Ovaj je tekst namijenjen isključivo dokumentiranju i nema pravni učinak. Institucije Unije nisu odgovorne za njegov sadržaj. Vjerodostojne inačice relevantnih akata, uključujući njihove preambule, one su koje su objavljene u Službenom listu Europske unije i dostupne u EUR-Lexu. Tim službenim tekstovima može se izravno pristupiti putem poveznica sadržanih u ovom dokumentu.

►B

UREDBA KOMISIJE (EU) br. 283/2013

od 1. ožujka 2013.

o utvrđivanju zahtjeva u pogledu podataka o aktivnim tvarima, u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o stavljanju na tržište sredstava za zaštitu bilja

(Tekst značajan za EGP)

(SL L 93, 3.4.2013., str. 1.)

Koju je izmijenila:

		Službeni list		
		br.	stranica	datum
►M1	Uredba Komisije (EU) br. 1136/2014 od 24. listopada 2014.	L 307	26	28.10.2014.

▼B

UREDBA KOMISIJE (EU) br. 283/2013

od 1. ožujka 2013.

o utvrđivanju zahtjeva u pogledu podataka o aktivnim tvarima, u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o stavljanju na tržište sredstava za zaštitu bilja

(Tekst značajan za EGP)

Članak 1.

Zahtjevi u pogledu podataka o aktivnim tvarima

Zahtjevi u pogledu podataka o aktivnim tvarima predviđeni člankom 8. stavkom 1. točkom (b) Uredbe (EZ) br. 1107/2009 navedeni su u Prilogu ovoj Uredbi.

Članak 2.

Stavljanje izvan snage

Uredba (EU) br. 544/2011 stavlja se izvan snage.

Upućivanja na Uredbu stavljenu izvan snage smatraju se upućivanjima na ovu Uredbu.

Članak 3.

Prijelazne mjere u vezi s postupcima koji se odnose na aktivne tvari

Što se tiče aktivnih tvari, Uredba (EU) br. 544/2011 nastavlja se primjenjivati u vezi sa:

(a) postupcima koji se odnose na odobrenje aktivne tvari ili izmjenu odobrenja takve tvari u skladu s člankom 13. Uredbe (EZ) br. 1107/2009, za koje je dokumentacija predviđena u članku 8. stavcima 1. i 2. te Uredbe dostavljena do 31. prosinca 2013.;

(b) postupcima koji se odnose na produljenje odobrenja aktivne tvari u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 1107/2009 za koje je dodatna dokumentacija iz članka 9. Uredbe Komisije (EU) br. 1141/2010 ([1]) dostavljena do 31. prosinca 2013.

Članak 4.

Prijelazne mjere u vezi s postupcima koji se odnose na sredstva za zaštitu bilja

▼M1

1. U slučaju zahtjevâ za registraciju, kako je navedeno u članku 28. Uredbe (EZ) br. 1107/2009, koji se odnose na sredstva za zaštitu bilja koja sadržavaju jednu ili više aktivnih tvari za koje je dokumentacija dostavljena u skladu s člankom 3. ili za koje odobrenje nije produljeno

([1]) SL L 322, 8.12.2010., str. 10.

▼M1

u skladu s člankom 14. Uredbe (EZ) br. 1107/2009 i u skladu s Provedbenom uredbom Komisije (EU) br. 844/2012 ([1]), na dostavljanje podataka o toj aktivnoj tvari ili tim aktivnim tvarima i dalje se primjenjuje Uredba (EU) br. 544/2011.

▼B

2. Odstupajući od stavka 1., od 1. siječnja 2014. podnositelji zahtjeva mogu odlučiti primjenjivati zahtjeve u pogledu podataka kako su navedeni u Prilogu ovoj Uredbi. Tu odluku navode u pisanom obliku pri podnošenju zahtjeva i ona je neopoziva.

Članak 5.

Stupanje na snagu i datum primjene

1. Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije.*

2. Za postupke koji se odnose na produljenje odobrenja aktivnih tvari čije odobrenje istječe 1. siječnja 2016. ili kasnije, ova se Uredba primjenjuje od stupanja na snagu.

Za sve ostale postupke primjenjuje se od 1. siječnja 2014.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

([1]) Provedbena uredba Komisije (EU) br. 844/2012 od 18. rujna 2012. o određivanju odredaba potrebnih za provedbu postupka obnavljanja odobrenja za aktivne tvari, kako je predviđeno Uredbom (EZ) br. 1107/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o stavljanju na tržište sredstava za zaštitu bilja (SL L 252, 19.9.2012., str. 26.).

▼B

PRILOG

UVOD

Informacije koje treba dostaviti, njihovo dobivanje i prikazivanje

1. Dostavljene informacije moraju ispunjavati sljedeće zahtjeve.

1.1 Informacije moraju biti dovoljne za ocjenu predvidivih rizika, neposrednih ili odgođenih, koje aktivna tvar može podrazumijevati za ljude, uključujući osjetljive skupine, životinje i okoliš, te moraju obuhvaćati barem informacije i rezultate studija iz ovog Priloga.

1.2 Moraju se uključiti sve informacije o mogućim štetnim učincima aktivne tvari, njezinih metabolita i nečistoća na zdravlje ljudi i životinja ili na podzemne vode.

1.3 Moraju se uključiti sve informacije o mogućim neprihvatljivim učincima aktivne tvari, njezinih metabolita i nečistoća na okoliš, bilje i biljne proizvode.

1.4 Informacije moraju obuhvaćati sve relevantne podatke iz stručno pregledane, javno dostupne znanstvene literature o aktivnoj tvari, metabolitima i produktima razgradnje ili reakcije i o sredstvima za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar, kao i podatke o nuspojavama koje utječu na zdravlje, okoliš i vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini. Dostavlja se sažetak tih informacija.

1.5 Informacije moraju obuhvaćati detaljno i objektivno izvješće o provedenim studijama, kao i njihov detaljan opis. Te informacije nisu potrebne ako je ispunjen jedan od sljedećih uvjeta:

(a) nisu potrebne zbog prirode proizvoda ili njegove predviđene namjene, ili nisu znanstveno neophodne;

(b) njihovo pružanje nije tehnički moguće.

U tim se slučajevima dostavlja obrazloženje.

1.6 Mora se navesti upotrebljava li se aktivna tvar istodobno i kao biocid ili u veterinarskoj medicini.

Ako je podnositelj zahtjeva za aktivnu tvar predviđenu za uporabu u sredstvu za zaštitu bilja istodobno i onaj koji je odgovoran za prijavljivanje aktivne tvari kao biocida ili veterinarskog lijeka, dostavlja se sažetak svih bitnih podataka dostavljenih za odobrenje dotičnog biocida ili veterinarskog lijeka. Taj sažetak obuhvaća referentne toksikološke vrijednosti i predložene MRO-ove, uzimajući u obzir moguću kumulativnu izloženost zbog različitih primjena iste tvari, na temelju znanstvenih metoda koje su prihvatila europska nadležna tijela, zajedno sa sažetkom podataka o ostacima i toksikologiji, kao i informacije o primjeni proizvoda.

Ako podnositelj zahtjeva za aktivnu tvar predviđenu za uporabu u sredstvu za zaštitu bilja nije istodobno i onaj koji je odgovoran za prijavljivanje aktivne tvari kao biocida ili veterinarskog lijeka, dostavlja se sažetak svih raspoloživih podataka.

▼B

1.7 Prema potrebi, informacije se dobivaju primjenom metoda istraživanja uvrštenih na popis iz točke 6. Ako ne postoje odgovarajuće međunarodno ili nacionalno priznate smjernice za istraživanje, primjenjuju se smjernice za istraživanje koje je prihvatilo europsko nadležno tijelo. Svako se odstupanje mora opisati i obrazložiti.

1.8 Informacije moraju uključivati detaljan opis primijenjenih metoda istraživanja.

1.9 Informacije moraju uključivati popis krajnjih vrijednosti za predmetnu aktivnu tvar.

1.10 Prema potrebi, informacije se dobivaju u skladu s Direktivom 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća ([1]).

1.11 Informacije o aktivnoj tvari, zajedno s informacijama o jednom ili više sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar i, prema potrebi, zajedno s informacijama o zaštitnim tvarima („safenerima”) i sinergistima te drugim sastojcima sredstva za zaštitu bilja, moraju biti dovoljne da omoguće:

(a) procjenu opasnosti kojima su izloženi ljudi pri rukovanju i primjeni sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar;

(b) procjenu rizika za zdravlje ljudi i životinja koje uzrokuju ostaci aktivne tvari i njezinih metabolita, nečistoća, produkata razgradnje i reakcije u vodi, zraku, hrani i hrani za životinje;

(c) predviđanje raspodjele, sudbine i ponašanja aktivne tvari i metabolita, produkata razgradnje i reakcije, ako su značajni u toksikološkom ili ekološkom smislu, kao i predviđanje vremenskih razmaka povezanih s tim procesima;

(d) procjenu utjecaja na vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini (floru i faunu), a koje bi mogle biti izložene aktivnoj tvari, njezinim metabolitima, produktima razgradnje i reakcije, ako su značajni u toksikološkom ili ekološkom smislu, kao i procjenu utjecaja na ponašanje tih vrsta. Do utjecaja može doći nakon jednokratne, produljene ili višekratne izloženosti i on može biti izravan ili neizravan, povratan ili nepovratan;

(e) ocjenu utjecaja na biološku raznolikost i ekološke sustave;

(f) utvrđivanje vrsta i populacija koje ne pripadaju ciljanoj skupini a koje su ugrožene zbog moguće izloženosti;

(g) procjenu kratkoročnih i dugoročnih rizika za vrste, populacije, zajednice i procese koji ne pripadaju ciljanoj skupini;

([1]) SL L 276, 20.10.2010., str. 33.

▼B

(h) svrstavanje aktivne tvari u odgovarajuću skupinu s obzirom na opasnost u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća ([1]);

(i) utvrđivanje piktograma, oznaka opasnosti, odgovarajućih oznaka upozorenja i oznaka obavijesti u svrhu zaštite ljudi, vrsta koje ne pripadaju ciljanoj skupini i okoliša, koji se moraju upotrebljavati pri označivanju;

(j) prema potrebi, utvrđivanje prihvatljivog dnevnog unosa (ADI) za ljude;

(k) utvrđivanje prihvatljive razine izloženosti radnika (AOEL);

(l) prema potrebi, utvrđivanje akutne referentne doze (ARfD) za ljude;

(m) određivanje odgovarajućih mjera prve pomoći kao i primjerenih mjera u vezi s dijagnosticiranjem i liječenjem koje se moraju primijeniti u slučaju trovanja ljudi;

(n) prema potrebi, utvrđivanje sastava izomera i moguće metaboličke konverzije izomera;

(o) utvrđivanje definicija ostataka primjerenih za procjenu rizika;

(p) utvrđivanje definicija ostataka primjerenih za praćenje i provedbu;

(q) procjenu rizika izloženosti potrošača uključujući, prema potrebi, procjenu kumulativnih rizika koji nastaju zbog izloženosti većem broju aktivnih tvari;

(r) procjenu izloženosti primjenitelja, radnika, stanovništva i nazočnih osoba uključujući, prema potrebi, kumulativnu izloženost većem broju aktivnih tvari;

(s) utvrđivanje maksimalnih razina ostataka i faktora koncentracije/razrjeđenja u skladu s Uredbom (EZ) br. 396/2005 Europskog parlamenta i Vijeća ([2]);

(t) procjenu vezanu uz vrstu i opseg rizika za ljude, životinje (vrste koje ljudi obično hrane i drže ili životinje koje se koriste za proizvodnju hrane), kao i rizika za druge vrste kralježnjaka koje ne pripadaju ciljanoj skupini;

(u) utvrđivanje potrebnih mjera kako bi se smanjilo onečišćenje okoliša i utjecaj na vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini;

([1]) SL L 353, 21.12.2008., str. 1.
([2]) SL L 70, 16.3.2005., str. 1.

▼B

(v) odlučivanje o tome treba li aktivnu tvar smatrati postojanom organskom onečišćujućom tvari (POP), postojanom, bioakumulativnom i otrovnom (PBT) ili vrlo postajnom i vrlo bioakumulativnom (vPvB), u skladu s kriterijima utvrđenim u Prilogu II. Uredbi (EZ) br. 1107/2009;

(w) odlučivanje o tome treba li aktivnu tvar smatrati kandidatom za zamjenu u skladu s kriterijima utvrđenim u Prilogu II. Uredbi (EZ) br. 1107/2009;

(x) odlučivanje o tome treba li aktivnu tvar smatrati aktivnom tvari niskog rizika u skladu s kriterijima utvrđenim u Prilogu II. Uredbi (EZ) br. 1107/2009;

(y) odlučivanje o tome treba li aktivnu tvar odobriti;

(z) utvrđivanje uvjeta ili ograničenja vezanih uz odobrenja.

1.12 Prema potrebi, pokuse treba postaviti i podatke analizirati pomoću odgovarajućih statističkih metoda.

1.13 Izračuni izloženosti moraju se temeljiti na znanstvenim metodama koje je prihvatila Europska agencija za sigurnost hrane (Agencija), ako su te metode na raspolaganju. Ako su korištene dodatne metode, mora se navesti obrazloženje.

1.14 Za svaki odjeljak zahtjeva za podacima dostavlja se sažetak svih podataka, informacija i obavljenih procjena. To uključuje detaljnu i kritičku procjenu u skladu s odredbama članka 4. Uredbe (EZ) br. 1107/2009.

2. Zahtjevi navedeni u ovoj Uredbi predstavljaju minimalni opseg podataka koje treba dostaviti. U posebnim okolnostima, to jest u posebnim scenarijima i za uporabe drukčije od onih koje su uzete u obzir pri odobrenju, mogu biti potrebni dodatni zahtjevi na nacionalnoj razini. Pri postavljanju i odobravanju pokusa nadležna tijela moraju posebno voditi računa o ekološkim, klimatskim i agronomskim uvjetima.

3. **Dobra laboratorijska praksa (DLP)**

3.1 Ako se istraživanje provodi radi dobivanja podataka o svojstvima ili sigurnosti u pogledu zdravlja ljudi ili životinja ili okoliša, istraživanja i analize provode se u skladu s načelima utvrđenim u Direktivi 2004/10/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([1]).

3.2 Odstupajući od točke 3.1.:

3.2.1 Za aktivne tvari koje se sastoje od mikroorganizama ili virusa, istraživanja i analize za dobivanje podataka o svojstvima i sigurnosti u vezi s aspektima koji nisu povezani sa zdravljem ljudi mogu vršiti službeni

([1]) SL L 50, 20.2.2004., str. 44.

▼B

ili službeno priznati ispitni laboratoriji ili organizacije koje ispunjavaju barem zahtjeve iz točaka 3.2 i 3.3 uvoda Priloga Uredbi Komisije (EU) br. 284/2013 ([1]).

3.2.2 Za istraživanja i analize koje se provode radi dobivanja podataka o malim kulturama, koji se zahtijevaju na temelju točaka 6.3 i 6.5.2 dijela A:

— poljsku fazu mogu obaviti službeni ili službeno priznati ispitni laboratoriji ili organizacije koje ispunjavaju barem zahtjeve iz točaka 3.2 i 3.3 uvoda Priloga Uredbi Komisije (EU) br. 284/2013;

— analitičku fazu, ako se ne obavlja u skladu sa zahtjevima DLP-a, obavljaju laboratoriji koji su akreditirani za odgovarajuću metodu u skladu s europskom normom EN ISO/IEC 17025 „Opći zahtjevi za osposobljenost ispitnih i umjernih laboratorija”.

3.2.3 Studije izvedene prije primjene ove Uredbe mogu se, iako nisu u cijelosti u skladu sa zahtjevima DLP-a ili sadašnjim ispitnim metodama, uključiti u procjenu ako ih nadležna tijela prihvate kao znanstveno valjana, čime se uklanja potreba ponavljanja pokusa na životinjama, posebno za studije o kancerogenosti i reproduktivnoj toksičnosti. Ovo se odstupanje primjenjuje na studije na svim vrstama kralježnjaka.

4. **Pokusni materijal**

4.1 Dostavlja se detaljan opis (specifikacija) korištenog materijala. Ako se istraživanja provode s aktivnom tvari, korišteni materijal mora biti u skladu sa specifikacijom koja će se upotrebljavati u proizvodnji sredstava za zaštitu bilja koji se registriraju, osim ako se upotrebljava radioaktivno obilježeni materijal ili pročišćena aktivna tvar.

4.2 Ako se u studijama upotrebljava aktivna tvar proizvedena u laboratoriju ili u sustavu probne proizvodnje, studije se moraju ponoviti s tehničkom aktivnom tvari, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da je pokusni materijal koji je upotrijebljen za potrebe toksikološkog, ekotoksikolološkog, ekološkog istraživanja i ocjenjivanja te za istraživanje i ocjenjivanje ostataka u osnovi jednak. U slučaju nesigurnosti treba dostaviti odgovarajuće studije kojima se premošćuje nedostatak podataka *(bridging studies)* i koje će služiti kao osnova za odluku o mogućoj potrebi za ponavljanjem studija.

4.3 Ako se u studijama upotrebljava aktivna tvar koja ima drukčiji stupanj čistoće ili sadrži drukčije nečistoće ili drukčije količine nečistoća nego što je navedeno u tehničkoj specifikaciji ili ako je aktivna tvar smjesa sastojaka, važnost tih razlika ocjenjuje se na temelju podataka ili znanstvenih dokaza. U slučaju nesigurnosti treba dostaviti odgovarajuće studije u kojima je upotrijebljena tehnička tvar namijenjena komercijalnoj proizvodnji, koje će služiti kao osnova za donošenje odluke.

4.4 U slučaju studija kod kojih se doziranje proteže tijekom određenog razdoblja (na primjer, studije s višekratnim dozama), doziranje se, po mogućnosti, vrši iz iste serije aktivne tvari ako njezina stabilnost to dopušta. Kad god studija uključuje uporabu različitih doza, mora se izvijestiti o odnosu između doza i štetnih učinaka.

([1]) SL L 93, 3.4.2013., str. 85.

▼B

4.5 Ako se istraživanja moraju provoditi na pročišćenoj aktivnoj tvari čija je specifikacija već utvrđena (≥ 980 g/kg), mora se navesti čistoća takvog pokusnog materijala, koja mora biti najveća koja se može postići primjenom najbolje raspoložive tehnologije. Ako je stupanj postignute čistoće manji od 980 g/kg, mora se navesti obrazloženje. Tim se obrazloženjem mora dokazati da su iscrpljene sve tehnički izvedive i razumne mogućnosti za proizvodnju čiste aktivne tvari.

4.6 Ako se upotrebljava radioaktivno obilježeni materijal, oznake radioaktivnosti postavljaju se na mjesta (jedno ili više, prema potrebi) koja omogućuju objašnjenje metaboličkih putova i putova razgradnje i lakše istraživanje raspodjele aktivne tvari i njezinih metabolita, produkata reakcije i razgradnje.

5. **Pokusi na kralježnjacima**

5.1 Pokusi na kralježnjacima provode se jedino ako ne postoje druge validirane metode. Alternativne metode koje treba uzeti u obzir uključuju metode *in vitro* i *in silico*. Potiče se primjena metoda smanjenja broja i usavršavanja postupaka pri istraživanju *in vivo* kako bi se što je moguće više smanjio broj životinja na kojima se obavljaju pokusi.

5.2 Pri oblikovanju ispitnih metoda uzimaju se u obzir načela zamjene, smanjenja broja i usavršavanja postupaka u kojima se rabe životinje, posebno kad postanu dostupne validirane metode za zamjenu, smanjenje broja ili usavršavanje pokusa na životinjama.

5.3 Za potrebe ove Uredbe ne smiju se obavljati pokusi koji uključuju namjerno davanje aktivne tvari ili sredstva za zaštitu bilja ljudima i nečovjekolikim primatima.

5.4 Zbog etičkih razloga, studije moraju biti pomno osmišljene vodeći računa o tome u kojem se opsegu pokusi na životinjama mogu smanjiti, usavršiti i zamijeniti.

6. Radi informiranja i usklađivanja, u *Službenom listu Europske unije* objavljuje se popis ispitnih metoda i smjernica bitnih za provedbu ove Uredbe. Taj se popis redovito ažurira.

DIO A

KEMIJSKE AKTIVNE TVARI

SADRŽAJ

ODJELJAK 1. ***Identifikacija aktivne tvari***

1.1 Podnositelj zahtjeva

1.2 Proizvođač

1.3 Predložen ili prihvaćen ISO trivijalni naziv i sinonimi

1.4 Kemijski naziv (nomenklatura prema IUPAC-u i CA-u)

1.5 Razvojni kodni brojevi proizvođača

▼B

1.6	Brojevi CAS, EC i CIPAC
1.7	Molekulska i strukturna formula, molekulska masa
1.8	Način proizvodnje (sinteza) aktivne tvari
1.9	Specifikacija čistoće aktivne tvari u g/kg
1.10	Identifikacija i udio aditiva (kao što su stabilizatori) i nečistoća
1.10.1	Aditivi
1.10.2	Značajne nečistoće
1.10.3	Relevantne nečistoće
1.11	Analitički profil serija
ODJELJAK 2:	***Fizikalno-kemijska svojstva aktivne tvari***
2.1	Talište i vrelište
2.2	Tlak para, hlapljivost
2.3	Izgled (fizikalno stanje, boja)
2.4	Spektri apsorpcije (UV/VIS, IR, NMR, MS), molarna ekstinkcija na određenim valnim duljinama, optička čistoća
2.5	Topljivost u vodi
2.6	Topljivost u organskim otapalima
2.7	Koeficijent raspodjele n-oktanol/voda
2.8	Disocijacija u vodi
2.9	Zapaljivost i samozapaljivost
2.10	Plamište
2.11	Eksplozivna svojstva
2.12	Površinska napetost
2.13	Oksidacijska svojstva
2.14	Ostale studije
ODJELJAK 3.	***Dodatni podaci o aktivnoj tvari***
3.1	Uporaba aktivne tvari
3.2	Namjena
3.3	Učinci na štetne organizme
3.4	Predviđena područja primjene

▼B

3.5	Štetni organizmi koji se suzbijaju i usjevi ili proizvodi koji se štite ili tretiraju
3.6	Način djelovanja
3.7	Informacije o pojavi ili mogućoj pojavi razvoja otpornosti i odgovarajućim strategijama djelovanja
3.8	Metode i mjere predostrožnosti pri rukovanju, skladištenju, prijevozu ili u slučaju požara
3.9	Postupci uništavanja ili dekontaminacije
3.10	Hitne mjere u slučaju nesreće
ODJELJAK 4.	***Analitičke metode***
Uvod	
4.1	Metode dobivanja podataka prije odobrenja
4.1.1	Metode za analizu tehničke aktivne tvari
4.1.2	Metode za procjenu rizika
4.2	Metode za kontrolu i praćenje nakon odobrenja
ODJELJAK 5.	***Toksikološke studije i studije metabolizma***
Uvod	
5.1	Studije o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju kod sisavaca
5.1.1	Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje nakon izloženosti oralnim putem
5.1.2	Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje nakon drugih oblika izloženosti
5.2	Akutna toksičnost
5.2.1	Oralna
5.2.2	Dermalna
5.2.3	Inhalacijska
5.2.4	Nadražljivosti kože
5.2.5	Nadražljivosti oka
5.2.6	Preosjetljivost kože
5.2.7	Fototoksičnost
5.3	Kratkotrajna toksičnost

▼B

5.3.1	28-dnevna studija oralne toksičnosti
5.3.2	90-dnevna studija oralne toksičnosti
5.3.3	Drugi putovi unosa
5.4	Istraživanje genotoksičnosti
5.4.1	*In vitro* studije
5.4.2	*In vivo* studije na somatskim stanicama
5.4.3	*In vivo* studije na spolnim stanicama
5.5	Dugotrajna toksičnost i karcinogenost
5.6	Reproduktivna toksičnost
5.6.1	Multigeneracijske studije
5.6.2	Studije razvojne toksičnosti
5.7	Studije neurotoksičnosti
5.7.1	Studije neurotoksičnosti kod glodavaca
5.7.2	Studije odgođene polineuropatije
5.8	Ostale toksikološke studije
5.8.1	Studije toksičnosti metabolita
5.8.2	Dodatne studije aktivne tvari
5.8.3	Endokrina disrupcija
5.9	Podaci o učincima na zdravlje
5.9.1	Zdravstveni nadzor osoblja u proizvodnji i studije praćenja
5.9.2	Podaci prikupljeni u okviru istraživanja obavljenih na ljudima
5.9.3	Izravna opažanja
5.9.4	Epidemiološke studije
5.9.5	Dijagnoze otrovanja (određivanje aktivne tvari, metaboliti), posebni znakovi trovanja, klinički testovi
5.9.6	Predloženo liječenje: mjere prve pomoći, protuotrovi i liječenje
5.9.7	Očekivani učinci otrovanja
ODJELJAK 6.	***Ostaci u ili na tretiranim proizvodima, hrani i hrani za životinje***
6.1	Stabilnost ostataka tijekom skladištenja
6.2	Metabolizam, raspodjela i izražavanje ostatka
6.2.1	Bilje
6.2.2	Perad

▼B

6.2.3	Preživači u laktaciji
6.2.4	Svinje
6.2.5	Ribe
6.3	Pokusi za određivanje količine ostataka u bilju
6.4	Studije ostataka hranidbom životinja
6.4.1	Perad
6.4.2	Preživači
6.4.3	Svinje
6.4.4	Ribe
6.5.	Učinci prerade
6.5.1	Vrsta ostatka
6.5.2	Raspodjela ostatka u nejestivoj kori i mesu ploda
6.5.3	Količina ostataka u prerađenim proizvodima
6.6	Ostaci u kulturama u plodoredu
6.6.1	Metabolizam u kulturama u plodoredu
6.6.2	Količina ostataka u kulturama u plodoredu
6.7	Predložene definicije ostataka i maksimalne razine ostataka
6.7.1	Predložene definicije ostataka
6.7.2	Predložene maksimalne razine ostataka (MRO-i) i obrazloženje prihvatljivosti predloženih razina
6.7.3	Predložene maksimalne razine ostataka (MRO-i) i obrazloženje prihvatljivosti predloženih razina za uvezene proizvode (uvozna toleranca)
6.8	Predložene karence
6.9	Procjena moguće i stvarne izloženosti putem prehrane i drugih načina
6.10	Ostale studije
6.10.1	Razina ostataka u peludi i pčelinjim proizvodima
ODJELJAK 7.	***Sudbina i ponašanje u okolišu***
7.1	Sudbina i ponašanje u tlu
7.1.1	Put razgradnje u tlu
7.1.1.1	Aerobna razgradnja
7.1.1.2	Anaerobna razgradnja
7.1.1.3	Fotoliza u tlu

▼B

7.1.2	Brzina razgradnje u tlu
7.1.2.1	Laboratorijske studije
7.1.2.1.1	Aerobna razgradnja aktivne tvari
7.1.2.1.2	Aerobna razgradnja metabolita, produkata razgradnje i reakcije
7.1.2.1.3	Anaerobna razgradnja aktivne tvari
7.1.2.1.4	Anaerobna razgradnja metabolita, produkata razgradnje i reakcije
7.1.2.2	Pokusi u polju
7.1.2.2.1	Studije raspadanja u tlu
7.1.2.2.2	Studije o nakupljanju u tlu
7.1.3	Adsorpcija i desorpcija u tlu
7.1.3.1	Adsorpcija i desorpcija
7.1.3.1.1	Adsorpcija i desorpcija aktivne tvari
7.1.3.1.2	Adsorpcija i desorpcija metabolita, produkata razgradnje i reakcije
7.1.3.2	Vremenski ovisna sorpcija
7.1.4	Pokretljivost u tlu
7.1.4.1	Studije ispiranja u stupcu kolone
7.1.4.1.1	Ispiranje aktivne tvari u stupcu kolone
7.1.4.1.2	Ispiranje metabolita, produkata razgradnje i reakcije u stupcu kolone
7.1.4.2	Lizimetrijske studije
7.1.4.3	Studije ispiranja u polju
7.2	Sudbina i ponašanje u vodi i sedimentu
7.2.1	Put i brzina razgradnje u vodenim sustavima (kemijska i fotokemijska razgradnja)
7.2.1.1	Hidrolitička razgradnja
7.2.1.2	Neposredna fotokemijska razgradnja
7.2.1.3	Posredna fotokemijska razgradnja
7.2.2	Put i brzina biološke razgradnje u vodenim sustavima
7.2.2.1	„Laka biorazgradivost”
7.2.2.2	Aerobna mineralizacija u površinskim vodama
7.2.2.3	Studija o vodi/sedimentu

▼B

7.2.2.4	Studija o ozračenoj vodi/sedimentu
7.2.3	Razgradnja u zasićenoj zoni
7.3	Sudbina i ponašanje u zraku
7.3.1	Put i brzina razgradnje u zraku
7.3.2	Prijenos zrakom
7.3.3	Lokalni i globalni učinci
7.4	Definicija ostatka
7.4.1	Definicija ostatka za potrebe procjene rizika
7.4.2	Definicija ostatka za potrebe praćenja
7.5	Podaci o praćenju
ODJELJAK 8.	***Ekotoksikološke studije***
Uvod	
8.1	Učinci na ptice i druge kopnene kralježnjake
8.1.1	Učinci na ptice
8.1.1.1	Akutna oralna toksičnost za ptice
8.1.1.2	Kratkotrajna oralna toksičnost za ptice
8.1.1.3	Subkronična i reproduktivna toksičnost za ptice
8.1.2	Učinci na druge kopnene kralježnjake osim ptica
8.1.2.1	Akutna oralna toksičnost za sisavce
8.1.2.2	Dugotrajna i reproduktivna toksičnost za sisavce
8.1.3	Biokoncentracija aktivne tvari u plijenu ptica i sisavaca
8.1.4	Učinci na divlje kopnene kralježnjake (ptice, sisavce, gmazove i vodozemce)
8.1.5	Endokrina disrupcija
8.2	Učinci na vodene organizme
8.2.1	Akutna toksičnost za ribe
8.2.2	Dugotrajna i kronična toksičnost za ribe
8.2.2.1	Istraživanje toksičnosti za ribe u ranoj fazi razvoja
8.2.2.2	Istraživanje kroz cijeli životni ciklus ribe
8.2.2.3	Biokoncentracija u ribama
8.2.3	Endokrina disrupcija

▼B

8.2.4	Akutna toksičnost za vodene beskralježnjake
8.2.4.1	Akutna toksičnost za *Daphnia magna*
8.2.4.2	Akutna toksičnost za dodatnu vrstu vodenih beskralježnjaka
8.2.5	Dugotrajna i kronična toksičnost za vodene beskralježnjake
8.2.5.1	Reprodukcijska i razvojna toksičnost za *Daphnia magna*
8.2.5.2	Reprodukcijska i razvojna toksičnost za dodatnu vrstu vodenih beskralježnjaka
8.2.5.3	Razvoj i pojava kod vrste *Chironomus riparius*
8.2.5.4	Organizmi koji žive u sedimentu
8.2.6	Učinci na rast algi
8.2.6.1	Učinci na rast zelenih algi
8.2.6.2	Učinci na rast dodatne vrste algi
8.2.7	Učinci na vodene makrofite
8.2.8	Dodatna istraživanja na vodenim organizmima
8.3	Učinci na člankonošce
8.3.1	Učinci na pčele
8.3.1.1	Akutna toksičnost za pčele
8.3.1.1.1	Akutna oralna toksičnost
8.3.1.1.2	Akutna kontaktna toksičnost
8.3.1.2	Kronična toksičnost za pčele
8.3.1.3	Učinci na razvoj pčela medarica i druge faze životnog ciklusa pčela medarica
8.3.1.4	Subletalni učinci
8.3.2	Učinci na člankonošce koji ne pripadaju ciljanoj skupini, osim pčela
8.3.2.1	Učinci na vrstu *Aphidius rhopalosiphi*
8.3.2.2	Učinci na vrstu *Typhlodromus pyri*
8.4	Učinci na mezofaunu i makrofaunu tla koje ne pripadaju ciljanoj skupini
8.4.1	Gujavice – subletalni učinci
8.4.2	Učinci na mezofaunu i makrofaunu tla koje ne pripadaju ciljanoj skupini (osim gujavica)
8.4.2.1	Istraživanja na razini vrste

▼B

8.5 Učinci na pretvorbu dušika u tlu

8.6 Učinci na više kopnene biljke koje ne pripadaju ciljanoj skupini

8.6.1 Sažetak podataka dobivenih probirom

8.6.2 Istraživanje na bilju koje ne pripada ciljanoj skupini

8.7 Učinci na ostale kopnene organizme (floru i faunu)

8.8 Učinci na biološke metode pročišćavanja otpadnih voda

8.9 Podaci o praćenju

ODJELJAK 9. ***Podaci iz literature***

ODJELJAK 10. ***Razvrstavanje i označivanje***

ODJELJAK 1.

Identifikacija aktivne tvari

Dostavljeni podaci moraju biti dovoljni da se na temelju njih svaka aktivna tvar može točno identificirati, definirati prema specifikaciji i kategorizirati prema vrsti.

1.1 **Podnositelj zahtjeva**

Navodi se ime i adresa podnositelja zahtjeva, kao i ime, položaj, broj telefona, adresa elektroničke pošte i broj telefaksa osobe za kontakt.

1.2 **Proizvođač**

Navodi se ime i adresa proizvođača aktivne tvari, kao i naziv i adresa svakog proizvodnog pogona u kojem se proizvodi aktivna tvar. Navodi se kontaktna točka (ime, broj telefona, adresa elektroničke pošte i broj telefaksa). Ako se nakon odobrenja aktivnih tvari promijeni mjesto ili broj proizvođača, potrebne se informacije opet moraju dostaviti Komisiji, Agenciji i državama članicama.

1.3 **Predložen ili prihvaćen ISO trivijalni naziv i sinonimi**

Navodi se trivijalni naziv koji je prihvatila ili koji predlaže Međunarodna organizacija za normizaciju (ISO) i, prema potrebi, drugi prihvaćeni ili predloženi trivijalni nazivi (sinonimi), uključujući ime (naziv) tijela nadležnog za nomenklaturu.

1.4 **Kemijski naziv (nomenklatura prema IUPAC-u i CA-u)**

Navodi se kemijski naziv naveden u Prilogu VI. Uredbi (EZ) br. 1272/2008 ili, ako naziv nije naveden u toj Uredbi, u skladu s nomenklaturom Međunarodne unije za čistu i primijenjenu kemiju (IUPAC) i Službe za sažetke iz područja kemije (CA).

1.5 **Razvojni kodni brojevi proizvođača**

Navode se kodni brojevi koji su se tijekom razvojne faze koristili za identifikaciju aktivne tvari i, ako su poznate, formulacije koje sadrže aktivnu tvar. Za svaki se navedeni kodni broj mora navesti materijal na koji se odnosi, razdoblje u kojem se koristio i države članice ili druge države u kojima se koristio ili se koristi.

▼B

1.6 **Brojevi CAS, EC i CIPAC**

Broj službe Chemical Abstract Service (CAS), broj Europske komisije (EC) i broj Međunarodnog vijeća za suradnju na području analize pesticida (CIPAC) moraju se navesti, ako postoje.

1.7 **Molekulska i strukturna formula, molekulska masa**

Navode se molekulska formula, molekulska masa i strukturna formula aktivne tvari i, prema potrebi, strukturna formula svakog izomera prisutnog u aktivnoj tvari.

Za biljne se ekstrakte može primijeniti drukčiji pristup ako je odgovarajuće utemeljen.

1.8 **Način proizvodnje (sinteza) aktivne tvari**

Za svaki se proizvodni pogon navodi način proizvodnje, identitet (naziv, broj CAS, strukturna formula) i čistoća sirovina te jesu li dostupne na tržištu, primijenjeni kemijski postupci, te se identificiraju nečistoće prisutne u konačnom proizvodu. Navode se detaljne informacije o podrijetlu tih nečistoća. Svaka se nečistoća mora kategorizirati ovisno o tome radi li se o nečistoćama koje potječe iz sekundarnih reakcija, o nečistoćama prisutnim u sirovinama, o zaostalim međuproduktima reakcije ili o zaostalim sirovinama. Mora se razmotriti njihov značaj u toksikološkom, ekotoksikološkom i ekološkom smislu. Te informacije moraju obuhvaćati i nečistoće koje nisu otkrivene, ali koje bi teoretski mogle nastati. Obično nisu potrebne informacije o tehnološkom postupku.

Ako se zahtijevane informacije dostave za sustav probne proizvodnje, te se informacije moraju ponovno dostaviti nakon što se ustale metode i postupci industrijske proizvodnje. Ako su na raspolaganju podaci o industrijskoj proizvodnji, oni se dostavljaju prije odobrenja u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009. Ako podaci o industrijskoj proizvodnji nisu na raspolaganju, mora se navesti obrazloženje.

1.9 **Specifikacija čistoće aktivne tvari u g/kg**

Mora se navesti najmanji udio čiste aktivne tvari u g/kg u tehničkoj tvari koja se koristi za proizvodnju sredstava za zaštitu bilja. Mora se obrazložiti utemeljenost najmanjeg udjela predloženog u specifikaciji; to uključuje statističku analizu podataka o najmanje pet reprezentativnih serija, kako se navodi u točki 1.11 Za dodatno obrazloženje tehničke specifikacije mogu se dostaviti dodatni potkrepljujući podaci.

Ako se zahtijevane informacije dostave za sustav probne proizvodnje, te se informacije moraju ponovno dostaviti nakon što se ustale metode i postupci industrijske proizvodnje. Ako su na raspolaganju podaci o industrijskoj proizvodnji, oni se dostavljaju prije odobrenja u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009. Ako podaci o industrijskoj proizvodnji nisu na raspolaganju, mora se navesti obrazloženje.

Ako se aktivna tvar proizvodi kao tehnički koncentrat (TK), mora se navesti najmanji i najveći udio čiste aktivne tvari i njezin udio u teoretskoj suhoj tvari.

Ako je aktivna tvar smjesa izomera, navodi se omjer ili raspon omjera udjela pojedinih izomera. Navodi se relativna biološka aktivnost svakog izomera u smislu učinkovitosti i toksičnosti.

Za biljne se ekstrakte može primijeniti drukčiji pristup ako je odgovarajuće utemeljen.

