Acest document are doar scop informativ și nu produce efecte juridice. Instituțiile Uniunii nu își asumă răspunderea pentru conținutul său. Versiunile autentice ale actelor relevante, inclusiv preambulul acestora, sunt cele publicate în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene și disponibile pe site-ul EUR-Lex. Aceste texte oficiale pot fi consultate accesând linkurile integrate în prezentul document.

►B

REGULAMENTUL (UE) NR. 283/2013 AL COMISIEI

din 1 martie 2013

de stabilire a cerințelor în materie de date aplicabile substanțelor active, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare

(Text cu relevanță pentru SEE)

(JO L 93, 3.4.2013, p. 1)

Astfel cum a fost modificat prin:

		Jurnalul Oficial		
		NR.	Pagina	Data
►M1	Regulamentul (UE) nr. 1136/2014 al Comisiei din 24 octombrie 2014	L 307	26	28.10.2014

rectificat prin:

►C1 Rectificare, JO L 175, 4.7.2015, p. 126 (283/2013)

▼B

REGULAMENTUL (UE) NR. 283/2013 AL COMISIEI

din 1 martie 2013

de stabilire a cerințelor în materie de date aplicabile substanțelor active, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare

(Text cu relevanță pentru SEE)

Articolul 1

Cerințe în materie de date aplicabile substanțelor active

Cerințele în materie de date aplicabile substanței active prevăzute la articolul 8 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 sunt stabilite în anexa la prezentul regulament.

Articolul 2

Abrogare

Regulamentul (UE) nr. 544/2011 se abrogă.

Trimiterile la regulamentul abrogat se interpretează ca trimiteri la prezentul regulament.

Articolul 3

Măsuri tranzitorii privind procedurile referitoare la substanțele active

Referitor la substanțele active, Regulamentul (UE) nr. 544/2011 continuă să se aplice în ceea ce privește următoarele:

(a) ►C1 procedurile de aprobare a unei substanțe active sau de modificare a aprobării unei astfel de substanțe, ◄ în conformitate cu articolul 13 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, pentru care dosarele prevăzute la articolul 8 alineatele (1) și (2) au fost depuse până la 31 decembrie 2013;

(b) ►C1 procedurile referitoare la reînnoirea aprobării unei substanțe active, ◄ în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, pentru care dosarele suplimentare menționate la articolul 9 din Regulamentul (UE) nr. 1141/2010 al Comisiei [1] au fost depuse până la 31 decembrie 2013.

Articolul 4

Măsuri tranzitorii privind procedurile referitoare la produsele de protecție a plantelor

▼M1

(1) În cazul cererilor de autorizare, astfel cum este menționată la articolul 28 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, care vizează produsele de protecție a plantelor care conțin una sau mai multe substanțe active pentru care dosarele au fost depuse în conformitate cu articolul 3 sau pentru care nu s-a reînnoit aprobarea în conformitate

[1] JO L 322, 8.12.2010, p. 10.

▼M1

cu articolul 14 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 și în conformitate cu Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 844/2012 al Comisiei ([1]), Regulamentul (UE) nr. 544/2011 continuă să se aplice în ceea ce privește furnizarea de date referitoare la substanța activă respectivă (substanțele active respective).

▼B

(2) Prin derogare de la alineatul (1), începând cu 1 ianuarie 2014, solicitanții pot opta să aplice cerințele în materie de date, astfel cum sunt prevăzute în anexa la prezentul regulament. Această alegere este făcută în scris la depunerea cererii și este irevocabilă.

Articolul 5

Intrarea în vigoare și data aplicării

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

(2) ►C1 Pentru procedurile privind reînnoirea aprobării substanțelor active a căror aprobare expiră la 1 ianuarie 2016 sau mai târziu, prezentul regulament se aplică de la data intrării în vigoare. ◄

În ceea ce privește toate celelalte proceduri, se aplică de la 1 ianuarie 2014.

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

([1]) Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr. 844/2012 al Comisiei din 18 septembrie 2012 de stabilire a dispozițiilor necesare pentru punerea în aplicare a procedurii de reînnoire pentru substanțele active, prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare (JO L 252, 19.9.2012, p. 26).

▼B

ANEXĂ

INTRODUCERE

Informațiile care trebuie prezentate, generarea și prezentarea acestora

1. Informațiile transmise îndeplinesc următoarele cerințe:

1.1. Informațiile sunt suficiente pentru evaluarea riscurilor previzibile, imediate sau pe termen lung, pe care le poate prezenta substanța activă pentru om, inclusiv pentru grupuri vulnerabile, animale și mediu și care conțin cel puțin informațiile și rezultatele studiilor menționate în prezenta anexă.

1.2. Sunt incluse orice informații cu privire la efectele potențiale nocive ale substanței active, ale metaboliților săi și ale impurităților asupra sănătății umane și animale sau asupra apelor subterane.

1.3. Sunt incluse orice informații cu privire la efectele potențiale inacceptabile ale substanței active, ale metaboliților săi și ale impurităților asupra mediului, plantelor și produselor din plante.

1.4. Informațiile includ toate datele relevante din literatura științifică publicată, evaluată *inter pares*, referitoare la substanța activă, metaboliții săi, produșii de degradare sau produșii de reacție și la produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă și care oferă indicații despre efectele secundare asupra sănătății, mediului sau speciilor neținta. Se furnizează un rezumat al acestor date.

1.5. Informațiile includ un raport complet și nepărtinitor al studiilor efectuate, precum și o descriere completă a acestora. Astfel de informații nu sunt necesare dacă este îndeplinită una din următoarele condiții:

(a) nu sunt necesare datorită naturii produsului sau a utilizărilor propuse, sau nu sunt necesare din punct de vedere științific;

(b) tehnic nu este posibilă furnizarea acestor informații.

Într-un astfel de caz, se furnizează o justificare.

1.6. Se raportează utilizarea simultană a substanței active ca biocid sau în medicina veterinară.

►C1 Dacă solicitantul aprobării substanței active în produsul de protecție a plantelor este același cu cel responsabil pentru notificarea substanței active ca biocid sau ca medicament veterinar, se transmite un rezumat al tuturor datelor relevante furnizate în vederea aprobării biocidului sau a medicamentului veterinar. ◄ Rezumatul respectiv include valorile toxicologice de referință și propunerile de LMR, ținând cont de orice expunere cumulativă posibilă ca urmare a diferitelor utilizări ale aceleași substanțe, pe baza unor metode științifice acceptate de autoritățile europene competente, precum și un rezumat al datelor privind reziduurile și al datelor toxicologice și informațiile privind utilizarea produsului.

►C1 Dacă solicitantul aprobării substanței active din produsul de protecție a plantelor nu este același cu responsabilul pentru notificarea substanței active ca biocid sau ca medicament veterinar, ◄ se prezintă un rezumat al tuturor datelor disponibile.

▼B

1.7. După caz, informațiile sunt generate folosind metodele de testare incluse în lista la care se face referire la punctul 6. În absența unor orientări adecvate privind testarea, validate la nivel național sau internațional, se utilizează orientările privind testarea acceptate de autoritatea europeană competentă. Se descriu și se justifică orice devieri de la acestea.

1.8. Informațiile includ o descriere completă a metodelor de testare utilizate.

1.9. Informațiile includ o listă cu efectele studiate ale substanței active.

1.10. După caz, informațiile se generează în conformitate cu Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului ([1]).

1.11. Informațiile privind substanța activă, împreună cu informațiile privind unul sau mai multe dintre produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă și, după caz, împreună cu informațiile privind agenții fitoprotectori și agenții sinergici și alte componente ale produsului de protecție a plantelor, sunt suficiente pentru:

(a) a permite o evaluare a riscurilor pentru om, asociate cu manipularea și utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă;

(b) a permite o evaluare a riscurilor pentru sănătatea umană și animală prezentate de reziduurile substanței active și metaboliții săi, impuritățile și produșii de degradare și de reacție care rămân în apă, aer, alimente și hrana pentru animale;

(c) a prezice răspândirea, soarta și comportamentul în mediu pentru substanța activă și metaboliții, produșii de degradare și de reacție, în cazul în care acestea prezintă o semnificație toxicologică sau pentru mediu, precum și evoluțiile în timp implicate;

(d) a permite evaluarea impactului asupra speciilor nețintă (floră și faună), inclusiv impactul asupra comportamentului acestora, care vor fi probabil expuse la substanța activă, metaboliții săi și produșii de degradare și de reacție, în cazul în care acestea prezintă o semnificație toxicologică sau pentru mediu. Impactul poate rezulta din expunerea unică, prelungită sau repetată și poate fi direct sau indirect, reversibil sau ireversibil;

(e) a evalua impactul asupra biodiversității și ecosistemului;

(f) a identifica speciile și populațiile nețintă care sunt expuse pericolelor din cauza unei expuneri potențiale;

(g) a permite evaluarea riscurilor, pe termen scurt sau lung, pentru speciile, populațiile, comunitățile și procesele nețintă;

([1]) JO L 276, 20.10.2010, p. 33.

▼B

(h) a clasifica substanța activă în funcție de pericol în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului ([1]);

(i) a preciza pictogramele, cuvintele de avertizare și frazele de pericol și de precauție relevante pentru protecția oamenilor, a speciilor nețintă și a mediului, care urmează să fie utilizate în scopul etichetării;

(j) a stabili, după caz, doza zilnică acceptabilă (DZA) pentru om;

(k) a stabili nivelul acceptabil de expunere a operatorului (AOEL);

(l) a stabili, după caz, o doză acută de referință (DAR) pentru om;

(m) a identifica măsurile de prim ajutor adecvate, precum și măsurile adecvate privind diagnosticul și tratamentul în caz de intoxicație la om;

(n) a stabili compoziția izomerică și eventualele conversii metabolice ale izomerilor, după caz;

(o) a stabili definiții ale reziduurilor, adecvate pentru evaluarea riscurilor;

(p) a stabili definiții ale reziduurilor, adecvate pentru scopuri de monitorizare și aplicare a legii;

(q) a permite o evaluare a riscurilor prezentate de expunerea consumatorilor, inclusiv, după caz, o evaluare a riscurilor cumulative care rezultă din expunerea la mai mult de o substanță activă;

(r) a permite o estimare a expunerii operatorilor, lucrătorilor, rezidenților și persoanelor neimplicate, inclusiv, după caz, a expunerii cumulative la mai mult de o substanță activă;

(s) a stabili limitele maxime de reziduuri și factorii de diluție/concentrație în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 396/2005 al Parlamentului European și al Consiliului ([2]);

(t) a permite o evaluare a naturii și amplorii riscurilor pentru om și animale (specii care în mod normal sunt hrănite și crescute de om sau animale de la care se obțin produse alimentare) și a riscurilor pentru alte specii vertebrate neținută;

(u) a identifica măsurile necesare pentru minimizarea contaminării mediului și a impactului asupra speciilor neținută;

([1]) JO L 353, 31.12.2008, p. 1.
([2]) JO L 70, 16.3.2005, p. 1.

