació amb cada compartiment ambiental objecte d'estudi.

En cas de preveure's una alta persistència al sòl (DT90  $>$  un any) de concentracions superiors a 10 g/kg de sòl en equilibri constant, pot ser necessari fer l'avaluació prevista a la fase II B.

b) A continuació, s'han de determinar els nivells en els quals apareixen importants efectes negatius a curt termini en relació amb diversos nivells tròfics en els compartiments ambientals objecte d'estudi (sòl, aigua). Aquestes proves s'han de fer conforme a les directrius de l'OCDE<sup>8</sup> o a altres directrius similars establertes. Proves pertinents per al medi ambient terrestre han d'incloure: toxicitat per als cucs de terra (concentració letal del 50 per 100, valor CL50), fitotoxicitat (concentració efectiva del 50 per 100, valor CE50) en plantes terrestres, efectes sobre els microorganismes del sòl (per exemple, CE50 per als efectes de metanogènesi i fixació del nitrogen). Respecte a l'entorn aquàtic: peixos, un estudi de CL50 de noranta-sis hores; «Daphnia magna», un estudi de CE50 de quaranta-vuit hores; algues, un estudi

de CL50 i un estudi de toxicitat per als organismes de sedimentació.

c) S'ha de calcular el valor PNEC per a cada compartiment ambiental objecte d'estudi. Normalment, aquest càlcul es fa a partir del valor més baix observat (és a dir, el resultat en l'espècie més sensible) amb un efecte nociu negatiu en les proves d'ecotoxicitat, dividint-lo per un factor de seguretat d'almenys 100 en funció de l'indicador i del nombre d'espècies de prova que s'utilitzin.

d) S'han de comparar els valors PEC i PNEC calculats. El coeficient acceptable del valor PEC respecte al valor PNEC depèn de la naturalesa del resultat de la prova utilitzat per determinar el PNEC. Normalment està entre 1 i 0,1. Si s'identifiquen coeficients perceptiblement més baixos que aquests, és poc probable que sigui necessari fer proves ecotoxicològiques addicionals, llevat que s'espera una bioacumulació. En canvi, uns coeficients més alts indiquen la necessitat de fer proves corresponents a la fase II B de l'avaluació.

4.5.2.2 Fase II B (estudis toxicològics més detallats): pel que fa als additius en relació amb els quals persisteixen dubtes sobre el seu impacte mediambiental una vegada realitzada la fase II A de l'avaluació, es requereixen estudis més detallats dels seus efectes en les espècies biològiques dels compartiments ambientals que, d'acord amb els resultats dels estudis de la fase II A, continuen presentant dubtes. En aquest cas, és necessari fer proves addicionals a fi de determinar els efectes crònics i més específics en les espècies animals, vegetals i microbianes pertinents. És possible que en la fase II A de l'avaluació s'hagi sobreestimat el valor PEC; per demostrar-ho pot ser necessari que es facin mesuraments de les concentracions ambientals i de la persistència de l'additiu i/o dels seus metabòlits principals en situacions reals d'ús.

En diverses publicacions, per exemple en les directrius de l'OCDE, es descriuen les proves addicionals d'ecotoxicitat que convé dur a terme. És necessari considerar tres categories d'espècies ambientals, és a dir animals, plantes i microorganismes. S'han d'eleger curosament aquestes proves, assegurant-se que són les adequades per a les condicions d'alliberament i dispersió de l'additiu o els seus metabòlits a l'ambient.

L'avaluació de l'impacte al compartiment terrestre ha d'incloure:

Un estudi subletal dels efectes en els cucs de terra, estudis addicionals sobre l'impacte en la microflora del sòl, proves de fitotoxicitat en una gamma d'espècies vegetals econòmicament importants, estudis als invertebrats de les pastures, inclosos insectes i ocells silvestres.

N. B. Pot ser que no sigui necessari fer una avaluació separada de la toxicitat en els mamífers, ja que probablement aquest aspecte s'avalui a les proves de toxicitat en mamífers per a la determinació del valor IDA.