▼B

1.10 **Identifikacija i udio aditiva (kao što su stabilizatori) i nečistoća**

Za svaki se aditiv navodi najmanji i najveći udio u g/kg.

Navodi se i najveći udio, iskazan u g/kg, svakog dodatnog sastojka koji nije aditiv.

Ako se aktivna tvar proizvodi kao tehnički koncentrat (TK), mora se navesti najveći udio svake nečistoće, kao i i njezin udio u teoretskoj suhoj tvari.

Izomeri koji nisu dio ISO trivijalnog naziva smatraju se nečistoćama.

Ako dostavljene informacije nisu dostatne za potpunu identifikaciju sastojaka (npr. kondenzata), za svaki se sastojak moraju dostaviti detaljne informacije o njegovu sastavu.

Ako se zahtijevane informacije dostave za sustav probne proizvodnje, te se informacije moraju ponovno dostaviti nakon što se ustale metode i postupci industrijske proizvodnje. Ako su na raspolaganju podaci o industrijskoj proizvodnji, oni se dostavljaju prije odobrenja u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009. Ako podaci o industrijskoj proizvodnji nisu na raspolaganju, mora se navesti obrazloženje.

Za biljne se ekstrakte može primijeniti drukčiji pristup ako je odgovarajuće utemeljen.

1.10.1 *Aditivi*

Navodi se i trgovački naziv sastojaka koji su dodani aktivnoj tvari prije proizvodnje sredstva za zaštitu bilja kako bi se očuvala stabilnost i olakšalo rukovanje, dalje u tekstu „aditivi”. Za te se aditive prema potrebi navode sljedeće informacije:

(a) kemijski naziv prema nomenklaturi IUPAC-a i CA-a;

(b) ISO trivijalni naziv ili predloženi trivijalni naziv, ako je dostupan;

(c) CAS broj, EC broj;

(d) molekulska i strukturna formula;

(e) molekulska masa;

(f) najmanji i najveći udio u g/kg; i

(g) djelovanje (npr. stabilizator).

1.10.2 *Značajne nečistoće*

Nečistoće prisutne u količinama od 1 g/kg ili većim smatraju se značajnima. Za značajne nečistoće navode se, prema potrebi, sljedeće informacije:

(a) kemijski naziv prema nomenklaturi IUPAC-a i CA-a;

(b) ISO trivijalni naziv ili predloženi trivijalni naziv, ako je dostupan;

(c) CAS broj, EC broj;

▼B

(d) molekulska i strukturna formula;

(e) molekulska masa; i

(f) najveći udio u g/kg.

Navode se informacije o tome kako je utvrđen strukturni identitet nečistoća.

1.10.3 *Relevantne nečistoće*

Nečistoće koje su posebno nepoželjne zbog svojih toksikoloških, ekotoksikoloških i ekoloških svojstava smatraju se relevantnima. Za relevantne se nečistoće, prema potrebi, navode sljedeće informacije:

(a) kemijski naziv prema nomenklaturi IUPAC-a i CA-a;

(b) ISO trivijalni naziv ili predloženi trivijalni naziv, ako je dostupan;

(c) CAS broj, EC broj;

(d) molekulska i strukturna formula;

(e) molekulska masa; i

(f) najveći udio u g/kg.

Navode se informacije o tome kako je utvrđen strukturni identitet nečistoća.

1.11 **Analitički profil serija**

Najmanje pet reprezentativnih serija iz nedavne i tekuće proizvodnje aktivne tvari mora se, prema potrebi, analizirati kako bi se utvrdio udio čiste aktivne tvari, nečistoća, aditiva i svakog dodatnog sastojka koji nije aditiv. Sve reprezentativne serije moraju biti proizvedene u zadnjih pet godina. Ako podaci o proizvodnji u zadnjih pet godina nisu dostupni, dostavlja se obrazloženje. Dostavljeni rezultati analiza moraju sadržavati kvantitativne podatke u smislu udjela izraženog u g/kg za sve sastojke koji su prisutni u količinama od 1 g/kg ili većim i obično bi trebali obuhvaćati najmanje 980 g/kg analiziranog uzorka. U slučaju biljnih ekstrakta i semiokemikalija (kao što su feromoni) dopušteni su opravdani izuzeci. Mora se objasniti statistička podloga korištena za utvrđivanje udjela predloženog u tehničkoj specifikaciji (npr. najveća količina utvrđena u praksi, prosječno odstupanje plus tri standardna odstupanja od količina utvrđenih u praksi itd.). Za dodatno obrazloženje tehničke specifikacije mogu se dostaviti potkrepljujući podaci. Utvrđuje se i navodi stvarni udio sastojaka koji su posebno nepoželjni zbog njihovih toksikoloških, ekotoksikoloških ili ekoloških svojstava, čak i onda kada su prisutni u količinama manjim od 1 g/kg. Prijavljeni podaci moraju uključivati rezultate analiza pojedinačnih uzoraka, kao i sažetak tih podataka iz kojih će biti vidljivi najmanji, najveći i srednji udio svakog odgovarajućeg sastojka.

Ako se aktivna tvar proizvodi u različitim proizvodnim pogonima, podaci iz prvog stavka moraju se navesti za svaki pogon zasebno.

Osim toga, ako je relevantno, analiziraju se uzorci aktivne tvari proizvedene u laboratoriju ili u sustavu probne proizvodnje, ako je taj materijal korišten za dobivanje toksikoloških ili ekotoksikoloških podataka. Ako ti podaci nisu na raspolaganju, navodi se obrazloženje.

▼B

Ako se dostavljene informacije odnose na sustav probne proizvodnje, te se informacije moraju ponovno dostaviti nakon što se ustale metode i postupci industrijske proizvodnje. Ako su na raspolaganju podaci o industrijskoj proizvodnji, oni se dostavljaju prije odobrenja u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009. Ako podaci o industrijskoj proizvodnji nisu na raspolaganju, mora se navesti obrazloženje.

ODJELJAK 2.

Fizikalno-kemijska svojstva aktivne tvari

2.1 **Talište i vrelište**

Određuje se i navodi talište ili, ako je to primjereno, ledište ili temperatura ukrućivanja pročišćene aktivne tvari. Mjerenja se provode do 360 °C.

Određuje se i navodi vrelište pročišćene aktivne tvari. Mjerenja se provode do 360 °C.

Ako se talište ili vrelište ne mogu odrediti zbog razgradnje ili sublimacije, navodi se temperatura na kojoj dolazi do razgradnje ili sublimacije.

2.2 **Tlak para, hlapljivost**

Navodi se tlak para pročišćene aktivne tvari na 20 ili 25 °C. Ako je na 20 °C tlak para manji od 10^{-5} Pa, tlak para na 20 ili 25 °C procjenjuje se pomoću krivulje tlaka para s mjerenjima na većim temperaturama.

U slučaju aktivnih tvari u krutom ili tekućem obliku, hlapljivost (Henryjeva konstanta) pročišćene aktivne tvari utvrđuje se ili izračunava na temelju njezine topljivosti u vodi i tlaka pare te se navodi u obliku $Pa \times m^3 \times mol^{-1}$.

2.3 **Izgled (fizikalno stanje, boja)**

Dostavlja se opis boje, ako postoji, te fizikalnog stanja tehničke aktivne tvari i pročišćene aktivne tvari.

2.4 **Spektri apsorpcije (UV/VIS, IR, NMR, MS), molarna ekstinkcija na određenim valnim duljinama, optička čistoća**

Određuju se i navode sljedeći spektri, uključujući pregled karakterističnih signala potrebnih za tumačenje: ultraljubičasti/vidljivi (UV/VIS), infracrveni (R), nuklearna magnetska rezonanca (NMR) i maseni spektar (MS) pročišćene aktivne tvari.

Određuje se i navodi molarna ekstinkcija na određenim valnim duljinama (ε u $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$). Odgovarajuće valne duljine uključuju sve najveće vrijednosti spektra UV/VIS, kao i raspon valnih duljina od 290-700 nm.

Ako su aktivne tvari otopljeni optički izomeri, njihova se optička čistoća mora izmjeriti i navesti.

Za identifikaciju nečistoća za koje se smatra da su važne u toksikološkom, ekotoksikološom ili ekološkom smislu utvrđuju se i navode spektri apsorpcije UV/vidljivog zračenja te spektri IR, NMR i MS.

▼B

2.5 **Topljivost u vodi**

Određuje se topljivost pročišćenih aktivnih tvari u vodi pod atmosferskim tlakom i navodi se vrijednost za temperaturu od 20 °C. Ta se određivanja topljivosti u vodi moraju izvršiti u neutralnoj sredini (odnosno u destiliranoj vodi u ravnoteži s atmosferskim ugljičnim dioksidom). Ako je pKa između 2 i 12, topljivost u vodi određuje se i u kiseloj sredini (pH od 4 do 6) i u alkalnoj sredini (pH od 9 do 10). Ako je stabilnost aktivne tvari u vodenom mediju takva da nije moguće odrediti topljivost u vodi, mora se dostaviti obrazloženje na temelju podataka dobivenih istraživanjem.

2.6 **Topljivost u organskim otapalima**

Utvrđuje se topljivost tehničke aktivne tvari ili pročišćene aktivne tvari u dolje navedenim organskim otapalima pri temperaturi od 15 do 25 °C, te se navodi ako je manja od 250 g/l; mora se navesti i primijenjena temperatura. Rezultati se iskazuju u g/l:

(a) alifatski ugljikovodik: po mogućnosti heptan;

(b) aromatski ugljikovodik: po mogućnosti toluen;

(c) halogeni ugljikovodik: po mogućnosti diklormetan;

(d) alkohol: po mogućnosti metanol ili izopropil alkohol;

(e) keton: po mogućnosti aceton;

(f) ester: po mogućnosti etil-acetat.

Ako je jedno ili više tih otapala neprikladno za određenu aktivnu tvar (npr. reagira s pokusnim materijalom), mogu se umjesto njih koristiti alternativna otapala. U tim se slučajevima odabir mora opravdati u smislu njihove strukture i polariteta.

2.7 **Koeficijent raspodjele n-oktanol/voda**

Određuje se i navodi koeficijent raspodjele n-oktanol/voda (Kow ili log Pow) za temperaturu od 20 ili 25 °C za pročišćenu aktivnu tvar i za sve komponente definicije ostatka utvrđene za potrebe procjene rizika. Ispituje se učinak pH vrijednosti (od 4 do 10) ako je pKa vrijednost aktivne tvari ima između 2 i 12.

2.8 **Disocijacija u vodi**

Ako dolazi do disocijacije u vodi, utvrđuju se i navode konstante disocijacije (pKa vrijednosti) aktivne tvari pri temperaturu od 20 °C. Na temelju teoretskih pretpostavki utvrđuju se i navode produkti disocijacije. Ako je aktivna tvar sol, navodi se pKa vrijednost nedisociranog oblika aktivne tvari.

2.9 **Zapaljivost i samozapaljivost**

Određuje se i navodi zapaljivost i samozapaljivost tehničkih aktivnih tvari. Prihvatljiva je i teoretska procjena na temelju strukture ako udovoljava kriterijima navedenim u Dodatku 6. Preporuka Ujedinjenih naroda o prijevozu opasne robe – Priručnik o istraživanjima i kriterijima ([1]). U opravdanim se slučajevima mogu koristiti podaci koji se odnose na pročišćenu aktivnu tvar.

([1]) Ujedinjeni narodi. New York i Ženeva, 2009. Publikacija ISBN 078-92-1-139135-0.

▼B

2.10 **Plamište**

Određuje se i navodi plamište tehničkih aktivnih tvari s talištem ispod 40 °C. U opravdanim se slučajevima mogu koristiti podaci koji se odnose na pročišćenu aktivnu tvar.

2.11 **Eksplozivna svojstva**

Određuju se i navode eksplozivna svojstva tehničkih aktivnih tvari. Prihvatljiva je i teoretska procjena na temelju strukture ako udovoljava kriterijima navedenim u Dodatku 6. Preporuka Ujedinjenih naroda o prijevozu opasne robe – Priručnik o istraživanjima i kriterijima. U opravdanim se slučajevima mogu koristiti podaci koji se odnose na pročišćenu aktivnu tvar.

2.12 **Površinska napetost**

Određuje se i navodi površinska napetost pročišćene aktivne tvari.

2.13 **Oksidacijska svojstva**

Određuju se i navode oksidacijska svojstva tehničkih aktivnih tvari. Prihvatljiva je i teoretska procjena na temelju strukture ako udovoljava kriterijima navedenim u Dodatku 6. Preporuka Ujedinjenih naroda o prijevozu opasne robe – Priručnik o istraživanjima i kriterijima. U opravdanim se slučajevima mogu koristiti podaci koji se odnose na pročišćenu aktivnu tvar.

2.14 **Ostale studije**

Dodatne studije potrebne za razvrstavanje aktivne tvari s obzirom na opasnost izvode se u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008.

ODJELJAK 3.

Dodatni podaci o aktivnoj tvari

3.1 **Uporaba aktivne tvari**

Dostavljene informacije moraju opisati u koje se svrhe sredstva za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar upotrebljavaju ili će se upotrebljavati te doziranje i način njihove uporabe ili predložene uporabe.

3.2 **Namjena**

Navodi se namjena birajući sa sljedećeg popisa:

(a) akaricid;

(b) baktericid;

(c) fungicid;

(d) herbicid;

(e) insekticid;

(f) moluskicid;

(g) nematocid;

(h) regulator rasta bilja;

(i) repelent;

▼B

(j) rodenticid;

(k) semiokemikalija;

(l) talpicid;

(m) viricid;

(n) drugo (navodi podnositelj zahtjeva).

3.3 **Učinci na štetne organizme**

Navodi se način djelovanja na štetne organizme:

(a) kontaktno djelovanje;

(b) želučano djelovanje;

(c) inhalacijsko djelovanje;

(d) fungitoksično djelovanje;

(e) fungistatično djelovanje;

(f) desikant;

(g) inhibitor razmnožavanja;

(h) drugo (navodi podnositelj zahtjeva).

Navodi se translocira li se aktivna tvar u biljkama i, prema potrebi, je li ta translokacija apoplastna, simplastna ili i jedna i druga.

3.4 **Predviđena područja primjene**

Za sredstva za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar navode se, prema dolje navedenom popisu, postojeća ili predložena područja njihove primjene:

(a) na otvorenom prostoru, kao na primjer u poljoprivredi, hortikulturi, šumarstvu i vinogradarstvu;

(b) u zaštićenim prostorima;

(c) na ukrasnim i rekreacijskim površinama;

(d) za suzbijanje korova na nepoljoprivrednim površinama;

(e) na okućnicama;

(f) na sobnom bilju;

(g) na uskladištenim biljnim proizvodima;

(h) drugo (navodi podnositelj zahtjeva).

3.5 **Štetni organizmi koji se suzbijaju i usjevi ili proizvodi koji se štite ili tretiraju**

Navode se pojedinosti o postojećoj i predviđenoj primjeni s obzirom na usjeve, grupe usjeva, biljke ili biljne proizvode koji se tretiraju i, prema potrebi, čuvaju.

Prema potrebi se navode pojedinosti o štetnim organizmima protiv kojih je moguća zaštita.

Prema potrebi se navode učinci koji se postižu, npr. sprečavanje klijanja, usporavanje zriobe, smanjenje duljine stabljike, poboljšanje oplodnje.

▼B

3.6 **Način djelovanja**

Dostavlja se izjava o načinu djelovanja aktivne tvari, prema potrebi, na razini biokemijskog i fiziološkog mehanizma i biokemijskog puta, u mjeri u kojoj je način djelovanja pojašnjen. Navode se rezultati odgovarajućih eksperimentalnih studija, ako su dostupni.

Ako je poznato da se aktivna tvar, da bi postigla predviđeni učinak, mora pretvoriti u metabolit ili produkt razgradnje nakon primjene ili uporabe sredstava za zaštitu bilja koji je sadrže, za aktivni metabolit ili produkt razgradnje navode se sljedeći podaci:

(a) kemijski naziv u skladu s nomenklaturom IUPAC-a i CA-a;

(b) ISO trivijalni naziv ili predloženi trivijalni naziv;

(c) CAS broj, EC broj;

(d) molekulska i strukturna formula; i

(e) molekulska masa.

Informacije iz točaka (a) do (e) moraju upućivati na informacije dostavljene u skladu s odjeljcima od 5. do 8. i temeljiti se na njima.

Dostavljaju se raspoloživi podaci o tvorbi aktivnih metabolita i produkata razgradnje. Ti podaci uključuju:

— procese, mehanizme i reakcije do kojih dolazi,

— kinetičke i druge podatke o brzini metabolizma ili razgradnje i, ako su poznati, podatke o načinu smanjenja brzine,

— ekološke i druge čimbenike koji utječu na brzinu i opseg metabolizma ili razgradnje.

3.7 **Informacije o pojavi ili mogućoj pojavi razvoja otpornosti i odgovarajućim strategijama djelovanja**

Navode se informacije o pojavi ili mogućoj pojavi razvoja otpornosti ili unakrsne otpornosti, ako su te informacije raspoložive.

Utvrđuju se odgovarajuće strategije upravljanja rizicima za nacionalna/regionalna područja.

3.8 **Metode i mjere predostrožnosti pri rukovanju, skladištenju, prijevozu ili u slučaju požara**

Za sve se aktivne tvari dostavlja sigurnosno-tehnički list u skladu s člankom 31. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća ([1]).

U dostavljenim studijama, podacima i informacijama, kao i u drugim bitnim studijama, podacima i informacijama, moraju se utvrditi i obrazložiti metode i mjere opreza koje treba poduzeti u slučaju požara. Na temelju kemijske strukture te kemijskih i fizikalnih svojstava aktivne tvari procjenjuju se mogući produkti izgaranja u slučaju požara.

([1]) SL L 396, 30.12.2006., str. 1.

▼B

3.9 **Postupci uništavanja ili dekontaminacije**

U većini slučajeva najprimjereniji i jedini način sigurnog uništavanja aktivnih tvari, kontaminiranih materijala ili kontaminiranog pakiranja jest putem kontroliranog spaljivanja u ovlaštenoj spalionici. Spaljivanje se mora obaviti u skladu s kriterijima utvrđenim u Direktivi Vijeća 94/67/EZ ([1]).

Ako se predlažu druge metode uništavanja aktivnih tvari, kontaminiranih materijala ili kontaminirane ambalaže, tada se one moraju detaljno opisati. Za te se metode moraju dostaviti podaci o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti.

3.10 **Hitne mjere u slučaju nesreće**

Navode se postupci dekontaminacije vode i tla u slučaju nesreće.

Dostavljene studije, podaci i informacije, zajedno s drugim odgovarajućim studijama, podacima i informacijama, moraju prikazati prikladnost primjene predloženih mjera u hitnim slučajevima.

ODJELJAK 4.

Analitičke metode

Uvod

Odredbe iz ovog odjeljka odnose se na analitičke metode koje se primjenjuju za dobivanje podataka prije odobrenja i koje su potrebne za kontrolu i praćenje nakon odobrenja.

Dostavlja se opis metoda, uključujući pojedinosti o korištenoj opremi, materijalima i uvjetima.

Na zahtjev se dostavlja sljedeće:

(a) analitički standardi pročišćene aktivne tvari;

(b) uzorci tehničke aktivne tvari;

(c) analitički standardi relevantnih metabolita i svih drugih sastojaka koji su obuhvaćeni definicijama ostataka utvrđenim za potrebe praćenja;

(d) uzorci referentnih tvari za relevantne nečistoće.

Kada je to moguće, standardi iz točaka (a) i (c) moraju biti dostupni na tržištu te se na zahtjev navodi naziv poduzeća koje ih distribuira.

4.1 **Metode dobivanja podataka prije odobrenja**

4.1.1 *Metode za analizu tehničke aktivne tvari*

Navode se i u cijelosti opisuju metode za određivanje:

(a) čiste aktivne tvari u tehničkoj aktivnoj tvari navedenoj u dokumentaciji priloženoj zahtjevu za odobrenje u skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009;

([1]) SL L 365, 31.12.1994., str. 34.

▼B

(b) značajnih i relevantnih nečistoća i aditiva (npr. stabilizatora) u tehničkoj aktivnoj tvari.

Ocjenjuje se i navodi mogućnost primjene postojećih CIPAC-ovih metoda. Ako se koristi CIPAC-ova metoda, nisu potrebni dodatni podaci o validaciji, ali se dostavljaju primjeri kromatograma ako su dostupni.

Određuje se i navodi specifičnost metoda. Uz to se mora odrediti i u kojoj mjeri interferiraju druge tvari prisutne u tehničkoj aktivnoj tvari (npr. izomeri, nečistoće ili aditivi).

Određuje se i navodi linearnost metoda. Kalibracijski raspon mora prelaziti (za najmanje 20 %) najvišu i najnižu nominalnu koncentraciju analita u odgovarajućoj analitičkoj otopini. Moraju se napraviti mjerenja u tri ili više koncentracija u dva ponavljanja, ili u pet pojedinačno izmjerenih koncentracija. Mora se navesti jednadžba kalibracijske krivulje i koeficijent korelacije te tipičan kalibracijski graf. Podnositelj zahtjeva mora obrazložiti slučajeve u kojima se koristi nelinearan odgovor.

Određuje se i navodi preciznost (ponovljivost) metoda. Moraju se napraviti mjerenja uzorka uz najmanje pet ponavljanja te se mora navesti srednja vrijednost, relativna standardna devijacija i broj mjerenja.

Točnost metode za određivanje sadržaja aktivne tvari procjenjuje se ocjenjivanjem interferencije i preciznosti.

Što se tiče aditiva te značajnih i relevantnih nečistoća:

— točnost metoda određuje se na najmanje dva reprezentativna uzorka pri vrijednostima koje odgovaraju podacima o seriji i specifikaciji materijala. Navodi se srednja vrijednost i relativna standardna devijacija iskorištenja,

— eksperimentalno određivanje granice kvantifikacije (LOQ) nije potrebno. Međutim, mora se dokazati da su metode dovoljno precizne za analizu značajnih nečistoća pri vrijednostima koje odgovaraju specifikaciji materijala i relevantnih nečistoća u koncentraciji koja je najmanje 20 % manja od granice navedene u specifikaciji.

4.1.2 *Metode za procjenu rizika*

Navode i u cijelosti opisuju metode za određivanje ostataka koji nisu izotopno označeni, i to u svim područjima obuhvaćenima dokumentacijom, kako je detaljno navedeno u sljedećim točkama:

(a) u tlu, vodi, sedimentu, zraku i svim dodatnim matricama korištenim za provedbu studija o sudbini u okolišu;

(b) u tlu, vodi i svim dodatnim matricama korištenim za provedbu studija o učinkovitosti;

(c) u hrani za životinje, tjelesnim tekućinama i tkivima, zraku i svim dodatnim matricama korištenim za provedbu toksikoloških studija;

▼B

(d) u tjelesnim tekućinama, zraku i svim dodatnim matricama korištenim za provedbu studija o izloženosti primjenitelja, radnika, stanovništva i drugih nazočnih osoba;

(e) u ili na bilju, biljnim proizvodima, prerađenim prehrambenim proizvodima, hrani biljnog i životinjskog podrijetla, hrani za životinje i svim dodatnim matricama korištenim za provedbu studija ostataka;

(f) u tlu, vodi, sedimentu, hrani za životinje i svim dodatnim matricama korištenim za provedbu ekotoksikoloških studija;

(g) u vodi, puferskim otopinama, organskim otapalima i svim dodatnim matricama korištenim za istraživanje fizikalnih i kemijskih svojstva.

Određuje se i navodi specifičnost metoda. Prema potrebi se navode validirane metode potvrde.

Određuje se i navodi linearnost, iskorištenje i preciznost (ponovljivost) metoda.

Podaci moraju biti dobiveni na granici kvantifikacije te na vjerojatnim razinama ostataka ili na deseterostrukoj granici kvantifikacije. Prema potrebi, za svaki se analit određuje i navodi granica kvantifikacije.

4.2 **Metode za kontrolu i praćenje nakon odobrenja**

Navode se i u cijelosti opisuju metode za:

(a) određivanje svih sastojaka obuhvaćenih definicijom ostatka utvrđenom za potrebe praćenja koja je predložena u skladu s odredbama točke 6.7.1. kako bi se državama članicama omogućilo utvrđivanje sukladnosti s utvrđenim maksimalnim razinama ostataka (MRO); moraju obuhvaćati ostatke u ili na hrani i hrani za životinje biljnog i životinjskog podrijetla.

(b) određivanje svih sastojaka koji su za potrebe praćenja obuhvaćeni definicijama ostataka za tlo i vodu koje su predložene u skladu s odredbama točke 7.4.2.;

(c) analizu aktivne tvari i odgovarajućih produkata razgradnje u zraku koji nastaju tijekom ili nakon primjene, osima ako podnositelj zahtjeva dokaže da je izloženost primjenitelja, radnika, stanovništva i drugih nazočnih osoba zanemariva;

(d) analizu aktivne tvari i produkata razgradnje u tjelesnim tekućinama i tkivima.

U mjeri u kojoj je to izvedivo, metode moraju osigurati najjednostavniji pristup, uključivati najmanje moguće troškove i zahtijevati uobičajeno dostupnu opremu.

Određuje se i navodi specifičnost metoda. Ona mora omogućiti određivanje svih sastojaka obuhvaćenih definicijom ostataka. Validirane metode potvrde dostavljaju se prema potrebi.

Određuju se i navode linearnost, iskorištenje i preciznost (ponovljivost) metoda.

▼B

Podaci moraju biti dobiveni na granici kvantifikacije te na vjerojatnim razinama ostataka ili na deseterostrukoj granici kvantifikacije. Za svaki sastojak obuhvaćen definicijom ostatka utvrđenom za potrebe praćenja određuje se i navodi granica kvantifikacije.

Za ostatke u ili na hrani i hrani za životinje biljnog i životinjskog podrijetla te ostatke u vodi za piće, navodi se reproducibilnost metode koja mora biti određena nezavisnom laboratorijskom validacijom.

ODJELJAK 5.

Toksikološke studije i studije metabolizma

Uvod

1. Treba ispitati relevantnost dobivanja podataka o toksičnosti na životinjskim modelima čiji su metabolički profili drukčiji od onih koje nalazimo kod ljudi, ako su takve informacije o metabolizmu dostupne, te to treba uzeti u obzir pri osmišljavanju studija i procjeni rizika.

2. Moraju se navesti svi mogući štetni učinci otkriveni tijekom toksikoloških istraživanja (uključujući učinke na organe/sustave kao što su imunološki sustav, živčani sustav ili endokrini sustav). Mogu biti potrebne dodatne studije kako bi se ispitali mehanizmi koji dovode do učinaka koji bi mogli biti ključni za identifikaciju opasnosti i procjenu rizika.

Moraju se navesti svi raspoloživi biološki podaci i informacije relevantni za ocjenu toksikološkog profila istraživane aktivne tvari, uključujući i modeliranje.

3. Redovito se moraju navoditi kontrolni podaci iz drugih prethodno izvršenih istraživanja, ako su ti podaci dostupni. Dostavljeni se podaci moraju odnositi na krajnje vrijednosti koje bi mogle predstavljati kritične štetne učinke, te moraju biti specifični za određeni soj i potjecati iz laboratorija koji je obavio referentnu studiju. Moraju obuhvaćati petogodišnje razdoblje, što je moguće bliže datumu referentne studije.

4. Pri izradi plana studije moraju se uzeti u obzir raspoloživi podaci o istraživanoj tvari, kao što su fizikalno-kemijska svojstva (npr. hlapljivost), čistoća, reaktivnost (npr. brzina hidrolize, elektrofilnost) i odnos strukture i aktivnosti kemijskih analoga.

5. Za sve je studije potrebno navesti stvarno postignutu dozu u mg/kg tjelesne mase, kao i u drugim prikladnim mjernim jedinicama (npr. mg/l kod inhalacijske izloženosti, mg/cm^2 kod dermalne izloženosti).

6. Analitičke metode koje će se koristiti u toksikološkim studijama moraju biti specifične za predmet koji se mjeri i moraju biti na odgovarajući način validirane. Granica kvantifikacije mora biti primjerena za mjerenje intervala koncentracije koji se očekuju pri dobivanju toksikokinetičkih podataka.

7. Ako zbog metabolizma ili drugih procesa u ili na tretiranom bilju, kod domaćih životinja, u podzemnoj vodi, na otvorenom zraku, ili zbog prerade tretiranih proizvoda, konačni ostatak kojem će biti izloženi ljudi sadrži tvar koja sama nije aktivna tvar i nije identificirana kao metabolit u sisavcima, na toj se tvari moraju provesti toksikološka istraživanja, ako je to tehnički moguće, osim ako se može dokazati da izloženost ljudi toj tvari ne predstavlja značajan rizik za zdravlje.

▼B

Toksikokinetičke studije i studije metabolizma vezane uz metabolite i produkte razgradnje provode se jedino ako se nalazi o toksičnosti metabolita ne mogu procijeniti na temelju raspoloživih rezultata o aktivnoj tvari.

8. Ako je izvedivo, uvijek se primjenjuje oralni unos. U slučajevima kada do izloženosti dolazi uglavnom u plinskoj fazi, primjerenije je da neke od studija budu inhalacijske studije.

9. Pri izboru doze u obzir se uzimaju podaci o toksikokinetici, kao što je zasićenje apsorpcije izmjereno na temelju sistemske raspoloživosti tvari i/ili metabolita.

5.1 **Studije o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju kod sisavaca**

Kratkotrajnim i dugotrajnim studijama na odgovarajućim vrstama moraju se dobiti podaci o koncentraciji aktivne tvari i relevantnih metabolita u krvi i tkivima, na primjer približno u trenutku kad postiže najveću koncentraciju u plazmi (T_{max}), kako bi se povećala vrijednost dobivenih toksikoloških podataka i time bolje razumjele toksikološke studije.

Glavni je cilj toksikokinetičkih podataka opisati sistemsku izloženost postignutu kod životinja i njezinu povezanost s razinama doziranja i trajanjem toksikoloških studija.

Ostali ciljevi su:

(a) povezati izloženost postignutu u studijama toksičnosti s toksikološkim nalazima te doprinijeti procjeni relevantnosti tih nalaza za ljudsko zdravlje, posebno kod osjetljivih skupina;

(b) doprinijeti osmišljavanju studije toksičnosti (izbor vrsta, način tretiranja, odabir doza) u pogledu kinetike i metabolizma;

(c) pružiti informacije koje zajedno s nalazima studija toksičnosti pridonose osmišljavanju dodatnih studija toksičnosti iz točke 5.8.2;

(d) usporediti metabolizam kod štakora s metabolizmom kod domaćih životinja, kako je opisano u točki 6.2.4.

5.1.1 *Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje nakon izloženosti oralnim putem*

Što se tiče apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja nakon izloženosti oralnim putem, može biti dovoljan samo ograničen broj podataka koji se odnose samo na jednu pokusnu vrstu (obično štakora). Ti podaci mogu pružiti informacije korisne za osmišljavanje i tumačenje daljnjih istraživanja toksičnosti. Međutim, mora se zapamtiti da su i informacije o razlikama među vrstama ključne pri ekstrapolaciji podataka sa životinje na čovjeka, a informacije o metabolizmu kod drugih načina unosa mogu biti korisne za procjenu rizika za ljude.

Nije moguće za sva područja utvrditi detaljne zahtjeve u pogledu podataka jer točni zahtjevi ovise o rezultatima dobivenima za svaku pojedinu istraživanu tvar.

Studijama se mora dobiti dovoljno informacija o kinetici aktivne tvari i njezinih metabolita kod relevantne vrste nakon što je bila izložena sljedećem:

▼B

(a) jednokratnoj oralnoj dozi (visoka i niska razina doziranja);

(b) po mogućnosti intravenskoj dozi ili, ako je raspoloživa, jednokratnoj oralnoj dozi uz ocjenu izlučivanja u žuč (niska razina doziranja); i

(c) višekratnoj dozi.

Ključni parametar je sistemska bioraspoloživost (F) koja se utvrđuje usporedbom površine ispod krivulje (AUC) nakon oralnog i intravenskog doziranja.

Ako intravenozno doziranje nije izvedivo, mora se navesti obrazloženje.

Kinetičke studije moraju obuhvaćati sljedeće:

(a) ocjenu brzine i opsega oralne apsorpcije, uključujući najveću koncentraciju u plazmi (C_{max}), AUC, T_{max} i druge odgovarajuće parametre, kao što je bioraspoloživost;

(b) mogućnost bioakumulacije;

(c) poluvrijeme života u plazmi;

(d) distribuciju u glavnim organima i tkivima;

(e) informacije o distribuciji u krvnim stanicama;

(f) kemijsku strukturu i kvantifikaciju metabolita u biološkim tekućinama i tkivima;

(g) različite metaboličke putove;

(h) put i trajanje izlučivanja aktivne tvari i metabolita;

(i) istraživanja o tome dolazi li do enterohepatičke cirkulacije, i ako dolazi u kojem opsegu.

Kako bi se utvrdila relevantnost toksikoloških podataka dobivenih u pokusima na životinjama te dobile smjernice za tumačenje nalaza i daljnje određivanje strategije istraživanja, moraju se provesti usporedne studije metabolizma *in vitro* na životinjskim vrstama koje će se koristiti u glavnim studijama i na humanom materijalu (mikrozomima i sustavima intaktnih stanica).

Ako se metabolit otkrije *in vitro* u humanom materijalu, ali ne i u testiranoj životinjskoj vrsti, mora se navesti objašnjenje ili obaviti dodatni testovi.

5.1.2 *Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje nakon drugih oblika izloženosti*

Moraju se dostaviti podaci o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju (ADME) nakon dermalne izloženosti ako je toksičnost nakon dermalne izloženosti značajna u usporedbi s toksičnošću nakon oralne izloženosti. Prije nego što se ADME nakon dermalne izloženosti istraži *in vivo*, mora se provesti *in vitro* studija prodiranja kroz kožu kako bi se procijenio vjerojatan stupanj i brzina dermalne bioraspoloživosti.

Apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje nakon izloženosti preko kože razmatraju se na temelju gore navedenih informacija, osim ako aktivna tvar izaziva nadražljivost kože koja bi mogla ugroziti rezultate studije.

▼B

Mora se kritički ocijeniti koliko je procjena dermalne apsorpcije na temelju podataka dobivenih u tim studijama o aktivnoj tvari značajna za ljude. Mjerenje dermalne apsorpcije sredstva za zaštitu bilja posebno se razmatra u točki 7.3 dijela A Priloga Uredbi (EU) br. 284/2013.

Kod hlapljivih aktivnih tvari (tlak para > 10^{-2} Pa) podaci o apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i izlučivanju nakon inhalacijske izloženosti mogu biti korisni pri procjeni rizika za ljude.

5.2 **Akutna toksičnost**

Studije, podaci i informacije koje se moraju dostaviti i ocijeniti moraju biti dovoljni da se na temelju njih mogu utvrditi učinci nakon jednokratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno da se utvrdi ili pokaže:

(a) toksičnost aktivne tvari;

(b) vremenski tijek i svojstva učinaka, uz detaljne podatke o promjenama ponašanja, kliničkim znakovima, ako su vidljivi, i mogućim makroskopskim patološkim nalazima pri obdukciji;

(c) moguća potreba da se razmotri utvrđivanje akutne referentne doze (kao što je ARfD, aAOEL ([1]));

(d) ako je moguće, način toksičnog djelovanja;

(e) relativna opasnost povezana s različitim putovima izloženosti.

Dok naglasak mora biti na procjeni uključenih stupnjeva toksičnosti, dobivene informacije moraju omogućiti i razvrstavanje aktivne tvari u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008. Podaci dobiveni istraživanjem akutne toksičnosti posebno su važni za procjenu opasnosti do kojih bi moglo doći u slučaju nesreće.

5.2.1 *Oralna toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Uvijek se moraju navesti podaci o akutnoj oralnoj toksičnosti aktivne tvari.

5.2.2 *Dermalna toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Podaci o akutnoj dermalnoj toksičnosti aktivne tvari moraju se navesti, osim ako je njihovo nenavođenje znanstveno opravdano (na primjer ako je oralni LD_{50} ([2]) veći od 2 000 mg/kg). Istražuju se lokalni i sistemični učinci.

Ako se u studijama dermalne toksičnosti uoči teška nadražljivost kože (eritem ili edem 4. stupnja), ti se rezultati koriste umjesto izvođenja posebne studije nadražljivosti kože.

5.2.3 *Inhalacijska toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se navesti akutna inhalacijska toksičnost ako je ispunjen bilo koji od sljedećih uvjeta:

([1]) aAOEL je kratica za „akutni AOEL”.

([2]) LD_{50} je kratica za „srednja smrtonosna doza”, tj. doza koja uzrokuje smrt kod polovine pripadnika ispitane populacije nakon određenog trajanja istraživanja.

▼B

— aktivna tvar ima tlak para > 1×10^{-2} Pa pri 20 °C,

— aktivna tvar je prah koji sadrži značajan omjer čestica promjera < 50 μm (maseni udio > 1 %),

— aktivnu tvar sadrže sredstva koja su obliku praha ili se primjenjuju raspršivanjem.

Razmatra se samo izloženost glave/nosa, osim ako postoji opravdanje za razmatranje izloženosti cijelog tijela.

5.2.4 *Nadražljivost kože*

Rezultati studije moraju dati informacije o mogućoj sposobnosti aktivne tvari da nadražuje kožu i, prema potrebi, o mogućoj reverzibilnosti uočenih učinaka.

Prije *in vivo* istraživanja nagrizajućih/nadražujućih svojstava aktivne tvari, mora se analizirati težina dokaza na temelju postojećih relevantnih podataka. Ako su raspoloživi podaci nedostatni, mogu se nadopuniti sekvencijskim istraživanjima.

Strategija istraživanja mora se temeljiti na stupnjevitom pristupu:

1. procjena mogućnosti nagrizanja kože pomoću validirane *in vitro* metode;

2. procjena mogućnosti nadraživanja kože pomoću validirane *in vitro* metode (kao što su modeli rekonstituirane ljudske kože);

3. početna *in vivo* studija nadražljivosti kože na jednoj životinji, i kada nisu opaženi štetni učinci;

4. potvrdno testiranje na jednoj ili dvije dodatne životinje.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Uvijek se mora dostaviti studija sposobnosti aktivne tvari da nadražuje kožu. Ako postoji studija dermalne toksičnosti kojom je dokazano da ne dolazi do nadraživanja kože pri graničnoj pokusnoj dozi od 2 000 mg/kg tjelesne mase, ona se može iskoristiti te se može odustati od izvođenja studija nadražljivosti kože.