▼B

(v) a decide dacă substanța activă trebuie să fie considerată sau nu drept poluant organic persistent (POP), persistentă, bioacumulativă și toxică (PBT) sau foarte persistentă și foarte bioacumulativă (vPvB) în conformitate cu criteriile prevăzute în anexa II la Regulamentul (CE) nr. 1107/2009;

(w) a decide dacă substanța activă trebuie să fie considerată sau nu drept substanță susceptibilă de înlocuire, în conformitate cu criteriile prevăzute în anexa II la Regulamentul (CE) nr. 1107/2009;

(x) a decide dacă substanța activă trebuie să fie considerată sau nu drept substanță activă cu risc redus, în conformitate cu criteriile prevăzute în anexa II la Regulamentul (CE) nr. 1107/2009;

(y) ►C1 a decide dacă substanța activă se aprobă sau nu; ◄

(z) ►C1 a specifica condițiile sau restricțiile asociate oricărei aprobări. ◄

1.12. După caz, testele se proiectează, iar datele se analizează cu ajutorul unor metode statistice adecvate.

1.13. Calculul expunerii se referă la metodele științifice acceptate de Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (denumită în continuare „autoritatea”), în cazul în care acestea sunt disponibile. Metodele suplimentare se justifică, atunci când sunt utilizate.

1.14. Pentru fiecare secțiune a cerințelor privind datele, se prezintă un rezumat al tuturor datelor, informațiilor și evaluărilor efectuate. Acesta conține o evaluare critică și detaliată în conformitate cu dispozițiile articolului 4 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.

2. ►C1 Cerințe suplimentare la nivel național ar putea fi necesare în anumite condiții, și anume scenarii specifice și modele de utilizare, altele decât cele luate în considerare în vederea aprobării. Se acordă o atenție sporită condițiilor de mediu, climatice și agronomice, atunci când testele sunt proiectate și aprobate de autoritățile competente. ◄

3. **Buna practică de laborator (BPL)**

3.1. Este necesar ca testele și analizele să se efectueze în conformitate cu principiile stabilite în Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([1]) atunci când sunt efectuate cu scopul obținerii unor date privind proprietățile sau siguranța relevante pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu.

3.2. Prin derogare de la punctul 3.1:

3.2.1. Pentru substanțele active care constau din microorganisme sau virusuri, testele și analizele efectuate pentru obținerea unor date privind proprietățile și siguranța în ceea ce privește alte aspecte decât sănătatea umană

([1]) JO L 50, 20.2.2004, p. 44.

▼B

pot fi realizate de laboratoare de testare sau organizații oficiale sau recunoscute oficial care îndeplinesc cel puțin cerințele prevăzute la punctele 3.2 și 3.3 din introducerea anexei la Regulamentul (UE) nr. 284/2013 al Comisiei [1].

3.2.2. Pentru testele și analizele efectuate pentru a obține date pentru culturi minore necesare în conformitate cu punctele 6.3 și 6.5.2 din partea A:

— etapa în teren poate fi efectuată de laboratoare de testare sau organizații oficiale sau recunoscute oficial care îndeplinesc cel puțin cerințele prevăzute la punctele 3.2 și 3.3 din introducerea anexei la Regulamentul (UE) nr. 284/2013;

— etapa analitică, dacă nu este efectuată în conformitate cu cerințele BPL, se efectuează de către laboratoare acreditate pentru metoda relevantă, în conformitate cu standardul european EN ISO/IEC 17025 „Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări”.

3.2.3. Studiile desfășurate înainte de aplicarea prezentului regulament, care deși nu sunt în deplină conformitate cu cerințele BPL sau cu metodele actuale de testare, pot fi integrate în evaluare, dacă sunt acceptate de autoritățile competente ca fiind valabile din punct de vedere științific, eliminând astfel necesitatea repetării testelor pe animale, în special pentru studiile de carcinogenitate și toxicitate pentru reproducere. Această derogare se aplică studiilor pe toate speciile vertebrate.

4. **Materialul de testat**

4.1. Se furnizează o descriere detaliată (specificații) a materialului utilizat. Dacă testele se efectuează utilizând substanța activă, materialul utilizat este în conformitate specificațiile care vor fi utilizate la fabricarea produselor de protecție a plantelor care urmează să fie autorizate, cu excepția cazurilor în care se utilizează material marcat radioactiv sau substanța activă purificată.

4.2. Dacă studiile sunt efectuate cu o substanță activă produsă în laborator sau într-un sistem de producție în instalație pilot, studiile se repetă cu substanța activă în forma obținută prin procesul de producție, cu excepția cazului în care solicitantul dovedește că materialul de testat utilizat este, în esență, același, în sensul testării și evaluării privind toxicitatea, ecotoxicitatea, mediul și reziduurile. În caz de incertitudine, se prezintă studii comparative care să servească drept bază pentru luarea unei hotărâri cu privire la eventuala repetare a studiilor.

4.3. Dacă studiile sunt efectuate cu o substanță activă cu puritate diferită sau care conține impurități diferite sau niveluri diferite de impurități față de specificațiile tehnice sau dacă substanța activă este un amestec de componente, semnificația diferențelor este explicată fie prin date științifice, fie printr-un caz științific. În caz de incertitudine, se furnizează studii adecvate efectuate cu substanța activă în forma obținută prin procesul de producție comercială, pentru a servi drept bază pentru luarea unei hotărâri.

4.4. În cazul studiilor în care dozarea acoperă o anumită perioadă (de exemplu studii cu doză repetată), dozarea se face cu un singur lot de substanță activă, dacă stabilitatea permite acest lucru. Ori de câte ori studiul implică utilizarea unor doze diferite, se raportează relația dintre doză și efectul advers.

[1] A se vedea pagina 85 din prezentul Jurnal Oficial.

▼B

4.5. Dacă testele se efectuează cu substanța activă purificată (≥ 980 g/kg) cu specificație indicată, acest material de testat are cea mai mare puritate care poate fi obținută cu cea mai bună tehnologie disponibilă, iar puritatea se raportează. Se furnizează o justificare în cazul în care gradul de puritate atins este mai mic de 980 g/kg. Această justificare demonstrează că au fost epuizate toate posibilitățile fezabile și acceptabile din punct de vedere tehnic pentru producerea substanței active purificate.

4.6. Dacă testele sunt efectuate cu ajutorul unui material de testat marcat radioactiv, markerul radioactiv se amplasează în locuri (unul sau mai multe, după caz) care să permită elucidarea căilor de metabolism și de transformare, precum și facilitarea analizei distribuției substanței active și a metaboliților săi, a produșilor de reacție și de degradare.

5. **Teste pe animale vertebrate**

5.1. Testele pe animale vertebrate se efectuează doar în cazul în care nu sunt disponibile alte metode validate. Metodele alternative avute în vedere includ metode *in vitro* și *in silico*. Metodele de reducere și perfecționare pentru testarea *in vivo* sunt, de asemenea, încurajate pentru a reduce la minimum numărul animalelor utilizate pentru teste.

5.2. La proiectarea metodelor de testare se iau în considerare principiile de înlocuire, de reducere și de perfecționare a testărilor pe animale, în special atunci când sunt disponibile metode corespunzătoare și validate de înlocuire, reducere sau perfecționare a testării pe animale.

5.3. În sensul prezentului regulament nu se efectuează teste care implică administrarea deliberată a substanței active sau a produsului de protecție a plantelor subiecților umani ori primatelor nonumane.

5.4. Din motive de ordin etic, proiectele studiilor se analizează cu atenție, ținând seama de obiectivul de reducere, perfecționare și înlocuire a testărilor pe animale. De exemplu, prin includerea unuia sau mai multor grupuri de doze sau recoltări suplimentare de sânge într-un studiu, poate fi posibilă evitarea necesității unui nou studiu.

6. În scopul informării și armonizării, lista cu metodele de testare și documentele de orientare relevante pentru punerea în aplicare a prezentului regulament se publică în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*. Lista este actualizată periodic.

PARTEA A

SUBSTANȚE ACTIVE CHIMICE

CUPRINS

SECȚIUNEA 1. ***Identitatea substanței active***

1.1. Solicitant

1.2. Producător

1.3. Denumirea comună propusă sau acceptată de ISO și sinonime

1.4. Denumirea chimică (nomenclatura IUPAC și CA)

1.5. Numerele de cod de dezvoltare ale producătorului

▼B

1.6.	Numerele CAS, CE și CIPAC
1.7.	Formula moleculară și structurală, masa molară
1.8.	Metoda de fabricare (schema de sinteză) a substanței active
1.9.	Specificarea purității substanței active exprimate în g/kg
1.10.	Identitatea și conținutul de aditivi (de exemplu, stabilizatori) și impurități
1.10.1.	Aditivi
1.10.2.	Impurități semnificative
1.10.3.	Impurități relevante
1.11.	Profilul analitic al loturilor
SECȚIUNEA 2.	***Proprietățile fizice și chimice ale substanței active***
2.1.	Punctul de topire și punctul de fierbere
2.2.	Presiunea de vapori, volatilitatea
2.3.	Aspect (stare fizică, culoare)
2.4.	Spectru (UV/VIS, IR, RMN, SM), extincție molară la lungimi de undă relevante, puritate optică
2.5.	Solubilitate în apă
2.6.	Solubilitate în solvenți organici
2.7.	Coeficientul de partiție n-octanol/apă
2.8.	Disociere în apă
2.9.	Inflamabilitate și autoîncălzire
2.10.	Punct de aprindere
2.11.	Proprietăți explozive
2.12.	Tensiunea superficială
2.13.	Proprietăți oxidante
2.14.	Alte studii
SECȚIUNEA 3.	***Informații suplimentare privind substanța activă***
3.1.	Utilizarea substanței active
3.2.	Funcție
3.3.	Efecte asupra organismelor dăunătoare
3.4.	Domeniul de utilizare preconizat

▼B

3.5.	Organisme dăunătoare combătute și culturi sau produse protejate sau tratate
3.6.	Mod de acțiune
3.7.	Informații privind apariția sau eventuala apariție a unei rezistențe și strategiile de gestionare adecvate
3.8.	Metode și precauții în materie de manipulare, depozitare și transport sau în caz de incendiu
3.9.	Proceduri de distrugere sau decontaminare
3.10.	Măsuri de urgență în caz de accident
SECȚIUNEA 4.	***Metode analitice***
Introducere	
4.1.	►C1 Metodele utilizate pentru generarea de date prealabile aprobării ◄
4.1.1.	Metode de analiză a substanței active în forma obținută prin procesul de producție
4.1.2.	Metode de evaluare a riscului
4.2.	►C1 Metode de control ulterior aprobării și de monitorizare ◄
SECȚIUNEA 5.	***Studii toxicologice și de metabolism***
Introducere	
5.1.	Studii de absorbție, de distribuție, de metabolism și de excreție la mamifere
5.1.1.	Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe cale orală
5.1.2.	Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe alte căi
5.2.	Toxicitate acută
5.2.1.	Orală
5.2.2.	Cutanată
5.2.3.	Prin inhalare
5.2.4.	Iritație cutanată
5.2.5.	Iritație oculară
5.2.6.	Sensibilizare cutanată
5.2.7.	Fototoxicitate
5.3.	Toxicitate pe termen scurt