L'avaluació de l'impacte al compartiment aquàtic ha d'incloure:

Proves de toxicitat crònica en els organismes aquàtics més sensibles identificats en la fase II A de l'avaluació, per exemple: l'assaig en les primeres fases de la vida dels peixos, l'assaig de reproducció en *Daphnia*, proves de setanta-dues hores en algues i un estudi de bioacumulació.

En cas que no es pugui establir un marge de seguretat adequat entre els valors PEC i PNEC, s'han de propor-

<sup>8</sup> OECD Guidelines for Testing of Chemicals.



cionar mesures atenuants eficaces per limitar les conseqüències en el medi ambient.

## 5. Capítol V: model de monografia.

### 5.1 Identitat de l'additiu.

5.1.1 Denominació o denominacions comercials proposades.

5.1.2 Tipus d'additiu segons la seva funció principal. S'ha d'especificar qualsevol altre ús de l'additiu.

5.1.3 Composició qualitativa i quantitativa (substància activa, altres components, impureses, variació entre lots).—Si la substància activa és una mescla de components actius, cada un dels quals és clarament definible, se n'han de descriure separatament els principals i indicar-ne la proporció a la mescla.

5.1.4 Estat físic, distribució granulomètrica, forma de les partícules, densitat, densitat aparent; per als líquids: viscositat, tensió superficial.

5.1.5 Procediment de fabricació, inclosos els possibles tractaments específics.

### 5.2 Característiques de la substància activa.

5.2.1 Denominació genèrica, denominació química segons la nomenclatura UIQPA, altres denominacions genèriques internacionals i abreviatures.—Número CAS (Chemical Abstract Service Number).

5.2.2 Fórmula empírica, fórmula estructural i pes molecular.—Si la substància activa és un producte de fermentació, composició quantitativa i qualitativa dels principals components, origen microbià (nom i lloc de la col·lecció de cultius on estigui dipositada la soca).

5.2.3 Puresa.—Composició quantitativa i qualitativa de les substàncies actives i de les impureses i les substàncies tòxiques relacionades, confirmació de l'absència d'organismes de producció.

5.2.4 Propietats pertinents.—Propietats físiques de les substàncies químicament definides: constant de dissociació, pKa, propietats electroestàtiques, punt de fusió, punt d'ebullició, densitat, tensió de vapor, solubilitat en aigua i en dissolvents orgànics, Kow i Koc, espectre de massa i d'absorció, dades sobre els LMR, possibles isòmers i qualsevol altra propietat física pertinent.

5.3 Propietats fisicoquímiques, tecnològiques i biològiques de l'additiu.

5.3.1 Estabilitat de l'additiu respecte a agents atmosfèrics com la llum, la temperatura, el pH, la humitat i l'oxigen.—Proposta de període de validesa.

5.3.2 Estabilitat durant la preparació de les premescles i els pinsos, en particular davant les condicions operacionals previstes (la calor, la humitat, la persistència de desplaçament/fricció i temps). Eventuals productes de degradació o descomposició.

5.3.3 Estabilitat durant la conservació de les premescles i els pinsos en condicions determinades.—Proposta de període de validesa.

5.3.4 Altres propietats fisicoquímiques, tecnològiques i biològiques pertinents, com la capacitat de dispersió en condicions favorables a fi de formar i conservar mescles homogènies a les premescles i als pinsos, propietats antiestàtiques i en relació amb la formació de pols i capacitat de dispersió en medis líquids.

### 5.4 Mètodes de control.

5.4.1 Descripció dels mètodes aplicats per establir els criteris enunciats als punts 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 i 2.3.4.

5.4.2 Descripció dels mètodes d'anàlisi qualitativa i quantitativa emprats per determinar el residu marcador de la substància activa als teixits i als productes animals diana.

5.4.3 Si aquests mètodes han estat publicats, n'hi ha prou d'indicar les referències bibliogràfiques i facilitar una separata de la publicació.