5.2.5 *Nadražljivost oka*

Rezultati studije moraju pokazati moguću sposobnost aktivne tvari da nadražuje oči i, prema potrebi, moguću reverzibilnost uočenih učinaka.

Prije *in vivo* istraživanja sposobnosti aktivne tvari da nagriza/nadražuje oči, mora se analizirati težina dokaza na temelju postojećih relevantnih podataka. Ako su raspoloživi podaci nedostatni, mogu se nadopuniti sekvencijskim istraživanjem.

Strategija istraživanja mora se temeljiti na stupnjevitom pristupu:

1. provedba *in vitro* istraživanja nadraživanja/nagrizanja kože kako bi se predvidjelo nadraživanje/nagrizanje očiju;

2. provedba validirane ili prihvaćene *in vitro* studije nadraživanja očiju kako bi se identificirale tvari koje su jako nadražujuće/nagrizajuće za oči (npr. istraživanje zamućenja i propusnosti goveđe rožnice (BCOP),

▼B

pokus na izoliranim očima pilića (ICE), pokus na izoliranim očima zečeva (IRE), test na kokošjem jajetu – test na korioalantoisnoj membrani (HET-CAM)), te ako se dobiju negativni rezultati, procjena nadraživanja očiju pomoću *in vitro* metode za identifikaciju nenadražujućih ili nadražujućih tvari, a ako ta metoda nije na raspolaganju:

3. početna *in vivo* studija nadražljivosti očiju na jednoj životinji, i kada nisu opaženi štetni učinci;

4. potvrdno testiranje na jednoj ili dvije dodatne životinje.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Uvijek se mora istražiti moguća sposobnost aktivne tvari da nadražuje oči, osim ako na temelju kriterija navedenih u istraživačkim metodama postoji vjerojatnost da će doći do teških posljedica za oči.

5.2.6 *Preosjetljivost kože*

Istraživanjem se treba dobiti dovoljno podataka za procjenu mogućeg svojstva aktivne tvari da izazove preosjetljivost kože.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanje se uvijek mora provesti, osim ako je već poznato da aktivna tvar uzrokuje preosjetljivost kože. Primjenjuje se analiza lokalnih limfnih čvorova (LLNA), uključujući prema potrebi ograničenu varijantu analize. Ako se LLNA ne može izvesti, mora se dostaviti obrazloženje te obaviti test maksimizacije na zamorcima. Ako je već obavljeno istraživanje na zamorcima (test maksimizacije ili Buehlerov test) koje je u skladu s OECD-ovim smjernicama i pruža jasan rezultat, daljnja se istraživanja ne obavljaju zbog dobrobiti životinja.

Budući da aktivna tvar koja je identificirana kao tvar koja izaziva preosjetljivost kože može izazvati reakcije preosjetljivosti, u obzir treba uzeti preosjetljivost dišnih putova ako su dostupni odgovarajući testovi ili ako postoje znakovi koji ukazuju na preosjetljivost dišnih putova.

5.2.7 *Fototoksičnost*

Istraživanjem se dobivaju informacije o mogućoj sposobnosti određenih aktivnih tvari da u kombinaciji sa svjetlom uzrokuju citotoksičnost, na primjer aktivne tvari koje su fototoksične *in vivo* nakon sistemske izloženosti i distribucije na koži, kao i aktivne tvari koje izazivaju fototoksične reakcije nakon dermalne primjene. Pozitivan se rezultat mora uzeti u obzir pri razmatranju moguće izloženosti ljudi.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanje *in vitro* mora se obaviti ako aktivna tvar apsorbira elektromagnetsko zračenje u rasponu od 290 do 700 nm i mogla bi preko izravnog kontakta ili sistemske raspodjele doći do očiju ili dijelova kože izloženih svjetlu.

Ako je kod aktivne tvari koeficijent molarne ekstinkcije/apsorpcije u ultraljubičastom/vidljivom području manji od 10 $l \times mol^{-1} \times cm^{-1}$, istraživanje toksičnosti nije potrebno.

5.3 **Kratkotrajna toksičnost**

Studije kratkotrajne toksičnosti moraju biti osmišljene tako da osiguraju informacije o količini aktivne tvari koja se u uvjetima istraživanja može tolerirati bez štetnih učinaka te da se pojasne opasnosti za zdravlje koje se javljaju kod većih doza. Takva istraživanja daju korisne podatke o rizicima za one koji rukuju sredstvima za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar i one koji ih upotrebljavaju, kao i za druge skupine koje bi im mogle biti

▼B

izložene. Istraživanja kratkotrajne toksičnosti posebno daju bitan uvid u višekratna djelovanja aktivne tvari i rizike za ljude koji bi joj mogli biti izloženi. Osim toga, istraživanja kratkotrajne toksičnosti daju korisne podatke za osmišljavanje studija kronične toksičnosti.

Studije, podaci i informacije koje treba dostaviti i ocijeniti moraju biti dovoljni da se na temelju njih mogu utvrditi učinci nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno da se dodatno utvrdi ili pokaže:

(a) odnos između doze i štetnih učinaka;

(b) toksičnost aktivne tvari, uključujući dozu bez zapaženog štetnog učinka (NOAEL), ako je moguće;

(c) ciljani organi, prema potrebi (uključujući imunološki, živčani i endokrini sustav);

(d) vremenski tijek i značajke štetnih učinaka, uz detaljne podatke o promjenama ponašanja i mogućim patološkim nalazima pri obdukciji;

(e) posebne štetne učinke i patološke promjene do kojih dolazi;

(f) prema potrebi, postojanost i reverzibilnost određenih štetnih učinaka uočenih nakon prekida doziranja;

(g) ako je moguće, način toksičnog djelovanja;

(h) relativna opasnost povezana s različitim putovima izloženosti;

(i) prema potrebi, relevantne kritične krajnje točke u odgovarajućim intervalima za utvrđivanje referentnih vrijednosti.

U studije kratkotrajne toksičnosti moraju se uključiti i toksikokinetički podaci (tj. koncentracija u krvi). Kako bi se izbjeglo pretjerano korištenje životinja, podaci se mogu temeljiti na istraživanjima provedenim s ciljem određivanja raspona doza.

Ako su živčani sustav, imunološki sustav ili endokrini sustav specifični ciljevi kratkotrajnih studija s dozama koje ne uzrokuju značajnu toksičnost, provode se dodatne studije, uključujući funkcionalne testove (vidjeti točku 5.8.2.).

5.3.1 *28-dnevna studija oralne toksičnosti*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako postoje 28-dnevne studije, o njima se mora izvijestiti.

5.3.2. *90-dnevna studija oralne toksičnosti*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Uvijek se moraju navesti podaci o studijama kratkotrajne oralne toksičnosti (90 dana) aktivne tvari za glodavce, obično štakora (korištenje druge vrste glodavca mora se obrazložiti), i za neglodavce (90-dnevna studija toksičnosti za psa).

U okviru 90-dnevne studije moraju se pomno ispitati mogući neurotoksični i imunotoksični učinci, genotoksičnost u smislu stvaranja mikronukleusa i učinci koji mogu biti povezani s promjenama u hormonalnom sustavu.

▼B

5.3.3 *Drugi putovi unosa*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za procjenu izloženosti ljudi, o potrebi provođenja dodatnih dermalnih studija odlučuje se od slučaja do slučaja, osim ako je aktivna tvar jaki iritant.

Za hlapljive aktivne tvari (tlak para > 10^{-2} Pa) potrebna je stručna prosudba (npr. na temelju kinetičkih podataka specifičnih za određeni put unosa) na temelju kojeg će se odlučiti moraju li se provesti kratkotrajne inhalacijske studije izloženosti.

5.4 **Istraživanje genotoksičnosti**

Ciljevi istraživanja genotoksičnosti su:

— predviđanje genotoksičnog potencijala,

— rana identifikacija genotoksičnih karcinogena,

— pojašnjenje mehanizma djelovanja nekih karcinogena.

Odgovarajuće razine doziranja, koje ovise o zahtjevima testa, primjenjuju se u *in vitro* ili *in vivo* istraživanjima. Mora se primjenjivati stupnjevit pristup kod kojeg izbor daljnjih testova ovisi o tumačenju rezultata dobivenih u svakoj pojedinoj fazi.

Struktura molekule može ukazati na posebnu potrebu istraživanja fotomutagenosti. Ako je kod aktivne tvari i njezinih glavnih metabolita koeficijent molarne ekstinkcije/apsorpcije u ultraljubičastom/vidljivom području manji od 1000 $l \times mol^{-1} \times cm^{-1}$, istraživanje fotomutagenost nije potrebno.

5.4.1 *In vitro* studije

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Provode se sljedeći *in vitro* testovi mutagenosti: test genske mutacije na bakterijama, kombinirani test strukturnih i brojčanih kromosomskih aberacija u stanicama sisavaca i test genske mutacije u stanicama sisavaca.

Međutim, ako se u seriji testova koji se sastoje od Amesovog testa i *in vitro* mikronukleus testa (IVM) otkrije genska mutacija i klastogenost/aneuploidija, nije potrebno provoditi dodatna *in vitro* istraživanja.

Ako *in vitro* mikronukleus test pokaže da dolazi do stvaranja mikronukleusa, provodi se dodatno istraživanje primjenom odgovarajućih tehnika bojenja kako bi se razjasnilo radi li se o aneugenom ili klastogenom odgovoru. Može se razmotriti mogućnost dodatnog istraživanja aneugenog odgovora kako bi se utvrdilo postoji li dovoljno dokaza o graničnom mehanizmu ili graničnoj koncentraciji za aneugeni odgovor (posebno za nerazdvajanje).

Za aktivne tvari za koje se testom provedenim radi određivanja raspona doza utvrdi da pokazuju bakteriostatička svojstva, provode se dva različita *in vitro* testa genske mutacije u stanicama sisavaca. Ako nije izveden Amesov test, moraju se obrazložiti razlozi.

Za aktivne tvari s rizičnim strukturnim elementima koje su dale negativan rezultat u standardnoj seriji testova, mogu biti potrebna dodatna istraživanja ako standardni testovi nisu bili optimirani za te rizične elemente. Odluka o tome hoće li se obaviti dodatna studija ili izmijeniti plan studije ovisi o kemijskom obliku, poznatoj reaktivnosti i podacima o metabolizmu aktivne tvari s rizičnim strukturnim elementima.

▼B

5.4.2 *In vivo* studije na somatskim stanicama

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako su svi rezultati *in vitro* studija negativni, mora se provesti najmanje jedna *in vivo* studija i dobiti podaci o učincima izloženosti testiranog tkiva (npr. podaci o toksičnosti u stanicama ili toksikokinetički podaci), osim ako su u okviru studije s višekratnom dozom dobiveni valjani *in vivo* podaci o mikronukelusima te ako je *in vivo* mikronukleus test najprimjereniji za dobivanje zahtijevanih informacija.

Negativan rezultat u prvom *in vivo* testu na somatskim stanicama pruža dovoljna jamstva za aktivne tvari koje su dale negativan rezultat u tri testa *in vitro*.

Za aktivne tvari koje u bilo kojem *in vitro* testu daju sumnjiv ili pozitivan rezultat, odluka o tome koja bi dodatna istraživanja trebalo obaviti donosi se od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir sve relevantne informacije i koristeći istu krajnju točku kao i u *in vitro* testu.

Ako se *in vitro* testom kromosomskih aberacija u stanicama sisavaca ili *in vitro* mikronukleus testom potvrdi klastogenost, mora se provesti *in vivo* test za klastogenost na somatskim stanicama, kao što je analiza metafaze u stanicama koštane srži glodavaca ili mikronukleus test na glodavcima.

Ako je *in vitro* mikronukleus test brojčanih kromosomskih aberacija u stanicama sisavaca pozitivan ili ako se *in vitro* kromosomskim testom na sisavcima potvrdi brojčana kromosomska aberacija, provodi se mikronukleus test *in vivo*. Ako se mikronukleus testom *in vivo* dobije pozitivan rezultat, primjenjuje se odgovarajuća tehnika bojenja, kao što je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH), kako bi se utvrdio aneugeni i/ili klastogeni odgovor.

Ako je bilo koji *in vitro* test genskih mutacija pozitivan, mora se provesti *in vivo* test za istraživanje indukcije genske mutacije, kao što je test genskih mutacija u somatskim i spolnim stanicama transgenskih glodavaca.

Pri provedbi *in vivo* studija genotoksičnosti upotrebljavaju se samo odgovarajući putovi i načini izloženosti (kao što su dodavanje hrani, vodi za piće, nanošenje na kožu, udisanje, sondiranje). Moraju postojati uvjerljivi dokazi da se izabranim putem izloženosti i metodom primjene dolazi do relevantnog tkiva. Drugi načini izloženosti (kao što su intraperitonealno ili supkutano ubrizgavanje) koji bi mogli dovesti do neuobičajene kinetike, distribucije i metabolizma moraju biti obrazloženi.

Mora se razmotriti mogućnost provođenja *in vivo* istraživanja u okviru jedne od studija kratkotrajne toksičnosti opisanih u točki 5.3.

5.4.3 *In vivo studije na spolnim stanicama*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Potreba provođenja ovih istraživanja mora se razmatrati od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir informacije o toksikokinetici, primjeni i očekivanoj izloženosti.

Za većinu aktivnih tvari za koje je utvrđeno da imaju mutagene učinke na somatske stanice *in vivo* nisu potrebna dodatna istraživanja genotoksičnosti budući da se smatra da su potencijalni genotoksični karcinogeni i da su potencijalno mutagene za spolne stanice.

▼B

Međutim, u nekim se specifičnim slučajevima mogu provesti istraživanja na spolnim stanicama kako bi se utvrdilo je li tvar koja je mutagena za somatske stanice mutagena i za spolne stanice.

Pri odabiri odgovarajućeg pokusa uzima se u obzir vrsta mutacije koja je nastala u ranijim studijama, to jest radi li se o genskoj mutaciji ili promjenama u broju ili strukturi kromosoma.

Može se razmotriti i mogućnost istraživanja prisutnosti adukata DNK u spolnim stanicama.

5.5 **Dugotrajna toksičnost i karcinogenost**

Rezultati obavljenih i navedenih studija moraju, zajedno s ostalim bitnim podacima i informacijama o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljni da omoguće utvrđivanje učinaka nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju biti dovoljni da omoguće:

— identifikaciju štetnih učinaka koji su posljedica dugotrajne izloženosti aktivnoj tvari,

— identifikaciju ciljanih organa, prema potrebi,

— utvrđivanje odnosa doza-odgovor,

— utvrđivanje NOAEL-a i, ako je potrebno, drugih odgovarajućih referentnih točaka.

Isto tako, rezultati studija o kancerogenosti, zajedno s ostalim bitnim podacima i informacijama o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljni da omoguće procjenu opasnosti za ljude nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju biti dovoljni da omoguće:

(a) identifikaciju karcinogenih učinaka koji su posljedica dugotrajne izloženosti aktivnoj tvari;

(b) utvrđivanje specifičnosti tumora za vrstu, spol i organ na kojima se javljaju;

(c) utvrđivanje odnosa doza-odgovor;

(d) kada je moguće, utvrđivanje najveće doze koja ne izaziva karcinogeni učinak;

(e) kada je moguće, utvrđivanje načina djelovanja i relevantnosti za ljude svakog utvrđenog karcinogenog odgovora.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Dugotrajna toksičnost i karcinogenost moraju se utvrditi za sve aktivne tvari. Ako se u iznimnim okolnostima utvrdi da to istraživanje nije potrebno, ta tvrdnja mora biti detaljno obrazložena.

Uvjeti istraživanja

Studija dugotrajne oralne toksičnosti i studija dugotrajne karcinogenosti aktivne tvari (dvije godine) obavljaju se na štakoru kao pokusnoj vrsti; kada je moguće, ove se studije kombiniraju.

▼B

Druga studija karcinogenosti aktivne tvari obavlja se na mišu kao pokusnoj vrsti, osim ako se može znanstveno opravdati da ta studija nije potrebna. U tim se slučajevima umjesto druge studije karcinogenosti mogu koristiti alternativni, znanstveno potvrđeni modeli za karcionogenost.

Ako komparativni podaci o metabolizmu ukazuju na to da štakor odnosno miš nije primjeren model za procjenu rizika od raka u ljudi, razmatra se mogućnost korištenja druge vrste.

Ako se smatra da karcinogenost uzrokuje mehanizam koji nije genotoksičan, navode se podaci dobiveni tijekom istraživanja, kao i objašnjenje mogućeg mehanizma djelovanja te relevantnost za ljude.

Ako se dostave, kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa moraju se odnositi na istu vrstu i soj, biti održavani u sličnim uvjetima u istom laboratoriju i dobiveni u istraživanjima obavljenima u isto vrijeme. Dodatni kontrolni podaci iz prethodno obavljenih pokusa iz drugih laboratorija mogu se navesti odvojeno, kao dopunske informacije.

Informacije o kontrolnim podacima iz drugih prethodno obavljenih pokusa uključuju:

(a) identifikaciju vrste i soja, ime dobavljača, specifični izvor istraživanih životinja ako dobavljač posluje na više lokacija;

(b) naziv laboratorija i datume provođenja studije;

(c) opis općih uvjeta u kojima su se životinje držale, uključujući vrstu ili marku i, ako je moguće, količinu konzumirane hrane;

(d) približnu dob, u danima, i težinu kontrolnih životinja na početku istraživanja i u trenutku žrtvovanja ili uginuća;

(e) opis uzorka smrtnosti koji je opažen kod kontrolne grupe tijekom ili na kraju istraživanja te druga važna opažanja (npr. bolesti, infekcije);

(f) naziv laboratorija i imena znanstvenika odgovornih za prikupljanje i tumačenje patoloških podataka dobivenih istraživanjem;

(g) izjava o prirodi tumora koji su kombinirani u izračunavanju podataka o učestalosti.

Ranije dobiveni kontrolni podaci dostavljaju se za svaku studiju posebno, pri čemu se navode apsolutne vrijednosti te postotne i relativne ili transformirane vrijednosti ako su korisne za procjenu. Ako se dostavljaju kombinirani ili sažeti podaci, moraju sadržavati informacije o rasponu vrijednosti te o prosječnoj, srednjoj i, ako je primjenjivo, standardnoj devijaciji.

Testirane doze, uključujući najveću testiranu dozu, odabiru se na temelju rezultata kratkotrajnih istraživanja i na temelju podataka o metabolizmu i toksikokinetici, ako su u vrijeme planiranja studija raspoloživi. Pri odabiru doza u obzir se uzimaju podaci o toksikokinetici, kao što je zasićenje apsorpcije izmjereno na temelju sistemske raspoloživosti tvari i/ili metabolita.

▼B

Doze koje uzrokuju pretjeranu toksičnost ne smatraju se primjerenim za procjenu koju treba napraviti. U dugotrajnim studijama treba predvidjeti određivanje koncentracije aktivne tvari u krvi (na primjer, oko T_{max}).

Pri prikupljanju podataka i sastavljanju izvješća učestalosti pojave benignih i malignih tumora ne smiju se međusobno spajati. U izvješćima se ne smiju međusobno spajati različiti, nepovezani tumori, bilo benigni ili maligni, koji se javljaju u istom organu.

Kako bi se izbjegle nejasnoće, kod naziva tumora i u izvješćima o njima upotrebljava se konvencionalna histopatološka terminologija koja se obično koristi pri provedbi studija, na primjer terminologija koju je objavila Međunarodna agencija za istraživanje raka. Mora se navesti korišteni sustav.

Biološki materijal koji je odabran za histopatološko istraživanje uključuje materijal odabran za davanje dodatnih informacija o lezijama utvrđenim tijekom makroskopskog patološkog pregleda. Ako su bitne za objašnjenje mehanizma djelovanja i ako su raspoložive, posebne histološke metode (bojenje), histokemijske metode i metoda istraživanja elektronskim mikroskopom mogu biti korisne, a ako se primijene, o njima se mora izvijestiti.

5.6 **Reproduktivna toksičnost**

Istražuju se i navode mogući učinci na reproduktivnu fiziologiju i razvoj potomstva, i to u pogledu sljedećih aspekata:

— oštećenja muških i ženskih reproduktivnih funkcija i sposobnosti, na primjer zbog učinaka na ciklus estrusa, spolno ponašanje, svaki aspekt spermatogeneze ili oogeneze, hormonalnu aktivnost ili fiziološki odgovor, koja bi mogla negativno utjecati na sposobnost oplodnje, samu oplodnju ili razvoj oplođenog jajašca do implantacije,

— štetni učinci na potomstvo, na primjer svaki učinak koji negativno djeluje na normalni razvoj prije i poslije rođenja. To uključuje morfološke malformacije, kao što su, anogenitalni razmak, zadržavanje bradavica i funkcionalni poremećaji (kao što su učinci na razmnožavanje i neurološki učinci).

Navode se učinci koji se javljaju iz generacije u generaciju.

Ako se kod potomstva uoče relevantni učinci ili se očekuje da će se oni pojaviti (npr. na temelju istraživanja provedenih s ciljem određivanja raspona doza), mjeri se sadržaj aktivne tvari i njezinih relevantnih metabolita u mlijeku u okviru druge faze istraživanja.

Pomno se proučavaju i navode mogući neurotoksični i imunotoksični učinci te učinci koji bi mogli biti povezani s promjenama u hormonalnom sustavu.

Pri istraživanju se uzimaju u obzir svi raspoloživi i relevantni podaci, uključujući rezultate studija opće toksičnosti ako sadrže bitne parametre (kao što je analiza sperme, cikličnost estrusa, histopatologija organa za razmnožavanje), kao i spoznaje o strukturnim analozima aktivne tvari.

Iako su standardne referentne točke za reakcije na tretman istodobno i kontrolni podaci, pri tumačenju određenih studija o reproduktivnoj toksičnosti mogu pomoći i kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa. Ako se dostave, kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa moraju se odnositi na istu vrstu i soj, biti održavani u sličnim uvjetima u istom laboratoriju i dobiveni u istraživanjima obavljenima u isto vrijeme.

▼B

Informacije o kontrolnim podacima iz drugih prethodno obavljenih pokusa uključuju:

(a) identifikaciju vrste i soja, ime dobavljača, specifični izvor istraživanih životinja ako dobavljač posluje na više lokacija;

(b) naziv laboratorija i datume provođenja studije;

(c) opis općih uvjeta u kojima su se životinje držale, uključujući vrstu ili marku i, ako je moguće, količinu konzumirane hrane;

(d) približnu dob, u danima, i težinu kontrolnih životinja na početku istraživanja i u trenutku žrtvovanja ili uginuća;

(e) opis uzorka smrtnosti koji je opažen kod kontrolne grupe tijekom ili na kraju istraživanja te druga važna opažanja (npr. bolesti, infekcije);

(f) naziv laboratorija i imena znanstvenika odgovornih za prikupljanje i tumačenje patoloških podataka dobivenih istraživanjem;

Ranije dobiveni kontrolni podaci dostavljaju se za svaku studiju posebno, pri čemu se navode apsolutne vrijednosti te postotne i relativne ili transformirane vrijednosti ako su korisne za procjenu. Ako se dostavljaju kombinirani ili sažeti podaci, moraju sadržavati informacije o rasponu vrijednosti te o prosječnoj, srednjoj i, ako je primjenjivo, standardnoj devijaciji.

Kako bi se dobile korisne informacije za osmišljavanje i tumačenje studija razvojne toksičnosti, u studije koje se provode u višim fazama istraživanja mogu se uključiti informacije o koncentraciji aktivne tvari u krvi roditelja i ploda/potomstva te se mogu navesti i te informacije.

5.6.1 *Multigeneracijske studije*

Multigeneracijske studije o kojima se izvijesti, zajedno s ostalim bitnim podacima i informacijama o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljne da omoguće utvrđivanje učinaka na reprodukciju nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju biti dovoljne da omoguće:

(a) utvrđivanje izravnih i neizravnih učinaka na reprodukciju koji su posljedica izloženosti aktivnoj tvari;

(b) utvrđivanje svih štetnih učinaka koji nisu povezani s reprodukcijom i javljaju se pri dozama manjim od onih korištenih u istraživanjima kratkotrajne i kronične toksičnosti;

(c) utvrđivanje NOAEL-a za toksičnost kod roditelja, reproduktivni ishod i razvoj mladunčadi.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Navodi se izvješće o studiji reproduktivne toksičnosti na najmanje dvjema generacijama štakora.

Proširena OECD-ova studija reproduktivne toksičnosti na jednoj generaciji može se razmotriti kao alternativna multigeneracijskoj studiji.

▼B

Kada je to potrebno za bolje tumačenje učinaka na reprodukciju i ako ti podaci još nisu dostupni, dodatne bi studije mogle biti potrebne kako bi se dobile informacije o ugroženom spolu i mogućim mehanizmima.

5.6.2 *Studije razvojne toksičnosti*

Studije razvojne toksičnosti o kojima se izvijesti, zajedno s ostalim bitnim podacima i informacijama o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljne da omoguće procjenu učinaka na razvoj zametka i ploda nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju biti dovoljne da omoguće:

(a) utvrđivanje izravnih i neizravnih učinaka na razvoj zametka i ploda koji su posljedica izloženosti aktivnoj tvari;

(b) utvrđivanje svih oblika toksičnosti aktivne tvari kod majke;

(c) određivanje odnosa između uočenih odgovora i doze kod ženke i potomstva;

(d) utvrđivanje NOAEL-a za toksičnost kod majke i razvoj mladunčadi;

(e) dobivanje dodatnih podataka o štetnim učincima kod gravidnih ženki u usporedbi sa ženkama koje nisu gravidne;

(f) dobivanje dodatnih podataka o svakom povećanju općih toksičnih učinaka kod gravidnih životinja.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije razvojne toksičnosti uvijek se moraju provesti.

Uvjeti istraživanja

Razvojna toksičnost mora se odrediti i kod štakora i kod kunića oralnim putem; studija na štakoru se ne provodi ako je razvojna toksičnost na odgovarajući način procijenjena u okviru proširene studije reproduktivne toksičnosti na jednoj generaciji.

Dodatni putovi unosa mogu biti korisni za procjenu rizika za ljude. Podaci o malformacijama i varijacijama navode se odvojeno te se kombiniraju tako da se sažeto opišu sve bitne promjene koje se kao tipični obrazac pojavljuju kod pojedinačnih fetusa ili one za koje se može smatrati da predstavljaju različite stupnjeve težine iste vrste promjene.

U izvješću se navode kriteriji za dijagnozu malformacija i varijacija. Ako je moguće, uzima se u obzir rječnik termina koji priprema Međunarodni savez teratoloških udruženja.

Ako na to upozore opažanja tijekom drugih studija ili način djelovanja aktivne tvari, mogu biti potrebne dodatne studije i informacije kako bi se dobili podaci o postnatalnoj manifestaciji učinaka poput razvojne neurotoksičnosti.

▼B

5.7 **Studije neurotoksičnosti**

5.7.1 *Studije neurotoksičnosti kod glodavaca*

Studije neurotoksičnosti kod glodavaca moraju dati dovoljno podataka za procjenu moguće neurotoksičnosti aktivne tvari (neurobihevioralni i neuropatološki učinci) nakon jednokratne i višekratne izloženosti.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ove se studije provode za aktivne tvari čija je struktura slična ili srodna strukturi tvari koje mogu izazvati neurotoksičnost te za aktivne tvari koje u studijama toksičnosti, pri dozama koje nisu povezane s izraženom općom toksičnošću, uzrokuju specifične znakove moguće neurotoksičnosti, neurološke znakove ili neuropatološke lezije. Mora se razmotriti mogućnost provođenja ovih studija i za tvari koje imaju neurotoksično pesticidno djelovanje.

Treba razmotriti mogućnost uključivanja istraživanja neurotoksičnosti u rutinske toksikološke studije.

5.7.2 *Studije odgođene polineuropatije*

Studije odgođene polineuropatije moraju dati dovoljno podataka kako bi se procijenilo može li aktivna tvar izazvati odgođenu polineuropatiju nakon akutne i višestruke izloženosti. Studija višekratne izloženosti ne mora se provesti, osim ako postoje znakovi koji upućuju na to da se spoj nakuplja i da pri vrijednosti LD_{50} za kokoš, utvrđenoj istraživanjem toksičnosti jednokratne doze, dolazi do značajne inhibicije esteraze povezane s neuropatskim djelovanjem ili kliničkih/histopatoloških znakova odgođene polineuropatije.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ove se studije provode za aktivne tvari čija je struktura slična ili srodna strukturi tvari koje mogu izazvati odgođenu polineuropatiju, kao što su organofosforni spojevi.

5.8 **Ostale toksikološke studije**

5.8.1 *Studije toksičnosti metabolita*

Obično se ne zahtijevaju dodatne studije koje se ne odnose na aktivnu tvar. Odluka o potrebi dodatnih studija donosi se od slučaja do slučaja.

Ako se zbog metabolizma ili drugih procesa metaboliti u bilju ili proizvodima životinjskog podrijetla, tlu, podzemnoj vodi i zraku razlikuju od onih u životinjama korištenim za toksikološke studije ili ako su u malim količinama otkriveni u životinjama, provodi se dodatno istraživanje za svaki slučaj posebno, uzimajući u obzir količinu metabolita i kemijsku strukturu metabolita u usporedbi s izvornom tvari.

5.8.2 *Dodatne studije aktivne tvari*

Dodatne se studije provode ako je potrebno dodatno razjasniti uočene učinke, uzimajući u obzir rezultate raspoloživih toksikoloških studija i studija metabolizma i najvažnije putove izloženosti. Te studije mogu uključivati:

(a) studije apsorpcije, raspodjele, izlučivanja i metabolizma kod još jedne vrste;

▼B

(b) studije mogućih imunotoksičnih učinaka;

(c) ciljanu studiju toksičnosti jednokratne doze kako bi se izračunale odgovarajuće akutne referentne vrijednosti (ARfD, aAOEL);

(d) studije o drugim načinima unosa;

(e) studije mogućih karcinogenih učinaka;

(f) studije o učincima smjesa.

Potrebne se studije osmišljavaju pojedinačno, uzimajući u obzir specifične parametre koje treba istražiti i postavljene ciljeve.

5.8.3 *Endokrina disrupcija*

Ako postoje dokazi da aktivna tvar može imati svojstva koja uzrokuju poremećaje endokrinog sustava, potrebne su dodatne informacije ili posebne studije:

— za pojašnjenje načina/mehanizma djelovanja,

— za dobivanje dovoljno dokaza o relevantnim štetnim učincima.

Potrebne se studije osmišljavaju pojedinačno, uzimajući u obzir smjernice dogovorene na razini Unije ili na međunarodnoj razini te vodeći računa o specifičnim parametrima koje treba istražiti i postavljenim ciljevima.

5.9 **Podaci o učincima na zdravlje**

Praktični podaci i informacije važne za prepoznavanje simptoma trovanja, kao i podaci i informacije o učinkovitosti prve pomoći i terapijskih mjera, dostavljaju se kad god su dostupni i ne dovodeći u pitanje odredbe članka 10. Direktive Vijeća 98/24/EZ ([1]). Ti podaci i informacije moraju sadržavati izvješća o svim farmakološkim istraživanja koja se odnose na protuotrove i farmakološku sigurnost. Prema potrebi se mora istražiti i navesti učinkovitost mogućih protuotrova.

Ako su dostupni, odgovarajući podaci i informacije o posljedicama izloženosti ljudi posebno su korisni kod potvrđivanja valjanosti ekstrapolacija i zaključaka u pogledu ciljanih organa, odnosa doza-odgovor i reverzibilnosti štetnih učinaka. Takvi se podaci mogu dobiti na temelju slučajne ili profesionalne izloženosti ili slučajeva namjernog samotrovanja, te se moraju navesti ako su dostupni.

5.9.1 *Zdravstveni nadzor osoblja u proizvodnji i studije praćenja*

Moraju se dostaviti izvješća o programima zdravstvenog nadzora osoblja i o studijama praćenja, potkrijepljena detaljnim informacijama o vrsti programa, broju izloženih osoba uključenih u program, vrsti njihove izloženosti aktivnoj tvari i njihovoj izloženosti drugim potencijalno opasnim tvarima. Ta izvješća, tamo gdje je to tehnički izvedivo, uključuju podatke relevantne za mehanizam djelovanja aktivne tvari. Ta izvješća uključuju podatke o osobama koje su izložene u proizvodnim pogonima ili za vrijeme odnosno nakon primjene aktivne tvari (npr. podatke iz studija praćenja kod primjenitelja, radnika, stanovnika, drugih nazočnih osoba

([1]) SL L 131, 5.5.1998., str. 11.

▼B

ili žrtava nesreća), ako su ti podaci dostupni. Moraju se dostaviti dostupni podaci o štetnim učincima na zdravlje, uključujući alergijske reakcije kod radnika i drugih osoba izloženih aktivnoj tvari, te se prema potrebi moraju navesti detalji o svakom pojedinom slučaju. Dostavljene informacije moraju uključivati podatke o učestalosti, razini i trajanju izloženosti, uočene simptome i druge odgovarajuće kliničke podatke, ako su dostupni.

5.9.2 *Podaci prikupljeni u okviru istraživanja obavljenih na ljudima*

Ako se njima raspolaže, dostavljaju se izvješća o istraživanjima obavljenima na ljudima, kao što su istraživanja toksikokinetike i metabolizma ili istraživanja nadraživanja kože ili preosjetljivosti kože.

Referentne se vrijednosti moraju općenito temeljiti na studijama obavljenima na životinjama, ali ako postoje odgovarajući, znanstveno potvrđeni i na etičan način dobiveni podaci o ljudima, koji pokazuju da su ljudi osjetljiviji i koji pružaju osnovu za niže propisane granične vrijednosti, ti podaci imaju prednost u odnosu na podatke dobivene na životinjama.

5.9.3 *Izravna opažanja*

Dostavljaju se raspoloživa izvješća iz objavljene literature koja se odnose na kliničke slučajeve i slučajeve otrovanja, ako su iz recenziranih stručnih časopisa ili službenih izvješća, zajedno s izvješćima o svim dodatnim studijama. Ta izvješća sadržavaju, u mjeri u kojoj je to moguće, potpuni opis vrste, razine i trajanja izloženosti, kao i uočene kliničke simptome, primijenjene mjere prve pomoći i liječenja te izvršena mjerenja i opažanja.

Ako sadrži dovoljno detalja, ova se dokumentacija upotrebljava za potvrđivanje valjanosti ekstrapolacije podataka sa životinje na čovjeka i za utvrđivanje neočekivanih štetnih učinaka specifičnih za ljude.

5.9.4 *Epidemiološke studije*

Dostavljaju se relevantne epidemiološke studije, ako su dostupne.

5.9.5 *Dijagnoze otrovanja (određivanje aktivne tvari, metaboliti), posebni znakovi trovanja, klinički testovi*

Ako je dostupan, dostavlja se detaljan opis kliničkih znakova i simptoma otrovanja, uključujući rane znakove i simptome te detaljne podatke o kliničkim istraživanjima korisnim u dijagnostičke svrhe, te detaljni podaci o vremenskim razmacima oralnog unosa, izloženosti preko kože ili udisanja različitih količina aktivne tvari.

5.9.6 *Predloženo liječenje: mjere prve pomoći, protuotrovi i liječenje*

Navode se mjere prve pomoći koje treba primijeniti u slučaju otrovanja (stvarnog ili sumnje na otrovanje) i u slučaju dodira s očima. Detaljno se opisuju načini liječenja u slučaju otrovanja ili dodira s očima, uključujući i uporabu protuotrova ako su dostupni. Prema potrebi se dostavljaju informacije o učinkovitosti alternativnih načina liječenja temeljene na stvarnom iskustvu, ako postoje i dostupne su, ili one temeljene na teoretskim razmatranjima. Opisuju se kontraindikacije povezane s određenim načinima liječenja, posebno one koje se odnose na „opće zdravstvene probleme” i stanja.

▼B

5.9.7 *Očekivani učinci otrovanja*

Ako su poznati, opisuju se očekivani učinci otrovanja i njihovo trajanje. U opisu se navodi utjecaj:

— vrste, stupnja i trajanja izloženosti ili unosa, i

— različitih razdoblja između izloženosti ili unosa i početka liječenja.

ODJELJAK 6.

Ostaci u ili na tretiranim proizvodima, hrani i hrani za životinje

6.1 **Stabilnost ostataka tijekom skladištenja**

Studijama stabilnosti ostataka tijekom skladištenja istražuje se stabilnost ostataka u bilju, biljnim proizvodima i proizvodima životinjskog podrijetla tijekom skladištenja prije analize.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Pod uvjetom da su uzorci zamrznuti u roku od 24 sata od uzorkovanja i da spoj nije poznat kao hlapljiv i nestabilan, podaci o stabilnosti nisu potrebni za uzorke koji su ekstrahirani i analizirani u roku od 30 dana od uzorkovanja (šest mjeseci u slučaju radioaktivno obilježenog materijala).

Ako se ekstrakti odmah ne analiziraju, istražuje se njihova stabilnost.

Uvjeti istraživanja

Istraživanja s tvarima koje nisu radioaktivno obilježene provode se pomoću reprezentativnih supstrata. Mogu se provoditi na uzorcima koji sadrže ostatke i uzeti su s tretiranih usjeva ili životinja, ili pomoću pokusa s obogaćivanjem. U tom drugom slučaju, u jednake količine pripremljenih kontrolnih uzoraka dodaje se poznata količina kemikalije prije skladištenja u uobičajenim skladišnim uvjetima.

Studijama se analizira stabilnost pojedinih komponenata definicije ostataka utvrđene za potrebe procjene rizika, što može zahtijevati dodavanje različitih analita u različite uzorke. U slučaju različitih analitičkih ciljeva (npr. analiza jednog spoja ili zajedničke kemijske skupine svojstva), može biti potrebno više od jednog skupa podataka o stabilnosti tijekom skladištenja.

Studije stabilnosti moraju trajati toliko dugo da obuhvate cijelo razdoblje u kojemu su uzorci ili ekstrakti uskladišteni u odgovarajućim studijama.