▼B

5.3.1.	Studiu de 28 de zile pe cale orală
5.3.2.	Studiu de 90 de zile pe cale orală
5.3.3.	Alte căi
5.4.	Studii de genotoxicitate
5.4.1.	Studii *in vitro*
5.4.2.	Studii *in vivo* pe celule somatice
5.4.3.	Studii *in vivo* pe celule germinative
5.5.	Toxicitate pe termen lung și carcinogenitate
5.6.	Toxicitate pentru reproducere
5.6.1.	Studii pe generații
5.6.2.	Studii de toxicitate pentru dezvoltare
5.7.	Studii de neurotoxicitate
5.7.1.	Studii de neurotoxicitate pe rozătoare
5.7.2.	Studii de polineuropatie tardivă
5.8.	Alte studii toxicologice
5.8.1.	Studii de toxicitate a metaboliților
5.8.2.	Studii suplimentare privind substanța activă
5.8.3.	Proprietăți de perturbator endocrin
5.9.	Date medicale
5.9.1.	Supravegherea medicală a personalului instalațiilor de producție și studii de monitorizare
5.9.2.	Datele colectate referitoare la subiecți umani
5.9.3.	Observații directe
5.9.4.	Studii epidemiologice
5.9.5.	Diagnosticul intoxicației (determinarea substanței active, a metaboliților), semne specifice de intoxicație, teste clinice
5.9.6.	Tratament propus: măsuri de prim ajutor, antidoturi, tratament medical
5.9.7.	Efectele previzibile ale intoxicației
SECȚIUNEA 6.	***Reziduurile din sau de pe produsele, alimentele și furajele tratate***
6.1.	Stabilitatea la depozitare a reziduurilor
6.2.	Metabolismul, distribuția și exprimarea reziduurilor
6.2.1.	Plante
6.2.2.	Păsări de curte

▼B

6.2.3.	Rumegătoare în lactație
6.2.4.	Porcine
6.2.5.	Pești
6.3.	Magnitudinea studiilor privind reziduurile în plante
6.4.	Studii de hrănire
6.4.1.	Păsări de curte
6.4.2.	Rumegătoare
6.4.3.	Porcine
6.4.4.	Pești
6.5.	Efectele prelucrării
6.5.1.	Natura reziduurilor
6.5.2.	Distribuția reziduurilor în coaja necomestibilă și pulpă
6.5.3.	Magnitudinea reziduurilor în produsele prelucrate
6.6.	Reziduurile din culturile de rotație
6.6.1.	Metabolismul în culturile de rotație
6.6.2.	Magnitudinea reziduurilor în culturile de rotație
6.7.	Definițiile propuse pentru reziduuri și limitele maxime de reziduuri
6.7.1.	Definițiile propuse pentru reziduuri
6.7.2.	Limitele maxime de reziduuri (LMR) propuse și justificarea acceptabilității limitelor propuse
6.7.3.	Limitele maxime de reziduuri (LMR) propuse și justificarea acceptabilității limitelor propuse pentru produsele importate (toleranță la import)
6.8.	Intervale de siguranță propuse
6.9.	Estimarea expunerii potențiale sau efective prin alimente sau alte surse
6.10.	Alte studii
6.10.1.	Nivelul de reziduuri din polen și produse apicole
SECȚIUNEA 7.	***Soarta și comportamentul în mediu***
7.1.	Soarta și comportamentul în sol
7.1.1.	Calea de degradare în sol
7.1.1.1.	Degradarea aerobă
7.1.1.2.	Degradarea anaerobă
7.1.1.3.	Fotoliza în sol

▼B

7.1.2.	Viteza de degradare în sol
7.1.2.1.	Studii de laborator
7.1.2.1.1.	Degradarea aerobă a substanței active
7.1.2.1.2.	Degradarea aerobă a metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție
7.1.2.1.3.	Degradarea anaerobă a substanței active
7.1.2.1.4.	Degradarea anaerobă a metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție
7.1.2.2.	Studii în teren
7.1.2.2.1.	Studii de disipare în sol
7.1.2.2.2.	Studii de acumulare în sol
7.1.3.	Adsorbția și desorbția în/din sol
7.1.3.1.	Adsorbția și desorbția
7.1.3.1.1.	Adsorbția și desorbția substanței active
7.1.3.1.2.	Adsorbția și desorbția metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție
7.1.3.2.	Adsorbție în funcție de timp
7.1.4.	Mobilitate în sol
7.1.4.1.	Studii de percolare pe coloană
7.1.4.1.1.	Percolare pe coloană a substanței active
7.1.4.1.2.	Percolare pe coloană a metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție
7.1.4.2.	Studii de lizimetrie
7.1.4.3.	Studii de percolare în teren
7.2.	Soarta și comportamentul în apă și sedimente
7.2.1.	Calea și viteza de degradare în sistemele acvatice (degradare chimică și fotochimică)
7.2.1.1.	Degradare hidrolitică
7.2.1.2.	Degradare fotochimică directă
7.2.1.3.	Degradare fotochimică indirectă
7.2.2.	Calea și viteza de degradare biologică în sistemele acvatice
7.2.2.1.	„Ușurința biodegradării”
7.2.2.2.	Mineralizarea aerobă în apa de suprafață
7.2.2.3.	Studiul sistemului apă-sediment

▼B

7.2.2.4.	Studiul sistemului apă-sediment iradiat
7.2.3.	Degradarea în zona saturată
7.3.	Soarta și comportamentul în aer
7.3.1.	Calea și viteza de degradare în aer
7.3.2.	Transport prin aer
7.3.3.	Efecte locale și globale
7.4.	Definiția reziduurilor
7.4.1.	Definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor
7.4.2.	Definiția reziduurilor în scopul monitorizării
7.5.	Date de monitorizare
SECȚIUNEA 8.	***Studii ecotoxicologice***
Introducere	
8.1.	Efecte asupra păsărilor și a altor vertebrate terestre
8.1.1.	Efecte asupra păsărilor
8.1.1.1.	Toxicitate orală acută la păsări
8.1.1.2.	Toxicitate alimentară pe termen scurt la păsări
8.1.1.3.	Toxicitatea subcronică și toxicitatea pentru reproducere la păsări
8.1.2.	Efecte asupra vertebratelor terestre, altele decât păsările
8.1.2.1.	Toxicitate orală acută la mamifere
8.1.2.2.	Toxicitate pe termen lung și pentru reproducere la mamifere
8.1.3.	Bioconcentrarea substanței active în prada păsărilor și mamiferelor
8.1.4.	Efecte asupra vertebratelor terestre sălbatice (păsări, mamifere, reptile și amfibieni)
8.1.5.	Proprietăți de perturbator endocrin
8.2.	Efecte asupra organismelor acvatice
8.2.1.	Toxicitate acută la pești
8.2.2.	Toxicitate pe termen lung și cronică la pești
8.2.2.1.	Test de toxicitate la pești în primele stadii de viață
8.2.2.2.	Test asupra întregului ciclu de viață la pești
8.2.2.3.	Bioconcentrare în pești
8.2.3.	Proprietăți de perturbator endocrin

▼B

8.2.4.	Toxicitate acută la nevertebrate acvatice
8.2.4.1.	Toxicitate acută la *Daphnia magna*
8.2.4.2.	Toxicitate acută la o specie nevertebrată acvatică suplimentară
8.2.5.	Toxicitate pe termen lung și cronică la nevertebrate acvatice
8.2.5.1.	Toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la *Daphnia magna*
8.2.5.2.	Toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la o specie nevertebrată acvatică suplimentară
8.2.5.3.	Dezvoltarea și emergența la *Chironomus riparius*
8.2.5.4.	Organisme care trăiesc în sedimente
8.2.6.	Efecte asupra creșterii algelor
8.2.6.1.	Efecte asupra creșterii algelor verzi
8.2.6.2.	Efecte asupra creșterii unei specii de alge suplimentare
8.2.7.	Efecte asupra macrofitelor acvatice
8.2.8.	Teste suplimentare asupra organismelor acvatice
8.3.	Efecte asupra artropodelor
8.3.1.	Efecte asupra albinelor
8.3.1.1.	Toxicitate acută la albine
8.3.1.1.1.	Toxicitate orală acută
8.3.1.1.2.	Toxicitate de contact acută
8.3.1.2.	Toxicitate cronică la albine
8.3.1.3.	Efectele asupra dezvoltării albinelor și asupra altor stadii de viață ale albinelor
8.3.1.4.	Efecte subletale
8.3.2.	Efecte asupra artropodelor nețintă, altele decât albinele
8.3.2.1.	Efecte asupra *Aphidius rhopalosiphi*
8.3.2.2.	Efecte asupra *Typhlodromus pyri*
8.4.	Efecte asupra mezofaunei și macrofaunei nețintă din sol
8.4.1.	Râme – efecte subletale
8.4.2.	Efecte asupra mezofaunei și macrofaunei nețintă din sol (altele decât râmele)
8.4.2.1.	Testări la nivel de specie

▼B

8.5. Efecte asupra transformării azotului în sol

8.6. Efecte asupra plantelor superioare terestre nețintă

8.6.1. Rezumatul datelor de screening

8.6.2. Testări la plante nețintă

8.7. Efecte asupra altor organisme terestre (floră și faună)

8.8. Efecte asupra metodelor biologice de tratare a apelor uzate

8.9. Date de monitorizare

SECȚIUNEA 9. ***Date din literatura de specialitate***

SECȚIUNEA 10. ***Clasificare și etichetare***

SECȚIUNEA 1

Identitatea substanței active

Informațiile furnizate sunt suficiente pentru a permite identificarea precisă a fiecărei substanțe active și definirea acesteia în ceea ce privește specificațiile și natura sa.

1.1. **Solicitant**

Se precizează numele și adresa solicitantului, precum și numele, funcția, numărul de telefon, adresa de e-mail și numărul de fax al punctului de contact.

1.2. **Producător**

Se precizează numele și adresa producătorului substanței active, precum și numele și adresa fiecărei instalații de producție în care este produsă substanța activă. Se precizează un punct de contact (nume, telefon, adresa de e-mail și numărul de fax). ►**C1** Dacă, după aprobarea substanțelor active, ◄ au loc modificări ale amplasamentelor sau ale numărului de producători, informațiile necesare se notifică din nou Comisiei, autorității și statelor membre.

1.3. **Denumirea comună propusă sau acceptată de ISO și sinonime**

Se indică denumirea comună conform Organizației Internaționale de Standardizare (ISO) sau propusă de ISO și, după caz, alte denumiri comune propuse sau acceptate (sinonime), inclusiv numele (titlul) autorității responsabile de nomenclatura în cauză.

1.4. **Denumirea chimică (nomenclatura IUPAC și CA)**

Se indică denumirea chimică precizată în partea III din anexa VI la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 sau, dacă nu este inclusă în regulamentul respectiv, se indică denumirea în conformitate atât cu nomenclatura Uniunii Internaționale de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC), cât și cu nomenclatura „Chemical Abstracts” (CA), după caz.