5.4.4 Informació relativa a les condicions òptimes de conservació per a la normativa de referència.

### 5.5 Propietats biològiques de l'additiu.

5.5.1 Dades sobre els efectes profilàctics dels coccidiostàtics i altres medicaments (per exemple, morbiditat, mortalitat, nombre d'ooquistos i qualificació de les lesions).

5.5.2 Respecte als additius zootècnics diferents dels que preveu el punt 5.5.1, dades sobre els efectes en l'alimentació, el creixement, l'eficàcia nutritiva, la qualitat i el rendiment del producte i qualsevol altre paràmetre que tingui efectes positius per al benestar animal, el medi ambient, el productor o els consumidors.

5.5.3 Respecte als additius tecnològics, els efectes tecnològics pertinents.

5.5.4 Qualsevol efecte negatiu, contraindicació o advertència (animals diana, consumidors, medi ambient), incloses les incompatibilitats biològiques, amb detalls sobre la seva justificació.—S'ha d'especificar qualsevol valor IDA o LMR establert en relació amb altres usos de la substància activa.

5.6 Indicació qualitativa i quantitativa de residus eventuals trobats en productes d'origen animal després d'emprar l'additiu en les condicions d'ús previstes.

5.7 Si escau, s'han de proporcionar el valor IDA, els LMR establerts i el termini de retirada.

5.8 Altres característiques pertinents per a la identificació de l'additiu.

5.9 Condicions d'ús.

5.10 Data.

## 6. Capítol VI: model de fitxa descriptiva.

### 1. Identitat de l'additiu.

1.1 Tipus d'additiu.

1.2 Estat físic.

1.3 Composició qualitativa i quantitativa.

1.4 Mètode d'anàlisi de l'additiu i els residus.

1.5 Número de registre comunitari (número CE).

1.6 Envasament.

### 2. Característiques relatives a la substància activa.

#### 2.1 Nom genèric, denominació química, número CAS.

Nom genèric.

Denominació química (IUPAC).

Número CAS.

#### 2.2 Fórmula empírica.

### 3. Propietats fisicoquímiques, tecnològiques i biològiques de l'additiu.

3.1 Estabilitat de l'additiu.

3.2 Estabilitat durant la preparació de premescles i pinsos.

3.3 Estabilitat durant la conservació de premescles i pinsos.

3.4 Altres propietats.

4. Condicions d'ús.
  - 4.1 Espècie o categoria d'animals, edat màxima si escau.
  - 4.2 Contingut mínim i màxim als pinsos.
  - 4.3 Contraindicacions, incompatibilitats.
  - 4.4 Advertències.
5. Persona responsable de la posada en circulació.
  - 5.1 Nom.
  - 5.2 Adreça.
  - 5.3 Número de registre.
6. Fabricant.
  - 6.1 Nom.
  - 6.2 Adreça.
  - 6.3 Número d'autorització o de registre de l'establiment o del mitjancer.
7. Data.

7. Capítol VII: renovació de l'autorització dels additius l'autorització dels quals està vinculada a un responsable de la seva posada en circulació.

1. Generalitats.—S'han d'elaborar un expedient i una monografia actualitzats de conformitat amb les directrius més actualitzades i s'ha de proporcionar una llista de totes les variacions de qualsevol tipus que hagin tingut lloc des de la concessió de l'autorització per posar-lo en circulació o des de l'última renovació d'aquesta.

S'ha de confirmar l'adaptació de la monografia i el fitxer de seguretat a fi d'incloure-hi qualsevol informació nova pertinent per a l'additiu o que es requereix actualment a conseqüència dels canvis en les directrius.

Així mateix, s'ha de proporcionar informació sobre la validesa internacional de l'autorització i sobre el volum de vendes.

2. Identitat de la substància activa i de l'additiu.—S'han de presentar proves que demostrin que no s'han introduït modificacions ni alteracions en la composició, la puresa o l'activitat de l'additiu autoritzat. S'ha de comunicar qualsevol modificació del procés de fabricació.

3. Eficàcia.—S'han de presentar proves que demostrin que, en sol·licitar la renovació de l'autorització, l'additiu manté l'eficàcia declarada sota condicions normals de la cria d'animals a la Unió Europea, inclòs un informe de l'experiència general adquirida amb l'ús de l'additiu i l'avaluació del rendiment.