Dostavljaju se detaljne informacije o pripremanju uzoraka i o uvjetima skladištenja uzoraka i ekstrakata (temperatura i trajanje). Ako tijekom skladištenja dolazi do značajne razgradnje (više od 30 %), treba razmotriti mogućnost promjene uvjeta skladištenja ili neskladištenja uzoraka prije analize. Sve studije u kojima su uvjeti skladištenja bili nezadovoljavajući moraju se ponoviti.

Zahtijevaju se i podaci o stabilnosti tijekom skladištenja koji se odnose na ekstrakte uzoraka, osim ako se uzorci analiziraju u roku od 24 sata od ekstrakcije.

▼B

Rezultati se izražavaju u obliku apsolutne vrijednost u mg/kg koja nije korigirana za iskorištenje, te u obliku postotka nominalne vrijednosti obogaćenja.

6.2 **Metabolizam, raspodjela i izražavanje ostatka**

Dostavljaju se podaci o metabolizmu reprezentativni za postojeću ili predviđenu dobru poljoprivrednu praksu te shematski prikaz metaboličkih putova u biljkama i životinjama i kratko objašnjenje raspodjele i kemijskih reakcija do kojih dolazi. Te se studije provode korištenjem jednog ili više radioaktivno obilježenih oblika aktivne tvari i, gdje je to bitno, stereoizomernih oblika aktivne tvari i njezinih metabolita. Za biljne se ekstrakte može primijeniti drukčiji pristup ako je odgovarajuće utemeljen.

Kod bilja, cilj ovih studija je:

(a) omogućiti procjenu ukupnih konačnih ostataka u odgovarajućem dijelu usjeva u trenutku žetve ili berbe nakon predviđene primjene;

(b) utvrditi glavne komponente ukupnog konačnog ostatka;

(c) pokazati raspodjelu ostataka u pojedinim dijelovima usjeva;

(d) brojčano odrediti glavne komponente ostatka te utvrditi učinkovitost postupaka ekstrakcije za te komponente;

(e) utvrditi svojstva i količinu konjugiranih i vezanih ostataka;

(f) navesti komponente koje treba analizirati u studijama koje se provode radi količinskog određivanja ostataka (studije ostataka u usjevima).

Kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, cilj ovih studija je:

(a) omogućiti procjenu ukupnih konačnih ostataka u jestivim proizvodima životinjskog podrijetla;

(b) utvrditi glavne komponente ukupnog konačnog ostatka u jestivim proizvodima životinjskog podrijetla;

(c) pokazati raspodjelu ostataka između odgovarajućih jestivih proizvoda životinjskog podrijetla;

(d) dobiti dokaze o tome može li se ostatak svrstati u kategoriju tvari topljivih u mastima;

(e) količinski odrediti ukupni ostatak u određenim proizvodima životinjskog podrijetla (mlijeku ili jajima) i u izlučevinama;

(f) brojčano odrediti glavne komponente ostatka te utvrditi učinkovitost postupaka ekstrakcije za te komponente;

(g) utvrditi svojstva i količinu konjugiranih i vezanih ostataka;

(h) navesti sastojke koje treba analizirati u studijama koje se provode radi količinskog određivanja ostataka (studije ostataka hranidbom životinja);

▼B

(i) dobiti podatke na temelju kojih se može odlučiti o potrebi studija ostataka hranidbom životinja koje se koriste za proizvodnju hrane.

Rezultati studije metabolizma provedene na peradi, obično kokošima nesilicama, ekstrapoliraju se na svu perad koja se koristi za proizvodnju hrane, dok se rezultati studije metabolizma provedene na preživačima, obično kozama u laktaciji, i prema potrebi na svinjama, ekstrapoliraju na sve sisavce koji se koriste za proizvodnju hrane.

Metaboliti koji se ne otkriju u studijama apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja ili ih nije moguće objasniti kao međuprodukte, ali koji se utvrde u studijama metabolizma/transformacije (bilje, životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, kulture za preradu i kulture u plodoredu), moraju se smatrati relevantnima za procjenu rizika za potrošače, osim ako se može znanstveno dokazati (npr. odnosom između strukture i aktivnosti, studijama kojima se premošćuje nedostatak podataka) da oni, uzimajući u obzir i njihovu koncentraciju, ne predstavljaju potencijalni rizik za potrošača.

6.2.1 *Bilje*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije na biljkama se moraju provesti, osim ako se ni jedan dio biljaka ili biljnih proizvoda neće upotrebljavati za prehranu ljudi ili životinja ili ako se radi o situaciji u kojoj nema ostataka (npr. kod primjene u obliku mamaca).

Uvjeti istraživanja

Pri planiranju studija metabolizma u obzir se uzimaju predviđeni način primjene (npr. tretiranje sjemena, folijarno prskanje/prskanje tla, namakanje, zaprašivanje) i svojstva aktivne tvari (npr. sistemična svojstva ili hlapljivost). Studije metabolizma moraju obuhvaćati kulture različitih kategorija na kojima se predviđa primjena sredstava za zaštitu bilja koja sadrže predmetnu aktivnu tvar. U tu se svrhu može smatrati da se kulture razvrstavaju u jednu od sljedećih kategorija:

(a) voće (oznaka F);

(b) korjenasto povrće (oznaka R);

(c) lisnato povrće (oznaka L);

(d) žitarice/trave (oznaka C/G);

(e) mahunarke i uljarice (P/O);

(f) razno.

Kategorija „razno” upotrebljava se jedino od slučaja do slučaja.

Studija metabolizma dostavlja se za svaku vrstu skupine kultura na kojoj se predlaže primjena. Kako bi se rezultati studija metabolizma s aktivnom tvari ekstrapolirali na sve skupine kultura, studije metabolizma moraju se provesti na najmanje trima reprezentativnim kulturama (iz različitih skupina kultura, osim iz skupine „razno”). Ako rezultati tih triju studija ukažu na usporediv metabolički put (u kvalitativnom i, u manjoj mjeri, kvantitativnom smislu), nisi potrebne dodatne studije. Ako rezultati raspoloživih studija za te tri kategorije ukazuju da je put razgradnje u sve tri kategorije različit, dostavljaju se rezultati studija za preostale kategorije, osim za kategoriju „razno”.

▼B

Ako se traži odobrenje za samo jednu skupinu kultura, dovoljne su studije metabolizma provedene na jednoj kulturi iz te skupine kultura, pod uvjetom da je ta kultura stvarno reprezentativna za dotičnu skupinu kultura i da su razjašnjeni metabolički putovi.

Studije moraju odražavati predviđeni način primjene aktivne tvari, kao što je folijarna primjena, tretiranje tla/sjemena ili tretman nakon žetve ili berbe. Ako su, na primjer, tri studije provedene s folijarnom primjenom, a kasnije se predloži primjena na tlo (npr. tretiranje sjemena, granulat, namakanje tla), tada se mora provesti najmanje jedna dodatna studija koja odražava primjenu na tlo. Podnositelj zahtjeva se dogovara s nacionalnim nadležnim tijelima o mogućoj zamjeni folijarne studije studijom nakon žetve ili berbe.

Dostavlja se ocjena rezultata različitih studija o:

(a) mjestu apsorpcije (npr. preko lišća ili korijenja);

(b) nastajanju metabolita i produkata razgradnje;

(c) raspodjeli ostataka između odgovarajućih dijelova usjeva u trenutku berbe (s posebnim naglaskom na hranu i hranu za životinje);

(d) metaboličkim putovima.

Ako studija pokazuje da kultura ne apsorbira aktivnu tvar ili relevantne metabolite ili produkte razgradnje, navodi se objašnjenje.

6.2.2 *Perad*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije metabolizma provedene na peradi dostavljaju se ako će se sredstvo za zaštitu bilja primjenjivati na usjevima čiji se dijelovi ili proizvodi, uključujući i nakon prerade, upotrebljavaju kao hrana za perad i ako se očekuje da će unos biti veći od 0,004 mg/kg tjelesne težine po danu ([1]).

Uvjeti istraživanja

Studije se provode na kokošima nesilicama.

Doze moraju biti barem jednake najvećoj mogućoj dnevnoj izloženosti koja proizlazi iz svih predviđenih načina uporabe.

Ako se s dozama od 10 mg/kg hrane za životinje (suha tvar) ne mogu utvrditi metaboliti, mogu se primijeniti veće doze.

Ako se ne provedu studije u kojima se aktivna tvar primjenjuje umiješana u hranu za životinje, u studiji metabolizma moraju se utvrditi uravnotežene koncentracije u jajima, uzimajući u obzir činjenicu da do uravnoteženih koncentracija obično dolazi najkasnije 14 dana nakon početka davanja doza nesilicama.

([1]) mg/kg tjelesne težine po danu = mg aktivne tvari/kg tjelesne težine predmetne vrste po danu.

▼B

6.2.3 *Preživači u laktaciji*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije metabolizma provedene na preživačima u laktaciji dostavljaju se ako će se sredstvo za zaštitu bilja primjenjivati na usjevima čiji se dijelovi ili proizvodi, uključujući i nakon prerade, upotrebljavaju kao hrana za preživače i ako se očekuje da će unos biti veći od 0,004 mg/kg tjelesne težine po danu.

Uvjeti istraživanja

Studije se provode po mogućnosti na kozama u laktaciji, ili alternativno na kravama u laktaciji.

Doze moraju biti barem jednake najvećoj mogućoj dnevnoj izloženosti koja proizlazi iz svih predviđenih načina uporabe.

Ako se s dozama od 10 mg/kg hrane za životinje (suha tvar) ne mogu utvrditi glavni metaboliti, mogu se primijeniti veće doze.

Ako se ne provedu studije u kojima se aktivna tvar primjenjuje umiješana u hranu za životinje, u studiji metabolizma moraju se utvrditi uravnotežene koncentracije u mlijeku, uzimajući u obzir činjenicu da do uravnoteženih koncentracija obično dolazi pet do sedam dana nakon početka davanja doza preživačima u laktaciji.

6.2.4 *Svinje*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije metabolizma provedene na svinjama dostavljaju se ako će se sredstvo za zaštitu bilja primjenjivati na usjevima čiji se dijelovi ili proizvodi, uključujući i nakon prerade, upotrebljavaju kao hrana za svinje, te ako se pokaže da su metabolički putovi kod štakora znatno drugačiji nego kod preživača i ako se očekuje da će unos biti veći od 0,004 mg/kg tjelesne težine po danu.

Uvjeti istraživanja

Studije se provode na svinjama.

Doze moraju biti barem jednake najvećoj mogućoj dnevnoj izloženosti koja proizlazi iz svih predviđenih načina uporabe.

Ako se s dozama od 10 mg/kg hrane za životinje (suha tvar) ne mogu utvrditi metaboliti, mogu se primijeniti veće doze.

Trajanje ove studije je isto kao i kod preživača u laktaciji.

6.2.5 *Ribe*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije metabolizma provedene na ribama mogu biti potrebne ako će se sredstvo za zaštitu bilja primjenjivati na usjevima čiji se dijelovi ili proizvodi, uključujući i nakon prerade, upotrebljavaju kao hrana za ribe te ako predviđene primjene dovode do ostataka u hrani za životinje.

Mogu se koristiti rezultati studija predviđenih u točki 8.2.2.3 ako je moguće znanstveno dokazati da se rezultati tih studija mogu smatrati istovrijednima. Posebna se pozornost mora posvetiti različitim načinima oralnog unosa.

▼B

6.3 **Pokusi za određivanje količine ostataka u bilju**

Ciljevi pokusa za određivanje količine ostataka u bilju jesu sljedeći:

— brojčano odrediti najveće moguće razine ostataka svih komponenata različitih definicija ostataka na tretiranim kulturama u trenutku berbe odnosno žetve ili otpreme iz skladišta u skladu s predloženom dobrom poljoprivrednom praksom (GAP), i

— odrediti, kada je to primjereno, dinamiku opadanja ostataka sredstva za zaštitu bilja.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Te se studije obvezno provode ako će se sredstvo za zaštitu bilja primjenjivati na bilju ili biljnim proizvodima koji se koriste za prehranu ljudi ili životinja ili ako bi to bilje moglo apsorbirati ostatke iz tla ili drugih supstrata, osim u slučaju kada je rezultate moguće ekstrapolirati iz podataka o drugim kulturama.

Pri planiranju pokusa za određivanje ostataka mora se imati na umu da informacije o ostacima u zrelim ili nezrelim kulturama mogu biti važne za procjenu rizika u drugim područjima, kao što su toksikologija ili sigurnost radnika.

Uvjeti istraživanja

Kontrolirani pokusi za određivanje ostataka moraju odgovarati predloženom kritičnom GAP-u. Uvjeti istraživanja (npr. najveći broj predloženih primjena, najkraće razdoblje između primjena, najveća doza i koncentracija, najkritičnije karence [1] u odnosu na izloženost) moraju biti određeni tako da omoguće utvrđivanje najveće količine ostataka do kojih bi moglo doći te moraju predstavljati stvarne uvjete kritičnoga GAP-a u kojima će se aktivna tvar primjenjivati.

Prilikom utvrđivanja programa kontroliranog pokusa za određivanje ostataka uzimaju se u obzir čimbenici kao što su glavna područja uzgoja bilja i niz različitih uvjeta koji se mogu očekivati na tim glavnim područjima uzgoja.

U obzir se uzimaju i razlike u načinima proizvodnje (npr. na otvorenom ili u staklenicima), godišnja doba proizvodnje i vrsta formulacija.

Za ocjenu ponašanja ostataka i utvrđivanje maksimalnih razina ostataka (MRO) u skladu s Uredbom (EZ) br. 396/2005, Unija se dijeli na dvije zone, i to na sjevernoeuropsku i južnoeuropsku zonu. Za potrebe primjene u staklenicima, primjene nakon berbe/žetve i tretiranje praznih skladišnih prostora, primjenjuje se jedna zona ostataka.

Teško je odrediti točan broj potrebnih pokusa bez prethodne procjene rezultata pokusa. Uz pretpostavku da su sve ostale varijable koje utječu na razinu ostataka usporedive, najmanji broj pokusa za svaku zonu ostataka kreće se od najmanje četiri pokusa za manje kulture do najmanje osam pokusa za veće kulture.

[1] U ovom se odjeljku karenca odnosi na razdoblja između zadnje primjene i berbe/žetve, razdoblja zabrane uporabe tretiranih proizvoda i razdoblja uskladištenja u slučaju tertiranja nakon berbe/žetve.

▼B

Međutim, ako je GAP isti u obje zone ostataka, za manje je kulture obično dovoljno šest pokusa jednako raspoređenih u reprezentativnim zonama uzgoja bilja.

Broj studija koje treba provesti može se smanjiti ako se pokusima za određivanje ostataka pokaže da su razine ostataka u bilju ili biljnim proizvodima niže od granice kvantifikacije. Broj pokusa ne smije biti manji od tri po zoni za manje kulture i četiri po zoni za veće kulture.

Ako se na temelju reprezentativnih studija metabolizma provedenih na bilju očekuje situacija u kojoj nema ostataka, izvode se tri pokusa za proizvode koji su značajni za prehranu. Nisu potrebni pokusi za proizvode koji nisu značajni za prehranu. Situacija u kojoj nema ostataka može se očekivati onda kada se u studijama u kojima su primijenjene doze znatno veće od predviđenih ne otkriju ostaci.

Pod uvjetom da su uvjeti usporedivi i da su pokusi široko raširenu različitim zonama, dovoljno je obaviti pokuse u jednom vegetacijskom razdoblju.

Dio pokusa može se zamijeniti pokusima provedenim izvan Unije, pod uvjetom da odgovaraju kritičnom GAP-u i da su uvjeti proizvodnje (npr. uzgojna praksa, klimatski uvjeti) usporedivi.

Pokusi kojima se pokazuje ponašanje ostataka pri primjeni nakon branja ili žetve provode se na različitim lokacijama s različitim kulturama. Mora se provesti serija istraživanja za svaki način primjene i vrstu skladištenja, osim ako se jasno može utvrditi najgora situacija u pogledu ostataka.

Ako se sredstvo za zaštitu bilja primjenjuje i na otvorenom prostoru i u zaštićenim prostorima u skladu s istim GAP-om, za obje se situacije dostavljaju kompletni podaci, osim ako je već prihvaćeno da je jedna primjena kritični GAP.

Za svaki se pojedinačni slučaj provjerava, uzimajući u obzor morfologiju bilja i uvjete primjene sredstva, mogu li se podaci dobiveni za kulturu korištenu u studiji metabolizma ekstrapolirati na ostale kulture iz iste skupine kultura.

Ako je u trenutku primjene sredstva prisutan značajan dio kulture namijenjene konzumaciji, polovina kontroliranih pokusa koji se tiču ostataka moraju uključivati podatke o utjecaju vremena na razinu prisutnog ostatka (studije o dinamici opadanja ostataka), osim ako dio kulture namijenjen konzumaciji nije izložen tijekom primjene sredstva za zaštitu bilja u predloženim uvjetima uporabe. Za kulture koje se beru nakon cvatnje (npr. voće ili plodonosno povrće) značajan dio kulture namijenjene konzumaciji prisutan je od pune cvatnje (BBCH 65) nadalje. U slučaju većine kultura kod kojih se bere lišće (kao što je salata) ovaj je uvjet zadovoljen ako je razvijeno 6 pravih listova, parova listova ili pršljenova (BBCH 16).

U slučaju aktivne tvari za koju je utvrđen ARfD, raspodjela ostataka među pojedinim jedinicama može se istražiti pomoću studija varijabilnosti. Ako je na raspolaganju dovoljan broj rezultata, unaprijed zadani faktor varijabilnosti može se zamijeniti specifičnim faktorom utvrđenim na temelju tih studija.

▼B

6.4 **Studije ostataka hranidbom životinja**

Cilj studija ostataka hranidbom životinja jest odrediti ostatke u proizvodima životinjskog podrijetla koji su posljedica ostataka u životinjskoj hrani.

Rezultati studije ostataka hranidbom kokoši nesilica ekstrapoliraju se na svu perad koja se koristi za proizvodnju hrane. Rezultati studije ostataka hranidbom krava u laktaciji i, prema potrebi, svinja ekstrapoliraju se na sve sisavce koji se koriste za proizvodnju hrane.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije ostataka hranidbom životinja dostavljaju se ako studije o metabolizmu pokazuju da u jestivom životinjskom tkivu, mlijeku, jajima ili ribi mogu biti prisutni ostaci u količinama većim od 0,01 mg/kg, pri čemu se uzimaju u obzir razine ostataka u potencijalnoj hrani za životinje dobivene nakon primjene jedne doze, računato na suhu tvar.

Studije ostataka hranidbom životinja nisu potrebne ako je unos manji od 0,0004 mg/kg tjelesne težine dnevno, osim u slučajevima kada ostatak, to jest aktivna tvar, njezini metaboliti ili produkti razgradnje kako su utvrđeni u definiciji ostatka za potrebe procjene rizika, imaju tendenciju nakupljanja.

6.4.1 *Perad*

Studije ostataka hranidbom peradi provode se na kokošima nesilicama. Za svako izabrano tretiranje mora se tretirati najmanje devet kokošiju.

Općenito, hrana se daje u tri razine doziranja (prva doza = očekivana razina ostatka). Životinjama se doze daju najmanje 28 dana ili dok se u jajima ne postigne uravnotežena koncentracija.

6.4.2 *Preživači*

Studije ostataka hranidbom preživača provode se na kravama u laktaciji. Za svako izabrano tretiranje moraju se tretirati najmanje tri mliječne krave.

Općenito, hrana se daje u tri razine doziranja (prva doza = očekivana razina ostatka). Životinjama se doze daju najmanje 28 dana ili dok se u mlijeku ne postigne uravnotežena koncentracija.

6.4.3 *Svinje*

Ako se na temelju studija metabolizma čini da se metabolički putovi kod svinja znatno razlikuju od onih u preživača, može se provesti studija ostataka hranidbom svinja. Za svako izabrano tretiranje moraju se tretirati najmanje tri svinje.

Općenito, hrana se daje u tri razine doziranja (prva doza = očekivana razina ostatka). Životinjama se doze daju najmanje onoliko dugo koliko i preživačima.

6.4.4 *Ribe*

Studija ostataka hranidbom riba može biti potrebna ako se na temelju rezultata studije metabolizma provedene na ribama i procijenjenih najvećih količina ostataka koje mogu prisutne u hrani za ribe opravdano može očekivati da će u jestivim tkivima razine ostataka biti veće od 0,01 mg/kg. Posebnu pozornost treba posvetiti lipofilnim tvarima koje imaju svojstvo nakupljanja.

▼B

6.5 **Učinci prerade**

6.5.1 *Vrsta ostatka*

Cilj studija o vrsti ostatka jest utvrditi utvrditi nastaju li tijekom prerade produkti razgradnje ili reakcije iz ostataka u sirovim proizvodima koji bi mogli zahtijevati odvojenu procjenu rizika.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije o vrstama ostataka u preradi dostavljaju se ako u proizvodima biljnog i životinjskog podrijetla podvrgnutim preradi ostaci mogu biti prisutni u količini većoj od 0,01 mg/kg (na temelju definicije ostatka utvrđene za potrebe procjene rizika za sirovine). Međutim, studije nisu potrebne u sljedećim slučajevima:

— kada se radi o tvarima čija je topljivost u vodi < 0,01 mg/l,

— kada se obavljaju samo jednostavne fizičke radnje, kao što su pranje, rezanje ili tiještenje, koje ne uključuju promjenu temperature proizvoda,

— kada prerada utječe jedino na raspodjelu ostataka u mesu ploda i nejestivoj kori.

Uvjeti istraživanja

Ovisno o očekivanoj razini i kemijskim svojstvima ostataka u proizvodu biljnog ili životinjskog podrijetla, istražuje se, prema potrebi, niz tipičnih slučajeva hidrolize simuliranjem relevantnih postupaka prerade. Osim hidrolize, moraju se razmotriti i učinci drugih postupaka prerade kao i mogućnost stvaranja toksikološki značajnih produkata razgradnje.

Studije se provode s jednim ili više radioaktivno obilježenih oblika relevantne tvari.

6.5.2 *Raspodjela ostatka u nejestivoj kori i mesu ploda*

Ciljevi studija o raspodjeli ostatka u nejestivoj kori i mesu ploda jesu sljedeći:

— utvrditi količinsku raspodjelu ostataka u nejestivoj kori i mesu ploda,

— procijeniti faktore guljenja, i

— omogućiti realniju procjenu unosa ostataka preko hrane.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ove se studije dostavljaju za biljne proizvode čija je kora nejestiva (kao što su dinje, banane) ili koje potrošači rijetko jedu cijele (kao što su agrumi).

Uvjeti istraživanja

Ove se studije provode u okviru kontroliranih pokusa za određivanje ostataka, pri čemu broj navedenih rezultata ovisi o broju provedenih pokusa za određivanje ostataka. Posebna se pozornost mora obratiti na moguću kontaminaciju mesa ploda. Za količinsko određivanje realno najveće razine ostataka moraju se poduzeti mjere predostrožnosti.

▼B

6.5.3 *Količina ostataka u prerađenim proizvodima*

Glavni ciljevi studija vezanih uz određivanje količine ostataka u prerađenim proizvodima jesu sljedeći:

— utvrditi količinsku raspodjelu ostataka u raznim prerađenim proizvodima koji se upotrebljavaju kao hrana ili hrana za životinje,

— procijeniti faktore prerade, i

— omogućiti realniju procjenu unosa ostataka preko hrane.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Pri donošenju odluke o potrebi provedbe studije o preradi u obzir se uzimaju sljedeći elementi:

(a) važnost prerađenog proizvoda u prehrani ljudi (kao što su jabuke) ili prehrani životinja (kao što je jabučna komina);

(b) razina ostataka u bilju ili biljnom proizvodu koji će se preraditi (obično ≥ 0,1 mg/kg);

(c) fizikalna i kemijska svojstva aktivne tvari i njezinih relevantnih metabolita (npr. topljivost u mastima u slučaju prerade uljarica); i

(d) mogućnost pojave toksikološki značajnih produkata razgradnje nakon prerade bilja ili biljnog proizvoda.

Ako je razina ostataka manja od 0,1 mg/kg, studije o preradi se provode ako je doprinos predmetnog proizvoda najvećem teoretskom dnevnom unosu (TMDI) ≥ 10 % ADI-a ili ako je procijenjeni dnevni unos ≥ 10 % ARfD-a za prehranu bilo koje skupine europskih potrošača.

Studije na preradi nisu potrebne ako se bilje ili biljni proizvodi upotrebljavaju kao hrana ili hrana za životinje isključivo u sirovom obliku (neprerađeni).

U nekim je slučajevima dovoljan jednostavan izračun kako bi se odredio faktor prerade, kao što je koncentracija na temelju faktora dehidracije ili razrjeđenja, pod uvjetom da se ne očekuje da će predmetni postupak utjecati na vrstu dodataka.

Industrijska prerada

Ako svojstva aktivne tvari, nečistoće ili metabolita, ovisno o slučaju, ukazuju na to da bi se aktivna tvar, nečistoća ili metabolit mogli koncentrirati u određenoj prerađenoj frakciji, tada je potrebno provesti studiju o preradi čak i onda kada je razina ostatka u bilju ili biljnom proizvodu koji će se preraditi manja od 0,1 mg/kg. U tim se slučajevima prema potrebi primjenjuju i do pet puta veće doze ili kraće karence prije berbe kako bi se dobio količinski odrediv ostatak u bilju ili biljnom proizvodu koji će se preraditi. Studija o preradi nije potrebna ako se povećanim dozama (do pet puta većim) ne dobije količinski odrediv ostatak u bilju ili biljnom proizvodu koji će se preraditi. Ako se predviđa tretiranje s povećanim dozama treba voditi računa o fitotoksičnosti.

▼B

Domaća prerada

Studije o preradi nisu potrebne za domaće ili manje industrijske postupke transformacije ako nisu pronađeni ostaci u količini od 0,1 mg/kg ili većoj u sirovim poljoprivrednim proizvodima dobivenim pri preporučenom GAP-u u kontroliranim pokusima u polju u kojima je primijenjena najveća doza navedena na deklaraciji i najkraća karenca prije berbe.

Uvjeti istraživanja

Studije o preradi predstavljaju domaću pripremu (na primjer, kuhano povrće) ili komercijalne industrijske postupke (na primjer, proizvodnju soka od jabuke). Studije o preradi provode se barem na kulturi koja je reprezentativna za skupinu kultura na kojoj je predviđena uporaba sredstva za zaštitu bilja. Izbor kulture i postupka mora se opravdati i objasniti.

Tehnologija korištena u studijama prerade mora što je moguće više odgovarati stvarnim uvjetima koji se obično primjenjuju u praksi. Za svaku kulturu koju treba istražiti provode se dvije studije po postupku prerade kako bi se odredili faktori koncentracije i razrjeđenja u prerađenim proizvodima. Ako se primjenjuje više od jedne metode prerade, odabire se ona za koju se očekuje da će dovesti do najvećih količina ostataka u prerađenom proizvodu namijenjenom prehrani ljudi. Rezultati se ekstrapoliraju na sve kulture u skupini kultura podvrgnutih istom postupku prerade.

Ako se rezultati (faktor prerade) tih dviju studija razlikuju u glavnim prerađenim proizvodima za više od 50 %, dostavljaju se dodatne studije kako bi se dobio dosljedan faktor prerade.

Dodatne se studije provode ako, pri korištenju faktora prerade dobivenih ekstrapolacijom, procijenjeni unos preko hrane premašuje ADI ili ARfD. Te se studije provode na glavnim postupcima i proizvodima koji najviše pridonose prekoračenju vrijednosti ADI/ARfD.

6.6 **Ostaci u kulturama u plodoredu**

Studije ostataka u kulturama u plodoredu provode se kako bi se mogla odrediti vrsta i opseg mogućeg nakupljanja ostataka u kulturama u plodoredu zbog unosa iz tla te količina ostataka u kulturama u plodoredu u stvarnim poljskim uvjetima.

Studije ostataka u kulturama u plodoredu nisu potrebne za uporabe sredstava za zaštitu bilja na trajnim nasadima (kao što su agrumi i skupina jezgričavog voća), polutrajnim nasadima (kao što su šparoge, ananas) ili gljivama, ako plodored na istom supstratu nije dio uobičajene poljoprivredne prakse.

6.6.1 *Metabolizam u kulturama u plodoredu*

Ciljevi studija metabolizma u kulturama u plodoredu su:

(a) omogućiti procjenu ukupnih konačnih ostataka u odgovarajućem dijelu usjeva nakon predloženog tretiranja prethodne kulture u plodoredu;

(b) utvrditi glavne komponente ukupnog konačnog ostatka;

(c) pokazati raspodjelu ostataka u odgovarajućim dijelovima usjeva;

▼B

(d) brojčano odrediti glavne komponente ostatka;

(e) navesti dodatne komponente koje treba analizirati u studijama koje se provode radi brojčanog određivanja ostataka (studije kultura u plodoredu u polju);

(f) odlučiti o ograničenjima u vezi s plodoredom; i

(g) odlučiti o potrebi pokusa u polju radi određivanja ostataka u kulturama u plodoredu (ograničene studije u polju).

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije metabolizma u kulturama u plodoredu dostavljaju se ako su izvorni spoj ili metaboliti iz tla postojani u tlu ili ako su koncentracije metabolita u tlu značajne.

Studije metabolizma u kulturama u plodoredu nisu potrebne ako se najgori mogući uvjeti mogu primjereno predstaviti drugim raspoloživim studijama o tretiranim kulturama koje su provedene u skladu s točkom 6.2.1. i u kojima je sredstvo za zaštitu bilja primijenjeno izravno na tlo (na primjer, u slučaju tretiranja prije sadnje ili klijanja).

Uvjeti istraživanja

Studije metabolizma uključuju najmanje tri kulture iz triju različitih skupina kultura: korjenasto i gomoljasto povrće, lisnato povrće i žitarice. Podaci o dodatnim skupinama kultura mogu biti bitni za određivanje MRO-ova. Te se kulture sade u tlo tretirano najvećom ukupnom dozom preporučenom za prethodne kulture u plodoredu, i to nakon odgovarajućeg razdoblja između zadnje primjene sredstva za zaštitu bilja i ponovne sadnje, koje simulira gubitak usjeva u ranoj fazi vegetacije, plodored u istom vegetacijskom razdoblju ili godini i plodored u sljedećem vegetacijskom razdoblju ili godini.

6.6.2 *Količina ostataka u kulturama u plodoredu*

Ciljevi studija ostataka u kulturama u plodoredu jesu sljedeći:

(a) omogućiti procjenu količine ostataka u kulturama u plodoredu;

(b) odlučiti o ograničenjima u vezi s plodoredom;

(c) pružiti informacije za procjenu ukupne važnosti ostataka za procjenu prehrambenih rizika; i

(d) odlučiti o potrebi utvrđivanja MRO-ova za kulture u plodoredu.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako studije metabolizma pokazuju da mogu biti prisutni ostaci aktivne tvari ili relevantnih metabolita ili produkata razgradnje kao posljedica metabolizma u biljkama ili tlu (> 0,01 mg/kg), provode se ograničene studije u polju i, ako je potrebno, pokusi u polju.

▼B

Studije nisu potrebne u sljedećim slučajevima:

— kada se ne trebaju provesti studije metabolizma na kulturama u plodoredu, i

— kada su studije metabolizma provedene na kulturama u plodoredu pokazuju da ne treba očekivati prisutnost problematičnih ostataka u kulturama u plodoredu.

Uvjeti istraživanja

Za ostvarenje gore navedenih ciljeva primjenjuje se stupnjevit pristup. U prvoj se fazi provode ograničene studije u polju, na dvije lokacije u glavnim područjima uzgoja. Upotrebljava se sredstvo za zaštitu bilja za koje se traži registracija ili veoma slična formulacija.

Dodatne studije nisu potrebne ako se na temelju rezultata studija provedenih u prvoj fazi ne očekuje da će u kulturama u plodoredu biti prisutni ostaci u količinama koje je moguće otkriti (< 0,01 mg/kg) ili ako se u studijama metabolizma ne uoče ostaci koji zahtijevaju procjenu rizika.

Za drugu se fazu dostavljaju dodatni podaci koji omogućuju odgovarajuću procjenu prehrambenih rizika i utvrđivanje MRO-ova. Te se studije moraju temeljiti na uobičajenoj praksi uzgoja kultura u plodoredu. Provode uzimajući u obzir zahtjeve iz točke 6.3. Pokusi se izvode što je moguće više u skladu s poljoprivrednom praksom na reprezentativnim kulturama iz većih skupina kultura. U jednoj se godini u Uniji mora izvesti najmanje četiri pokusa po kulturi. Pokusi se izvode na glavnim proizvodnim područjima u Uniji, uz primjenu najveće doze za prethodne kulture u plodoredu. Ako su kao posljedica godišnje primjene postojanih aktivnih tvari uravnotežene koncentracije u tlu veće od jednokratne primjene, u obzir se uzima uravnotežena koncentracija. Potrebni podaci u vezi s pokusima za određivanje ostataka utvrđuju se u dogovoru s nadležnim nacionalnim tijelima država članica.

6.7 **Predložene definicije ostataka i maksimalne razine ostataka**

6.7.1 *Predložene definicije ostataka*

Pri odlučivanju o tome koje spojeve treba obuhvatiti definicijom ostatka u obzir se uzimaju sljedeći elementi:

— toksikološka važnost spojeva,

— vjerojatne prisutne količine, i

— predložene analitičke metode za kontrolu i praćenje nakon registracije.

Mogu biti potrebne dvije različite definicije ostatka: jedna koja je utvrđena za potrebe kontrole i koja se temelji na pojmu markera, i druga koja je utvrđena za potrebe procjene rizika i u kojoj su uzeti u obzir toksikološki relevantni spojevi.

Analize u okviru pokusa za utvrđivanje ostataka i studija ostataka hranidbom životinja moraju obuhvaćati sve komponente definicije ostatka utvrđene za potrebe procjene rizika.

6.7.2 *Predložene maksimalne razine ostataka (MRO-i) i obrazloženje prihvatljivosti predloženih razina*

Maksimalna razina ostataka dostavlja se za sve proizvode biljnog i životinjskog podrijetla obuhvaćene Uredbom (EZ) br. 396/2005. Za sve ostale proizvode biljnog i životinjskog podrijetla koji se upotrebljavaju

▼B

kao hrana ili hrana za životinje, kao i za duhan i ljekovito bilje, dostavlja se preporučena vrijednost, to jest vrijednost utvrđena na temelju istih onih načela koji su korišteni za utvrđivanje MRO-ova.

Za prerađene se proizvode navodi faktor prerade, osim ako se zahtijevaju studije o preradi.

Nadalje, izračunava se medijan vrijednosti koncentracije ostataka iz kontroliranih pokusa (STMR) te najveća vrijednost ostataka (HR) i, u slučajevima kada se predlažu faktori prerade, medijan vrijednosti koncentracije ostataka iz kontroliranih pokusa (STMR-P) u prerađenom proizvodu i najveća koncentracija ostataka u prerađenom proizvodu (HR-P).

U iznimnim slučajevima, ako su ispunjeni uvjeti utvrđeni u članku 16. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 396/2005, MRO-i se mogu predložiti na temelju podataka o praćenju. U tim slučajevima prijedlog mora obuhvaćati 95. percentil ukupnog skupa podataka s 95 %-tnom pouzdanošću.

6.7.3 *Predložene maksimalne razine ostataka (MRO-i) i obrazloženje prihvatljivosti predloženih razina za uvezene proizvode (uvozna toleranca)*

Na MRO-ove predložene za uvozne proizvode (uvozne tolerance) primjenjuje se točka 6.7.2.

6.8 **Predložene karence**

Karence (to jest razdoblja između zadnje primjene i berbe/žetve, razdoblja zabrane uporabe tretiranih proizvoda i razdoblja uskladištenja u slučaju tretiranja nakon berbe/žetve) utvrđuju se uzimajući u obzir štetne organizme koji treba suzbiti i rezultate koji se temelje na podacima iz pokusa provedenih u svrhu utvrđivanja ostataka. Karence traju najmanje jedan dan.

6.9 **Procjena moguće i stvarne izloženosti putem prehrane i drugih načina**

Pri procjeni izloženosti vodi se računa o tome da se pri procjeni rizika mora uzeti u obzir definicija ostatka utvrđena za potrebe procjene rizika.

Prema potrebi, u obzir se uzima moguća prisutnost ostataka pesticida koji potječu iz drugih izvora, a ne iz trenutačnih uporaba aktivne tvari u svrhu zaštite bilja (na primjer, uporaba aktivnih tvari kod kojih nastaju zajednički metaboliti, uporaba aktivne tvari kao biocida ili veterinarskog lijeka) te njihova ukupna izloženost. Osim toga, treba voditi računa i o kumulativnoj izloženosti većem broju aktivnih tvari.

6.10 **Ostale studije**

6.10.1 *Razina ostataka u peludi i pčelinjim proizvodima*

Cilj je ovih studija odrediti ostatke u peludi i pčelinjim proizvodima namijenjenim prehrani ljudi, koji potječu od ostataka koje su pčele medarice prenijele s kultura u cvatu.

Vrsta i uvjeti potrebnih studija dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

▼B

ODJELJAK 7.

Sudbina i ponašanje u okolišu

7.1 **Sudbina i ponašanje u tlu**

Navode se sve bitne informacije o vrsti i svojstvima tla korištenog u studijama, uključujući pH vrijednost, udio organskog ugljika, teksturu tla i sposobnost zadržavanja vode.

Mikrobna biomasa tla korištena u laboratorijskim studijama razgradnje određuje se prije početka i na kraju istraživanja.

Tla korištena u istraživanjima razgradnje, adsorpcije i desorpcije ili pokretljivosti moraju predstavljati tipične vrste poljoprivrednog tla za različita područja Unije u kojima se aktivna tvar upotrebljava ili se predviđa upotrebljavati.

Tla moraju ispunjavati sljedeće uvjete:

— moraju obuhvaćati različite udjele organskog ugljika, teksturne sastave tla i pH $_{(\text{po mogućnosti CaCl2})}$ vrijednosti, i

— ako se na temelju drugih podataka očekuje da će razgradnja ili pokretljivost ovisiti o pH vrijednosti, npr. topljivost i brzina hidrolize (vidjeti točke 2.7 i 2.8), moraju obuhvaćati približno sljedeće pH $_{(\text{po mogućnosti CaCl2})}$ vrijednosti: od 5 do 6, od 6 do 7 i od 7 do 8.