1.5. **Numerele de cod de dezvoltare ale producătorului**

Se indică numerele de cod utilizate pentru identificarea substanței active și, după caz, a preparatelor care conțin substanța activă, pe parcursul activității de dezvoltare. Pentru fiecare număr de cod indicat, se precizează materialul la care se referă, perioada în care a fost utilizat și statele membre sau alte țări în care a fost sau mai este utilizat.

▼B

1.6. **Numerele CAS, CE și CIPAC**

Se precizează numerele conform „Chemical Abstracts Service” (CAS), Comisiei Europene (CE) și Consiliului Internațional de Colaborare în Chimia Analitică a Pesticidelor (CIPAC), dacă acestea există.

1.7. **Formula moleculară și structurală, masa molară**

Se indică formula moleculară, masa molară și formula structurală a substanței active și, după caz, formula structurală a fiecărui izomer prezent în substanța activă.

Pentru extractele vegetale, poate fi utilizată o abordare diferită, dacă se justifică în mod corespunzător.

1.8. **Metoda de fabricare (schema de sinteză) a substanței active**

Pentru fiecare instalație de producție se indică metoda de fabricare, în ceea ce privește identitatea (nume, număr CAS, formula structurală), puritatea materiilor prime și dacă acestea sunt sau nu disponibile în comerț, schemele chimice implicate, precum și identitatea impurităților prezente în produsul final. Se furnizează informații detaliate cu privire la originea acestor impurități. Fiecare impuritate se clasifică ca impurități care rezultă din reacțiile secundare, impurități din materiile prime, produși de reacție intermediari reziduali sau materii prime reziduale. Se descrie relevanța lor toxicologică, ecotoxicologică și pentru mediu. Aceste informații includ, de asemenea, impuritățile care nu sunt depistate, dar care ar putea, teoretic, să se producă. În general, informațiile privind ingineria procesului nu sunt necesare.

Dacă informațiile necesare furnizate se referă la un sistem de producție în instalație pilot, informațiile respective se furnizează din nou după stabilizarea metodelor și proceselor de producție la scară industrială. ►C1 Dacă sunt disponibile, datele la scară industrială se furnizează înainte de aprobarea în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009. ◄ Dacă datele referitoare la producția la scară industrială nu sunt disponibile, se prezintă o justificare.

1.9. **Specificarea purității substanței active exprimate în g/kg**

Se indică conținutul minim în g/kg de substanță activă pură din materialul fabricat utilizat pentru producția produselor de protecție a plantelor. Se prezintă o justificare pentru conținutul minim propus în specificații; aceasta include o analiză statistică a datelor provenite de la cel puțin cinci loturi reprezentative, astfel cum se menționează la punctul 1.11. Pot fi furnizate date justificative suplimentare care să contribuie la justificarea specificațiilor tehnice.

Dacă informațiile necesare furnizate se referă la un sistem de producție în instalație pilot, informațiile respective se furnizează din nou după stabilizarea metodelor și proceselor de producție la scară industrială. Dacă sunt disponibile, ►C1 datele la scară industrială se furnizează înainte de aprobarea în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009. ◄ Dacă datele referitoare la producția la scară industrială nu sunt disponibile, se prezintă o justificare.

Dacă substanța activă este fabricată sub formă de concentrat tehnic (TK), se precizează conținutul minim și maxim de substanță activă pură, împreună cu conținutul acesteia în greutatea teoretică a materialului în stare uscată.

Dacă substanța activă este un amestec de izomeri, se precizează raportul de izomeri sau intervalul raportului de izomeri. Se indică activitatea biologică relativă a fiecărui izomer, atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și toxicitatea.

Pentru extractele vegetale, poate fi utilizată o abordare diferită, dacă se justifică în mod corespunzător.

▼B

1.10. **Identitatea și conținutul de aditivi (de exemplu, stabilizatori) și impurități**

Se precizează conținutul minim și maxim în g/kg pentru fiecare aditiv.

De asemenea, se precizează conținutul maxim în g/kg pentru fiecare componentă suplimentară, alta decât aditivii.

Dacă substanța activă este fabricată sub formă de concentrat tehnic (TK), se precizează conținutul maxim pentru fiecare impuritate, împreună cu conținutul în greutatea teoretică a materialului în stare uscată.

Izomerii care nu fac parte din denumirea comună ISO sunt considerați impurități.

Dacă informațiile furnizate nu permit identificarea completă a unei componente (de exemplu, condensați), se furnizează informații detaliate privind compoziția pentru fiecare componentă.

Dacă informațiile necesare furnizate se referă la un sistem de producție în instalație pilot, informațiile respective se furnizează din nou după stabilizarea metodelor și proceselor de producție la scară industrială. Dacă sunt disponibile, ►C1 datele la scară industrială se furnizează înainte de aprobarea în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009. ◄ Dacă datele referitoare la producția la scară industrială nu sunt disponibile, se prezintă o justificare.

Pentru extractele vegetale, poate fi utilizată o abordare diferită, dacă se justifică în mod corespunzător.

1.10.1. *Aditivi*

De asemenea, se indică denumirea comercială a componentelor adăugate la substanța activă, înainte de fabricarea produsului de protecție a plantelor, în vederea menținerii stabilității și facilitării manipulării, denumiți în continuare „aditivi”. După caz, pentru astfel de aditivi se furnizează următoarele informații:

(a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;

(b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO, dacă există;

(c) numărul CAS, numărul CE;

(d) formula moleculară și structurală;

(e) masa molară;

(f) conținutul minim și maxim în g/kg; și

(g) funcția (de exemplu, stabilizator).

1.10.2. *Impurități semnificative*

Impuritățile prezente în cantități de 1 g/kg sau mai mult sunt considerate semnificative. Pentru impuritățile semnificative, se furnizează următoarele informații, după caz:

(a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;

(b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO, dacă există;

(c) numărul CAS, numărul CE;

▼B

(d) formula moleculară și structurală;

(e) masa molară; și

(f) conținutul maxim în g/kg.

Se furnizează informații cu privire la modul în care a fost determinată identitatea structurală a impurităților.

1.10.3. *Impurități relevante*

Se consideră relevante impuritățile care sunt în mod special nedorite din cauza proprietăților toxicologice, ecotoxicologice sau de mediu. Pentru impuritățile relevante, se furnizează următoarele informații, după caz:

(a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;

(b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO, dacă există;

(c) numărul CAS, numărul CE;

(d) formula moleculară și structurală;

(e) masa molară; și

(f) conținutul maxim în g/kg.

Se furnizează informații cu privire la modul în care a fost determinată identitatea structurală a impurităților.

1.11. **Profilul analitic al loturilor**

Se analizează cel puțin cinci loturi reprezentative din producția la scară industrială recentă și actuală a substanței active pentru determinarea conținutului de substanță activă pură, impurități, aditivi și fiecare componentă suplimentară, alta decât aditivii, după caz. Toate loturile reprezentative sunt produse în ultimii cinci ani de producție. Dacă datele referitoare la ultimii cinci ani de producție nu sunt disponibile, se prezintă o justificare. Rezultatele analitice raportate cuprind date cantitative, exprimate sub formă de conținut în g/kg, pentru toate componentele prezente în cantități de 1 g/kg sau mai mult, iar acestea trebuie să se refere, în mod normal, la cel puțin 980 g/kg din materialul analizat. Pentru extractele de plante și compușii semiochimici (cum ar fi feromonii), pot fi acordate derogări justificate. Se explică baza statistică pentru conținutul propus în specificațiile tehnice (de exemplu: nivelul maxim constatat în practică, media plus trei deviații standard pentru nivelurile constatate în practică etc.) Pot fi furnizate date justificative care să contribuie la justificarea specificațiilor tehnice. Conținutul efectiv de componente care sunt în mod special nedorite din cauza proprietăților toxicologice, ecotoxicologice sau de mediu se determină și se raportează chiar dacă acestea sunt prezente în cantități mai mici de 1 g/kg. Datele raportate includ rezultatele analizelor probelor individuale, precum și un rezumat al acestor date, pentru a preciza conținutul minim, maxim și mediu pentru fiecare componentă importantă.

Dacă o substanță activă este produsă în mai multe instalații, informațiile prevăzute în primul paragraf trebuie să fie furnizate separat, pentru fiecare instalație în parte.

În plus, după caz, se analizează probe de substanță activă produsă la scară de laborator sau în sisteme de producție în instalații pilot, dacă aceste materiale au fost utilizate la generarea datelor toxicologice sau ecotoxicologice. Dacă aceste date nu sunt disponibile, se prezintă o justificare.

▼B

Dacă informațiile furnizate se referă la un sistem de producție în instalație pilot, informațiile necesare se furnizează din nou după stabilizarea metodelor și proceselor de producție la scară industrială. Dacă sunt disponibile, ►C1 datele la scară industrială se furnizează înainte de aprobarea în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009. ◄ Dacă datele referitoare la producția la scară industrială nu sunt disponibile, se prezintă o justificare.

SECȚIUNEA 2

Proprietățile fizice și chimice ale substanței active

2.1. **Punctul de topire și punctul de fierbere**

Se determină și se raportează punctul de topire sau, după caz, punctul de congelare sau de solidificare a substanței active purificate. Se efectuează măsurători până la 360 °C.

Se determină și se raportează punctul de fierbere al substanței active purificate. Se efectuează măsurători până la 360 °C.

Dacă punctul de topire sau punctul de fierbere nu pot fi determinate din cauza descompunerii sau sublimării, se raportează temperatura la care are loc descompunerea sau sublimarea.

2.2. **Presiunea de vapori, volatilitatea**

Se raportează presiunea de vapori a substanței active purificate la 20 °C sau 25 °C. Dacă presiunea de vapori este mai mică de 10^{-5} Pa la 20 °C, presiunea de vapori la 20 °C sau 25 °C se estimează cu ajutorul unei curbe a presiunii de vapori cu măsurători efectuate la temperaturi mai ridicate.

În cazul substanțelor active solide sau lichide, volatilitatea (constanta legii lui Henry) substanței active purificate se determină sau se calculează pornind de la solubilitatea acesteia în apă și de la presiunea de vapori și se raportează (în Pa × m^3 × mol^{-1}).

2.3. **Aspect (stare fizică, culoare)**

Se prezintă o descriere a culorii, după caz, și a stării fizice atât a substanței active în forma obținută prin procesul de producție, cât și a substanței active purificate.

2.4. **Spectru (UV/VIS, IR, RMN, SM), extincție molară la lungimi de undă relevante, puritate optică**

Se determină și se raportează următoarele spectre, inclusiv un tabel cu caracteristicile semnalelor necesare pentru interpretare: ultraviolet/vizibil (UV/VIS), infraroșu (IR), rezonanță magnetică nucleară (RMN) și spectrometrie de masă (SM) pentru substanța activă purificată.