4. Microbiologia.—S'ha de donar una atenció especial al possible desenvolupament de la resistència als agents antimicrobians en relació amb l'ús a llarg termini en condicions reals d'ús. Les proves s'han de fer sobre el terreny en explotacions ramaderes, on s'hagi utilitzat regularment l'additiu durant el màxim temps possible. Com a organismes d'assaig s'ha de fer servir una selecció de bacteris intestinals comuns, inclosos els bacteris endògens i exògens grampositius i gramnegatius pertinents.

Si les proves revelen un canvi en la pauta de resistència respecte a les dades originals, s'ha d'examinar la resistència encreuada dels bacteris resistents als antibiòtics pertinents utilitzats per tractar malalties infeccioses en l'home i els animals. Els més importants són els antibiòtics que pertanyen al mateix grup que l'additiu,

encara que també s'han d'incloure antibiòtics d'altres grups a les proves.

S'han de comunicar els resultats dels programes de supervisió adequats.

5. Seguretat.—S'han de presentar proves que demostrin que, davant els coneixements actuals, l'additiu continua sent segur sota les condicions aprovades per a les espècies diana, els consumidors, els manipuladors i el medi ambient. Es requereix una actualització dels requisits de seguretat relatius al període transcorregut des de l'autorització de posada en circulació o des de l'última renovació d'aquesta, que contingui la informació següent:

Informes sobre efectes nocius, inclosos els accidents (efectes prèviament desconeguts, efectes greus de tot tipus, augment de la incidència dels efectes coneguts) en relació amb els animals diana, els manipuladors i el medi ambient. En l'informe sobre els efectes nocius s'ha d'indicar la naturalesa de l'efecte, el nombre d'individus/organismes afectats, el resultat, les condicions d'ús, l'avaluació de la causalitat,

Informes sobre incompatibilitats i contaminacions encreuades prèviament desconegudes,

Informació relativa a l'avaluació dels residus si escau,

Qualsevol altra informació relativa a la seguretat de l'additiu.

En cas que no es presenti informació addicional sobre cap d'aquests factors, s'han d'identificar clarament els motius de l'omissió.

8. Capítol VIII: nova sol·licitud basada en la primera autorització d'un additiu l'autorització del qual està vinculada a un responsable de la seva posada en circulació.

Com que es poden utilitzar tots o part dels resultats de l'avaluació que hagi donat lloc a l'autorització inicial, els expedients elaborats de conformitat amb l'apartat 3 de l'article 9 quater només han de complir els requisits següents:

A aquests efectes, es considera que un additiu és idèntic si la composició qualitativa i quantitativa i la puresa dels seus components actius i inactius són essencialment similars, la preparació és la mateixa i les condicions d'ús són idèntiques.

Normalment, per a aquests productes no és necessari repetir l'anàlisi farmacològica i toxicològica ni les proves d'eficàcia, sinó que es pot presentar una sol·licitud abreujada, incloent-hi els informes dels experts.

S'ha de presentar tota la informació requerida al capítol II, així com una monografia completa.

S'han de proporcionar dades de les quals derivi que les característiques físiques i químiques de l'additiu són essencialment iguals que les del producte autoritzat.

Es requereix la confirmació que els coneixements científics addicionals de la documentació existent sobre l'additiu no han conduït a modificar l'avaluació inicial sobre la seva eficàcia des de l'autorització de posada en circulació de l'additiu original.

S'ha de donar una atenció especial al possible desenvolupament de la resistència als agents antimicrobians en relació amb l'ús a llarg termini de la substància activa en condicions reals d'ús. Les proves s'han de fer sobre el terreny en explotacions ramaderes, on s'hagi utilitzat regularment la substància activa durant el màxim temps possible. Com a organismes d'assaig s'ha de fer servir una selecció de bacteris intestinals comuns, inclosos els

bacteris endògens i exògens grampositius i gramnegatius pertinents.