Gdje je god to moguće, koriste se svježi uzorci tla. Ako se ne može izbjeći korištenje pohranjenih uzoraka tla, pohrana mora biti vremenski ograničena (najdulje tri mjeseca) i uvjeti pohrane moraju biti utvrđeni i priloženi. Uzorci tla pohranjeni dulje vrijeme mogu se koristiti jedino za istraživanja adsorpcije/desorpcije.

Ne smije se upotrebljavati tlo koje ima ekstremna svojstva u pogledu parametara kao što su tekstura, udio organskog ugljika i pH vrijednost.

Pokusi u polju provode se u uvjetima što sličnijima uobičajenoj poljoprivrednoj praksi na različitim vrstama tla i u klimatskim uvjetima tipičnima za područje primjene. U slučaju pokusa u polju navode se vremenski uvjeti.

7.1.1 *Put razgradnje u tlu*

Dostavljeni podaci i informacije, zajedno s ostalim bitnim podacima i informacijama, moraju biti dovoljni za:

(a) utvrđivanje, kada je izvedivo, relativne važnosti pojedinih vrsta procesa (ravnoteža između kemijske i biološke razgradnje);

(b) utvrđivanje pojedinačnih prisutnih komponenti koje u bilo kojem trenutku čine više od 10 % količine dodane aktivne tvari, uključujući, kad je izvedivo, ostatke koji se ne mogu ekstrahirati;

(c) utvrđivanje, kada je izvedivo, pojedinačnih komponenti koje u najmanje dva uzastopna mjerenja čine više od 5 % količine dodane aktivne tvari;

▼B

(d) utvrđivanje, kada je izvedivo, pojedinačnih komponenti (> 5 %) koje na kraju studije još uvijek nisu dosegle maksimalnu koncentraciju;

(e) utvrđivanje ili određivanje svojstava, kad je izvedivo, ostalih prisutnih pojedinih komponenata;

(f) određivanje relativnog udjela prisutnih komponenata (bilanca mase); i

(g) omogućavanje određivanja problematičnih ostataka u tlu kojima su izložene ili kojima mogu biti izložene vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

Za potrebe ovog odjeljka, ostaci koji se ne mogu ekstrahirati znači kemijske tvari koje potječu od aktivnih tvari u sredstvima za zaštitu bilja korištenih u skladu s dobrom poljoprivrednom praksom i koje se ne mogu ekstrahirati metodama koje bitno ne mijenjanju kemijsku prirodu tih ostataka ili svojstva matrice tla. Za te se ostatke koji se ne mogu ekstrahirati smatra da ne uključuju dijelove kroz metaboličke putove koji dovode do prirodnih proizvoda.

7.1.1.1 Aerobna razgradnja

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Navodi se put ili putovi aerobne razgradnje, osim ako vrsta i način primjene sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar isključuju onečišćenja tla, kao što je primjena na uskladištenim proizvodima u zaštićenim prostornim ili primjena u obliku premaza za liječenje rana na drveću.

Uvjeti istraživanja

Dostavlja se izvješće o studijama puta ili putova razgradnje za najmanje jednu vrstu tla. Sadržaj kisika održava se na razinama koje ne ograničavaju mogućnost aerobnog metabolizma mikroorganizama. Ako postoji razlog za vjerovanje da put razgradnje ovisi o jednom ili više svojstava tla, kao što je pH vrijednost ili udio gline, put razgradnje se navodi za najmanje jednu dodatnu vrstu tla kod kojeg su ta svojstva drukčija.

Dobiveni se rezultati prikazuju u obliku shematskih crteža uključenih putova i u obliku tablica koje pokazuju raspodjelu radioaktivnih markera kao funkciju vremena u odnosu na:

(a) aktivnu tvar;

(b) CO_2;

(c) hlapljive spojeve koji nisu CO_2;

(d) utvrđene pojedinačne produkte razgradnje iz točke 7.1.1;

(e) neutvrđene tvari koje se mogu ekstrahirati; i

(f) ostatke u tlu koji se ne mogu ekstrahirati.

Istraživanje putova razgradnje mora uključivati sve izvedive korake za utvrđivanje svojstava i količine ostataka koji se ne mogu ekstrahirati i koji nastaju nakon 100 dana ako premašuju 70 % primijenjene količine

▼B

aktivne tvari. Primijenjene tehnike i metode biraju ovisno o svakom pojedinom slučaju. Ako uključeni spojevi nisu određeni, mora se dostaviti obrazloženje.

Istraživanje traje najmanje 120 dana, osim ako su nakon kraćeg razdoblja razine ostataka koji se ne mogu ekstrahirati i CO_2 takve da se mogu na pouzdani način ekstrapolirati na razdoblje od 100 dana. Ono traje dulje ako je to potrebno za utvrđivanje putova razgradnje aktivne tvari i njezinih metabolita, produkata razgradnje i reakcije.

7.1.1.2 Anaerobna razgradnja

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se dostaviti studija anaerobne razgradnje, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da sredstva za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar vjerojatno neće biti izložena anaerobnim uvjetima pri predviđenoj uporabi.

Uvjeti istraživanja

U pogledu uvjeta istraživanja primjenjuje se točka 7.1.1.1, osim u pogledu udjela kisika, koji se mora smanjiti što je moguće više kako bi se osigurao anaerobni metabolizam mikroorganizama.

7.1.1.3 Fotoliza u tlu

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studija fotolize u tlu mora se navesti osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da se aktivna tvar vjerojatno neće taložiti na površini tla ili da se ne očekuje da će fotoliza značajno doprinijeti razgradnji aktivne tvari u tlu, na primjer zbog njezine slabe sposobnosti apsorpcije svjetlosti.

7.1.2 *Brzina razgradnje u tlu*

7.1.2.1 Laboratorijske studije

Studije razgradnje u tlu moraju dati što je moguće bolje procjene vremena potrebnog za razgradnju 50 % i 90 % ($DegT50_{lab}$ i $DegT90_{lab}$) aktivne tvari, njezinih metabolita, produkata razgradnje i reakcije u laboratorijskim uvjetima.

7.1.2.1.1 *Aerobna razgradnja aktivne tvari*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Brzina razgradnje u tlu mora se navesti, osim ako vrsta i način primjene sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar isključuju onečišćenja tla, kao što je primjena na uskladištenim proizvodima u zaštićenim prostorima ili primjena u obliku premaza za liječenje rana na drveću.

Uvjeti istraživanja

Dostavlja se izvješće o brzini aerobne razgradnje aktivne tvari u trima dodatnim vrstama tla pored vrste tla iz točke 7.1.1.1 Moraju postojati pouzdane vrijednosti DegT50 i 90 za najmanje četiri različite vrste tla.

Istraživanje traje najmanje 120 dana. Ono traje dulje ako je to potrebno za utvrđivanje kinetike nastajanja frakcija metabolita i produkata razgradnje ili reakcije. Ako se prije isteka razdoblja od 120 dana razgradi više od 90 % aktivne tvari, istraživanje može biti kraće.

▼B

Kako bi se procijenio utjecaj temperature na razgradnju, vrši se izračun primjenom odgovarajućeg faktora Q10 ili se provodi odgovarajući broj dodatnih studija pri različitim temperaturama.

7.1.2.1.2 *Aerobna razgradnja metabolita, produkata razgradnje i reakcije*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za metabolite, produkte razgradnje i reakcije koji nastaju u tlu navodi se aerobna razgradnja (vrijednosti DegT50 i 90) u najmanje tri različite vrste tla, ako ispunjavaju jedan od sljedećih uvjeta:

(a) u bilo kojem trenutku tijekom istraživanja čine više od 10 % količine dodane aktivne tvari;

(b) u najmanje dva uzastopna mjerenja čine više od 5 % količine dodane aktivne tvari;

(c) na kraju studije još uvijek nisu dosegli maksimalnu koncentraciju, ali čine najmanje 5 % aktivne tvari u zadnjem mjerenju;

(d) svi metaboliti utvrđeni lizimetrijskim studijama imaju godišnje prosječne koncentracije veće od 0,1 μg/l u procjednoj vodi.

Studije nisu potrebne ako se tri vrijednosti DegT50 i 90 mogu pouzdano utvrditi na temelju rezultata studija razgradnje u kojima je aktivna tvar korištena kao istraživana tvar.

Uvjeti istraživanja

Primjenjuju se uvjeti istraživanja navedeni u odjeljku 7.1.2.1.1., osim što je primijenjena tvar metabolit, produkt razgradnje ili reakcije. Studije o metabolitima, produktima razgradnje i reakcije dostavljaju se ako su potrebne za dobivanje pouzdanih vrijednosti DegT50 i 90 za najmanje tri različite vrste tla.

7.1.2.1.3 *Anaerobna razgradnja aktivne tvari*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako se u skladu s točkom 7.1.1.2 mora provesti studija anaerobne razgradnje, navodi se brzina anaerobne razgradnje aktivne tvari.

Uvjeti istraživanja

Vrijednosti anaerobne razgradnje aktivne tvari DegT50 i 90 potrebne su za uvjete istraživanja navedene u točki 7.1.1.2.

7.1.2.1.4 *Anaerobna razgradnja metabolita, produkata razgradnje i reakcije*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije anaerobne razgradnje dostavljaju se za metabolite, produkte razgradnje i reakcije koji nastaju u tlu ako ispunjavaju jedan od sljedećih uvjeta:

(a) u bilo kojem trenutku tijekom istraživanja čine više od 10 % količine dodane aktivne tvari;

(b) čine više od 5 % količine dodane aktivne tvari u najmanje dva uzastopna mjerenja, ako su izvediva;

▼B

(c) na kraju studije još uvijek nisu dosegli maksimalnu koncentraciju, ali čine najmanje 5 % aktivne tvari u zadnjem mjerenju, ako je izvedivo.

Podnositelj zahtjeva može odstupiti od ovih zahtjeva ako dokaže da se vrijednosti DegT50 za metabolite, produkte razgradnje i reakcije mogu pouzdano odrediti na temelju rezultata studija anaerobne razgradnje u kojima je korištena aktivna tvar.

Uvjeti istraživanja

Studije metabolita, produkata razgradnje i reakcije dostavljaju se za jednu vrstu tla za uvjete istraživanja navedene u točki 7.1.1.2.

7.1.2.2 Pokusi u polju

7.1.2.2.1 *Studije raspadanja u tlu*

Studije raspadanja u tlu omogućuju procjene vremena potrebnog za raspadanje 50 % i 90 % ($DisT50_{polje}$ i $DisT90_{polje}$) i, ako je moguće, vremena potrebnog za razgradnju 50 % i 90 % ($DegT50_{polje}$ i $DegT90_{polje}$) aktivne tvari u polju. Prema potrebi, navode se informacije o metabolitima, produktima razgradnje i reakcije.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ove se studije provode za aktivnu tvar i njezine metabolite, produkte razgradnje i reakcije ako je ispunjen jedan od sljedećih uvjeta:

(a) vrijednosti $DegT50_{lab}$ za aktivnu tvar, te $DegT50_{lab}$ ili $DisT50_{lab}$ za metabolite, produkte razgradnje i reakcije, u jednoj ili više vrsta tla, utvrđene na temperaturi od 20 °C i pri udjelu vlage u tlu povezanom s vrijednošću pF 2 (podtlak) veće su od 60 dana;

(b) vrijednosti $DegT90_{lab}$ za aktivnu tvar, te $DegT90_{lab}$ ili $DisT90_{lab}$ za metabolite, produkte razgradnje i reakcije, u jednoj ili više vrsta tla, utvrđene na temperaturi od 20 °C i pri udjelu vlage u tlu povezanom s vrijednošću pF 2 (podtlak) veće su od 200 dana.

Međutim, ako je sredstvo za zaštitu bilja koje sadrži aktivnu tvar namijenjeno uporabi u hladnim klimatskim uvjetima, studije se provode ako je ispunjen jedan od sljedećih uvjeta:

(a) vrijednosti $DegT50_{lab}$ za aktivnu tvar, te $DegT50_{lab}$ ili $DisT50_{lab}$ za metabolite, produkte razgradnje i reakcije, utvrđene na temperaturi od 10 °C i pri udjelu vlage u tlu povezanom s vrijednošću pF 2 (podtlak) veće su od 90 dana;

(b) vrijednosti $DegT90_{lab}$ za aktivnu tvar, te $DegT90_{lab}$ ili $DisT90_{lab}$ za metabolite, produkte razgradnje i reakcije, u jednoj ili više vrsta tla, utvrđene na temperaturi od 10 °C i pri udjelu vlage u tlu povezanom s vrijednošću pF 2 (podtlak) veće su od 300 dana.

Ako se tijekom pokusa u polju utvrdi da su metaboliti i produkti razgradnje i reakcije koji se javljaju u laboratorijskim studijama prisutni u količinama koje su manje od najniže tehnički moguće granice kvantifikacije, koja ne smije prijeći ekvivalent od 5 % (na osnovu molekulske mase) nominalne koncentracije primijenjene aktivne tvari, nisu potrebne dodatne informacije o sudbini i ponašanju tih spojeva. U tim se slučajevima dostavlja znanstveno obrazloženje svake razlike između prisutnosti metabolita utvrđene u laboratoriju i one utvrđene u polju.

▼B

Uvjeti istraživanja

Pojedinačne studije na nizu reprezentativnih tala (obično najmanje četiri različite vrste na različitim zemljopisnim lokacijama) moraju se nastaviti sve dok se najmanje 90 % primijenjene količine ne raspadne u tlu ili pretvori u tvari koje nisu predmet istraživanja.

7.1.2.2.2 *Studije o nakupljanju u tlu*

Studije o nakupljanju u tlu moraju dati dovoljno informacija za procjenu mogućeg nakupljanja ostataka aktivne tvari i relevantnih metabolita, produkata razgradnje i reakcije. Studije o nakupljanju u tlu omogućuju procjene vremena potrebnog za raspadanje 50 % i 90 % ($DisT50_{polje}$ i $DisT90_{polje}$) i, ako je moguće, procjene vremena potrebnog za razgradnju 50 % i 90 % ($DegT50_{polje}$ i $DegT90_{polje}$) aktivne tvari u polju.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako se na temelju studija o raspadanju u tlu utvrdi da je $DisT90_{polje}$ u jednom ili više tala dulji od jedne godine i ako je predviđena višekratna primjena, bilo u istom vegetacijskom razdoblju ili sljedećih godina, mora se istražiti mogućnost nakupljanja ostataka u tlu i razina pri kojoj se postiže uravnotežena koncentracija, osim ako se pouzdane informacije mogu dobiti nekim računskim modelom ili drugom odgovarajućom procjenom.

Uvjeti istraživanja

Dugoročna istraživanja u polju provode se na najmanje dva odgovarajuća tla uz višekratnu primjenu.

Ako na popisu iz točke 6. Uvoda nisu navedene smjernice, vrsta i uvjeti potrebnih istraživanja dogovaraju se nacionalnim nadležnim tijelima.

7.1.3 *Adsorpcija i desorpcija u tlu*

7.1.3.1 Adsorpcija i desorpcija

Dostavljene informacije, zajedno s ostalim relevantnim podacima, moraju biti dostatni za utvrđivanje koeficijenta adsorpcije aktivne tvari i njezinih metabolita, produkata razgradnje i reakcije.

7.1.3.1.1 *Adsorpcija i desorpcija aktivne tvari*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije adsorpcije i desorpcije moraju se dostaviti, osim ako vrsta i način primjene sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar isključuju onečišćenja tla, kao što je primjena na uskladištenim proizvodima u zaštićenim prostorima ili primjena u obliku premaza za liječenje rana na drveću.

Uvjeti istraživanja

Dostavljaju se izvješća o studijama za četiri tipa tla.

Ako se šaržni postupak za istraživanje ravnoteže ne može primijeniti zbog brze razgradnje, umjesto njega se mogu primijeniti metode istraživanja koje uključuju kratko vrijeme uravnoteženja, GSPR (kvantitativni odnos strukture i svojstva) ili HPLC (tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti). Ako se šaržni postupak za istraživanje ravnoteže ne može primijeniti zbog slabe adsorpcije, on se može zamijeniti metodom ispiranja u stupcu kolone (vidjeti točku 7.1.4.1).

▼B

7.1.3.1.2 *Adsorpcija i desorpcija metabolita, produkata razgradnje i reakcije*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije adsorpcije i desorpcije dostavljaju se za sve metabolite, produkte razgradnje i reakcije, za koje je u studijama razgradnje u tlu ispunjen jedan od sljedećih uvjeta:

(a) u bilo kojem trenutku tijekom istraživanja čine više od 10 % količine dodane aktivne tvari;

(b) u najmanje dva uzastopna mjerenja čine više od 5 % količine dodane aktivne tvari;

(c) na kraju studije još uvijek nisu dosegli maksimalnu koncentraciju, ali čine najmanje 5 % aktivne tvari u zadnjem mjerenju;

(d) svi metaboliti utvrđeni lizimetrijskim studijama imaju godišnje prosječne koncentracije veće od 0,1 μg/l u procjednoj vodi.

Uvjeti istraživanja

Studije metabolita, produkata razgradnje i reakcije dostavljaju se za najmanje tri tipa tla.

Ako se šaržni postupak za istraživanje ravnoteže ne može primijeniti zbog brze razgradnje, umjesto njega se mogu primijeniti metode istraživanja koje uključuju kratko vrijeme uravnoteženja, GSPR ili HPLC. Ako se šaržni postupak za istraživanje ravnoteže ne može primijeniti zbog slabe adsorpcije, on se može zamijeniti metodom ispiranja u stupcu kolone (vidjeti točku 7.1.4.1).

7.1.3.2 Vremenski ovisna sorpcija

Kao jedna od mogućnosti u višim fazama istraživanja, mogu se navesti informacije o vremenski ovisnoj sorpciji.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

O potrebi istraživanja vremenski ovisne sorpcije raspravlja se s nacionalnim nadležnim tijelima.

Uvjeti istraživanja

Ako na popisu iz točke 6. Uvoda nisu navedene smjernice, vrsta i uvjeti potrebnih istraživanja dogovaraju se nacionalnim nadležnim tijelima. Razmatra se i utjecaj na brzinu razgradnje. Podaci o vremenski ovisnoj sorpciji moraju biti u skladu s modelom u kojem će ti podaci biti korišteni.

7.1.4 *Pokretljivost u tlu*

7.1.4.1 Studije ispiranja u stupcu kolone

7.1.4.1.1 *Ispiranje aktivne tvari u stupcu kolone*

Studije ispiranja u stupcu kolone moraju dati dovoljno podataka za procjenu pokretljivosti i mogućeg ispiranja aktivne tvari.

▼B

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije se provode na najmanje četiri vrste tla ako u studijama adsorpcije i desorpcije predviđenima u točki 7.1.2 nije moguće, zbog slabe adsorpcije (npr. Koc < 25 l/kg), dobiti pouzdane vrijednosti koeficijenata adsorpcije.

7.1.4.1.2 *Ispiranje metabolita, produkata razgradnje i reakcije u stupcu kolone*

Istraživanjem se treba dati dovoljno podataka potrebnih za procjenu pokretljivosti i mogućeg ispiranja metabolita, produkata razgradnje i reakcije.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije se provode na najmanje tri vrste tla ako u studijama adsorpcije i desorpcije predviđenima u točki 7.1.2 nije moguće, zbog slabe adsorpcije (npr. Koc < 25 l/kg), dobiti pouzdane vrijednosti koeficijenata adsorpcije.

7.1.4.2 Lizimetrijske studije

Lizimetrijske se studije provode prema potrebi kako bi se dobile informacije o:

— pokretljivosti u tlu,

— mogućem ispiranju u podzemne vode,

— mogućoj raspodjeli u tlu.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Pri donošenju odluke o potrebi provođenja lizimetrijskih studija, kao eksperimentalnih studija koje se provode na otvorenom prostoru u okviru stupnjevite procjene ispiranja, u obzir se uzimaju rezultati studija o razgradnji i drugih studija o pokretljivosti te očekivane koncentracije u podzemnim vodama (PEC_{GW}) izračunate u skladu s odredbama odjeljka 9. dijela A Priloga Uredbi (EU) br. 284/2013. Vrsta i uvjeti potrebnih istraživanja dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

Uvjeti istraživanja

Studije obuhvaćaju najgore moguće slučajeve i vrijeme potrebno za opažanje mogućeg ispiranja, uzimajući u obzir vrstu tla, klimatske uvjete te količinu, učestalost i godišnje doba primjene.

Voda koja se cijedi iz stupaca kolone analizira se u odgovarajućim vremenskim razmacima, dok se ostaci u biljnom materijalu određuju u trenutku berbe. Ostaci u profilu tla, i to u najmanje pet slojeva, određuju se po završetku pokusnog rada. Uzorkovanje tla se u međuvremenu mora izbjegavati jer uklanjanje bilja (osim kod berbe/žetve prema uobičajenoj poljoprivrednoj praksi) i tla utječe na proces ispiranja.

Oborine te temperatura tla i zraka bilježe se u redovitim vremenskim razmacima, najmanje jednom tjedno.

Najmanja dubina lizimetra iznosi 100 cm. Presjek tla ne smije biti oštećen. Temperature tla moraju biti slične temperaturama u polju. Ako je potrebno, mora se primijeniti dodatno natapanje kako bi se

▼B

osigurao optimalan rast bilja i kako bi se osiguralo da količina procjedne vode bude slična onoj u područjima za koja se traži odobrenje. Ako se tijekom istraživanja tlo mora obraditi iz poljoprivrednih razloga, dubina obrade ne smije prelaziti 25 cm.

7.1.4.3 Studije ispiranja u polju

Studije ispiranja u polju provode prema potrebi kako bi se dobile informacije o:

— pokretljivosti u tlu,

— mogućem ispiranju u podzemne vode,

— mogućoj raspodjeli u tlu.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Pri donošenju odluke o potrebi provođenja studija ispiranja u polju, kao eksperimentalnih studija koje se provode na otvorenom prostoru u okviru stupnjevite procjene ispiranja, u obzir se uzimaju rezultati studija o razgradnji i drugih studija o pokretljivosti te očekivane koncentracije u podzemnim vodama (PEC_{GW}) izračunate u skladu s odredbama odjeljka 9. dijela A Priloga Uredbi (EU) br. 284/2013. Vrsta i uvjeti potrebnih istraživanja dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

Uvjeti istraživanja

Studije obuhvaćaju najgore moguće slučajeve, uzimajući u obzir vrstu tla, klimatske uvjete te količinu, učestalost i godišnje doba primjene.

Voda se analizira u odgovarajućim vremenskim razmacima. Ostaci u profilu tla, i to u najmanje pet slojeva, određuju se po završetku pokusnog rada. U međuvremenu se mora izbjegavati uzorkovanje bilja i tla (osim kod berbe/žetve prema uobičajenoj poljoprivrednoj praksi), budući da uklanjanje bilja i tla utječe na proces ispiranja.

Oborine te temperatura tla i zraka bilježe se u redovitim vremenskim razmacima (najmanje jednom tjedno).

Dostavljaju se podaci o stanju podzemnih voda na pokusnim poljima. Ovisno o planu pokusa, detaljno se istražuju hidrološke značajke pokusnog polja. Ako se tijekom studije primijete raspukline u tlu, to se mora u cijelosti opisati.

Pozornost se mora obratiti na broj i lokaciju uređaja za sakupljanje vode. Postavljanje tih uređaja u tlo ne smije pogodovati stvaranju putova protjecanja.

7.2 **Sudbina i ponašanje u vodi i sedimentu**

Dostavljene informacije, zajedno s onima koje su dostavljene za jedno ili više sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar, te druge bitne informacije, moraju biti dovoljne da se utvrdi ili procijeni:

▼B

(a) postojanost u vodenim sustavima (donji sediment i voda, uključujući suspendirane čestice);

(b) razina opasnosti za organizme koji žive u vodi i sedimentu;

(c) moguće onečišćenje površinskih i podzemnih voda.

7.2.1 *Put i brzina razgradnje u vodenim sustavima (kemijska i fotokemijska razgradnja)*

Dostavljeni podaci i informacije, zajedno s ostalim bitnim podacima i informacijama, moraju biti dovoljni da omoguće:

(a) utvrđivanje relativne važnosti pojedinih vrsta procesa (ravnoteža između kemijske i biološke razgradnje);

(b) utvrđivanje pojedinih prisutnih sastojaka, kada je to moguće;

(c) utvrđivanje relativnih udjela prisutnih sastojaka i njihove raspodjele u vodi, uključujući suspendirane čestice i sediment; i

(d) određivanje problematičnih ostataka kojima su izložene ili mogu biti izložene vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

7.2.1.1 Hidrolitička razgradnja

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Utvrđuje se i navodi brzina hidrolize pročišćene aktivne tvari na temperaturi od 20 °C ili 25 °C. Studije hidrolitičke razgradnje provode se i za produkte razgradnje i reakcije koji u bilo kojem trenutku predstavljaju više od 10 % količine dodane aktivne tvari, osim ako istraživanje provedeno s aktivnom tvari daje dovoljno podataka o njihovoj razgradnji. Ako se smatra da su produkti razgradnje stabilni u vodi, u vezi s njima nisu potrebne dodatne informacije o hidrolizi.

Uvjeti istraživanja

Utvrđuje se i navodi brzina hidrolize za pH vrijednosti 4,7 i 9 u sterilnim uvjetima i u tami na temperaturi od 20 °C ili 25 °C. Za aktivne tvari koje su stabilne ili imaju malu brzinu hidrolize na temperaturi 20-25 °C, brzina se određuje na temperaturi od 50 °C ili nekoj drugoj temperaturi iznad 50 °C. Ako se primijeti da do razgradnje dolazi na temperaturi od 50 °C ili većoj, brzina razgradnje utvrđuje se na najmanje tri druge temperature te se izrađuje Arrheniusov dijagram kako bi se mogla procijeniti brzina hidrolize na temperaturi od 20 °C i 25 °C. Utvrđuju se i navode nastali produkti hidrolize i konstanta brzine. Procijenjena vrijednost DegT50 navodi se za temperaturu od 20 °C ili 25 °C.

7.2.1.2 Neposredna fotokemijska razgradnja

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za spojeve čiji je molarni (dekadski) apsorpcijski koeficijent (ε) > 10 $l \times mol^{-1} \times cm^{-1}$ pri valnoj duljini $\lambda \geq 290$ nm utvrđuje se i navodi neposredna fototransformacija pročišćene aktivne tvari, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da neće doći do onečišćenja površinskih voda.

▼B

Istraživanje neposredne fototransformacije provodi se i za metabolite, produkte razgradnje i reakcije koji u bilo kojem trenutku čine više od 10 % količine aktivne tvari dodane u studiji fotolize, osim ako istraživanje provedeno s aktivnom tvari daje dovoljno podataka o njihovoj razgradnji.

Ako se smatra da su produkti razgradnje stabilni u uvjetima fotolize, u vezi s njima nisu potrebne dodatne informacije o fotolizi.

Uvjeti istraživanja

Određuje se i navodi neposredna fototransformacija u pročišćenoj (npr. destiliranoj) puferiranoj vodi pri umjetnom svjetlu i u sterilnim uvjetima i, ako je potrebno, uz pomoć sredstva za otapanje. U prvoj se teoretskoj fazi procjenjuje najveća moguća brzina fotolize, i to na temelju koeficijenta molarne ekstinkcije aktivne tvari. Ako se smatra da je fotoliza potencijalno važan put razgradnje, provode se pokusi za utvrđivanje raspona doza (2. faza). Za aktivne tvari kod kojih se u 2. fazi utvrdi značajna fotoliza, utvrđuje se količinski prirast i put/brzina neposredne fotolize (3. i 4. faza). Prijavljuju se nastali produkti razgradnje koji u svakom trenutku tijekom studije premašuju 10 % istraživane tvari koja je bila primijenjena, bilanca mase koja predstavlja najmanje 90 % primijenjene radioaktivnosti, kao i fotokemijsko vrijeme poluraspada (DT50).

7.2.1.3 Posredna fotokemijska razgradnja

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije posredne fotokemijske razgradnje mogu se dostaviti ako drugi raspoloživi podaci ukazuju na to da posredna fotorazgradnja može značajno utjecati na put i brzinu razgradnje u vodenoj fazi.

Uvjeti istraživanja

Studije se provode u vodenom sustavu koji sadrži organske spojeve (humusne tvari) i anorganske spojeve (soli) u sastavu koji je tipičan za prirodne površinske vode.

7.2.2 *Put i brzina biološke razgradnje u vodenim sustavima*

7.2.2.1 „Laka biorazgradivost”

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Provodi se test „lake biorazgradivosti”. Ako se ne dostave rezultati takvog testa, smatra se da tvar nije „lako biorazgradiva”.

7.2.2.2 Aerobna mineralizacija u površinskim vodama

Dostavljeni podaci i informacije, zajedno s drugim bitnim podacima i informacijama, moraju biti dovoljni za:

(a) utvrđivanje pojedinačnih prisutnih komponenti koje u bilo kojem trenutku čine više od 10 % količine dodane aktivne tvari, uključujući, kad je izvedivo, ostatke koji se ne mogu ekstrahirati;

(b) utvrđivanje, kada je izvedivo, pojedinačnih komponenti koje u najmanje dva uzastopna mjerenja čine više od 5 % količine dodane aktivne tvari;

▼B

(c) utvrđivanje, kada je izvedivo, pojedinačnih komponenti (> 5 %) koje na kraju studije još uvijek nisu dosegle maksimalnu koncentraciju;

(d) utvrđivanje ili određivanje svojstava, kad je izvedivo, ostalih pojedinačnih komponenata;

(e) određivanje, ako je bitno, relativnog udjela komponenata (bilanca mase); i

(f) određivanje, ako je bitno, problematičnog ostatka u sedimentu kojemu su izložene ili kojemu mogu biti izložene vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studije aerobne mineralizacije u površinskim vodama moraju se dostaviti, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da neće dolaziti do onečišćenja otvorenih voda (slatkih, estuarijskih i morskih).

Uvjeti istraživanja

Brzina i put ili putovi razgradnje navode se za sustav „pelagijskog" istraživanja ili za sustav istraživanja „suspendiranog sedimenta". Prema potrebi se primjenjuju dodatni sustavi istraživanja koji se razlikuju po udjelu organskog ugljika, teksturi ili pH vrijednosti.

Dobiveni se rezultati prikazuju u obliku shematskih crteža uključenih putova i u obliku tablica koje pokazuju raspodjelu radioaktivnih markera u vodi i, prema potrebi, u sedimentu kao funkciju vremena u odnosu na:

(a) aktivnu tvar;

(b) CO_2;

(c) hlapljive spojeve koji nisu CO_2; i

(d) utvrđene pojedinačne produkte transformacije.

Studija traje najviše 60 dana, osim ako se primjenjuje polukontinuirani postupak s periodičnim obnavljanjem istraživane suspenzije. Međutim, razdoblje serijskog istraživanja može se produljiti na najviše 90 dana ako razgradnja istraživane tvari počne u prvih 60 dana.

7.2.2.3 Studija vode/sedimenta

Dostavljene informacije, zajedno s drugim bitnim informacijama, moraju biti dovoljni za:

(a) utvrđivanje pojedinačnih prisutnih komponenti koje u bilo kojem trenutku čine više od 10 % količine dodane aktivne tvari, uključujući, kad je izvedivo, ostatke koji se ne mogu ekstrahirati;

(b) utvrđivanje, kada je izvedivo, pojedinačnih komponenti koje u najmanje dva uzastopna mjerenja čine više od 5 % količine dodane aktivne tvari;

(c) utvrđivanje, kada je izvedivo, pojedinačnih komponenti (> 5 %) koje na kraju studije još uvijek nisu dosegle maksimalnu koncentraciju;

▼B

(d) utvrđivanje ili određivanje svojstava, kad je izvedivo, ostalih pojedinačnih komponenata koje su prisutne;

(e) određivanje relativnog udjela komponenata (bilanca mase); i

(f) određivanje problematičnog ostatka u sedimentu kojemu su izložene ili kojemu mogu biti izložene vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

Ako se upućuje na ostatke koji se ne mogu ekstrahirati, ti se ostaci definiraju kao kemijske tvari koje potječu od aktivnih tvari u sredstvima za zaštitu bilja korištenih u skladu s dobrom poljoprivrednom praksom i koje se ne mogu ekstrahirati metodama koje bitno ne mijenjanju kemijsku prirodu tih ostataka ili svojstva matrice sedimenta. Za te se ostatke koji se ne mogu ekstrahirati smatra da ne uključuju dijelove kroz metaboličke putove koji dovode do prirodnih proizvoda.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Dostavlja se izvješće o studiji vode/sedimenta, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da neće doći do onečišćenja površinskih voda.

Uvjeti istraživanja

Put ili putovi razgradnje navode se za dva sustava vode/sedimenta. Dva izabrana sedimenta moraju se razlikovati po udjelu organskog ugljika i teksturi te, prema potrebi, pH vrijednosti.

Dobiveni se rezultati prikazuju u obliku shematskih crteža uključenih putova i u obliku tablica koje pokazuju raspodjelu radioaktivnih markera u vodi i sedimentu kao funkciju vremena u odnosu na:

(a) aktivnu tvar;

(b) CO_2;

(c) hlapljive spojeve koji nisu CO_2; i

(d) utvrđene pojedinačne produkte transformacije;

(e) neutvrđene tvari koje se mogu ekstrahirati; i

(f) ostatke u sedimentu koji se ne mogu ekstrahirati.

Studija traje najmanje 100 dana. Ona traje dulje ako je to potrebno radi utvrđivanja puta razgradnje i obrasca raspodjele aktivne tvari i njezinih metabolita, produkata razgradnje i reakcije, u vodi/sedimentu. Ako se više od 90 % aktivne tvari razgradi prije isteka razdoblja do 100 dana, istraživanje se može skratiti.

Obrazac razgradnje potencijalno relevantnih metabolita otkrivenih u studiji vode/sedimenta utvrđuje se tako da se proširi studija aktivne tvari ili da se provede zasebna studija za potencijalno relevantne metabolite.

7.2.2.4 Studija o ozračenoj vodi/sedimentu

Primjenjuju se opće odredbe iz točke 7.2.2.3.

▼B

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako je fotokemijska razgradnja važna, može se dostaviti i studija o sustavu voda/sediment pod utjecajem režima svjetla i tame.

Uvjeti istraživanja

Vrsta i uvjeti potrebnih studija dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

7.2.3 *Razgradnja u zasićenoj zoni*

Vrsta i uvjeti potrebnih studija dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

7.3 **Sudbina i ponašanje u zraku**

7.3.1 *Put i brzina razgradnje u zraku*

Navodi se tlak para pročišćene aktivne tvari kako je predviđeno u točki 2.2. Izračunava se i navodi procjena vremena poluraspada u gornjoj atmosferi za aktivnu tvar i sve hlapljive metabolite, produkte razgradnje i reakcije, koji nastaju u tlu ili prirodnim vodenim sustavima.

Procjene poluraspada aktivne tvari u gornjoj atmosferi izračunavaju se i na temelju podataka o praćenju, ako su na raspolaganju podaci o praćenju koji omogućuju taj izračun.

7.3.2 *Prijenos zrakom*

Vrsta i uvjeti potrebnih studija dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako se vrijednost kod koje dolazi do ishlapljivanja, Vp = 10^{-5} Pa (bilje) ili 10^{-4} (tlo) na temperaturi od 20 °C, premaši i potrebne su mjere za smanjenje rizika (od zanošenja), mogu se navesti podaci iz ograničenih pokusa.

Prema potrebi se mogu navesti pokusi za određivanje taloženja nakon ishlapljivanja.

O potrebi tih informacija raspravlja se s nacionalnim nadležnim tijelima.

7.3.3 *Lokalni i globalni učinci*

Za tvari koje se primjenjuju u velikim količinama, razmatraju se sljedeći učinci:

— potencijal globalnog zagrijavanja (GWP),

— potencijal oštećenja ozonskog sloja (OPD),

— potencijal fotokemijskog stvaranja ozona (POCP),

— nakupljanje u atmosferi,

— potencijal zakiseljavanja (AP),

— potencijal eutrofikacije (EP).

▼B

7.4 **Definicija ostatka**

7.4.1 *Definicija ostatka za potrebe procjene rizika*

Definicija ostatka za potrebe procjene rizika za svaki se dio okoliša utvrđuje tako da uključuje sve komponente (aktivnu tvar, metabolite, produkte razgradnje i reakcije) koje su identificirane u skladu s kriterijima iz ovog odjeljka.

U obzir se uzima kemijski sastav ostataka koji se pojavljuju u tlu, podzemnim vodama, površinskim vodama (slatkim, estuarijskim i morskim), sedimentu i zraku, a koji su posljedica uporabe ili predložene uporabe sredstva za zaštitu bilja koje sadrži aktivnu tvar.

7.4.2 *Definicija ostatka za potrebe praćenja*

Uzimajući u obzir rezultate toksikoloških i ekotoksikoloških istraživanja, definicija ostatka za potrebe praćenja utvrđuje se tako da uključuje sve komponente definicije ostatka za potrebe procjene rizika za koje pri ocjenjivanju rezultata tih istraživanja utvrdi da su bitni.

7.5 **Podaci o praćenju**

Dostavljaju se dostupni podaci o praćenju vezani uz sudbinu i ponašanje aktivne tvari i relevantnih metabolita, produkata razgradnje i reakcije u tlu, podzemnim vodama, površinskim vodama, sedimentu i zraku.

ODJELJAK 8.

Ekotoksikološke studije

Uvod

1. Navode se svi raspoloživi biološki podaci i informacije koji su bitni za procjenu ekotoksikološkog profila aktivne tvari. Oni uključuju sve potencijalno štetne učinke koji su utvrđeni tijekom rutinskih ekotoksikoloških istraživanja. Ako to zahtijevaju nacionalna nadležna tijela, provode se i prijavljuju dodatne studije potrebne za istraživanje mogućih uključenih mehanizama i procjenu značaja tih učinaka.

2. Ekotoksikološka se procjena temelji na riziku koji predložena aktivna tvar korištena u sredstvu za zaštitu bilja predstavlja za organizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini. Pri procjeni rizika, toksičnost se uspoređuje s izloženošću. Opći izraz kojim se opisuje rezultat te usporedbe je „koeficijent rizika” ili RQ. Treba imati na umu da se RQ može izraziti na više načina, na primjer kao omjer toksičnosti i izloženosti (TER) te kao koeficijent opasnosti (HQ). Podnositelj zahtjeva mora uzeti u obzir informacije iz odjeljaka 2., 5., 6., 7. i 8.