Se determină și se raportează extincția molară la lungimi de undă relevante (ε în L × mol^{-1} × cm^{-1}). Lungimile de undă relevante includ toate maximele din spectrul de absorbție UV/vizibil, precum și intervalul de lungimi de undă 290-700 nm.

În cazul substanțelor active care sunt izomeri optici distincți, se măsoară și se raportează puritatea optică a acestora.

Dacă sunt necesare pentru identificarea impurităților considerate relevante din cauza proprietăților toxicologice, ecotoxicologice sau de mediu, se determină și se raportează spectrele de absorbție UV/vizibil și spectrele IR, RMN și SM.

▼B

2.5. **Solubilitate în apă**

Se determină solubilitatea în apă a substanțelor active purificate la presiune atmosferică și se raportează o valoare pentru 20 °C. Aceste determinări ale solubilității în apă se efectuează în intervalul neutru (și anume în apă distilată în echilibru cu bioxid de carbon atmosferic). Dacă pKa este între 2 și 12, solubilitatea în apă se determină, de asemenea, în intervalul acid (pH între 4 și 5) și în intervalul alcalin (pH între 9 și 10). Dacă stabilitatea substanței active în mediu apos nu permite determinarea solubilității în apă, se furnizează o justificare pe baza datelor testelor.

2.6. **Solubilitate în solvenți organici**

Se determină și se raportează solubilitatea substanței active în forma obținută prin procesul de producție sau a substanței active purificate în următorii solvenți organici între 15 și 25 °C, dacă aceasta este mai mică de 250 g/l; se precizează temperatura aplicată. Rezultate se raportează în g/l:

(a) hidrocarbură alifatică: de preferință heptan;

(b) hidrocarbură aromatică: de preferință toluen;

(c) hidrocarbură halogenată: de preferință diclormetan;

(d) alcool: de preferință metanol sau alcool izopropilic;

(e) cetonă: de preferință acetonă;

(f) ester: de preferință acetat de etil.

Dacă pentru o anumită substanță activă, unul sau mai mulți dintre solvenții respectivi nu este adecvat (de exemplu, reacționează cu materialul de testat), pot fi utilizați solvenți alternativi. În astfel de cazuri, alegerea solvenților se justifică având în vedere structura și polaritatea acestora.

2.7. **Coeficientul de partiție n-octanol/apă**

Se determină și se raportează coeficientul de partiție n-octanol/apă (Kow sau log Pow) al substanței active purificate, precum și al tuturor componentelor din definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor, la 20 °C sau 25 °C. Dacă substanța activă are o valoare pKa între 2 și 12, se analizează efectul pH-ului (între 4 și 10).

2.8 **Disociere în apă**

În cazul în care se produce o disociere în apă, se determină și se raportează constantele de disociere (valorile pKa) ale substanței active purificate la 20 °C. Se raportează identitatea produșilor de disociere formați, pe baza considerațiilor teoretice. Dacă substanța activă este o sare, se precizează valoarea pKa pentru forma nedisociată a substanței active.

2.9. **Inflamabilitate și autoîncălzire**

Se determină și se raportează inflamabilitatea și autoîncălzirea substanței active în forma obținută prin procesul de producție. Se acceptă o estimare teoretică pe baza structurii dacă aceasta îndeplinește criteriile prevăzute în apendicele 6 la Recomandările Organizației Națiunilor Unite privind transportul mărfurilor periculoase, Manual de teste și criterii ([1]). În cazuri justificate, pot fi utilizate date referitoare la substanța activă purificată.

([1]) Publicație a Organizației Națiunilor Unite, New York și Geneva (2009) ISBN 978-92-1-139135-0.

▼B

2.10. **Punct de aprindere**

Se determină și se raportează punctul de aprindere pentru substanțele active în forma obținută prin procesul de producție cu un punct de topire sub 40 °C. În cazuri justificate, pot fi utilizate date referitoare la substanța activă purificată.

2.11. **Proprietăți explozive**

Se determină și se raportează proprietățile explozive ale substanțelor active în forma obținută prin procesul de producție. Se acceptă o estimare teoretică pe baza structurii dacă aceasta îndeplinește criteriile prevăzute în apendicele 6 la Recomandările Organizației Națiunilor Unite privind transportul mărfurilor periculoase, Manual de teste și criterii. În cazuri justificate, pot fi utilizate date referitoare la substanța activă purificată.

2.12. **Tensiunea superficială**

Se determină și se raportează tensiunea superficială a substanței active purificate.

2.13. **Proprietăți oxidante**

Se determină și se raportează proprietățile oxidante ale substanțelor active în forma obținută prin procesul de producție. Se acceptă o estimare teoretică pe baza structurii dacă aceasta îndeplinește criteriile prevăzute în apendicele 6 la Recomandările Organizației Națiunilor Unite privind transportul mărfurilor periculoase, Manual de teste și criterii. În cazuri justificate, pot fi utilizate date referitoare la substanța activă purificată.

2.14. **Alte studii**

Se efectuează studii suplimentare necesare pentru clasificarea substanței active în funcție de pericol, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008.

SECȚIUNEA 3

Informații suplimentare privind substanța activă

3.1. **Utilizarea substanței active**

Informațiile furnizate descriu scopurile preconizate pentru care produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă sunt utilizate sau urmează să fie utilizate, precum și doza și modul de utilizare preconizat sau propus.

3.2. **Funcție**

Se precizează funcția, dintre următoarele:

(a) acaricid;

(b) bactericid;

(c) fungicid;

(d) erbicid;

(e) insecticid;

(f) moluscocid;

(g) nematocid;

(h) regulator de creștere a plantelor;

(i) repelent;

▼B

(j) rodenticid;

(k) compus semiochimic;

(l) talpicid;

(m) virucid;

(n) altele (se specifică de solicitant).

3.3. **Efecte asupra organismelor dăunătoare**

Se indică natura efectelor asupra organismelor dăunătoare:

(a) acțiune prin contact;

(b) acțiune prin ingerare;

(c) acțiune prin inhalare;

(d) acțiune fungitoxică;

(e) acțiune fungistatică;

(f) desicant;

(g) inhibitor al reproducerii;

(h) altele (se specifică de solicitant).

Se precizează dacă substanța activă este sau nu translocată în plante și, în cazurile relevante, se menționează dacă este apoplasmică, simplasmică sau ambele.

3.4. **Domeniul de utilizare preconizat**

Se precizează domeniile de utilizare, existente și propuse, pentru produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă, dintre următoarele:

a) utilizarea în teren, cum ar fi agricultură, horticultură, silvicultură și viticultură;

b) culturi protejate;

c) spații verzi;

d) combaterea buruienilor pe suprafețe necultivate;

e) grădinărit;

f) plante de interior;

g) depozitarea produselor vegetale;

h) altele (se specifică de solicitant).

3.5. **Organisme dăunătoare combătute și culturi sau produse protejate sau tratate**

Se precizează detaliile utilizării actuale și preconizate în ceea ce privește culturile, grupele de culturi, plantele sau produsele vegetale tratate și, după caz, protejate.

După caz, se prezintă detalii cu privire la organismele dăunătoare împotriva cărora este asigurată protecția.

După caz, se indică efectele obținute, de exemplu, suprimarea lăstarilor, întârzierea maturării, reducerea lungimii tulpinii, ameliorarea fertilizării etc.

▼B

3.6. **Mod de acțiune**

În măsura cunoștințelor existente, se precizează modul de acțiune al substanței active în ceea ce privește, după caz, mecanismul (mecanismele) biochimic(e) și fiziologic(e), precum și calea (căile) biochimic(e) implicate. Dacă sunt disponibile, se raportează rezultatele studiilor experimentale relevante.

Dacă se cunoaște faptul că, pentru a-și exercita efectul preconizat, substanța activă trebuie să fie convertită într-un metabolit sau produs de degradare după aplicarea sau utilizarea produselor de protecție a plantelor care o conțin, se furnizează următoarele informații cu privire la metabolitul activ sau produșii de degradare:

(a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;

(b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO;

(c) numărul CAS, numărul CE;

(d) formula moleculară și structurală; și

(e) masa molară.

Informațiile menționate la literele (a)-(e) fac trimiteri la informațiile furnizate în secțiunile 5-8 și se bazează pe acestea, după caz.

Se furnizează informațiile disponibile privind formarea de metaboliți și produși de degradare activi. Astfel de informații includ:

— procesele, mecanismele și reacțiile implicate;

— datele cinetice și alte date referitoare la viteza de conversie și, dacă se cunoaște, etapa determinantă a vitezei;

— factorii de mediu și alți factori care influențează viteza și amploarea conversiei.

3.7. **Informații privind apariția sau eventuala apariție a unei rezistențe și strategiile de gestionare adecvate**

Dacă sunt disponibile, se furnizează informații privind apariția sau eventuala apariție a dezvoltării rezistenței sau a rezistenței încrucișate.

Se abordează strategii adecvate de gestionare a riscurilor pentru zone naționale/regionale.

3.8. **Metode și precauții în materie de manipulare, depozitare și transport sau în caz de incendiu**

Pentru toate substanțele active se furnizează o fișă cu date de securitate în conformitate cu articolul 31 din Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ([1]).

Studiile, datele și informațiile prezentate, precum și alte studii, date și informații relevante precizează și justifică metodele și măsurile de precauție care trebuie urmate în caz de incendiu. Eventualii produși de combustie care se pot forma în caz de incendiu se estimează pe baza structurii chimice și a proprietăților fizice și chimice ale substanței active.

([1]) JO L 396, 30.12.2006, p. 1.

▼B

3.9. **Proceduri de distrugere sau decontaminare**

În numeroase cazuri, modul preferat sau unic de eliminare în siguranță a substanțelor active, a materialelor contaminate sau a ambalajelor contaminate este prin incinerare controlată într-un incinerator autorizat. O astfel de incinerare se efectuează în conformitate cu criteriile stabilite în Directiva 94/67/CE a Consiliului ([1]).

Dacă se propun alte metode de eliminare a substanței active, a ambalajelor contaminate și a materialelor contaminate, acestea se descriu în detaliu. Pentru astfel de metode se prezintă date pentru stabilirea eficienței și siguranței.

3.10. **Măsuri de urgență în caz de accident**

Se indică procedurile de decontaminare a apei și solului în caz de accident.

Studiile, datele și informațiile prezentate, precum și alte studii, date și informații relevante, demonstrează caracterul adecvat al măsurilor propuse în situații de urgență.

SECȚIUNEA 4

Metode analitice

Introducere

Dispozițiile prezentei secțiuni cuprind metodele analitice utilizate pentru ►C1 generarea datelor prealabile aprobării și necesare pentru controlul ulterior aprobării și pentru monitorizare. ◄

Se furnizează descrierea acestor metode, care include detalii cu privire la echipamentul, materialele și condițiile utilizate.

La cerere, se furnizează următoarele:

(a) etaloane analitice ale substanței active pure;

(b) probe ale substanței active în forma obținută prin procesul de producție;

(c) etaloane analitice ale metaboliților relevanți și a tuturor celorlalte componente incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării;

(d) probe de etalon pentru impuritățile relevante.