Si les proves revelen un canvi en la pauta de resistència respecte a les dades originals, s'ha d'examinar la resistència encreuada dels bacteris resistents als antibiòtics pertinents utilitzats per tractar malalties infeccioses en l'home i els animals. Els més importants són els antibiòtics que pertanyen al mateix grup que l'additiu, encara que també s'han d'incloure antibiòtics d'altres grups a les proves.

S'han de presentar proves que demostrin que, davant els coneixements científics actuals disponibles, l'additiu continua sent segur sota les condicions aprovades per a les espècies diana, els consumidors, els manipuladors i el medi ambient.

S'ha d'establir la conformitat del temps d'espera amb l'LMR.

## Part II. Microorganismes i enzims<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Vegeu el Reial decret 1329/1995, de 28 de juliol, pel qual es fixen les línies directrius per a l'avaluació dels additius en l'alimentació animal; el Reial decret 2599/1998, de 4 de desembre, sobre additius en l'alimentació dels animals; l'Ordre de 4 de juliol de 1994 sobre utilització i comercialització d'enzims, microorganismes i els seus preparats en l'alimentació animal, i l'Ordre de 6 de novembre de 1995 per la qual es modifica l'annex del Reial decret 1329/1995, pel qual es fixen les línies directrius per a l'avaluació dels additius en l'alimentació animal.



# Novedades *Separatas*

# BOE

## LEY ORGÁNICA DE UNIVERSIDADES

- ⇒ ESTABILIDAD PRESUPUESTARIA  
1ª edición (diciembre de 2001), 48 páginas  
PVP: 1,45 € - 241 pesetas
- ⇒ LEY DE MARCAS  
1ª edición (diciembre de 2001), 96 páginas  
PVP: 2,85 € - 474 pesetas
- ⇒ REGLAMENTO GENERAL DE LA LEY DE  
CONTRATOS DE LAS ADMINISTRACIONES  
PÚBLICAS  
1ª edición (octubre de 2001), 136 páginas  
PVP: 4,20 € - 700 pesetas
- ⇒ PLAN HIDROLÓGICO NACIONAL  
1ª edición (julio de 2001), 84 páginas  
PVP: 1,98 € - 330 pesetas
- ⇒ TEXTO REFUNDIDO DE LA LEY DE AGUAS  
1ª edición (julio de 2001), 104 páginas  
PVP: 2,10 € - 350 pesetas



1ª edición (diciembre de 2001)  
104 páginas  
PVP: 3,15 € - 524 pesetas

Gastos de envío gratis comprando en:

<http://tienda.boe.es>

por importe superior a 15 €

También puede hacer  
su pedido llamando al:

**902 365 303**

### CUPÓN DE PEDIDO

Deseo recibir las siguientes publicaciones:

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

Si quiere recibir información periódicamente a través de correo electrónico sobre las novedades editoriales del BOE, indíquenos su dirección:

E-mail .....

### FORMAS DE PAGO:

- CONTRA REEMBOLSO
- TARJETA  MASTERCARD  VISA  AMEX

FECHA DE CADUCIDAD

LA LIBRERÍA DEL BOE  
Trafalgar, 27. 28010 MADRID  
Tel.: 902 365 303/Fax: 91 538 21 21  
<http://www.boe.es>  
<http://tienda.boe.es>

N.º DE TARJETA

- Opción entrega en 24 h. por mensajería: 5 E.

D. ....  
 NIF .....  
 Domicilio .....  
 Población y código postal .....  
 Teléfono o fax .....  
 ....., a ..... de ..... de 2002

Autorizo al BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO a cargar en mi tarjeta las referencias solicitadas.

FIRMA:

Los datos que nos facilite serán incorporados a nuestra Base de Datos de Clientes. Usted podrá acceder, cancelar o rectificar sus datos, según la Ley Orgánica 15/1999.

**BOE** BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA  
IMPRENTA NACIONAL

Avda. Manoteras, 54. 28050 MADRID  
Teléfono: 902 365 303  
Anuncios: 91 384 15 25  
Suscripciones: 91 384 17 15  
<http://www.boe.es>