3. Može biti potrebno provesti odvojene studije metabolita, produkata razgradnje ili reakcije nastalih iz aktivne tvari ako bi njima mogli biti izloženi organizmi koji ne pripadaju ciljanoj skupini i ako se njihovi učinci ne mogu procijeniti na temelju raspoloživih rezultata koji se odnose na aktivnu tvar. Prije provođenja takvih studija podnositelj zahtjeva mora uzeti u obzir informacije iz odjeljaka 5., 6. i 7.

Provedene studije moraju omogućiti donošenje zaključka o tome jesu li metaboliti, produkti razgradnje ili reakcije značajni te moraju odražavati vrstu i opseg učinaka za koje je procijenjeno da bi mogli nastati.

▼B

4. Za neke vrste studija može biti primjerenije koristiti reprezentativno sredstvo za zaštitu bilja umjesto tehničke aktivne tvari, na primjer za istraživanja koja se odnose na člankonošce koji ne pripadaju ciljanoj skupini, pčele, razmnožavanje gusjenica, mikrofloru u tlu i kopneno bilje koje ne pripada ciljanoj skupini. Za neke vrste sredstava za zaštitu bilja (npr. inkapsulirane suspenzije) primjerenije je provesti istraživanje sa sredstvom za zaštitu bilja nego s aktivnom tvari ako će navedeni organizmi biti izloženi samom sredstvu za zaštitu bilja. Za sredstva za zaštitu bilja za koja je predviđeno da se aktivna tvar uvijek upotrebljava zajedno sa zaštitnom tvari (*safenerom*) i/ili sinergistom i/ili u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima, upotrebljavaju se sredstva za zaštitu bilja koja sadrže te dodatne tvari.

5. Istražuje se mogući utjecaj aktivne tvari na biološku raznolikost i ekološki sustav, uključujući moguće neposredne učinke uzrokovane promjenom u prehrambenoj mreži.

6. Kod onih smjernice koje omogućuju da studija bude osmišljena tako da se utvrđuje učinkovita koncentracija (EC_x), studija se provodi tako da se utvrđuje EC_{10}, EC_{20} i EC_{50}, prema potrebi, zajedno s odgovarajućim 95 %-tnim intervalom pouzdanosti. Ako se utvrđuje vrijednost EC_x, ipak se mora utvrditi i koncentracija bez zapaženog učinka (NOEC).

Ne ponavljaju se postojeće prihvatljive studije osmišljene za utvrđivanje vrijednosti NOEC. Procjenjuje se statistička snaga NOEC-a dobivenog iz tih studija.

7. Pri izradi prijedloga za utvrđivanje standarda kakvoće okoliša (SKO koji se temelji na godišnjem prosjeku, SKO-GP; SKO koji se temelji na najvećoj prihvatljivoj koncentraciji, SKO-NPK), koriste se svi podaci o toksičnosti u vodenom okolišu. Metodologija za utvrđivanje tih krajnjih vrijednosti opisana je u „Tehničkim smjernicama za utvrđivanje standarda kakvoće okoliša ([1])" za Okvirnu direktivu o vodama 2000/60/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([2]).

8. Kako bi se lakše ocijenio značaj dobivenih rezultata pokusa, uključujući procjenu stvarne toksičnosti i čimbenika koji utječu na toksičnost, u različitim istraživanjma toksičnosti koristi se, ako je to moguće, isti soj (ili registrirano podrijetlo) svake relevantne vrste.

9. Pri planiranju studija višeg stupnja i pri analizi podataka primjenjuju se odgovarajuće statističke metoda. Navodi se detaljan opis statističkih metoda. Ako je primjereno i potrebno, studije višeg stupnja potkrepljuju se kemijskom analizom kako bi se provjerilo je li do izloženosti došlo na odgovarajućoj razini.

10. Dok se ne potvrde i prihvate nove studije i novi program procjene rizika, primjenjuju se postojeći protokoli za istraživanje akutnog i kroničnog rizika za pčele, uključujući i one za istraživanje preživljavanja i razvoja pčelinjih zajednica, te za utvrđivanje i mjerenje relevantnih subletalnih učinaka u okviru procjene rizika.

8.1 **Učinci na ptice i druge kopnene kralježnjake**

Za sve studije koje se provode hranidbom ptica i sisavaca, navodi se prosječna postignuta doza, uključujući po mogućnosti dozu u mg tvari/kg tjelesne mase. Ako se primjenjuje doziranje putem hrane, aktivna se tvar mora ravnomjerno rasporediti u hrani.

([1]) Publikacija Europskih zajednica (2011) ISBN: 978-92-79-16228-2.
([2]) SL L 327, 22.12.2000., str. 1.

▼B

8.1.1 *Učinci na ptice*

8.1.1.1 Akutna oralna toksičnost za ptice

Određuje se akutna oralna toksičnost aktivne tvari za ptice.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istražuju se učinci aktivne tvari na ptice, osim ako se aktivna tvar upotrebljava u sredstvima za zaštitu bilja koji se primjenjuju, na primjer, u zaštićenim prostorima ili za liječenje rana na drveću, i kada u tom slučaju ptice nisu izložene ni izravno ni neizravno.

Uvjeti istraživanja

Navodi se studija kojom je utvrđena akutna oralna toksičnost (LD_{50}) aktivne tvari. Ako je moguće, studija se provodi na prepelicama (japanskoj prepelici (*Coturnix coturnix japonica*) ili virdžinijskoj prepelici (*Colinus virginianus*)), jer je kod tih vrsta regurgitacija rijetka. Studijom se po mogućnosti utvrđuju vrijednosti LD_{50}. Navodi se najniža smrtna doza, vrijeme učinka i oporavka te vrijednosti LD_{10} i LD_{20}, zajedno s najvišom dozom bez zapaženog učinka (NOEL) i makroskopskim patološkim nalazima. Ako se vrijednosti LD_{10} i LD_{20} ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje. Studija mora biti tako osmišljena da se može postići točna vrijednost LD_{50}.

Najveća doza pri istraživanju ne bi smjela biti veća od 2 000 mg/kg tjelesne mase; međutim, ovisno o očekivanim razinama izloženosti u polju nakon predviđene primjene spoja, može biti potrebno primijeniti veće doze.

8.1.1.2 Kratkotrajna oralna toksičnost za ptice

Navodi se studija kojom je utvrđena kratkotrajna oralna toksičnost. U toj studiji moraju biti navedene vrijednosti LC_{50}, najniža smrtna koncentracija (LLC), ako je to moguće, vrijednosti NOEC, vrijeme učinka i oporavka te patološki nalazi. Vrijednosti LC_{50} i NOEC pretvaraju se u dnevnu dozu primljenu hranom (LD_{50}) izraženu u mg tvari/kg tjelesne mase dnevno i NOEL izražen u mg tvari/kg tjelesne mase dnevno.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studija toksičnosti za ptice pri (petodnevnom) unosu aktivne tvari s hranom zahtijeva se jedino ako način djelovanja ili rezultati studija provedenih na sisavcima ukazuju na to da bi vrijednost LD_{50} kod unosa hranom, izmjerena studijom kratkotrajne oralne toksičnosti, mogla biti niža od vrijednosti LD_{50} utvrđene na temelju studije akutne oralne toksičnosti. Test kratkotrajne oralne toksičnosti provodi se jedino u svrhu utvrđivanja stvarne toksičnosti u slučaju izloženosti preko hrane, osim ako se obrazloži opravdana potreba za njegovim provođenjem u druge svrhe.

Uvjeti istraživanja

Pokusne vrste su iste kao i kod istraživanja iz točke 8.1.1.1.

8.1.1.3 Subkronična i reproduktivna toksičnost za ptice

Navodi se studija kojom je utvrđena subkronična i reproduktivna toksičnost aktivne tvari za ptice. Navode se vrijednosti EC_{10} i EC_{20}. Ako se one ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje, zajedno s vrijednošću NOEC izraženom u mg tvari/kg tjelesne mase dnevno.

▼B

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istražuje se subkronična i reproduktivna toksičnost aktivne tvari za ptice, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da vjerojatno neće doći do izloženosti odraslih ptica ili do izloženosti gnijezda u vrijeme razmnožavanja. To se obrazloženje potkrjepljuje informacijama koje kazuju da u vrijeme razmnožavanja neće doći do izloženosti ili odgođenih učinaka.

Uvjeti istraživanja

Studija se provodi na istim vrstama kao i kod istraživanja iz točke 8.1.1.1.

8.1.2 *Učinci na druge kopnene kralježnjake osim ptica*

Sljedeće se informacije dobivaju iz procjene toksičnosti za sisavce koja se temelji na studijama iz odjeljka 5.

8.1.2.1 Akutna oralna toksičnost za sisavce

Utvrđuje se akutna oralna toksičnost aktivne tvari za sisavce te se vrijednost LD_{50} izražava u mg tvari/kg tjelesne mase dnevno.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istražuju se učinci aktivne tvari na sisavce, osim ako se aktivna tvar upotrebljava u sredstvima za zaštitu bilja koji se primjenjuju, na primjer, u zaštićenim prostorima ili za liječenje rana na drveću, i kada u tom slučaju sisavci nisu izloženi ni izravno ni neizravno.

8.1.2.2 Dugotrajna i reproduktivna toksičnost za sisavce

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istražuje se reproduktivna toksičnost aktivne tvari za sisavce, osim ako podnositelj zahtjeva navede obrazloženje kojim dokazuje da vjerojatno neće doći do izloženosti odraslih ptica u vrijeme razmnožavanja. To se obrazloženje potkrjepljuje informacijama koje kazuju da u vrijeme razmnožavanja neće doći do izloženosti ili odgođenih učinaka.

Navodi se najosjetljivija, ekotoksikološki važna krajnja vrijednost dugotrajne toksičnosti za sisavce (NOAEL), izražena u mg tvari/kg tjelesne mase dnevno. Navode se vrijednosti EC_{10} i EC_{20}, zajedno s vrijednošću NOEC izraženom u mg tvari/kg tjelesne mase dnevno. Ako se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje.

8.1.3 *Biokoncentracija aktivne tvari u plijenu ptica i sisavaca*

Za aktivne tvari kod kojih je log Pow > 3 dostavlja se procjena rizika koji se javlja zbog biokoncentracije tvari u plijenu ptica i sisavaca.

8.1.4 *Učinci na divlje kopnene kralježnjake (ptice, sisavce, gmazove i vodozemce)*

Raspoloživi i relevantni podaci, uključujući podatke iz objavljene literature, koji se odnose na moguće učinke predmetne aktivne tvari na ptice, sisavce, gmazove i vodozemce (vidjeti točku 8.2.3.) moraju se predočiti i uzeti u obzir pri procjeni rizika.

▼B

8.1.5 *Endokrina disrupcija*

Provjerava se je li aktivna tvar mogući endokrini disruptor prema smjernicama dogovorenim na razini Unije ili na međunarodnoj razini. To se može učiniti razmatranjem odjeljka o toksičnosti kod sisavaca (vidjeti odjeljak 5.). Osim toga, u obzir se uzimaju druge raspoložive informacije o toksikološkom profilu i načinu djelovanja. Ako se na temelju ove procjene utvrdi da je aktivna tvar mogući endokrini disruptor, vrsta i uvjeti potrebne studije dogovaraju se nacionalnim nadležnim tijelom.

8.2 **Učinci na vodene organizme**

Za svaku aktivnu tvar dostavljaju se izvješća o istraživanjima iz točaka 8.2.1, 8.2.4 i 8.2.6 i potkrjepljuju analitičkim podacima o koncentracijama tvari u pokusnom mediju.

Ako se studije o toksičnosti u vodenom okolišu provode sa slabo topljivom tvari, mogu biti prihvatljive granične koncentracije manje od 100 mg tvari/l, ali treba izbjegavati taloženje tvari u pokusnom mediju te koristiti prema potrebi sredstvo za poboljšanje topljivosti, pomoćno otapalo ili disperzant. Nacionalna nadležna tijela mogu zahtijeva da se istraživanje provede sa sredstvom za zaštitu bilja ako na granici topljivosti aktivne tvari ne dolazi do bioloških učinaka.

Krajnje vrijednosti toksičnosti (kao što su LC_{50}, EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} i NOEC) izračunavaju se na temelju nominalnih ili srednjih/početnih izmjerenih koncentracija.

8.2.1 *Akutna toksičnost za ribe*

Navodi se studija akutne toksičnosti za ribe (LC_{50}) te podaci o uočenim učincima.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test se provodi na pastrvi (*Oncorhynchus mykiss*).

Uvjeti istraživanja

Određuje se akutna toksičnost aktivne tvari za ribe. Kako bi se istraživanja na ribama svela na najmanju moguću mjeru, pri istraživanju akutne toksičnosti na ribama treba razmotriti primjenu graničnih vrijednosti. Ograničeni test akutne toksičnosti za ribe provodi se primjenom 100 mg tvari/l ili primjenom odgovarajuće koncentracije odabrane u okviru krajnjih točaka za vodeni sustav (točke 8.2.4, 8.2.6 ili 8.2.7) uzimajući u obzir graničnu izloženost. Ako se u ograničenom testu na ribama otkriju slučajevi uginuća, potrebno je provesti studiju akutne toksičnosti za ribe istraživanjem povezanosti između doze i odgovora, kako bi se odredila vrijednost LC_{50} koju treba koristiti pri procjenu rizika koja se provodi u skladu s odgovarajućom analizom koeficijenta rizika (vidjeti točku 2. uvoda ovog odjeljka).

8.2.2 *Dugotrajna i kronična toksičnost za ribe*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studija dugotrajne ili kronične toksičnosti za ribe dostavlja se za sve aktivne tvari ako postoji vjerojatnost da će doći do izloženosti površinskih voda i ako se smatra da je aktivna tvar stabilna u vodi, to jest u 24 sata hidrolizom se izgubi manje od 90 % izvorne tvari (vidjeti točku 7.2.1.1). U tim se okolnostima dostavlja studija rane faze razvoja ribe. Međutim, ako se dostavi studija cijelog životnog ciklusa ribe, nije potrebna studija rane faze razvoja ribe.

▼B

8.2.2.1 Istraživanje toksičnosti za ribe u ranoj fazi razvoja

Istraživanje toksičnosti za ribe u ranoj fazi razvoja utvrđuju se učinci na razvoj, rast i ponašanje te pojedinosti o zapaženim učincima na rani stadij razvoja ribe. Navode se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} te NOEC. Ako se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje.

8.2.2.2 Istraživanje kroz cijeli životni ciklus ribe

Istraživanjem kroz cijeli životni ciklus ribe dobivaju se informacije o učincima na razmnožavanje roditeljske generacije i održivost potomstva. Navode se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} te NOEC.

Za aktivne tvari koje se ne smatraju mogućim endokrinim disruptorima istraživanje kroz cijeli životni ciklus ribe može biti potrebno ovisno o postojanosti i bioakumulacijskom potencijalu tvari.

Za aktivne tvari koje ispune kriterije probira u bilo kojem testu probira kod riba ili za koje postoje drugi pokazatelji koji ukazuju na endokrinu disrupciju (vidjeti točku 8.2.3), u istraživanje se uključuju odgovarajuće dodatne krajnje vrijednosti u dogovoru s nacionalnim nadležnim tijelima.

Uvjeti istraživanja

Studije se osmišljavaju tako da odražavaju probleme utvrđene u prethodnim istraživanjima, u toksikološkim studijama provedenim na sisavcima i pticama i na temelju drugih informacija. U skladu s tim se odabire odgovarajući režim izloženosti, uzimajući u obzir predloženo doziranje.

8.2.2.3 Biokoncentracija u ribama

Istraživanjem biokoncentracije u ribama trebaju se dobiti podaci za određivanje faktora biokoncentracije u uvjetima ravnoteže, podaci o konstanti brzine unosa i brzine izlučivanja, podaci o nepotpunom izlučivanju, podaci o metabolitima koji nastaju u ribama i, ako je moguće, informacije o akumulaciji u pojedinim organima.

Za sve se podatke moraju navesti granice pouzdanosti za svaku istraživanu tvar. Faktori biokocentracije izražavaju se kao funkcija ukupne mokre mase i udjela lipida u ribama.

U vezi s ovom točkom u obzir se uzimaju, prema potrebi, podaci dostavljeni u skladu s točkom 6.2.5.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Biokoncentracija tvari se procjenjuje:

— ako je log Pow veći od 3 (vidjeti točku 2.8) ili ako postoje drugi pokazatelji biokoncentracije, i

— ako se tvar smatra stabilnom, to jest u 24 sata hidrolizom se izgubi manje od 90 % izvorne tvari (vidjeti točku 7.2.1.1).

8.2.3 *Endokrina disrupcija*

Provjerava se je li aktivna tvar mogući endokrini disruptor u vodenim organizmima koji ne pripadaju ciljanoj skupini prema smjernicama dogovorenima na razini Unije ili na međunarodnoj razini. Osim

▼B

toga, u obzir se uzimaju druge raspoložive informacije o toksikološkom profilu i načinu djelovanja. Ako se na temelju ove procjene utvrdi da je aktivna tvar mogući endokrini disruptor, vrsta i uvjeti potrebne studije dogovaraju se nacionalnim nadležnim tijelom.

8.2.4 *Akutna toksičnost za vodene beskralježnjake*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Akutna se toksičnost određuje za jedu od vrsta iz roda *Daphnia* (po mogućnosti *Daphnia magna*). Za aktivne tvari koje djeluju kao insekticid ili pokazuju insekticidno djelovanje istražuje se još jedna vrsta, na primjer ličinke trzalaca ili račići *Americamysis bahia*.

8.2.4.1 Akutna toksičnost za *Daphnia magna*

Testom se treba odrediti 24-satna i 48-satna akutna toksičnost aktivne tvari za *Daphnia magna*, izražena kao srednja učinkovita koncentracija (EC_{50}) za imobilizaciju i, gdje je to moguće, najveća koncentracija koja ne uzrokuje imobilizaciju.

Uvjeti istraživanja

Test se izvodi s koncentracijama do 100 mg tvari/l. Može se izvesti ograničeni test s koncentracijom od 100 mg tvari/l ako rezultati testa za utvrđivanje raspona doza ukazuju na to da se ne očekuju nikakvi učinci.

8.2.4.2 Akutna toksičnost za dodatnu vrstu vodenih beskralježnjaka

Testom se treba odrediti 24-satna i 48-satna akutna toksičnost aktivne tvari za dodatnu vrstu vodenih beskralježnjaka, izražena kao srednja učinkovita koncentracija (EC_{50}) za imobilizaciju i, gdje je to moguće, najveća koncentracija koja ne uzrokuje imobilizaciju.

Uvjeti istraživanja

Primjenjuju se uvjeti istraživanja navedeni u točki 8.2.4.1.

8.2.5 *Dugotrajna i kronična toksičnost za vodene beskralježnjake*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Studija dugotrajne ili kronične toksičnosti za vodene beskralježnjake dostavlja se za sve aktivne tvari ako postoji vjerojatnost da će doći do izloženosti površinskih voda i ako se smatra da je aktivna tvar stabilna u vodi, to jest u 24 sata hidrolizom se izgubi manje od 90 % izvorne tvari (vidjeti točku 7.2.1.1).

Studija kronične toksičnosti dostavlja se za jednu vrstu vodenih beskralježnjaka. Ako su testovi akutne toksičnosti provedeni na dvije vrste vodenih beskralježnjaka, akutne krajnje vrijednosti uzimaju se u obzir (vidjeti točku 8.2.4) kako bi se odredila odgovarajuća vrsta na kojoj će se provesti studija kronične toksičnosti.

Ako aktivna tvar djeluje kao regulator rasta kukaca, provodi se dodatna studija kronične toksičnosti na odgovarajućoj vrsti koja nije rak, npr. na *Chironomus* spp.

8.2.5.1 Reprodukcijska i razvojna toksičnost za *Daphnia magna*

Cilj je testa reprodukcijske i razvojne toksičnosti za *Daphnia magna* izmjeriti štetne učinke, kao što su imobilizacija i gubitak reprodukcijske sposobnosti, te dobiti podatke o opaženim učincima. Navode se

▼B

vrijednosti EC_{10} i EC_{20} te NOEC. Ako se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje.

8.2.5.2 Reprodukcijska i razvojna toksičnost za dodatnu vrstu vodenih beskralježnjaka

Testom reprodukcijske i razvojne toksičnosti za dodatnu vrstu vodenih beskralježnjaka mjere se štetni učinci, kao što su imobilizacija i gubitak reprodukcijske sposobnosti, te dobiti podatke o opaženim učincima. Navode se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} te NOEC. Ako se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje.

8.2.5.3 Razvoj i pojava kod vrste *Chironomus riparius*

Aktivna se tvar nanosi u vodu koja pokriva sediment te se mjere učinci na opstanak i razvoj vrste *Chironomus riparius*, kao i učinci na pojavu odraslih organizama, kako bi se dobile krajnje točke za one tvari za koje se smatra da utječu na hormone presvlačenja kod insekata ili da imaju druge učinke na rast i razvoj insekata. Navode se vrijednosti EC_{10} i EC_{20} te NOEC.

Uvjeti istraživanja

Mjere se koncentracije aktivne tvari u vodi koja prekriva sediment i u sedimentu kako bi se utvrdile vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i NOEC. Aktivna se tvar mora mjeriti dovoljno često da se mogu izračunati pokusne krajnje vrijednosti na temelju nominalnih koncentracija i vremenski ponderiranih prosječnih koncentracija.

8.2.5.4 Organizmi koji žive u sedimentu

Ako se studijama o sudbini u okolišu utvrdi ili predvidi nakupljanje aktivne tvari u vodenom sedimentu, procjenjuje se utjecaj na organizme koji žive u sedimentu. Određuje se kronični rizik za *Chironomus riparius* ili *Lumbriculus* spp. Ako postoje priznate smjernice, pokus se može izvesti na nekoj drugoj odgovarajuća vrsti. Aktivna se tvar primjenjuje ili na vodenu ili na sedimentnu fazu sustava voda/sediment, te se pri pokusu uzimaju u obzir glavni putovi izloženosti. Ključna krajnja vrijednost iz studije prikazuje se kao mg tvari/kg suhog sedimenta i mg tvari/l vode, te se navode vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i NOEC.

Uvjeti istraživanja

Mjere se koncentracije aktivne tvari u vodi koja prekriva sediment i u sedimentu kako bi se utvrdile vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i NOEC.

8.2.6 *Učinci na rast algi*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanje se provodi na zelenoj algi (kao što je *Pseudokirchneriella subcapitata*, poznata i pod nazivom *Selenastrum capricornutum*).

Za aktivne tvari koje pokazuju herbicidno djelovanje test se provodi na još jednoj vrsti koja pripada drugoj taksonomskoj skupini, kao što su alge kremenjašice, na primjer *Navicula pelliculosa.*

Navode se vrijednosti EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} i odgovarajuće vrijednosti NOEC.

▼B

8.2.6.1 Učinci na rast zelenih algi

Provodi se test za utvrđivanje vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} za zelene alge te odgovarajućih vrijednosti NOEC za brzinu rasta i prirast algi, i to na temelju mjerenja biomase ili zamjenskih mjernih varijabli.

Uvjeti istraživanja

Test se izvodi s koncentracijama do 100 mg tvari/l. Može se izvesti ograničeni test s koncentracijom od 100 mg tvari/l ako rezultati testa za utvrđivanje raspona doza ukazuju na to da se pri manjim koncentracijama ne očekuju nikakvi učinci.

8.2.6.2 Učinci na rast dodatne vrste algi

Provodi se test za utvrđivanje vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} dodatnu vrstu algi te odgovarajućih vrijednosti NOEC za brzinu rasta i prirast algi, i to na temelju mjerenja biomase ili zamjenskih mjernih varijabli.

Uvjeti istraživanja

Primjenjuju se uvjeti istraživanja navedeni u točki 8.2.6.1.

8.2.7 *Učinci na vodene makrofite*

Provodi se test za utvrđivanje vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} te odgovarajućih vrijednosti NOEC za brzinu rasta i prirast vrste *Lemna*, i to na temelju mjerenja broja listova i najmanje još jedne mjerne varijable (suha masa, svježa masa ili lisna površina).

Za druge vrste vodenih makrofita testom se mora dobiti dovoljno podataka za ocjenu utjecaja na vodene biljke te utvrđivanje vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} te odgovarajućih vrijednosti NOEC, i to na temelju mjerenja odgovarajućih parametara biomase.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Laboratorijski test na vrsti *Lemna* provodi se za herbicide i sredstva za reguliranje rasta biljaka te za tvari za koje na temelju informacija navedenih u točki 8.6. dijela A ovog Priloga ili točki 10.6 dijela A Priloga Uredbi (EU) br. 284/2013 postoje dokazi da istraživana tvar djeluje kao herbicid. Nacionalna nadležna tijela mogu zahtijevati dodatna istraživanja na drugim makrofitnim vrstama, ovisno o načinu djelovanja tvari, ili ako istraživanja učinkovitosti ili istraživanja na kopnenim biljkama koje ne pripadaju ciljanoj skupini (vidjeti točku 8.6 dijela A ovog Priloga i točku 10.6. dijela A Priloga Uredbi (EU) br. 284/2013) jasno ukazuju na povećanu toksičnost za dvosupnice (npr. inhibitori auksina, herbicidi za širokolisno bilje) ili za druge jednosupnice (npr. herbicidi za trave).

Istraživanja na dodatnim vrstama vodenih makrofita mogu se provoditi na dvosupnicama, kao što je *Myriophyllum spicatum* ili *Myriophyllum aquaticum* ili na jednosupnicama, kao što je vodena trava *Glyceria maxima*, ovisno o slučaju. O potrebi provođenja takvih istraživanja raspravlja se s nacionalnim nadležnim tijelima.

Uvjeti istraživanja

Test se izvodi s koncentracijama do 100 mg tvari/l. Može se izvesti ograničeni test s koncentracijom od 100 mg tvari/l ako rezultati testa za utvrđivanje raspona doza ukazuju na to da se ne očekuju nikakvi učinci.

▼B

8.2.8 *Dodatna istraživanja na vodenim organizmima*

Kako bi se još bolje odredio utvrđeni rizik, mogu se provesti dodatne studije na vodenim organizmima, koje moraju dati dovoljno informacija i podataka za procjenu mogućeg utjecaja na vodene organizme u uvjetima u polju.

Provedene studije mogu biti u obliku istraživanja na dodatnim vrstama, istraživanja s promijenjenim oblikom izloženosti ili studije mikrokozmosa ili mezokozmosa.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

O potrebi provođenja takvih istraživanja raspravlja se s nacionalnim nadležnim tijelima.

Uvjeti istraživanja

Vrsta i uvjeti potrebnih studija dogovaraju se s nacionalnim nadležnim tijelima.

8.3 **Učinci na člankonošce**

8.3.1 *Učinci na pčele*

Ocjenjuju se učinci na pčele te se procjenjuje rizik, između ostalog i rizik zbog ostataka aktivne tvari ili njezinih metabolita u nektaru, peludi i vodi, uključujući gutacijsku tekućinu. Dostavljaju se izvješća o istraživanjima iz točaka 8.3.1.1, 8.3.1.2 i 8.3.1.3, osim ako su sredstva za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar namijenjena isključivo za primjenu u situacijama u kojima izloženost pčela nije vjerojatna, kao što su:

(a) skladištenje hrane u zatvorenim prostorima;

(b) tretiranje tla pripravkom kontaktnog djelovanja, osim onog u granulama;

(c) namakanje presadnica i lukovica pripravkom kontaktnog djelovanja;

(d) primjena pripravaka za zarašćivanje i liječenje rana;

(e) rodenticidni mamci kontaktnog djelovanja;

(f) primjena u zaštićenim prostorima bez pčela kao oprašivača.

Kod tretiranja sjemena uzima se u obzir rizik od zanošenje prašiva tijekom sijanja tretiranog sjemena. Što se tiče granula i peletiranih sredstava za suzbijanje puževa, u obzir se uzima rizik od zanošenja prašiva tijekom primjene. Ako aktivna tvar ima sistemično djelovanje i namijenjena je primjeni na sjemenu, lukovicama, korijenju, nanošenju izravno na tlo ili u vodu za navodnjavanje ili izravno na bilju ili u biljku, na primjer prskanjem ili ubrizgavanjem u stabljiku, treba procijeniti rizik za pčele koje posjećuju to bilje, uključujući rizik zbog ostataka sredstva za zaštitu bilja u nektaru, peludi i vodi, uključujući gutacijsku tekućinu.

Ako je izloženost pčela vjerojatna, provodi se test akutne (oralne i kontaktne) i kronične toksičnosti, uključujući subletalne učinke.

Ako je zbog sistemičnih svojstava aktivne tvari moguća izloženost pčela ostacima u nektaru, peludi ili vodi i ako je akutna oralna toksičnost < 100 μg po pčeli ili dolazi do znatne toksičnosti za ličinke, moraju se navesti koncentracije ostataka u tim matricama, te se

▼B

procjena rizika mora temeljiti na usporedbi relevantne krajnje točke s tim koncentracijama ostataka. Ako ta usporedba ukazuje da se ne može isključiti izloženost toksičnim razinama, učinci se istražuju testovima višeg stupnja.

8.3.1.1 Akutna toksičnost za pčele

Ako je izloženost pčela vjerojatna, provodi se test akutne oralne i kontaktne toksičnosti

8.3.1.1.1 *Akutna oralna toksičnost*

Navodi se test akutne oralne toksičnosti kojim su utvrđene vrijednosti LD_{50} za akutnu toksičnost i vrijednost NOEC. Ako su uočeni subletalni učinci, moraju se navesti.

Uvjeti istraživanja

Test se provodi s aktivnom tvari. Rezultati se iskazuju u µg aktivne tvari po pčeli.

8.3.1.1.2 *Akutna kontaktna toksičnost*

Navodi se test akutne kontaktne toksičnosti kojim su utvrđene vrijednosti LD_{50} za akutnu toksičnost i vrijednost NOEC. Ako su uočeni subletalni učinci, moraju se navesti.

Uvjeti istraživanja

Test se provodi s aktivnom tvari. Rezultati se iskazuju u µg aktivne tvari po pčeli.

8.3.1.2 Kronična toksičnost za pčele

Navodi se test kronične toksičnosti za pčele kojim su utvrđene vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} te NOEC. Ako se vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} za oralnu kroničnu toksičnost ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje. Ako su uočeni subletalni učinci, moraju se navesti.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test se provodi ako je izloženost pčela vjerojatna.

Uvjeti istraživanja

Test se provodi s aktivnom tvari. Rezultati se iskazuju u µg aktivne tvari po pčeli.

8.3.1.3 Učinci na razvoj pčela medarica i druge faze životnog ciklusa pčela medarica

Provodi se istraživanje na pčelinjem leglu kako bi se utvrdili učinci na razvoj pčela medarica i aktivnost legla. Istraživanjem na pčelinjem leglu mora se osigurati dovoljno podataka za procjenu mogućih rizika koje aktivna tvar predstavlja za ličinke pčela medarica.

Testom se moraju dobiti vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} za odrasle pčele, ako je moguće, te za ličinke, kao i vrijednost NOEC. Ako se vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i EC_{50} ne mogu procijeniti, navodi se objašnjenje. Ako su uočeni subletalni učinci, moraju se navesti.

▼B

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test se provodi za aktivnu tvar kod koje se ne mogu isključiti subletalni učinci na rast i razvoj, osim ako podnositelj zahtjeva dokaže da izloženost pčelinjeg legla aktivnoj tvari nije moguća.

8.3.1.4 Subletalni učinci

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Može se zahtijevati provođenje pokusa za istraživanje subletalnih učinaka, kao što su učinci na ponašanje i razmnožavanje, kod pčela i, gdje je primjenjivo, kod pčelinjih zajednica.

8.3.2 *Učinci na člankonošce koji ne pripadaju ciljanoj skupini, osim pčela*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za sve se aktivne tvari istražuju učinci na člankonošce koji ne pripadaju ciljanoj skupini, osim ako su sredstva za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar namijenjena isključivo za primjenu u situacijama u kojima izloženost člankonožaca koji ne pripadaju ciljanoj skupini nije vjerojatna, kao što su:

— primjena u skladištima hrane u zatvorenim prostorima u kojima nije moguća izloženost,

— primjena pripravaka za zarašćivanje i liječenje rana,

— primjena rodenticidnih mamaca u zatvorenim prostorima.

Istraživanje se uvijek provodi na dvjema indikatorskim vrstama, i to na parazitoidu žitne uši *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconidae) i predatorskoj grinji Typhlodromus pyri (Acari: Phytoseiidae). Početno se istraživanje obavlja na staklenim pločicama te se navodi smrtnost (i učinci na razmnožavanje ako se procjenjuju). Istraživanjem se utvrđuje odnos između doze i odgovora te se navode krajnje vrijednosti LR_{50} ([1]), ER_{50} ([2]) i NOEC koje treba koristiti pri procjenu rizika koja se provodi u skladu s odgovarajućom analizom koeficijenta rizika. Ako se na temelju tih istraživanja mogu jasno predvidjeti štetni učinci, može se zahtijevati provedba studija većeg stupnja (za dodatne informacije vidjeti točku 10.3 dijela A Priloga Uredbi (EU) br. 284/2013.

Za aktivne tvari za koje se sumnja da imaju poseban način djelovanja (npr. regulatori rasta kukaca, inhibitori prehrane kukaca) nacionalna nadležna tijela mogu zahtijevati dodatne testove koji obuhvaćaju osjetljive životne faze, posebne putove unosa ili druge promjene. Odabir pokusnih vrsta mora se obrazložiti.

8.3.2.1 Učinci na vrstu *Aphidius rhopalosiphi*

Istraživanjem se mora dobiti dovoljno informacija za procjenu toksičnosti (LR_{50} i NOEC) aktivne tvari za vrstu *Aphidius rhopalosiphi.*

Uvjeti istraživanja

Početno se istraživanje provodi na staklenim pločicama.

([1]) LR_{50}, kratica za „razinu letalnosti, 50 %”, je razina primjene potrebne za usmrćivanje polovice članova ispitane populacije nakon određenog trajanja ispitivanja.

([2]) ER_{50}, kratica za „razinu učinkovitosti, 50%”, je razina primjene potrebne za uzrokovanje učinka na polovicu članova ispitane populacije nakon određenog trajanja ispitivanja.

▼B

8.3.2.2 Učinci na vrstu *Typhlodromus pyri*

Testom se mora dobiti dovoljno informacija za procjenu toksičnosti (LR_{50} i NOEC) aktivne tvari za vrstu *Typhlodromus pyri.*

Uvjeti istraživanja

Početni se test provodi na staklenim pločicama.

8.4 **Učinci na mezofaunu i makrofaunu tla koje ne pripadaju ciljanoj skupini**

8.4.1 *Gujavice – subletalni učinci*

Istraživanjem se mora dobiti dovoljno informacija o učincima na rast, razmnožavanje i razvoj gujavica.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Subletalni učinci na gujavice moraju se istražiti ako aktivna tvar može kontaminirati tlo.

Uvjeti istraživanja

Istraživanjem se utvrđuje odnos između doze i odgovora, a vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i NOEC omogućuju provedbu procjene rizika u skladu s odgovarajućom analizom koeficijenta rizika, uzimajući u obzir vjerojatnu izloženost, udio organskog ugljika (f_{oc}) u pokusnom mediju te lipofilna svojstva (K_{ow}) istraživane tvari. Istraživana se tvar unosi u tlo kako bi se dobila homogena koncentracija u tlu. Istraživanje s metabolitima u tlu ne mora se provesti ako postoje analitički dokazi o tome da je u studiji provedenoj s matičnom aktivnom tvari metabolit prisutan u odgovarajućoj koncentraciji i tijekom odgovarajućeg vremena.

8.4.2 *Učinci na mezofaunu i makrofaunu tla koje ne pripadaju ciljanoj skupini (osim gujavica)*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za sve se istraživane tvari moraju istražiti učinci na organizme u tlu koji nisu gujavice ako je riječ o situacijama u kojima organizmi u tlu nisu izloženi, kao što su:

(a) primjena u skladištima hrane u zatvorenim prostorima u kojima nije moguća izloženost;

(b) primjena sredstva za zarašćivanje i liječenje rana;

(c) primjena rodenticidnih mamaca u zatvorenim prostorima.

Za sredstva za zaštitu bilja koja se primjenjuju folijarnim prskanjem nadležna nacionalna tijela mogu zahtijevati podatke o vrstama *Folsomia candida* i *Hypoaspis aculeifer*. Ako su na raspolaganju podaci o vrstama *Aphidius rhopalosiphi* i *Typhlodromus pyri*, oni se mogu upotrijebiti pri početnoj procjeni rizika. Ako bilo koja vrsta istražena u skladu s točkom 8.3.2 izaziva zabrinutost, dostavljaju se podaci o vrstama *Folsomia candida* i *Hypoaspis aculeifer.*

Ako nisu na raspolaganju podaci o vrstama *Aphidius rhopalosiphi* i *Typhlodromus pyri*, dostavljaju se podaci propisani u točki 8.4.2.1.

▼B

Za sredstva za zaštitu bilja koja se primjenjuju izravno na tlo prskanjem, odnosno raspršivanjem, ili kao formulacije u krutom obliku, istraživanje se mora provesti i na vrsti *Folsomia candida* i na vrsti *Hypoaspis aculeifer* (vidjeti točku 8.4.2.1).

8.4.2.1 Istraživanja na razini vrste

Istraživanjem se mora dobiti dovoljno informacija za procjenu toksičnosti aktivne tvari za indikatorske vrste beskralježnjaka u tlu *Folsomia candida* i *Hypoaspis aculeifer*.

Uvjeti istraživanja

Istraživanjem se utvrđuje odnos između doze i odgovora, a vrijednosti EC_{10}, EC_{20} i NOEC omogućuju provedbu procjene rizika u skladu s odgovarajućom analizom koeficijenta rizika uzimajući u obzir vjerojatnu izloženost, udio organskog ugljika (f_{oc}) u pokusnom mediju te lipofilna svojstva (K_{ow}) istraživane tvari. Istraživana se tvar unosi u tlo kako bi se dobila homogena koncentracija u tlu. Istraživanje s metabolitima u tlu ne mora se provesti ako postoje analitički dokazi o tome da je u studiji provedenoj s matičnom aktivnom tvari metabolit prisutan u odgovarajućoj koncentraciji i tijekom odgovarajućeg vremena.