Dacă este posibil, etaloanele menționate la literele (a) și (c) sunt puse la dispoziție în comerț și, la cerere, se precizează societatea care efectuează distribuția.

4.1. **►C1 Metodele utilizate pentru generarea de date prealabile aprobării ◄**

4.1.1. *Metode de analiză a substanței active în forma obținută prin procesul de producție*

Se furnizează metode, cu o descriere completă, pentru determinarea:

(a) substanței active pure din substanța activă în forma obținută prin procesul de producție, ►C1 specificată în dosarul prezentat pentru susținerea aprobării în temeiul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009; ◄

([1]) JO L 365, 31.12.1994, p. 34.

▼B

(b) impurităților relevante și aditivilor (de exemplu, stabilizatori) în substanța activă în forma obținută prin procesul de producție.

Se evaluează și se raportează aplicabilitatea metodelor CIPAC existente. În cazul utilizării unei metode CIPAC, nu este necesară o validare suplimentară a datelor, însă se furnizează exemple de cromatograme, dacă sunt disponibile.

Se determină și se raportează specificitatea metodelor. În plus, se determină amploarea interferenței altor substanțe prezente în substanța activă în forma obținută prin procesul de producție (de exemplu, impurități sau aditivi).

Se determină și se raportează linearitatea metodelor. Intervalul de etalonare se extinde (cu cel puțin 20 %) peste conținutul nominal minim și maxim al analitului din soluțiile analitice relevante. Se efectuează fie determinări duplicate la trei sau mai multe concentrații, fie determinări unice la cinci sau mai multe concentrații. Se raportează ecuația curbei de etalonare și coeficientul de corelație și se prezintă un grafic de calibrare tipic. În cazurile în care se utilizează un răspuns neliniar, aceasta se justifică de către solicitant.

Se determină și se raportează precizia (repetabilitatea) metodelor. Se efectuează cel puțin cinci determinări duplicat pe probe și se raportează media, deviația standard relativă și numărul de determinări.

Pentru determinarea conținutului de substanță activă, se efectuează o evaluare a acurateței metodei prin evaluarea interferenței și preciziei.

Referitor la aditivii și impuritățile semnificative și relevante:

— acuratețea metodelor se determină cu cel puțin două probe reprezentative la niveluri corespunzătoare datelor privind lotul și specificațiilor materialelor. Se raportează media și deviația standard relativă a recuperărilor;

— determinarea experimentală a limitei de cuantificare (LOQ) nu este necesară. Cu toate acestea, se demonstrează faptul că metodele sunt suficient de exacte pentru a analiza impuritățile semnificative la niveluri corespunzătoare specificaților materialului și impuritățile relevante la o concentrație echivalentă cu cel puțin 20 % sub limita din specificații.

4.1.2. *Metode de evaluare a riscului*

Se prezintă, cu o descriere completă, metode pentru determinarea reziduurilor care nu sunt marcate radioactiv în toate părțile dosarului, astfel cum se precizează în detaliu în continuare:

(a) în sol, apă, sedimente, aer și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor privind soarta în mediu;

(b) în sol, apă și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor de eficacitate;

(c) în furaje, lichide corporale și țesuturi, aer și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor toxicologice;

▼B

(d) în lichide corporale, aer și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor de expunere a operatorilor, a lucrătorilor, a rezidenților și a persoanelor neimplicate;

(e) în sau pe plante, produse vegetale, produse alimentare prelucrate, alimente de origine vegetală și animală, furaje și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor privind reziduurile;

(f) în sol, apă, sedimente, furaje și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor ecotoxicologice;

(g) în apă, soluții tampon, solvenți organici și orice matrice suplimentară utilizată în testele privind proprietățile fizice și chimice.

Se determină și se raportează specificitatea metodelor. După caz, se prezintă metode de confirmare validate.

Se determină și se raportează linearitatea, recuperarea și precizia (repetabilitatea) metodelor.

Datele se generează la LOQ și fie la nivelul de reziduuri preconizat, fie la o valoare de zece ori mai mare decât LOQ. După caz, LOQ se determină și se raportează pentru fiecare analit.

4.2. **►C1 Metode de control ulterior aprobării și de monitorizare ◄**

Se prezintă, cu o descriere completă, metode pentru:

(a) determinarea tuturor componentelor incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării, prezentată în conformitate cu dispozițiile de la punctul 6.7.1 pentru a permite statelor membre să stabilească conformitatea cu limitele maxime de reziduuri (LMR) stabilite; acestea cuprind reziduurile din sau de pe alimente și furaje de origine vegetală și animală;

(b) determinarea tuturor componentelor incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării pentru sol și apă, prezentate în conformitate cu dispozițiile de la punctul 7.4.2;

(c) analiza în aer a substanței active și a produșilor de degradare relevanți care se formează în timpul sau după aplicare, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că expunerea operatorilor, a lucrătorilor, a rezidenților și a persoanelor neimplicate este neglijabilă;

(d) analiza lichidelor corporale și a țesuturilor pentru substanțe active și metaboliții relevanți.

În măsura în care este practic posibil, aceste metode trebuie să utilizeze modul de abordare cel mai simplu, să implice un cost minim și să necesite aparatură ușor accesibilă.

Se determină și se raportează specificitatea metodelor. Acestea permit determinarea tuturor componentelor incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării. După caz, se prezintă metode de confirmare validate.

Se determină și se raportează linearitatea, recuperarea și precizia (repetabilitatea) metodelor.

▼B

Datele se generează la LOQ și fie la nivelul de reziduuri preconizat, fie la o valoare de zece ori mai mare decât LOQ. LOQ se determină și se raportează pentru fiecare componentă inclusă în definiția reziduurilor în scopul monitorizării.

Pentru reziduurile din sau de pe alimente și furaje de origine vegetală și animală și pentru reziduurile din apa potabilă, reproductibilitatea metodei se determină printr-o validare efectuată de un laborator independent, iar aceasta se raportează.

SECȚIUNEA 5

Studii toxicologice și de metabolism

Introducere

1. Se abordează relevanța generării datelor privind toxicitatea în modele animale cu profiluri metabolice diferite de cele constatate la om, dacă astfel de informații privind metabolismul sunt disponibile, iar acestea se iau în considerare în proiectul studiului și la evaluarea riscurilor.

2. Se raportează toate efectele adverse potențiale constatate în timpul investigațiilor toxicologice (inclusiv efectele asupra organelor/sistemelor precum sistemul imunitar, sistemul nervos sau sistemul endocrin). Pot fi necesare studii suplimentare pentru analizarea mecanismelor care stau la baza efectelor care ar putea fi critice pentru identificarea pericolelor sau pentru evaluarea riscurilor.

   Se raportează toate datele biologice și informațiile disponibile relevante pentru evaluarea profilului toxicologic al substanței active testate, inclusiv modelările.

3. Dacă sunt disponibile, se furnizează de fiecare dată date istorice de control. Datele prezentate se referă la efectele studiate care ar putea reprezenta efecte adverse critice, iar acestea sunt specifice tulpinii și provin de la laboratorul care a efectuat studiul în cauză. Acestea acoperă o perioadă de cinci ani, centrată pe cât posibil pe data studiului de bază.

4. În pregătirea planului studiului, se iau în considerare datele disponibile privind substanța testată, cum ar fi proprietățile fizico-chimice (de exemplu, volatilitatea), puritatea, reactivitatea (de exemplu, rata de hidroliză, electrofilia) și relațiile structură-activitate ale analogilor chimici.

5. Pentru toate studiile se raportează doza efectiv atinsă, exprimată în mg/kg corp, precum și în alte unități adecvate (precum mg/l inhalare, mg/cm^2 cutanată).

6. Metodele analitice care urmează să fie folosite în studiile de toxicitate sunt specifice pentru entitatea care urmează să fie măsurată și sunt validate în mod adecvat. LOQ este adecvată pentru măsurarea intervalului de concentrație preconizat în cadrul procesului de generare a datelor toxicocinetice.

7. Dacă, în urma metabolismului sau a altor procese care au loc în sau pe plantele tratate, în animalele de fermă, în sol, în apa subterană, în aerul liber, sau ca urmare a prelucrării de produse tratate, reziduurile finale la care va fi expus omul conține o substanță care nu este substanța activă ca atare și nu este identificată ca metabolit semnificativ la mamifere, studiile de toxicitate, dacă este posibil din punct de vedere tehnic, se efectuează cu substanța respectivă, cu excepția cazului în care se poate demonstra că expunerea omului la substanța respectivă nu constituie un risc relevant pentru sănătate.

▼B

Studiile toxicocinetice și de metabolism referitoare la metaboliți și la produșii de degradare sunt necesare numai dacă toxicitatea metabolitului nu poate fi evaluată pe baza rezultatelor disponibile referitoare la substanța activă.

8. Calea orală se utilizează întotdeauna dacă este practic posibil. În cazurile în care expunerea omului este în principal o expunere la faza gazoasă, ar putea fi mai adecvată efectuarea unor studii prin inhalare.

9. Pentru selectarea dozei, se iau în considerare date toxicocinetice cum ar fi saturația absorbției măsurată prin disponibilitatea sistemică a substanței și/sau a metaboliților.

5.1. **Studii de absorbție, de distribuție, de metabolism și de excreție la mamifere**

Se obțin informații privind concentrația substanței active și a metaboliților relevanți în sânge și țesuturi, de exemplu în jurul momentului în care se atinge nivelul maxim al concentrației plasmatice (T_{max}), în cadrul studiilor pe termen scurt și pe termen lung efectuate pe specii relevante pentru a spori valoarea datelor toxicologice generate în ceea ce privește înțelegerea studiilor de toxicitate.

Principalul obiectiv al datelor toxicocinetice este de a descrie expunerea sistemică realizată la animale și relația acesteia cu nivelurile dozelor și evoluțiile în timp din studiile de toxicitate.

Alte obiective sunt următoarele:

(a) stabilirea unei relații între expunerea realizată în studiile de toxicitate și constatările toxicologice și contribuția la evaluarea relevanței constatărilor respective pentru sănătatea umană, în special în ceea ce privește grupurile vulnerabile;

(b) susținerea proiectului unui studiu de toxicitate (alegerea speciilor, regimul de tratament, selecția nivelului dozelor) în ceea ce privește cinetica și metabolismul;

(c) furnizarea de informații care, împreună cu rezultatele studiilor de toxicitate, contribuie la proiectarea unor studii de toxicitate suplimentare, astfel cum se precizează la punctul 5.8.2;

(d) compararea metabolismului șobolanilor cu metabolismul animalelor de fermă, astfel cum se precizează la punctul 6.2.4.

5.1.1. *Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe cale orală*

Date limitate referitoare la o singură specie testată *in vivo* (de obicei șobolan) pot fi suficiente în ceea ce privește absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe cale orală. Aceste date pot oferi informații utile pentru proiectarea și interpretarea testelor de toxicitate ulterioare. Cu toate acestea, se reamintește faptul că informațiile referitoare la diferențele dintre specii sunt cruciale pentru extrapolarea la om a datelor obținute pe animale, iar informațiile privind metabolismul în urma administrării pe alte căi pot fi utile pentru evaluarea riscurilor pentru om.

Este imposibilă precizarea unor cerințe detaliate în materie de date în toate domeniile, având în vedere faptul că cerințele precise depind de rezultatele obținute pentru fiecare substanță testată.

Studiile furnizează suficiente informații referitoare la cinetica substanței active și a metaboliților acesteia la speciile relevante, după ce au fost expuse la următoarele:

▼B

(a) o doză orală unică (doze mici și doze mari);

(b) de preferință o doză intravenoasă sau, dacă este disponibilă, o doză orală unică cu evaluarea excreției biliare (doză mică); și

(c) o doză repetată.

Un parametru esențial este biodisponibilitatea sistemică (F), obținut prin comparația ariei de sub curbă (ASC) după dozare orală și intravenoasă.

Dacă administrarea intravenoasă nu este posibilă, se prezintă o justificare.

Proiectul studiilor cinetice necesare includ:

(a) o evaluare a ratei și a amplorii absorbției orale, inclusiv concentrația plasmatică maximă (C_{max}), ASC, T_{max} și alți parametri corespunzători, precum biodisponibilitatea;

(b) potențialul de bioacumulare;

(c) timpul de înjumătățire plasmatică;

(d) distribuția în organele și țesuturile principale;

(e) informații privind distribuția în celulele sanguine;

(f) structura chimică și cuantificarea metaboliților în lichidele corporale și țesuturi;

(g) diferitele căi metabolice;

(h) calea și timpul de excreție a substanței active și a metaboliților;

(i) investigații cu privire la existența și amploarea circulației enterohepatice.

Se efectuează studii comparative de metabolism *in vitro* pe specii de animale care urmează să fie utilizate în studii pivot și pe materiale umane (microzomi sau sisteme de celule intacte) pentru a determina relevanța datelor toxicologice obținute pe animale și pentru a direcționa interpretarea constatărilor și definirea ulterioară a strategiei de testare.

Dacă se depistează un metabolit *in vitro* în materialul uman, dar nu și în speciile de animale testate, se oferă o explicație sau se efectuează teste suplimentare.

5.1.2. *Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe alte căi*

Se furnizează date privind absorbția, distribuția, metabolismul și excreția (ADME) după expunerea pe cale cutanată, dacă toxicitatea după expunerea cutanată reprezintă o preocupare în comparație cu expunerea orală. Înainte de investigarea ADME *in vivo* după expunere cutanată, se efectuează un studiu de penetrare cutanată *in vitro* pentru a evalua magnitudinea și rata probabilă a biodisponibilității cutanate.

Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe cale cutanată sunt evaluate pe baza informațiilor de mai sus, cu excepția cazului în care substanța activă provoacă o iritație cutanată care ar putea compromite rezultatul studiului.

▼B

Estimarea absorbției cutanate pe baza datelor generate în astfel de studii cu substanța activă se evaluează în mod critic în vederea stabilirii relevanței la om. Măsurarea absorbției cutanate a produsului de protecție a plantelor este abordată în mod specific în partea A punctul 7.3 din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013.

Pentru substanțele active volatile (presiunea de vapori > 10^{-2} Pascal), absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere prin inhalare pot fi utile la evaluarea riscurilor pentru om.

5.2. **Toxicitate acută**

Studiile, datele și informațiile care urmează să fie furnizate și evaluate sunt suficiente pentru a permite evidențierea efectelor unei expuneri unice la substanța activă, în special pentru a stabili sau pentru a indica:

(a) toxicitatea substanței active;

(b) evoluția în timp și caracteristicile efectelor, cu detalii complete privind modificările comportamentale, semnele clinice, atunci când acestea sunt evidente, precum și eventualele modificări patologice macroscopice evidențiate la necropsie;

(c) eventuala necesitate de a stabili doze acute de referință [de exemplu, DAR, aAOEL ([1])];

(d) dacă este posibil, modul acțiunii toxice;

(e) pericolul relativ asociat cu diferite căi de expunere.

Deși se pune accent pe estimarea intervalelor de toxicitate în cauză, informațiile obținute permit, de asemenea, clasificarea substanței active în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008. Informațiile generate în cadrul testelor de toxicitate acută au o valoare deosebită pentru evaluarea pericolelor care pot surveni în caz de accident.

5.2.1. *Orală*

Situații în care sunt necesare

Toxicitatea orală acută a substanței active se raportează întotdeauna.

5.2.2. *Cutanată*

Situații în care sunt necesare

Toxicitatea cutanată acută a substanței active se raportează, cu excepția cazului în care lipsa determinării se justifică din punct de vedere științific [de exemplu, dacă DL_{50} ([2]) orală este mai mare de 2 000 mg/kg]. Se analizează atât efectele locale, cât și cele sistemice.

În locul efectuării unui studiu specific de iritație, se utilizează rezultatele privind iritația cutanată gravă (eritem de gradul 4 sau edem) din studiul cutanat.

5.2.3. *Prin inhalare*

Situații în care sunt necesare

Se raportează toxicitatea acută prin inhalare a substanței active dacă se aplică oricare din situațiile următoare:

([1]) aAOEL, abrevierea pentru „AOEL acut”.

([2]) DL_{50}, abrevierea pentru „doza letală 50 %”, și anume doza necesară pentru a ucide jumătate din membrii populației testate după o durată specificată a testului.

▼B

— substanța activă are o presiune de vapori > 1×10^{-2} Pa la 20 °C;

— substanța activă este o pulbere ce conține o proporție însemnată de particule cu diametrul < 50 μm (> 1 % din greutate);

— substanța activă este inclusă în produse sub formă de pudră sau care sunt aplicate prin pulverizare.

Se utilizează numai expunerea capului/nasului, cu excepția cazului în care expunerea întregului corp poate fi justificată.

5.2.4. *Iritație cutanată*

Rezultatele studiului furnizează informații asupra potențialului de iritant cutanat al substanței active, inclusiv, după caz, reversibilitatea potențială a efectelor observate.

Înainte de a efectua studii *in vivo* privind coroziunea/iritația determinată de substanța activă, se efectuează analiza forței probante pe baza datelor relevante existente. Dacă nu există suficiente date disponibile, pot fi generate date suplimentare prin aplicarea testării secvențiale.

Strategia de testare urmează o abordare secvențială:

1. evaluarea corozivității cutanate utilizând o metodă de testare *in vitro* validată;

2. evaluarea iritației cutanate utilizând o metodă de testare *in vitro* validată (cum ar fi modele de piele umană reconstituită);

3. un prim studiu de iritație cutanată *in vivo* utilizând un animal și, dacă nu se observă efecte adverse;

4. un test de confirmare utilizând unul sau două animale suplimentare.

Situații în care este necesar

Studiul de iritație cutanată a substanței active se furnizează întotdeauna. Dacă este disponibil, se utilizează un studiu de toxicitate cutanată, care arată că nu se produce iritația pielii la doza limită de testare de 2 000 mg/kg greutate corporală, pentru a elimina necesitatea unor studii de iritație cutanată.

5.2.5. *Iritație oculară*

Rezultatele studiului furnizează informații asupra potențialului de iritant ocular al substanței active, inclusiv, după caz, reversibilitatea potențială a efectelor observate.

Înainte de a efectua studii *in vivo* privind coroziunea/iritația oculară determinată de substanța activă, se efectuează analiza forței probante pe baza datelor relevante existente. Dacă datele disponibile sunt considerate insuficiente, pot fi generate date suplimentare prin aplicarea testării secvențiale.

Strategia de testare urmează o abordare secvențială:

1) utilizarea unui test *in vitro* de iritație/coroziune cutanată pentru a prezice iritația/coroziunea oculară;

2) efectuarea unui studiu validat sau acceptat de iritație oculară *in vitro* pentru a identifica substanțe care provoacă iritație/coroziune oculară gravă [de exemplu, Metoda de testare a opacității și permeabilității corneene la bovine (BCOP), Metoda de testare a ochiului izolat de pui de găină (ICE), Metoda de testare a ochiului izolat de iepure

▼B

(IRE), Testul cu ou de găină – Metoda de testare pe membrana corioalantoidă (HET-CAM)], iar dacă se obțin rezultate negative, evaluarea iritației oculare utilizând o metodă de testare *in vitro* pentru identificarea substanțelor iritante și a celor neiritante și, dacă acesta nu sunt disponibile;

3) un prim studiu de iritație oculară *in vivo* utilizând un animal și, dacă nu se observă efecte adverse;

4) un test de confirmare utilizând unul sau două animale suplimentare.

Situații în care este necesar

Iritația oculară determinată de substanța activă se testează întotdeauna, cu excepția cazului în care este probabil să se producă efecte grave asupra ochilor pe baza criteriilor menționate în metodele de testare.

5.2.6. *Sensibilizare cutanată*

Studiul furnizează date suficiente pentru a permite o evaluare a capacității substanței active de a provoca reacții de sensibilizare cutanată.

Situații în care este necesar

Studiul se efectuează întotdeauna, cu excepția cazului în care substanța activă este un sensibilizant cunoscut. Se utilizează testul local asupra ganglionilor limfatici (LLNA), inclusiv, după caz, varianta redusă a testului. Dacă LLNA nu poate fi efectuat, se prezintă o justificare și se efectuează Testul de maximizare pe cobai. După este disponibilă o testare pe cobai (maximizare sau testul Buehler) în conformitate cu orientările OCDE și care oferă rezultate clare, nu se efectuează alte testări din motive de bunăstare a animalelor.

Deoarece o substanță activă identificată ca fiind sensibilizant cutanat poate provoca reacții de hipersensibilitate, ar trebui să fie luată în considerare o potențială sensibilizare respiratorie, dacă sunt disponibile testele adecvate sau când există indicii ale efectelor de sensibilizare respiratorie.

5.2.7. *Fototoxicitate*

Studiul furnizează informații privind potențialul anumitor substanțe active de a provoca citotoxicitate în combinație cu lumina, de exemplu substanțele active care sunt fototoxice *in vivo* după expunerea sistemică și distribuția în piele, precum și substanțele active care acționează ca fotoiritanți după aplicare cutanată. Un rezultat pozitiv este luat în considerare atunci când se are în vedere o expunere umană potențială.

Situații în care este necesar

Studiul *in vitro* este obligatoriu atunci când substanța activă absoarbe radiații electromagnetice în spectrul 290-700 nm și poate ajunge la nivelul ochilor sau în zonele pielii expuse la lumină, fie prin contact direct, fie prin distribuție sistemică.

Dacă coeficientul de extincție/absorbție molară în spectrul ultraviolet/vizibil al substanței active este mai mic de 10 L x mol^{-1} × cm^{-1}, nu sunt necesare teste de toxicitate.