8.5 **Učinci na pretvorbu dušika u tlu**

Testom se mora dobiti dovoljno podataka za procjenu utjecaja aktivne tvari na aktivnost mikroorganizama u tlu u smislu pretvorbe dušika.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test se mora obaviti ako se sredstva za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar primjenjuju na tlo ili ako mogu onečistiti tlo u stvarnim uvjetima primjene. Ako je aktivna tvar predviđena za primjenu u sredstvima za sterilizaciju tla, istraživanja se moraju izvoditi tako da se može mjeriti brzina oporavka mikrobiološke aktivnosti nakon tretiranja.

Uvjeti istraživanja

Tla koja se istražuju moraju biti svježe uzorkovana poljoprivredna tla. Mjesta s kojih se uzima tlo ne smiju tijekom prethodne dvije godine biti tretirana ni s jednom tvari koja bi mogla značajno izmijeniti raznolikost i razinu populacije mikroorganizama, izuzimajući prolazne promjene.

8.6 **Učinci na više kopnene biljke koje ne pripadaju ciljanoj skupini**

8.6.1 *Sažetak podataka dobivenih probirom*

Dostavljene informacije moraju biti dovoljne da omoguće ocjenu učinaka aktivne tvari na bilje koje ne pripada ciljanoj skupini.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Na temelju podataka dobivenih probirom utvrđuje se djeluje li aktivna tvar kao herbicid ili regulator rasta bilja. Podaci moraju obuhvaćati rezultate istraživanja provedenih na najmanje šest biljnih vrsta iz šest različitih porodica, uključujući i jednosupnice i dvosupnice. Istraživane koncentracije i količine moraju biti jednake najvećoj preporučenoj količini ili veće od nje te odgovarati količini kojom se simulira obrazac primjene u uvjetima u polju, pri čemu se testiranje provodi nakon zadnje primjene, ili količini koja se primjenjuje izravno i određena je uzimajući u obzir nakupljanje ostataka nakon višekratne primjene sredstva za zaštitu bilja.

▼B

Za procjenu aktivnih tvari koje djeluju kao herbicid ili regulator rasta bilja ne koriste se podaci dobiveni probirom. Primjenjuje se točka 8.6.2.

Uvjeti istraživanja

Dostavlja se sažetak raspoloživih podataka, pozitivnih ili negativnih, dobivenih istraživanjima provedenima s ciljem ocjene biološke aktivnosti i studijama provedenima radi utvrđivanja raspona doza, koji bi mogao dati informacije o mogućem utjecaju na drugu floru koja ne pripada ciljanoj skupini, zajedno s procjenom mogućeg utjecaja na biljne vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

Ti se podaci nadopunjuju dodatnim informacijama, u obliku sažetka, o učincima na bilje uočenima tijekom istraživanja u polju, to jest u studijama o učinkovitosti, ostacima, sudbini u okolišu i ekotoksikološkim studijama provedenima u polju.

8.6.2 *Istraživanje na bilju koje ne pripada ciljanoj skupini*

Istraživanjem se moraju utvrditi vrijednosti ER_{50} aktivne tvari za bilje koje ne pripada ciljanoj skupini.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za aktivne tvari koje djeluju kao herbicid ili regulator rasta bilja, predočuju se istraživanja odnosa između koncentracije i učinka na snagu rasta i klijavost biljaka, i to za najmanje šest vrsta koje predstavljaju porodice kod kojih je utvrđen herbicidni učinak ili regulacija rasta. Ako se na temelju načina djelovanja može jasno utvrditi da se radi jedino o učincima na snagu rasta odnosno jedino u učincima na klijavost, potrebno je provesti samo odgovarajuću studiju.

Podaci nisu potrebni ako je izloženost zanemariva, na primjer kod rodenticida, aktivnih tvari koje se koriste za zaštitu rana ili tretiranje sjemena, ili u slučaju aktivnih tvari koje se primjenjuju na uskladištenim proizvodima ili u zaštićenim prostorima gdje je isključena mogućnost izloženosti.

Uvjeti istraživanja

Istraživanja odnosa između doze i odgovora provode se na 6 do 10 izabranih jednosupnica i dvosupnica koje predstavljaju što je moguće više taksonomskim skupina.

8.7 **Učinci na ostale kopnene organizme (floru i faunu)**

Dostavljaju se svi raspoloživi podaci o učincima sredstva za zaštitu bilja na ostale kopnene organizme.

8.8 **Učinci na biološke metode pročišćavanja otpadnih voda**

Testom se moraju dobiti informacije o mogućim učincima aktivne tvari na sustave biološkog pročišćavanja otpadnih voda.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Navode se učinci na biološke metode pročišćavanja otpadnih voda ako primjena sredstava za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar može negativno utjecati na postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda.

8.9 **Podaci o praćenju**

Navode se raspoloživi podaci o praćenju koji se odnose na štetne učinke aktivne tvari na organizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini.

▼B

ODJELJAK 9.

Podaci iz literature

Dostavlja se sažetak svih relevantnih podataka iz stručno pregledane, javno dostupne znanstvene literature o aktivnoj tvari, metabolitima i produktima razgradnje ili reakcije i o sredstvima za zaštitu bilja koja sadrže aktivnu tvar.

ODJELJAK 10.

Razvrstavanje i označivanje

Dostavljaju se prijedlozi s odgovarajućim obrazloženjem za razvrstavanje i označivanje aktivne tvari u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008, koji uključuju sljedeće:

— piktograme,

— oznake opasnosti,

— oznake upozorenja, i

— oznake obavijesti.

DIO B

MIKROORGANIZMI, UKLJUČUJUĆI VIRUSE

SADRŽAJ

UVOD

1. IDENTIFIKACIJA MIKROORGANIZMA

1.1 Podnositelj zahtjeva

1.2 Proizvođač

1.3 Naziv i opis vrste, utvrđivanje soja

1.4 Specifikacija materijala korištenog za proizvodnju sredstva

1.4.1 Sadržaj mikroorganizma

1.4.2 Identitet i udio nečistoća, aditiva, kontaminirajućih mikroorganizama

1.4.3 Analitički profil serija

2. BIOLOŠKA SVOJSTVA MIKROORGANIZMA

2.1 Podaci o mikroorganizmima i njihovoj primjeni – pojava i geografska rasprostranjenost u prirodi

2.1.1 Povijesna pozadina

2.1.2 Podrijetlo i zastupljenost u prirodi

2.2 Podaci o ciljanom organizmu/ciljanim organizmima

▼B

2.2.1 Opis ciljanog organizma/ciljanih organizama

2.2.2 Način djelovanja

2.3 Spektar domaćina i učinci na vrste koje nisu ciljani štetni organizmi

2.4 Razvojne faze/životni ciklus mikroorganizma

2.5 Infektivnost, širenje i sposobnost stvaranja kolonija

2.6 Povezanost s poznatim patogenima bilja, životinja ili ljudi

2.7 Genetska stabilnost i čimbenici koji na nju utječu

2.8 Informacije o stvaranju metabolita (posebno toksina)

2.9 Antibiotici i druge antimikrobne tvari

3. DODATNE INFORMACIJE O MIKROORGANIZMU

3.1 Namjena

3.2 Predviđena područja primjene

3.3 Vrste bilja ili biljnih proizvoda koji se tretiraju ili zaštićuju

3.4 Način proizvodnje i kontrola kakvoće

3.5 Informacije o pojavi ili mogućoj pojavi razvoja otpornosti ciljanih organizama

3.6 Metode sprečavanja gubitka virulencije polazne kulture mikroorganizma

3.7 Preporučeni postupci i mjere opreza pri rukovanju, skladištenju, prijevozu ili u slučaju požara

3.8 Postupci uništavanja ili dekontaminacije

3.9 Mjere u slučaju nesreće

4. ANALITIČKE METODE

4.1 Metode za analizu mikroorganizma iz proizvodnje

4.2 Metode za određivanje i kvantificiranje ostataka (održivih ili neodrživih)

▼B

5. UČINCI NA LJUDSKO ZDRAVLJE

5.1 Osnovne informacije

5.1.1 Medicinski podaci

5.1.2 Zdravstveni nadzor nad osobljem u proizvodnji

5.1.3 Preosjetljivost i pojava alergija, ako je to potrebno

5.1.4 Neposredno opažanje, npr. klinički slučajevi

5.2 Osnovne studije

5.2.1 Preosjetljivost

5.2.2 Akutna toksičnost, patogenost i infektivnost

5.2.2.1 Akutna oralna toksičnost, patogenost i infektivnost

5.2.2.2 Akutna inhalacijska toksičnost, patogenost i infektivnost

5.2.2.3 Jednokratna intraperitonealna/supkutana doza

5.2.3 Istraživanje genotoksičnosti

5.2.3.1 *In vitro* studije

5.2.4 Istraživanja na kulturama stanica

5.2.5 Informacije o kratkotrajnoj toksičnost i patogenosti

5.2.5.1 Učinci na zdravlje nakon višekratne inhalacijske izloženosti

5.2.6 Predloženo liječenje: mjere prve pomoći i zdravstvena njega

5.3 Studije specifične toksičnosti, patogenosti i infektivnosti

5.4 *In vivo* studije na somatskim stanicama

5.5 Genotoksičnost – *in vivo* studije na spolnim stanicama

5.6 Sažeti prikaz toksičnosti, patogenosti i infektivnosti za sisavce i cjelokupna ocjena

6. OSTACI U ILI NA TRETIRANIM PROIZVODIMA, HRANI I HRANI ZA ŽIVOTINJE

6.1 Postojanost i vjerojatnost razmnožavanja u ili na poljoprivrednim kulturama, hrani ili hrani za životinje

▼B

6.2 Dodatne potrebne informacije

6.2.1 Neodrživi ostaci

6.2.2 Održivi ostaci

6.3 Sažeti prikaz i ocjena ponašanja ostataka na temelju podataka iz točaka 6.1 i 6.2.

7. SUDBINA I PONAŠANJE U OKOLIŠU

7.1 Postojanost i razmnožavanje

7.1.1 Tlo

7.1.2 Voda

7.1.3 Zrak

7.2 Mobilnost

8. UČINCI NA ORGANIZME KOJI NE PRIPADAJU CILJANOJ SKUPINI

8.1 Učinci na ptice

8.2 Učinci na vodene organizme

8.2.1 Učinci na ribe

8.2.2 Učinci na slatkovodne beskralježnjake

8.2.3 Učinci na rast algi

8.2.4 Učinci na drugo bilje osim algi

8.3 Učinci na pčele

8.4 Učinci na druge člankonošce osim pčela

8.5 Učinci na gujavice

8.6 Učinci na mikroorganizme tla koji ne pripadaju ciljanoj skupini

8.7 Dodatne studije

9. SAŽETAK I PROCJENA UTJECAJA NA OKOLIŠ

Uvod

i. Aktivne tvari su definirane u članku 2. stavku 2. Uredbe (EZ) br. 1107/2009 i uključuju kemijske tvari i mikroorganizme, uključujući viruse.

U ovom se dijelu navode zahtjevi u pogledu podataka za aktivne tvari koje se sastoje od mikroorganizama, uključujući viruse.

Pojam „mikroorganizam” kako je definiran u članku 3. Uredbe (EZ) br. 1107/2009 primjenjuje se, ali ne isključivo, na bakterije, gljive, praživotinje, viruse i viroide.

▼B

ii. Za sve mikroorganizme za koje se podnosi zahtjev trebaju se dostaviti sva dostupna relevantna saznanja i informacije iz literature.

Najvažnije i najkorisnije informacije dobivaju se karakterizacijom i identifikacijom mikroorganizma. Takve se informacije nalaze u odjeljcima od 1. do 3. (identitet, biološka svojstva i druge informacije) koji čine temelj za procjenu učinaka na zdravlje ljudi i okoliš.

Obično se zahtijevaju najnoviji podaci dobiveni uobičajenim toksikološkim i/ili patološkim pokusima na laboratorijskim životinjama, osim ako podnositelj zahtjeva može opravdati, na temelju prethodnih informacija, da korištenje mikroorganizma u predloženim uvjetima primjene nema štetnih učinaka na zdravlje ljudi i životinja ili na podzemne vode, kao niti neprihvatljiv utjecaj na okoliš.

iii. Dok se na međunarodnoj razini ne usvoje posebne smjernice, potrebne se informacije dobivaju primjenom raspoloživih smjernica za istraživanje koje je usvojilo nadležno tijelo (npr. smjernice USEPA ([1])); prema potrebi, smjernice za istraživanje opisane u dijelu A ovog Priloga treba prilagoditi tako da budu primjerene mikroorganizmima. Istraživanje treba obaviti na aktivnim mikroorganizmima i, ako je potrebno, na inaktivnim mikroorganizmima, uključujući i kontrolu

iv. Nakon provedenog testiranja, mora se dostaviti detaljan opis (specifikacija) korištenog materijala i njegovih nečistoća, u skladu s točkom 1.4. Korišteni materijal mora po specifikaciji biti istovjetan materijalu koji će se upotrebljavati u proizvodnji sredstava koja se odobravaju.

Ako se u studijama koriste mikroorganizmi proizvedeni u laboratoriju ili u sustavu probne proizvodnje, studije se moraju ponoviti s tehničkim mikroorganizmima, osim ako se može dokazati da je pokusni materijal upotrijebljen za potrebe testiranja i ocjenjivanja u osnovi jednak.

v. Ako je mikroorganizam genetski modificiran, mora se dostaviti kopija ocjene podataka za procjenu rizika na okoliš, kako je navedeno u članku 48. Uredbe (EZ) br. 1107/2009.

vi. Prema potrebi, podaci se analiziraju odgovarajućim statističkim metodama. Navode se svi detalji statističke analize (npr. za sve se procjene navodi granica pouzdanosti, trebalo bi dati točne p-vrijednosti a ne samo navesti statističku značajnost).

vii. U slučaju studija kod kojih se doze primjenjuju tijekom određenog vremenskog razdoblja, doze bi se trebale, po mogućnosti, uzimati iz iste serije mikroorganizma, ako njegova stabilnost to dopušta.

Ako studija uključuje uporabu mikroorganizama iz različitih serija, moraju se priložiti podaci o sličnosti tih serija.

Kad god studija uključuje upotrebu različitih doza, mora se navesti odnos između doze i štetnog učinka.

([1]) USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 887, veljača 1996.

▼B

viii. Ako je poznato da se djelovanje sredstva za zaštitu bilja temelji na učinku ostatka toksina/metabolita ili ako se očekuju značajni ostaci toksina/metabolita koji nisu povezani s djelovanjem aktivne tvari, za te se toksine ili metabolite mora dostaviti dokumentacija u skladu sa zahtjevima iz dijela A ovog Priloga.

1. IDENTIFIKACIJA MIKROORGANIZMA

Identifikacija i karakterizacija mikroorganizma predstavljaju najvažnije podatke i od ključne su važnosti za donošenje odluke.

1.1 **Podnositelj zahtjeva**

Moraju se navesti naziv i adresa podnositelja zahtjeva, kao i ime, položaj, broj telefona i telefaksa odgovarajuće osobe za kontakt.

Ako podnositelj zahtjeva ima ured, zastupnika ili predstavnika u državi članici kojoj se podnosi zahtjev za odobrenje, a koja nije država izvjestiteljica, te u državi članici koju je Komisija imenovala državom izvjestiteljicom, mora se dostaviti naziv i adresa lokalnog ureda, zastupnika ili predstavnika, kao i ime, položaj, broj telefona i telefaksa odgovarajuće osobe za kontakt.

1.2 **Proizvođač**

Moraju se navesti naziv i adresa proizvođača mikroorganizma, kao i naziv i adresa svakog pogona u kojem se mikroorganizam proizvodi. Mora se navesti i kontaktna točka (po mogućnosti središnja kontaktna točka s nazivom te brojem telefona i telefaksa) radi pružanja ažuriranih informacija i odgovaranja na upite vezane uz tehnologiju proizvodnje, postupke i kvalitetu proizvoda (uključujući, prema potrebi, pojedinačne serije). Ako se nakon odobrenja mikroorganizama promijeni lokacija ili broj proizvođača, potrebne se informacije opet moraju dostaviti Komisiji i državama članicama.

1.3 **Naziv i opis vrste, utvrđivanje soja**

i. Mikroorganizam bi trebao biti pohranjen u međunarodno priznatoj zbirci kultura i imati svoj pristupni broj, a podaci o tome se moraju dostaviti.

ii. Svaki mikroorganizam za koji se podnosi zahtjev identificira se i imenuje na razini vrste. Moraju se navesti znanstveni naziv i taksonomska skupina, tj. porodica, rod, vrsta, soj, serotip, varijetet ili druga kategorija koja odgovara mikroorganizmu.

Mora se navesti je li mikroorganizam:

— na predviđenom području primjene autohtona vrsta,

— divljeg (prirodnog) tipa,

— spontani ili inducirani mutant,

— modificiran korištenjem tehnika opisanih u dijelu 2. Priloga I.A i u Prilogu I.B Direktivi 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća ([1]).

U posljednja se dva spomenuta slučaja moraju navesti sve poznate razlike između modificiranog mikroorganizma i polaznog divljeg soja.

([1]) SL L 106, 17.4.2001., str. 1.

▼B

iii. Za identifikaciju i utvrđivanje mikroorganizma na razini soja treba primijeniti najbolju raspoloživu tehnologiju. Moraju se navesti odgovarajući postupci istraživanja i kriteriji za identifikaciju (npr. morfologija, biokemija, serologija, molekularna identifikacija).

iv. Moraju se navesti zajedničko ime ili alternativna i zamjenska imena te kodna imena korištena tijekom razvoja, ako postoje.

v. Navodi se srodnost s poznatim patogenima.

1.4 **Specifikacija materijala korištenog za proizvodnju sredstva**

1.4.1 *Sadržaj mikroorganizma*

Mora se navesti najmanji i najveći sadržaj mikroorganizma u materijalu koji se koristi za proizvodnju sredstava za zaštitu bilja. Sadržaj se izražava u odgovarajućim jedinicama, kao što je broj aktivnih jedinica po volumenu ili težini, ili na neki drugi način primjeren mikroorganizmu.

Ako se dostavljeni podaci odnose na sustav probne proizvodnje, potrebni se podaci moraju ponovno dostaviti Komisiji i državama članicama kada se metode i postupci industrijske proizvodnje ustale, ako promjene unesene u proizvodnju dovedu do promjene specifikacije čistoće.

1.4.2 *Identitet i udio nečistoća, aditiva, kontaminirajućih mikroorganizama*

Poželjno je da sredstvo za zaštitu bilja ne sadrži kontaminante (uključujući kontaminirajuće mikroorganizme), ako je moguće. Stupanj i vrstu prihvatljivih kontaminanata utvrđuje nadležno tijelo na temelju procjene rizika.

Ako je moguće i primjereno, navodi se identitet i najveći udio svih kontaminirajućih mikroorganizama izražen u odgovarajućoj jedinici. Podaci o identitetu moraju se, gdje je to moguće, navesti na način opisan u točki 1.3 dijela B ovog Priloga.

Relevantni metaboliti (npr. ako se očekuje da bi mogli predstavljati rizik za zdravlje ljudi i/ili okoliš) za koje je poznato da ih stvaraju mikroorganizmi identificiraju se i karakteriziraju u različitim stanjima ili fazama rasta mikroorganizma (vidjeti točku viii. u uvodu).

Prema potrebi, navode se i detaljne informacije o svim komponentama kao što su kondenzati, podloge za uzgoj kultura itd.

Za kemijske nečistoće bitne za zdravlje ljudi i/ili okoliš mora se navesti njihov identitet i najveći udio izražen u odgovarajućim jedinicama.

Kod aditiva se mora navesti identitet i udio u g/kg.

▼B

Podaci o identitetu kemijskih tvari kao što su aditivi moraju se navesti na način opisan u točki 1.1. dijela A ovog Priloga.

1.4.3 *Analitički profil serija*

Prema potrebi, navode se isti podaci kao oni opisani u točki 1.11. dijela A ovog Priloga, uz korištenje odgovarajućih jedinica.

2. BIOLOŠKA SVOJSTVA MIKROORGANIZMA

2.1 **Podaci o mikroorganizmima i njihovoj primjeni – pojava i geografska rasprostranjenost u prirodi**

Kao dokaz o poznavanju osobina mikroorganizama treba navesti dostupnu literaturu i druga odgovarajuća saznanja.

2.1.1 *Povijesna pozadina*

Moraju se navesti osnovni podaci o mikroorganizmu i njegovoj primjeni (testovi/istraživački projekti ili komercijalna uporaba).

2.1.2 *Podrijetlo i zastupljenost u prirodi*

Mora se navesti geografsko područje i mjesto u ekološkom sustavu (npr. biljka domaćin, životinja domaćin ili tlo iz kojega je izoliran mikroorganizam). Potrebno je navesti način izoliranja mikroorganizma. Prirodna zastupljenost mikroorganizma u relevantnom okolišu navodi se, ako je moguće, na razini soja.

U slučaju mutanta ili genetski modificiranog mikroorganizma treba navesti detaljne podatke o proizvodnji i izolaciji te o načinima pomoću kojih ga se može jasno razlikovati od polaznog divljeg soja.

2.2 **Podaci o ciljanom organizmu/ciljanim organizmima**

2.2.1 *Opis ciljanog organizma/ciljanih organizama*

Prema potrebi se moraju dostaviti pojedinosti o štetnim organizmima protiv kojih je predviđena primjena.

2.2.2 *Način djelovanja*

Navodi se glavni način djelovanja. U vezi s načinom djelovanja navodi se i ako mikroorganizam tvori toksine s rezidualnim učinkom na ciljane organizme. U tom se slučaju opisuje način djelovanja tog toksina.

Ako je bitno, navode se podaci o mjestu infekcije i načinu unosa u ciljani organizam te o njegovim osjetljivim razvojnim fazama. Moraju se navesti podaci o svim pokusnim istraživanjima.

Navodi se na koji način može doći do unosa mikroorganizma ili njegovih metabolita (posebno toksina) (npr. kontaktno, želučano, udisanjem). Također se mora navesti translociraju li se mikroorganizam ili njegovi metaboliti u bilju i, ako je bitno, na koji način.

U slučaju patogenih učinaka na ciljani organizam, navodi se infektivna doza mikroorganizma (doza potrebna za izazivanje infekcije sa željenim učinkom na ciljanu vrstu) i prenosivost (mogućnost širenja mikroorganizma u ciljanoj populaciji, kao i od jedne ciljane vrste do druge (ciljane) vrste) nakon primjene u predloženim uvjetima uporabe.

▼B

2.3 **Spektar domaćina i učinci na vrste koje nisu ciljani štetni organizmi**

Navode se sve raspoložive informacije o učincima na organizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini unutar područja na kojemu se mikroorganizam može proširiti. Navodi se pojava organizama koji ne pripadaju ciljanoj skupini, a koji su ili srodni s ciljanim vrstama ili su posebno izloženi.

Navodi se svako saznanje o toksičnom učinku aktivne tvari ili njezinih metabolita na ljude ili životinje, o tome je li organizam sposoban zaraziti ljude ili životinje (uključujući jedinke oslabljena imuniteta) i je li patogen. Navodi se svako saznanje o tome može li aktivna tvar ili njezini produkti uzrokovati nadraženje kože, očiju ili dišnih organa ljudi ili životinja, te djeluje li kao alergen u dodiru s kožom ili pri udisanju.

2.4 **Razvojne faze/životni ciklus mikroorganizma**

Moraju se dostaviti informacije o životnom ciklusu mikroorganizma, opisati simbioza, parazitizam, kompetitivnost, predatorstvo itd., uključujući organizme domaćine, kao i vektore virusa.

Moraju se navesti generacijsko vrijeme i način razmnožavanja mikroorganizma.

Moraju se dostaviti podaci o pojavi faza mirovanja i njihovom vremenu preživljavanja, virulenciji i infektivnom potencijalu.

Mora se navesti sposobnost mikroorganizma da u različitim razvojnim fazama nakon primjene stvara metabolite, uključujući toksine, koji predstavljaju rizik za zdravlje ljudi i/ili okoliša.

2.5 **Infektivnost, širenje i sposobnost stvaranja kolonija**

Potrebno je navesti postojanost mikroorganizma te podatke o njegovom životnom ciklusu u tipičnim ekološkim uvjetima primjene. Uz to je potrebno navesti podatke o njegovoj posebnoj osjetljivosti na određene dijelove okoliša (npr. UV zrake, tlo, vodu).

Moraju se navesti uvjeti okoliša (temperatura, pH, vlažnost, supstrat itd.) za preživljavanje, razmnožavanje, stvaranje kolonija, štete koje može prouzročiti (zajedno s ljudskim tkivom) i učinkovitost mikroorganizma. Navodi se zastupljenost specifičnih čimbenika virulencije.

Mora se odrediti raspon temperatura na kojima mikroorganizam raste, uključujući najmanju, najveću i optimalnu temperaturu. Ovi su podaci posebno korisni kao pokazatelji potrebe provođenja studija o učincima na ljudsko zdravlje (odjeljak 5.).

Moraju se navesti mogući učinci faktora kao što su temperatura, UV zrake, pH i prisutnost određenih tvari na stabilnost relevantnih toksina.

Moraju se dostaviti informacije o mogućim načinima širenja mikroorganizma (zrakom kao čestice prašine ili aerosol, s organizmima domaćinima kao prenositeljima itd.) u tipičnim uvjetima okoliša relevantnima za uporabu.

▼B

2.6 **Povezanost s poznatim patogenima bilja, životinja ili ljudi**

Navodi se mogućnost postojanja jedne ili više vrsta iz roda kojem pripadaju aktivni mikroorganizmi i/ili prema potrebi kontaminirajući mikroorganizmi za koje je poznato da su patogene za ljude, životinje, usjeve ili druge vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini, te se navodi tip bolesti koje uzrokuju. Navodi se je li moguće jasno razlikovati aktivni mikroorganizam od patogenih vrsta, i ako jest, na koji način.

2.7 **Genetska stabilnost i čimbenici koji na nju utječu**

Ako je potrebno, moraju se dostaviti podaci o genetskoj stabilnosti (npr. brzini mutacije svojstava vezanih uz način djelovanja ili unosa egzogenoga genetskog materijala) u uvjetima predložene primjene.

Moraju se dostaviti i podaci o sposobnosti mikroorganizma da prenosi genetski materijal na druge organizme, kao i o njegovoj sposobnosti patogenog djelovanja na bilje, životinje ili čovjeka. Ako mikroorganizam nosi dodatne bitne genetske elemente, treba navesti podatke o njihovoj stabilnosti.

2.8 **Informacije o stvaranju metabolita (posebno toksina)**

Ako se za druge sojeve koji pripadaju istoj mikrobiološkoj vrsti kao i soj za koji se podnosi zahtjev zna da stvaraju metabolite (posebno toksine) s neprihvatljivim učincima na ljudsko zdravlje i/ili okoliš tijekom ili nakon primjene, navode se vrsta i struktura te tvari, njena prisutnost unutar ili izvan stanice i njena stabilnost, način djelovanja (uključujući vanjske i unutarnje čimbenike mikroorganizma potrebne za djelovanje), kao i učinak na ljude, životinje ili druge vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

Moraju se opisati uvjeti u kojima mikroorganizam stvara metabolite (posebno toksine).

Dostavljaju se sve raspoložive informacije o mehanizmu kojim mikroorganizam regulira stvaranje metabolita.

Dostavljaju se sve raspoložive informacije o utjecaju nastalih metabolita na način djelovanja mikroorganizma.

2.9 **Antibiotici i druge antimikrobne tvari**

Mnogi mikroorganizmi tvore tvari s antibiotskim učinkom. Treba spriječiti svaku uporabu mikroorganizma u sredstvima bilo koje razvojne faze ako se istodobno rabi u medicini ili veterini.

Moraju se dostaviti informacije o otpornosti ili osjetljivosti mikroorganizma na antibiotike ili druge antimikrobne tvari, posebno o stabilnosti gena kodiranih za otpornost na antibiotike, osim ako se može dokazati da mikroorganizam nema štetnih učinaka na zdravlje ljudi ili životinja ili da se otpornost na antibiotike ili druge antimikrobne tvari ne može prenijeti.

3. DODATNE INFORMACIJE O MIKROORGANIZMU

Uvod

i. Dostavljene informacije moraju opisati za koju namjenu se pripravci koji sadrže mikroorganizam upotrebljavaju ili će se upotrebljavati te količine i način njihove primjene ili predložene primjene.

▼B

ii. U dostavljenim se informacijama moraju navesti uobičajene metode i mjere opreza pri rukovanju, skladištenju i prijevozu mikroorganizma.

iii. Dostavljene studije, podaci i informacije moraju prikazati prikladnost predloženih mjera koje treba poduzeti u hitnim slučajevima.

iv. Spomenute informacije i podatke treba dostaviti za svaki mikroorganizam, osim ako nije drukčije navedeno.

3.1 **Namjena**

Biološko djelovanje mora se navesti prema sljedećem popisu:

— baktericid,

— fungicid,

— insekticid,

— akaricid,

— moluskicid,

— nematocid,

— herbicid,

— drugo (pobliže navesti).

3.2 **Predviđena područja primjene**

Za pripravke koji sadrže mikroorganizam navodi se, prema dolje navedenom popisu, postojeće ili predloženo područje/područja njihove primjene:

— na otvorenom prostoru, kao na primjer u ratarstvu, voćarstvu, vrtlarstvu, šumarstvu i vinogradarstvu,

— u zaštićenim prostorima (npr. staklenici, plastenici),

— na ukrasnim i rekreacijskim površinama,

— za suzbijanje korova na nepoljoprivrednim površinama,

— na okućnicama,

— na sobnom bilju,

— na uskladištenim proizvodima,

— drugo (pobliže navesti).

3.3 **Vrste bilja ili biljnih proizvoda koji se tretiraju ili zaštićuju**

Moraju se navesti pojedinosti o postojećoj i predviđenoj primjeni u pogledu kultura, skupina kultura, bilja ili biljnih proizvoda.

▼B

3.4 **Način proizvodnje i kontrola kakvoće**

Moraju se dostaviti iscrpne informacije o načinu serijske proizvodnje mikroorganizma.

Podnositelj zahtjeva mora stalno nadzirati kakvoću proizvodnog procesa i proizvoda. Posebno se mora pratiti pojava spontane promjene glavnih značajki mikroorganizma te prisutnost značajnih kontaminanata. Dostavljaju se kriteriji osiguranja kakvoće za proizvodnju.

Moraju se navesti i opisati tehnike korištene za osiguranje ujednačenog proizvoda i pokusne metode za standardizaciju, održavanje i čistoću mikroorganizma (npr. HACCP).

3.5 **Informacije o pojavi ili mogućoj pojavi razvoja otpornosti ciljanih organizama**

Moraju se dostaviti raspoložive informacije o mogućoj pojavi razvoja otpornosti ili unakrsne otpornosti ciljanih organizama. Kad je moguće opisuju se odgovarajuće strategije za sprečavanje tih pojava.

3.6 **Metode sprečavanja gubitka virulencije polazne kulture mikroorganizma**

Navode se metode sprečavanja gubitka virulencije polaznih kultura.

Uz to se mora opisati svaka metoda, ako je dostupna, koja služi za sprečavanje gubitka učinkovitosti mikroorganizma na ciljane vrste.

3.7 **Preporučeni postupci i mjere opreza pri rukovanju, skladištenju, prijevozu ili u slučaju požara**

Za svaki se mikroorganizam mora dostaviti sigurnosno-tehnički list u skladu s člankom 31. Uredbe (EZ) br. 1907/2006.

3.8. **Postupci uništavanja ili dekontaminacije**

U većini slučajeva najprimjereniji ili jedini način sigurnog zbrinjavanja mikroorganizama, kontaminiranih materijala ili kontaminirane ambalaže jest putem kontroliranog spaljivanja u ovlaštenoj spalionici.

Detaljno se moraju opisati metode sigurnog zbrinjavanja mikroorganizma ili, prema potrebi, njegovog inaktiviranja prije zbrinjavanja i metode zbrinjavanja kontaminirane anbalaže i kontaminiranih materijala. Moraju se dostaviti podaci o tim metodama kako bi se utvrdila njihova učinkovitost i sigurnost.

3.9 **Mjere u slučaju nesreće**

Moraju se dostaviti informacije o postupcima kojima se mikroorganizam može učiniti bezopasnim u okolišu (npr. u vodi ili tlu) u slučaju nesreće.

4. ANALITIČKE METODE

Uvod

Odredbe ovog odjeljka odnose se isključivo na analitičke metode potrebne u svrhu kontrole i praćenja nakon registracije.

▼B

Praćenje nakon odobrenja moglo bi se uzeti u obzir za sva područja procjene rizika. To se prije svega odnosi na slučaj kada se za odobrenje razmatraju mikroorganizmi (njihovi sojevi) koji na predviđenom području primjene nisu autohtoni. Podnositelj zahtjeva mora dostaviti obrazloženje za analitičke metode primijenjene za dobivanje podataka koji se zahtijevaju ovom Uredbom ili za druge namjene; prema potrebi, izradit će se posebne smjernice za takve metode na temelju istih zahtjeva utvrđenih za metode za kontrolu i praćenju nakon registracije.

Mora se dostaviti opis metoda, uključujući pojedinosti o korištenoj opremi, materijalima i uvjetima. Mora se navesti primjenjivost svake međunarodno priznate metode.

Koliko god je to izvedivo, te metode moraju osigurati najjednostavniji pristup, uključivati najmanje troškove i zahtijevati uobičajeno dostupnu opremu.

Podaci o specifičnosti, linearnosti, točnosti i ponovljivosti, kako su utvrđeni u točkama 4.1 i 4.2 dijela A ovog Priloga, također su potrebni za metode koje se koriste za analizu mikroorganizama i njihovih ostataka.

U ovom se odjeljku primjenjuje sljedeće:

Nečistoće, metaboliti, relevantni metaboliti, ostaci	Kako je definirano u Uredbi (EZ) br. 1107/2009
Relevantne nečistoće	Nečistoće kako su gore definirane, koje se tiču zdravlja ljudi ili životinja i/ili okoliša

Na zahtjev se moraju dostaviti sljedeći uzorci:

i. uzorci mikroorganizma iz proizvodnje;

ii. analitički standardi relevantnih metabolita (posebno toksina) i svih drugih sastojaka obuhvaćenih definicijom ostataka;

iii. uzorci referentnih tvari za relevantne nečistoće, ako su dostupni.

4.1 **Metode za analizu mikroorganizma iz proizvodnje**

— Metode za identifikaciju mikroorganizma,

— Metode za dobivanje informacija o mogućoj promjenljivosti polazne kulture/aktivnog mikroorganizma,

— Metode za razlikovanje mutanta mikroorganizma od polaznog divljeg soja,

— Metode za utvrđivanje i kontrolu čistoće polazne kulture iz koje se proizvode serije,

▼B

— Metode za određivanje sadržaja mikroorganizma u tehničkoj tvari za proizvodnju formuliranih proizvoda i metode za dokazivanje da se kontaminirajući mikroorganizmi kontrolirano zadržavaju na prihvatljivoj razini,

— Metode za određivanje relevantnih nečistoća u tehničkoj tvari,

— Metode za provjeravanje odsutnosti i za kvantifikaciju (uz odgovarajuće granice određivanja) prisutnosti svih gore navedenih tvari i mikroorganizama koji djeluju patogeno na ljude i sisavce,

— Metode za određivanje stabilnosti pri uskladištenju i rok uporabe mikroorganizma, ako je potrebno.

4.2 **Metode za određivanje i kvantificiranje ostataka (održivih ili neodrživih)**

— aktivnih mikroorganizama,

— relevantnih metabolita (posebno toksina),

na i/ili u poljoprivrednim kulturama, u hrani i hrani za životinje, u životinjskim i ljudskim tkivima i tjelesnim tekućinama, u tlu, vodi (uključujući vodu za piće, podzemne vode i površinske vode) te u zraku, prema potrebi.

Uključuju se i analitičke metode za određivanje količine i djelovanja proteinskih produkata, npr. testiranjem razrjeđenja kultura i supernatanta kulture u biotestu na životinjskim stanicama.

5. UČINCI NA LJUDSKO ZDRAVLJE

Uvod

i. Dostupne informacije koje se temelje na svojstvima mikroorganizma i odgovarajućih organizama (odjeljci 1., 2. i 3.), uključujući zdravstvena i medicinska izvješća, moraju biti dostatne da se odredi može li mikroorganizam imati (infektivne/patogene/toksične) učinke na zdravlje ljudi.

ii. Dostavljene informacije, zajedno s onima koje su dostavljene za jedno ili više sredstava koja sadrže mikroorganizam, moraju biti dovoljne da omoguće ocjenu rizika za ljude izravno ili neizravno povezanog s rukovanjem sredstvima za zaštitu bilja koja sadrže mikroorganizam i njihovim korištenjem, rizika za ljude koji rukuju tretiranim proizvodima, te rizika za ljude kojem su uzrok ostaci sredstva ili kontaminanti u hrani i vodi. Uz to, dostavljene informacije moraju biti dovoljne za:

— odlučivanje o mogućem odobrenju mikroorganizma,

— utvrđivanje odgovarajućih uvjeta ili ograničenja vezanih uz odobrenja,

— utvrđivanje odgovarajućih upozorenja o rizicima i sigurnosnih upozorenja (kad se uvedu) u svrhu zaštite ljudi, životinja i okoliša, koji moraju biti naznačeni na pakiranju (spremnicima),

▼B

— određivanje relevantnih mjera prve pomoći, kao i odgovarajućih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u slučaju infekcije ili drugog štetnog djelovanja na ljude.

iii. Navode se svi učinci uočeni tijekom istraživanja. Moraju se provesti i istraživanja potrebna za procjenu vjerojatnog mehanizma djelovanja, te za ocjenu značaja tih učinaka.

iv. Za sve se studije moraju navesti stvarno postignute doze izražene kao broj jedinki koje tvore koloniju na kg tjelesne težine (cfu/kg) kao i u drugim prikladnim jedinicama.

v. Ocjenjivanje mikroorganizma provodi se po stupnjevima.

Prvi stupanj (Stupanj I.) obuhvaća raspoložive temeljne informacije i studije koje se moraju provesti za sve mikroorganizme. Odluka o prikladnom programu istraživanja donosi se zasebno za svaki slučaj na temelju stručnog mišljenja. Obično se zahtijevaju najnoviji podaci dobiveni uobičajenim toksikološkim pokusima i/ili pokusima patogenosti na laboratorijskim životinjama, osim ako podnositelj zahtjeva može dokazati na temelju prethodno dobivenih informacija da mikroorganizam u predloženim uvjetima primjene nema štetnih učinaka na zdravlje ljudi i životinja. Dok se na međunarodnoj razini ne usvoje posebne smjernice, potrebne se informacije dobivaju uz pomoć dostupnih smjernica za istraživanje (npr. Smjernice USEPA OPPTS).

Ako su pokusi iz I. stupnja ukazali na štetne učinke na zdravlje, moraju se provesti istraživanja iz II. stupnja. Vrsta istraživanja koje treba provesti ovisi o učincima uočenim tijekom istraživanja Prvog stupnja. Prije provođenja ovih istraživanja podnositelj zahtjeva traži suglasnost nadležnih tijela o vrsti istraživanja koja će se provesti.

I. STUPANJ

5.1 **Osnovne informacije**

Treba dostaviti osnovne podatke o mogućnosti mikroorganizma da uzrokuje štetne učinke, kao što su sposobnost stvaranja kolonija, uzrokovanja štete i stvaranja toksina i drugih relevantnih metabolita.

5.1.1 *Medicinski podaci*

Kad su dostupni, i ne dovodeći u pitanje odredbe članka 10. Direktive 98/24/EZ, moraju se dostaviti praktični podaci i informacije važne za prepoznavanje simptoma infekcije i patogenosti, kao i podaci i informacije o učinkovitosti mjera prve pomoći i liječenja. Prema potrebi mora se istražiti učinkovitost mogućih protuotrova te o tome izvijestiti. Prema potrebi se moraju navesti metode inaktivacije mikroorganizma ili one kojima se on može učiniti neinfektivnim (vidjeti točku 3.8).

Ako su dostupni i zadovoljavajuće kvalitete, podaci i informacije o učincima izloženosti ljudi posebno su korisni kod potvrđivanja valjanosti ekstrapolacija i zaključaka u vezi s ciljanim organima, virulencijom i reverzibilnošću štetnih učinaka. Takvi se podaci mogu dobiti na temelju slučajne ili profesionalne izloženosti.

5.1.2 *Zdravstveni nadzor nad osobljem u proizvodnji*

Moraju se dostaviti dostupna izvješća o programima zdravstvenog nadzora osoblja, potkrijepljena detaljnim informacijama o planu programa nadzora i izloženosti mikroorganizmima. Takva bi izvješća trebala, tamo gdje je to tehnički izvedivo, uključivati podatke važne za

▼B

način djelovanja mikroorganizma. Ta izvješća uključuju podatke o osobama koje su izložene mikroorganizmu u proizvodnim pogonima ili nakon primjene mikroorganizma (npr. u pokusima učinkovitosti), ako su ti podaci dostupni.

Posebnu pozornost treba posvetiti osobama koje su posebno osjetljive, npr. zbog prethodne bolesti, uzimanja lijekova, oslabljenog imuniteta, trudnoće ili dojenja

5.1.3 *Preosjetljivost i pojava alergija, ako je to potrebno*

Moraju se dostaviti podaci o osjetljivosti i alergijskim reakcijama radnika, uključujući radnike u proizvodnim pogonima, u poljoprivredi, na istraživačkim poslovima i druge osobe koje su izložene mikroorganizmu, te se, prema potrebi, moraju dostaviti detaljni podaci o pojavama preosjetljivosti i kronične osjetljivosti. Dostavljene informacije trebaju uključivati pojedinosti o učestalosti, stupnju i trajanju izloženosti, simptomima te drugim bitnim kliničkim opažanjima. Daju se informacije o tome jesu li radnici bili podvrgnuti alergološkim testovima, odnosno jesu li anketirani o alergijskim simptomima.

5.1.4 *Neposredno opažanje, npr. klinički slučajevi*

Moraju se dostaviti dostupna izvješća izrađena na temelju objavljene literature o mikroorganizmu ili srodnim organizmima iz iste taksonomske skupine (koja se odnose na kliničke slučajeve) ako su iz recenziranih časopisa ili službenih izvješća, zajedno s izvješćima o izvedenim daljnjim studijama. Takva su izvješća vrlo korisna i sadrže potpuni opis vrste, stupnja i trajanja izloženosti, kao i uočene kliničke simptome, primijenjene mjere prve pomoći i liječenja te izvršena mjerenja i opažanja. Informacije iz sažetaka i kratkih pregleda nisu dovoljne.

Ako su obavljena istraživanja na životinjama, izvješća o kliničkim slučajevima mogu biti posebno vrijedna pri ekstrapolaciji podataka sa životinja na čovjeka i pri utvrđivanju neočekivanih štetnih učinaka specifičnih za ljude

5.2 **Osnovne studije**

Za pravilno tumačenje dobivenih rezultata najvažnije je da predložene metode istraživanja budu prikladne u odnosu na osjetljivost vrste, način unosa itd., te relevantne s biološkog i toksikološkoga gledišta. Način unosa pokusnog mikroorganizma ovisi o glavnim putovima izloženosti ljudi.

Kako bi se procijenili srednjoročni i dugotrajni učinci za akutnu, subakutnu ili semikroničnu izloženost mikroorganizmima, potrebno je slijediti postupke navedene u smjernicama OECD-a koje predviđaju da se istraživanja prošire i na razdoblje oporavka (nakon kojega treba provesti potpunu makroskopsku i mikroskopsku patološku analizu, uključujući utvrđivanje mikroorganizama u tkivima i organima). Time se olakšava tumačenje određenih učinaka i pruža mogućnost prepoznavanja infektivnosti i/ili patogenosti, što pomaže pri donošenju odluka o drugim pitanjima, kao što su potreba provođenja dugotrajnih istraživanja (karcinogenost itd., vidjeti točku 5.3) i studije ostataka (vidjeti točku 6.2).

▼B

5.2.1 *Preosjetljivost* ([1])

Cilj istraživanja

Testom treba dobiti dovoljno informacija za ocjenu utjecaja mikroorganizma na pojavu preosjetljivosti prilikom udisanja i izloženosti putem kože. Treba napraviti test maksimizacije.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje ([2])

Potrebno je navesti informacije o preosjetljivosti.

5.2.2 *Akutna toksičnost, patogenost i infektivnost*

Studije, podaci i informacije koje treba dostaviti i ocijeniti moraju biti dovoljni za identifikaciju učinaka jednokratne izloženosti mikroorganizmu, a posebno za utvrđivanje ili ukazivanje na:

— toksičnost, patogenost i infektivnost mikroorganizma,

— vremenski tijek i značajke učinaka, uz detaljne podatke o promjenama ponašanja i mogućim makroskopskim patološkim nalazima pri obdukciji,

— gdje je moguće, način toksičnog djelovanja,

— relativne opasnosti povezane s različitim putovima izloženosti, i

— krvne analize tijekom istraživanja potrebne za ocjenu izlučivanja (klirens) mikroorganizma.

Akutne toksične/patogene učinke mogu pratiti infektivnost i/ili drugi dugotrajniji učinci koji se ne mogu odmah uočiti. Stoga je za procjenu učinaka na zdravlje nužno provesti studije na pokusnim sisavcima kako bi se istražila mogućnost infekcije oralnim unosom, udisanjem i intraperitonealnim/supkutanim ubrizgavanjem.

Tijekom istraživanja akutne toksičnosti, patogenosti i infektivnosti mora se ocijeniti izlučivanje (klirens) mikroorganizma i/ili aktivnog toksina iz organa koji su primjereni za mikrobiološku pretragu (npr. jetra, bubrezi, slezena, pluća, mozak, krv i mjesto primjene).

Iznesena se zapažanja trebaju temeljiti na znanstvenoj prosudbi i mogu uključivati utvrđivanje broja mikroorganizma u svim napadnutim tkivima (npr. ona s lezijama) i u glavnim organima: bubrezima, mozgu, jetri, plućima, slezeni, mjehuru, krvi, limfnim čvorovima, probavnom sustavu, timusu i lezijama na mjestu inokulacije kod uginulih ili umirućih životinja, te tijekom testiranja i kod konačnog žrtvovanja.

Informacije dobivene istraživanjem akutne toksičnosti, patogenosti i infektivnosti posebno su značajne kod procjene potencijalne opasnosti do koje bi moglo doći u slučaju nesreće kao i rizika za potrošače zbog izloženosti mogućim ostacima.

([1]) Raspoložive metode za testiranje preosjetljivosti kože nisu prikladne za testiranje mikroorganizama. Inhalacijska preosjetljivost je vjerojatno veći problem u usporedbi s izloženošću kože mikroorganizmima, ali zasad nema validiranih metoda istraživanja. Stoga je razvoj tih vrsta metoda iznimno bitan. Do tada bi se svi mikroorganizmi trebali smatrati potencijalnim tvarima koje izazivaju preosjetljivost. Taj pristup u obzir uzima i pojedince oslabljena imuniteta ili druge osjetljive pojedince u populaciji (npr. trudnice, novorođenčad ili starije osobe).

([2]) Kao posljedica nedostatka odgovarajućih metoda istraživanja, svi će se mikroorganizmi označiti kao moguće tvari koje izazivaju preosjetljivost, osim ako podnositelj zahtjeva dostavljanjem podataka želi dokazati da mikroorganizam ne mora nužno izazivati preosjetljivost. Stoga bi se ovaj zahtjev u pogledu podataka trebao smatrati neobaveznim, odnosno privremenim.

▼B

5.2.2.1 Akutna oralna toksičnost, patogenost i infektivnost

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se navesti akutna oralna toksičnost, patogenost i infektivnost mikroorganizma.

5.2.2.2 Akutna inhalacijska toksičnost, patogenost i infektivnost

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se navesti inhalacijska toksičnost ([1]), patogenost i infektivnost mikroorganizma.

5.2.2.3 Jednokratna intraperitonealna/supkutana doza

Intraperitonealni/supkutani test smatra se vrlo osjetljivim testom za otkrivanje određene infektivnosti.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test s intraperitonealnim injiciranjem obvezno se provodi za sve mikroorganizme; međutim, ako je najviša temperatura za rast i razmnožavanje niža od 37 °C, može se izvršiti stručna procjena kako bi se ocijenilo je li supkutano injiciranje primjerenije od intraperitonealnog.

5.2.3 *Istraživanje genotoksičnosti*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako mikroorganizam stvara egzotoksine u skladu s točkom 2.8, tada se ti toksini i drugi relevantni metaboliti u podlozi za uzgoj kultura također moraju testirati na genotoksičnost. Pri takvom istraživanju treba, ako je moguće, koristiti pročišćene toksine i metabolite.

Ako osnovne studije ne upućuju na stvaranje toksičnih metabolita, možda će trebati istražiti sami mikroorganizam, ovisno o stručnom mišljenju o važnosti i valjanosti temeljnih podataka. U slučaju virusa, mora se istražiti rizik od insercijske mutageneze u stanicama sisavaca odnosno rizik od karcinogenosti.

Cilj istraživanja

Ova su istraživanja korisna za:

— predviđanje genotoksičnog potencijala,

— ranu identifikaciju genotoksičnih karcinogena,

— pojašnjenje mehanizma djelovanja nekih karcinogena.

Važno je usvojiti prilagodljiv pristup kod kojega će odabir daljnjih testova ovisiti o tumačenju rezultata u svakom stupnju.

([1]) Intratrahealna studija može zamijeniti inhalacijsku studiju.

▼B

Uvjeti istraživanja([1])

Kad god je to moguće, genotoksičnost staničnih mikroorganizama treba istražiti nakon dijeljenja stanica. Treba dostaviti obrazloženje za metodu korištenu za pripremu uzorka.

Genotoksičnost virusa treba istražiti na zaraženim izolatima.

5.2.3.1 *In vitro* studije

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se dostaviti rezultati *in vitro* testova mutagenosti (test genske mutacije na bakterijama, test klastogenosti u stanicama sisavaca i test genske mutacije u stanicama sisavaca).

5.2.4 *Istraživanja na kulturama stanica*

Ove se informacije moraju navesti za mikroorganizme koji se razmnožavaju intracelularno, kao što su virusi, viroidi ili posebne bakterije i praživotinje, osim ako informacije iz odjeljaka 1., 2. i 3. jasno pokazuju da se mikroorganizam ne razmnožava u toplokrvnim organizmima. Istraživanje na kulturama stanica izvodi se na ljudskim stanicama ili na kulturama tkiva različitih organa. Izbor se može temeljiti na očekivanim ciljanim organima nakon infekcije. Ako kulture ljudskih stanica ili tkiva određenih organa nisu dostupne, mogu se upotrijebiti kulture stanica i tkiva drugih sisavaca. Kod virusa, ključni element koji treba razmotriti je mogućnosti međusobne interakcije s ljudskim genomom.

5.2.5 *Informacije o kratkotrajnoj toksičnosti i patogenosti*

Cilj istraživanja

Istraživanja kratkotrajne toksičnosti moraju biti tako osmišljena da daju informacije o količini mikroorganizma koji u uvjetima istraživanja ne iskazuju toksični učinak. Takva istraživanja pružaju korisne podatke o rizicima za one koji rukuju sredstvima za zaštitu bilja koja sadrže mikroorganizam ili ih upotrebljavaju. Kratkotrajna istraživanja posebno daju ključni uvid u moguće kumulativno djelovanje mikroorganizma i rizike za radnike koji im mogu biti intenzivno izloženi. Osim toga, kratkotrajna istraživanja pružaju informacije korisne za planiranje istraživanja kronične toksičnosti.

Studije, podaci i informacije koje treba dostaviti i ocijeniti moraju omogućiti identifikaciju učinaka nakon višekratne izloženosti mikroorganizmu, a posebno moraju omogućiti utvrđivanje ili ukazivanje na:

— odnos između doze i štetnih učinaka,

— toksičnost mikroorganizma, uključujući, ako je potrebno, NOAEL za toksine,

— ciljane organe, prema potrebi,

— vremenski tijek i značajke učinaka, uz iscrpne podatke o promjenama ponašanja i mogućim makroskopskim patološkim nalazima pri obdukciji,

— posebne toksične učinke i patološke promjene,

— prema potrebi, postojanost i reverzibilnost određenih toksičnih učinaka opaženih poslije prekida doziranja,

([1]) S obzirom na to da su sadašnje metode istraživanja osmišljene tako da se izvode na topljivim kemijskim tvarima, potrebno je razviti metode koje će biti prikladne za mikroorganizme.

▼B

— ako je moguće, način toksičnog djelovanja, i

— moguću opasnost povezanu s različitim putovima izloženosti.

Tijekom istraživanja kratkotrajne toksičnosti mora se izvršiti procjena izlučivanja (klirensa) mikroorganizma iz glavnih organa.

Trebaju biti uključena istraživanja krajnjih vrijednosti patogenosti i infektivnosti.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se navesti kratkotrajna toksičnost mikroorganizma (najmanje 28 dana).

Mora se obrazložiti izbor pokusnih vrsta. Trajanje istraživanja ovisi o podacima o akutnoj toksičnosti i podacima o izlučivanju (klirensu).

Potrebna je stručna prosudba kako bi se odlučilo koji je najbolji put unosa.

5.2.5.1 Učinci na zdravlje nakon višekratne inhalacijske izloženosti

Informacije o učincima na zdravlje nakon višekratne inhalacijske izloženosti smatraju se neophodnima, posebno za procjenu rizika izloženosti radnika. Višekratna bi izloženost mogla utjecati na sposobnost izlučivanja (npr. otpornost) domaćina (čovjeka). Nadalje, za valjanu procjenu rizika treba istražiti toksičnost nakon višekratne izloženosti kontaminantima, medijima za uzgoj kulture, dodacima u formulaciji i mikroorganizmu. Treba imati na umu da dodaci u sredstvu za zaštitu bilja mogu utjecati na toksičnost i infektivnost mikroorganizma.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se navesti informacije o kratkotrajnoj infektivnosti, patogenosti i toksičnosti (udisanjem) mikroorganizma, osim ako su već navedene informacije dovoljne za procjenu učinaka na zdravlje ljudi. To može biti u slučaju kada je dokazano da pokusni materijal nema dijelova koji se mogu unijeti udisanjem i/ili da se ne očekuje višekratna izloženost.

5.2.6 *Predloženo liječenje: mjere prve pomoći i zdravstvena njega*

Moraju se navesti mjere prve pomoći koje treba primijeniti u slučaju infekcije i u slučaju dodira s očima.

Moraju se u cijelosti opisati postupci liječenja koje treba primijeniti u slučaju oralnog unosa ili kontaminacije očiju i kože. Prema potrebi se dostavljaju informacije o učinkovitosti alternativnih načina liječenja temeljene na stvarnom iskustvu, ako postoje i dostupne su, ili one temeljene na teoretskim razmatranjima.

Moraju se dostaviti informacije o otpornosti na antibiotike.

(KRAJ I. STUPNJA)

▼B

II. STUPANJ

5.3 **Studije specifične toksičnosti, patogenosti i infektivnosti**

U nekim će slučajevima možda biti potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se bolje pojasnili štetni učinci na ljude.

Ako rezultati prethodnih istraživanja ukazuju na to da mikroorganizam može uzrokovati dugotrajne učinke na zdravlje, moraju se provesti istraživanja kronične toksičnosti, patogenosti i infektivnosti te karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti. Ako mikroorganizam izlučuje toksine moraju se provesti kinetička istraživanja.

Tražene studije trebaju biti osmišljene za svaki slučaj posebno, s obzirom na posebne parametre koje treba istražiti i ciljeve koje treba postići. Prije provođenja takvih istraživanja, podnositelj zahtjeva mora tražiti suglasnost nadležnih tijela o vrsti istraživanja koje će se provesti.

5.4 ***In vivo* studije na somatskim stanicama**

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako su svi rezultati *in vitro* studija negativni, moraju se obaviti dodatna istraživanja uzimajući u obzir i druge bitne informacije koje su na raspolaganju. Istraživanje se može provesti *in vivo* ili *in vitro* uz uporabu sustava metabolizma različitog od onoga koji je prethodno korišten.

Ako je *in vitro* citogenetski test pozitivan, mora se provesti *in vivo* test sa somatskim stanicama (analiza metafaze u stanicama koštane srži glodavaca ili mikronukleus test na glodavcima).

Ako je bilo koji *in vitro* test genskih mutacija pozitivan, mora se provesti *in vivo* test kako bi se istražila neprogramirana sinteza DNK ili mišji spot test.

5.5 **Genotoksičnost – *in vivo* studije na spolnim stanicama**

Cilj istraživanja i uvjeti istraživanja

Vidjeti točku 5.4 dijela A.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako je bilo koji rezultat *in vivo* istraživanja na somatskim stanicama pozitivan, opravdano je obaviti *in vivo* istraživanje učinaka na spolne stanice. Nužnost provođenja ovih istraživanja mora se razmatrati od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir druge bitne informacije koje su na raspolaganju, uključujući i one o uporabi i očekivanoj izloženost. Prikladnim se testovima treba istražiti interakcija s DNK (kao što je test dominantne letalnosti) kako bi se vidjelo postoji li mogućnost nasljednih učinaka te, po mogućnosti, provela kvantitativna procjena nasljednih učinaka. Zbog njihove složenosti, primjena kvantitativnih istraživanja treba biti opravdana.

(KRAJ II. STUPNJA)

5.6 **Sažeti prikaz toksičnosti, patogenosti i infektivnosti za sisavce i cjelokupna ocjena**

Mora se dostaviti sažeti prikaz svih podataka i informacija iz točaka od 5.1 do 5.5, uključujući detaljnu i kritičku ocjenu tih podataka sačinjenu u okviru relevantnih kriterija i smjernica za ocjenjivanje i odlučivanje, s posebnim osvrtom na moguće ili stvarne rizike za ljude i životinje, te na opseg, kakvoću i pouzdanost baze podataka.

▼B

Mora se objasniti je li zbog izloženost ljudi i životinja potrebno cijepljenje ili serološko praćenje.

6. OSTACI U ILI NA TRETIRANIM PROIZVODIMA, HRANI I HRANI ZA ŽIVOTINJE

Uvod

i. Dostavljene informacije, zajedno s onima koje su dostavljene za jedno ili više sredstava koja sadrže mikroorganizam, moraju biti dovoljne da omoguće procjenu rizika za ljude i/ili životinje do kojih dolazi zbog izloženosti mikroorganizmu i njegovim ostacima i metabolitima (toksinima) koji ostaju u ili na bilju ili biljnim proizvodima.

ii. Osim toga, dostavljene informacije moraju biti dovoljne za:

— donošenje odluke o mogućem odobrenju mikroorganizma,

— određivanje odgovarajućih uvjeta ili ograničenja vezanih uz odobrenja,

— prema potrebi, utvrđivanje najviših razina ostataka, karence kako bi se zaštitili potrošači i radne zabrane kako bi se zaštitili radnici koji rukuju s tretiranim kulturama i proizvodima.

iii. Za procjenu rizika uzrokovanih ostacima ne moraju se zahtijevati eksperimentalni podaci o razinama izloženosti ostatku ako se može obrazložiti da mikroorganizam i njegovi metaboliti nisu opasni za ljude u koncentracijama koje se mogu pojaviti kao rezultat odobrene primjene. Ovo se obrazloženje može temeljiti na objavljenoj literaturi, stvarnom iskustvu i informacijama dostavljenima u odjeljcima 1., 2. i 3. te odjeljku 5.

6.1 **Postojanost i vjerojatnost razmnožavanja u ili na poljoprivrednim kulturama, hrani ili hrani za životinje**

Mora se dostaviti, potkrijepljena dokazima, procjena postojanosti/kompetitivnosti mikroorganizma i relevantnih sekundarnih metabolita (posebno toksina) u ili na poljoprivrednim kulturama u uvjetima okoliša koji prevladavaju u trenutku predviđene primjene ili nakon nje, pri čemu se posebno uzimaju u obzir informacije dostavljene u odjeljku 2.

Nadalje, u zahtjevu se navodi u kojoj mjeri i na temelju čega se smatra da se mikroorganizam može (ili ne može) razmnožavati u ili na bilju ili biljnom proizvodu ili tijekom prerade sirovina.

6.2 **Dodatne potrebne informacije**

6.2.1 *Neodrživi ostaci*

Neodrživi mikroorganizam jest mikroorganizam koji nema sposobnost razmnožavanja ili prijenosa genetskog materijala.

▼B

Ako podaci iz točaka 2.4 i 2.5 pokazuju da su bitne količine mikroorganizma ili nastalih metabolita, posebno toksina, postojane, potrebno je dostaviti iscrpne pokusne podatke o ostacima kako su predviđeni u odjeljku 6. dijela A ovog Priloga ako se očekuje da će koncentracije mikroorganizma i/ili njegovih toksina u ili na tretiranoj hrani ili hrani za životinje biti veće nego u prirodnim uvjetima ili u drukčijem fenotipskom stanju.

U skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009, zaključci o razlici između prirodnih koncentracija i povišene koncentracije zbog tretiranja mikroorganizmom moraju se temeljiti na podacima dobivenim pokusima, a ne na ekstrapolacijama ili izračunima učinjenim prema modelima.

Prije provođenja takvih istraživanja podnositelj zahtjeva mora tražiti suglasnost nadležnih tijela o vrsti istraživanja koja će se provesti.

6.2.2 *Održivi ostaci*

Ako informacije dostavljene u skladu s točkom 6.1 ukazuju na postojanost bitnih količina mikroorganizma u ili na tretiranim proizvodima, hrani ili hrani za životinje, moraju se istražiti mogući učinci na ljude i/ili životinje, osim ako se na temelju odjeljka 5. može dokazati da mikroorganizam i njegovi metaboliti i/ili produkti razgradnje nisu opasni za ljude u koncentracijama i obliku koji mogu nastati kao rezultat odobrene primjene.

U skladu s Uredbom (EZ) br. 1107/2009, zaključak o razlici između prirodnih koncentracija i povišene koncentracije zbog tretiranja mikroorganizmom mora se temeljiti na podacima dobivenim pokusima, a ne na ekstrapolacijama ili izračunima učinjenim prema modelima.

Na postojanost održivih ostataka treba obratiti posebnu pozornost ako podaci iz točaka 2.3 i 2.5 ili iz odjeljka 5. ukazuju na infektivnost ili patogenost za sisavce i/ili ako bilo koja druga informacija ukazuje na opasnost za potrošače i/ili radnike. U tom slučaju, nadležna tijela mogu zahtijevati provođenje istraživanja sličnih onima iz dijela A.

Prije provođenja takvih istraživanja podnositelj zahtjeva mora tražiti suglasnost nadležnih tijela o vrsti istraživanja koja će se provesti.

6.3 **Sažeti prikaz i ocjena ponašanja ostataka na temelju podataka iz točaka 6.1 i 6.2**

7. SUDBINA I PONAŠANJE U OKOLIŠU

Uvod

i. Informacije o podrijetlu, svojstvima i preživljavanju mikroorganizma i njegovih rezidualnih metabolita, kao i njegova predviđena uporaba, predstavljaju temelj za procjenu njegovog sudbine i ponašanja u okolišu.

Eksperimentalni su podaci obično potrebni, osim ako se može dokazati da se procjena njegove sudbine i ponašanja u okolišu može obaviti na temelju već raspoloživih informacija. Obrazloženje se može temeljiti na objavljenoj literaturi, stvarnom iskustvu i na informacijama koje su navedene u skladu s odjeljcima od 1. do 6. Od posebne su važnosti podaci o funkcija mikroorganizma u procesima u okolišu.

ii. Dostavljene informacije, zajedno s drugim relevantnim informacijama te informacijama o jednom ili više sredstava za zaštitu bilja koja sadrže mikroorganizam, moraju biti dovoljne da omoguće procjenu sudbine i ponašanja mikroorganizma i njegovih ostataka i toksina, ako su bitni za zdravlje ljudi i/ili okoliš.

▼B

iii. Dostavljene informacije posebno moraju biti dovoljne za:

— donošenje odluke o mogućem odobrenju mikroorganizma,

— utvrđivanje odgovarajućih uvjeta ili ograničenja vezanih uz odobrenja,

— utvrđivanje odgovarajućih piktograma (kad se uvedu), znakova opasnosti, oznaka upozorenja i oznaka obavijesti u svrhu zaštite okoliša koji moraju biti naznačeni na pakiranju (spremnicima),

— predviđanje raspodjele, sudbine i ponašanja mikroorganizma i njegovih metabolita u okolišu kao i trajanje tih procesa do kojih dolazi,

— utvrđivanje mjera koje je potrebno poduzeti kako bi se smanjilo onečišćenje okoliša i utjecaj na vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.

iv. Treba utvrditi svojstva svih relevantnih metabolita (koji se odnose na zdravlje ljudi i/ili okoliš) koje stvara pokusni organizam u svim bitnim uvjetima okoliša. Ako su relevantni metaboliti prisutni u mikroorganizmu ili ako ih on stvara, mogu se zahtijevati podaci navedeni u odjeljku 7. dijela A ovog Priloga, ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

— relevantni metabolit je stabilan izvan mikroorganizma, vidjeti točku 2.8, i

— toksični učinak relevantnog metabolita ne ovisi o prisutnosti mikroorganizma, i

— očekuje se da će relevantni metabolit nastati u okolišu u koncentracijama koje su znatno više nego u prirodnim uvjetima.

v. U obzir se uzimaju raspoložive informacije o odnosu s prirodno prisutnim srodnim organizmima divlje vrste.

vi. Prije provođenja studija navedenih u nastavku podnositelj zahtjeva treba zatražiti suglasnost nadležnih tijela o potrebi provođenja studija i o vrsti potrebnih studija. Također treba uzeti u obzir i informacije navedene u drugim odjeljcima.

7.1 **Postojanost i razmnožavanje**

Prema potrebi, moraju se dostaviti odgovarajuće informacije o postojanosti i razmnožavanju mikroorganizma u svim dijelovima okoliša, osim ako se može obrazložiti da određeni dio okoliša vjerojatno neće biti izložen mikroorganizmu. Posebna se pozornost mora obratiti na:

— konkurentnost u uvjetima okoliša koji prevladavaju u trenutku ili poslije primjene, i

— dinamiku populacije u ekstremnim sezonskim ili regionalnim klimatskim uvjetima (posebno vruća ljeta, hladne zime, obilne oborine) i na poljoprivrednu praksu nakon predviđene primjene.

▼B

Navode se procijenjene razine prisutnosti utvrđenog mikroorganizma u razdoblju nakon primjene sredstva u predviđenim uvjetima primjene.

7.1.1 *Tlo*

Navode se podaci o održivosti/dinamici populacije u različitim tipovima obrađenih i neobrađenih tala tipičnih za različite regije EU-a u kojima se mikroorganizam upotrebljava ili će se upotrebljavati. Moraju se poštovati odredbe o odabiru tla, njegovom uzorkovanju i rukovanju s uzorcima, kao što su navedene u uvodu točke 7.1 dijela A. Ako će se pokusni organizam upotrebljavati u vezi s drugim materijalima (npr. kamenom vunom), istraživanje mora obuhvatiti i te materijale.

7.1.2 *Voda*

Navode se podaci o održivosti/dinamici populacije u prirodnim sustavima sedimenta i vode u uvjetima svjetla i tame.

7.1.3 *Zrak*

Ako postoji posebna bojazan da bi korisnici, radnici ili druge nazočne osobe mogle biti izložene, mogu biti potrebne informacije o koncentracijama u zraku

7.2 **Mobilnost**

Mora se procijeniti mogućnost širenja mikroorganizma i njegovih produkata razgradnje u bitne dijelove okoliša, osim ako se može dokazati da postoji mala vjerojatnost da će određeni dijelovi okoliša biti izloženi mikroorganizmu. U tom kontekstu poseban značaj ima predviđena primjena (npr. u polju ili stakleniku, primjena na tlo ili na usjeve), faze životnog ciklusa uključujući prisutnost prijenosnika, postojanost i sposobnost organizma da kolonizira susjedna staništa.

Ako dostavljeni podaci ukazuju na toksičnost, infektivnost ili patogenost ili ako bilo koja druga informacija ukazuje na moguću opasnost za ljude, životinje ili okoliš, osobitu pozornost treba posvetiti raširenosti, postojanosti i vjerojatnom opsegu prijenosa. U tom slučaju, nadležna tijela mogu zahtijevati istraživanja slična onima koja su predviđena u dijelu A. Prije provođenja ovih istraživanja, podnositelj zahtjeva mora zatražiti suglasnost nadležnih tijela o vrsti istraživanja koja će se provesti.

8. UČINCI NA ORGANIZME KOJI NE PRIPADAJU CILJANOJ SKUPINI

Uvod

i. Informacije o identitetu, biološkim svojstvima i ostali podaci iz odjeljaka 1., 2., 3. i 7. predstavljaju temelj za ocjenu utjecaja na vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini. Dodatne korisne informacije o sudbini i ponašanju u okolišu mogu se pronaći u odjeljku 7., a one o razinama ostataka u biljkama u odjeljku 6., te one, zajedno s informacijama o svojstvima pripravka i načinu njegove primjene određuju vrstu i opseg moguće izloženosti. Informacije dostavljene u skladu s odjeljkom 5. osigurat će bitne podatke vezane uz učinke na sisavce i uz uključene mehanizme.

Obično se zahtijevaju eksperimentalni podaci, osim ako se može dokazati da se procjena učinaka na organizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini može izvršiti na temelju već raspoloživih podataka.

ii. Izbor odgovarajućih organizama koji ne pripadaju ciljanoj vrsti u svrhu istraživanja učinaka na okoliš mora se temeljiti na svojstvima mikroorganizma (uključujući specifičnost domaćina,

▼B

način djelovanja i ekologiju organizma). Na temelju tih podataka moguće je izabrati odgovarajuće pokusne organizme, kao što su organizmi koji su u bližem srodstvu s ciljanim organizmima.

iii. Dostavljene informacije, zajedno s onima koje su dostavljene za jedno ili više sredstava koja sadrže mikroorganizam, moraju biti dovoljne da omoguće procjenu utjecaja na vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini (flora i fauna) a ekološki su važne i mogle bi biti ugrožene zbog izloženosti mikroorganizmu. Do učinka može doći nakon jednokratne, produžene ili višekratne izloženosti i on može biti povratan ili nepovratan.

iv. Dostavljene informacije o mikroorganizmu, zajedno s drugim bitnim informacijama, kao i informacijama koje su dostavljene za jedan ili više pripravaka koji sadrže taj mikroorganizam, moraju biti dovoljne za:

— donošenje odluke o mogućem odobrenju mikroorganizma,

— utvrđivanje odgovarajućih uvjeta ili ograničenja vezanih uz odobrenja,

— ocjenu kratkotrajnih i dugotrajnih rizika za vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini – populacije, zajednice i procese, prema potrebi,

— razvrstavanje mikroorganizma s obzirom na biološku opasnost,

— utvrđivanje mjera opreza s ciljem zaštite vrsta koje ne pripadaju ciljanoj skupini, i

— utvrđivanje piktograma (kad se uvedu), znakova opasnosti, oznaka upozorenja i oznaka obavijesti u svrhu zaštite okoliša koji moraju biti naznačeni na pakiranju (spremnicima).

v. Potrebno je izvijestiti o svim potencijalnim štetnim učincima koji su utvrđeni tijekom rutinskih istraživanja učinaka na okoliš te je potrebno provesti i navesti, ako to zahtijevaju nadležna tijela, dodatna istraživanja za koja se pokaže da su potrebna za istraživanje uključenih mehanizama i procjenu značaja tih učinaka. Moraju se dostaviti svi raspoloživi biološki podaci i informacije koje su bitne za procjenu ekološkog profila mikroorganizma.

vi. Za sve se studije moraju navesti prosječne postignute doze izražene u cfu/kg tjelesne mase, kao i u drugim odgovarajućim jedinicama.

vii. Može biti potrebno provesti odvojene studije za relevantne metabolite (posebno toksine) ako ti proizvodi mogu predstavljati značajan rizik za organizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini i ako se njihov učinak ne može ocijeniti na temelju raspoloživih podataka koji se odnose na mikroorganizam. Prije provođenja tih studija podnositelj zahtjeva mora zatražiti suglasnost nadležnih tijela o potrebi provođenja takvih studija i o vrsti studija koje će se provesti. U obzir se moraju uzeti informacije iz odjeljaka 5., 6. i 7.

▼B

viii. Kako bi se lakše ocijenio značaj rezultata pokusa, u različitim bi testovima trebalo, ako je moguće, kod svake relevantne vrste koristiti isti soj (ili registrirano podrijetlo).

ix. Testovi se obvezno moraju provesti, osim ako se može dokazati da organizam koji ne pripada ciljanoj skupini neće biti izložen mikroorganizmu. Ako se dokaže da mikroorganizam ne izaziva toksične učinke ili da nije patogen ili infektivan za kralježnjake ili bilje, mora se istražiti jedino reakcija na odgovarajuće organizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini.

8.1 **Učinci na ptice**

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za ptice.

8.2 **Učinci na vodene organizme**

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za vodene organizme.

8.2.1 *Učinci na ribe*

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za ribe.

8.2.2 *Učinci na slatkovodne beskralježnjake*

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za slatkovodne beskralježnjake.

8.2.3 *Učinci na rast algi*

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o učincima na rast algi, brzinu rasta i sposobnost obnavljanja.

8.2.4 *Učinci na drugo bilje osim algi*

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o učincima na drugo bilje osim algi.

8.3 **Učinci na pčele**

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za pčele.

8.4 **Učinci na druge člankonošce osim pčela**

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za druge člankonošce osim pčela. Pokusne vrste trebaju biti odabrane na temelju moguće primjene sredstava za zaštitu bilja (npr. folijarna

▼B

primjena ili primjena na tlo). Osobitu pozornost treba posvetiti organizmima koji se upotrebljavaju za biološko suzbijanje i organizmima koji imaju važnu ulogu u integriranoj zaštiti bilja.

8.5 **Učinci na gujavice**

Cilj istraživanja

Moraju se navesti informacije o toksičnosti, infektivnosti i patogenosti za gujavice.

8.6 **Učinci na mikroorganizme tla koji ne pripadaju ciljanoj skupini**

Dostavljaju se podaci o utjecaju na relevantne mikroorganizme koji ne pripadaju ciljanoj skupini i njihove predatore (npr. preživotinje za bakterijske inokulante). Potrebna je stručna prosudba kako bi se odlučilo jesu li potrebne dodatne studije. Pri takvom odlučivanju treba uzeti u obzir raspoložive informacije iz ovog i drugih odjeljaka, posebno podatke o specifičnosti mikroorganizma i očekivanoj izloženosti. Korisne se informacije mogu dobiti i na temelju opažanja tijekom istraživanja učinkovitosti. Posebna se pozornost mora posvetiti organizmima koji se koriste u integriranoj proizvodnji bilja.

8.7 **Dodatne studije**

Dodatne studije mogu uključivati daljnje studije akutne toksičnosti kod drugih vrsta ili procesa (kao što je kanalizacijski sustav) ili studije na višoj razini kao što su studije kroničnih ili subletalnih učinaka ili učinaka na razmnožavanje na odabranim organizmima koji ne pripadaju ciljanoj skupini.

Prije provođenja takvih studija, podnositelj zahtjeva mora zatražiti suglasnost nadležnih tijela o vrsti studije koja će se provesti.

9. SAŽETAK I PROCJENA UTJECAJA NA OKOLIŠ

Sažeti prikaz i ocjenu svih podataka koji se odnose na utjecaj na okoliš treba napraviti sukladno uputama nadležnih tijela države članice u pogledu oblika takvih sažetih prikaza i ocjena. Oni moraju uključivati iscrpnu i kritičku ocjenu tih podataka sačinjenu u kontekstu relevantnih kriterija i smjernica za ocjenjivanje i odlučivanje, s posebnim osvrtom na moguće ili stvarne rizike za okoliš i vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini, te na opseg, kakvoću i pouzdanost baze podataka. Posebno se mora razmotriti sljedeće:

— sudbina i ponašanje u okolišu i trajanje procesa do kojih dolazi,

— identifikacija ugroženih vrsta i populacija koje ne pripadaju ciljanoj skupini te opseg njihove moguće izloženosti,

— utvrđivanje mjera opreza koje treba poduzimati kako bi se izbjegla ili smanjila kontaminacija okoliša i zaštitile vrste koje ne pripadaju ciljanoj skupini.