5.3. **Toxicitate pe termen scurt**

Studiile de toxicitate pe termen scurt sunt concepute astfel încât să furnizeze informații privind cantitatea de substanță activă care poate fi tolerată fără efecte adverse în condițiile studiului și să evidențieze riscurile pentru sănătate care apar la doze mai mari. Astfel de studii oferă date utile cu privire la riscurile pentru cei care manipulează și utilizează produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă

▼B

și pentru alte grupuri potențial expuse. Studiile pe termen scurt oferă, în special, o înțelegere esențială a unor acțiuni repetitive posibile ale substanței active și a riscurilor pentru persoanele care ar putea fi expuse. În plus, studiile pe termen scurt oferă informații utile pentru proiectarea studiilor de toxicitate cronică.

Studiile, datele și informațiile care urmează să fie furnizate și evaluate sunt suficiente pentru a permite evidențierea efectelor în urma expunerii repetate la substanța activă și, în special, pentru a stabili sau pentru a indica:

(a) relația dintre doză și efectele adverse;

(b) toxicitatea substanței active, inclusiv, dacă este posibil, nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL);

(c) organele țintă, după caz (inclusiv sistemul imun, nervos și endocrin);

(d) evoluția în timp și caracteristicile efectelor adverse, cu detalii complete privind modificările comportamentale și eventualele modificări patologice evidențiate la necropsie;

(e) efectele adverse specifice și modificările patologice produse;

(f) după caz, persistența și reversibilitatea anumitor efecte adverse observate, ca urmare a opririi administrării;

(g) după caz, modul acțiunii toxice;

(h) pericolul relativ asociat cu diferite căi de expunere;

(i) efectele critice relevante în repere de timp adecvate pentru stabilirea valorilor de referință, după caz.

Datele toxicocinetice (și anume, concentrația în sânge) se includ în studiile pe termen scurt. Pentru a evita utilizarea unui număr mare de animale, datele pot fi extrapolate în cadrul unor studii de determinare a intervalului de doze.

Dacă sistemul nervos, sistemul imunitar sau sistemul endocrin sunt ținte specifice în studiile pe termen scurt la doze care nu produc toxicitate marcată, se efectuează studii suplimentare, inclusiv testarea funcțională (a se vedea punctul 5.8.2).

5.3.1. *Studiu de 28 de zile pe cale orală*

Situații în care este necesar

Dacă sunt disponibile, se raportează studiile cu durată de 28 de zile.

5.3.2. *Studiu de 90 de zile pe cale orală*

Situații în care este necesar

Se raportează întotdeauna toxicitatea orală pe termen scurt a substanței active la rozătoare (90 de zile), de obicei la șobolan, justificându-se utilizarea altor specii de rozătoare, precum și la nerozătoare (studiu de toxicitate de 90 de zile pe câini).

În studiul de 90 de zile se abordează cu minuțiozitate efectele potențiale neurotoxice și imunotoxice, genotoxicitatea prin formarea de micronuclee și efectele care ar putea fi legate de afectarea sistemului endocrin.

▼B

5.3.3. *Alte căi*

Situații în care sunt necesare

Pentru evaluarea riscurilor pentru om, sunt luate în considerare studii cutanate suplimentare, de la caz la caz, cu excepția cazului în care substanța activă este un iritant sever.

Pentru substanțele active volatile (presiunea de vapori > 10^{-2} Pascal) este necesar avizul experților (de exemplu, pe baza datelor cinetice specifice căii) pentru a hotărî dacă sunt necesare studii pe termen scurt cu expunere prin inhalare.

5.4. **Studii de genotoxicitate**

Obiectivul testării genotoxicității este:

— anticiparea potențialului genotoxic;

— identificarea cancerigenilor genotoxici într-o etapă timpurie;

— elucidarea mecanismului de acțiune a unor cancerigeni.

În testele *in vitro* sau *in vivo* se utilizează doze adecvate, în funcție de cerințele de testare. Se adoptă o abordare secvențială, în care selectarea unor teste de nivel superior depinde de interpretarea rezultatelor din fiecare etapă.

Structura unei molecule poate indica cerințe de testare speciale referitoare la fotomutagenitate. Dacă coeficientul de extincție/absorbție molară în spectrul ultraviolet/vizibil a substanței active și a metaboliților săi principali este mai mic de 1 000 L × mol^{-1} × cm^{-1}, nu sunt necesare teste de fotomutagenitate.

5.4.1. *Studii* in vitro

Situații în care sunt necesare

Se efectuează următoarele teste de mutagenitate *in vitro*: testul bacterian de mutație genetică, testul combinat pentru aberații cromozomiale structurale și numerice pe celule de mamifer și testul de mutație genetică pe celule de mamifer.

Cu toate acestea, dacă se detectează o mutație genetică și clastogenicitate/aneuploidie într-o baterie de teste care constă din testul Ames și testul micronucleelor *in vitro* (IVM), nu sunt necesare teste suplimentare *in vitro*.

Dacă există indicii de formare de micronuclee la testul micronucleelor *in vitro*, se efectuează teste suplimentare cu proceduri de colorare adecvate pentru a clarifica dacă există sau nu un răspuns aneugen sau clastogen. Pot fi luate în considerare investigarea suplimentară a răspunsului aneugen pentru a stabili dacă există suficiente dovezi pentru un mecanism care implică un prag și o concentrație-prag în cazul răspunsului aneugen (mai ales pentru nondisjuncție).

Substanțele active care prezintă proprietăți bacteriostatice puternice demonstrate printr-un test de determinare a intervalului de doze se testează în două teste diferite de mutație genetică pe celulele de mamifere *in vitro*. Dacă testul Ames nu a fost efectuat, se oferă o justificare.

Pentru substanțele active care prezintă alerte structurale și care au avut rezultate negative în bateria de teste standard, pot fi necesare testări suplimentare dacă testele standard nu au fost optimizate pentru aceste alerte. Alegerea studiului suplimentar sau a modificărilor planului studiului depinde de natura chimică, de reactivitatea cunoscută și de datele de metabolism ale substanței active care prezintă alerte structurale.

▼B

5.4.2. *Studii* in vivo *pe celule somatice*

Situații în care sunt necesare

Dacă toate rezultatele studiilor *in vitro* sunt negative, se efectuează cel puțin un studiu *in vivo* care demonstrează expunerea țesutului supus testării (cum ar fi toxicitatea celulară sau datele toxicocinetice), cu excepția cazului în care sunt generate date validate *in vivo* privind micronucleele în cadrul unui studiu cu doză repetată, iar testul micronucleelor *in vivo* este testul adecvat care trebuie efectuat pentru a aborda această cerință în materie de informații.

Un rezultat negativ la primul test *in vivo* pe celule somatice oferă asigurări suficiente pentru substanțele active care au rezultate negative în cele trei teste *in vitro*.

Pentru substanțele active care au determinat un rezultat echivoc sau un rezultat pozitiv la oricare din testele *in vitro*, natura testelor suplimentare necesare va fi luată în considerare de la caz la caz, ținând seama de toate informațiile relevante și utilizând același efect studiat ca și în testul *in vitro*.

Dacă testul *in vitro* pentru aberații cromozomiale pe celule de mamifere sau testul micronucleelor *in vitro* este pozitiv pentru clastogenicitate, se efectuează un test *in vivo* pentru clastogenicitate pe celule somatice cum ar fi analiza metafazei măduvei osoase la rozătoare sau testul micronucleelor la rozătoare.

Dacă testul micronucleelor *in vitro* pentru aberații cromozomiale numerice pe celule de mamifer este pozitiv sau testul *in vitro* pentru cromozomi pe celule de mamifer este pozitiv pentru modificări numerice ale cromozomilor, se efectuează testul micronucleelor *in vivo*. În cazul unui rezultat pozitiv la testul micronucleelor *in vivo*, se utilizează un procedeu de colorare adecvat cum ar fi hibridizarea fluorescentă in situ (FISH) pentru a identifica un răspuns aneugen și/sau clastogen.

Dacă oricare dintre testele de mutație genetică *in vitro* este pozitiv, se efectuează un test *in vivo* pentru analizarea inducerii mutației genetice, cum ar fi testul de mutație genetică pe celule somatice și germinative de rozătoare transgenice.

La efectuarea studiilor de genotoxicitate *in vivo*, se utilizează numai căile de expunere și metodele relevante (cum ar fi amestec cu hrană, apă potabilă, aplicare cutanată, prin inhalare, prin gavaj). Trebuie să existe dovezi concludente conform cărora țesutul relevant este afectat prin calea de expunere și metoda de aplicare aleasă. Se justifică alte tehnici de expunere (de exemplu, injecție intraperitoneală sau subcutanată) care pot provoca anomalii de cinetică, distribuție și metabolism.

Se ia în considerare efectuarea unui test *in vivo* în cadrul unuia dintre studiile de toxicitate pe termen scurt descrise la punctul 5.3.

5.4.3. *Studii* in vivo *pe celule germinative*

Situații în care sunt necesare

Necesitatea efectuării acestor teste se examinează de la caz la caz, luând în considerare informațiile privind toxicocinetica, utilizarea și expunerea preconizată.

Pentru majoritatea substanțelor active recunoscute ca fiind mutagene *in vivo* pentru celulele somatice, nu sunt necesare teste suplimentare privind genotoxicitatea deoarece acestea vor fi considerate ca fiind potențiale cancerigene genotoxice și potențiale mutagene pentru celulele germinative.

▼B

Cu toate acestea, în unele cazuri specifice pot fi efectuate studii pe celule germinative pentru a demonstra dacă un mutagen pentru celulele somatice este sau nu un mutagen pentru celulele germinative.

La alegerea testului adecvat se ia în considerare tipul de mutație produsă în studiile anterioare, și anume genetice, cromozomiale numerice sau cromozomiale structurale.

De asemenea, poate fi luat în considerare un studiu pentru depistarea prezenței de aducți ai ADN în celulele sexuale.

5.5. **Toxicitate pe termen lung și carcinogenitate**

Rezultatele studiilor pe termen lung efectuate și raportate, împreună cu alte date și informații relevante privind substanța activă, sunt suficiente pentru a permite identificarea efectelor ca urmare a expunerilor repetate la substanța activă și sunt suficiente în special pentru:

— identificarea efectelor adverse rezultate din expunerea pe termen lung la substanța activă;

— identificarea organelor-țintă, după caz;

— stabilirea relației doză-răspuns;

— stabilirea NOAEL și, după caz, a altor puncte de referință adecvate.

În mod corespunzător, rezultatele studiilor de carcinogenitate, împreună cu alte date și informații relevante privind substanța activă, sunt suficiente pentru a permite evaluarea pericolelor pentru om ca urmare a expunerilor repetate la substanța activă și sunt suficiente în special pentru:

(a) identificarea efectelor carcinogene rezultate din expunerea pe termen lung la substanța activă;

(b) determinarea speciei, sexului și a specificității de organ a tumorilor induse;

(c) determinarea relației doză-răspuns;

(d) dacă este posibil, identificarea dozei maxime fără efect cancerigen;

(e) dacă este posibil, determinarea modului de acțiune și a relevanței pentru om a oricărui răspuns cancerigen identificat.

Situații în care sunt necesare

Se determină toxicitatea pe termen lung și carcinogenitatea fiecărei substanțe active. Dacă, în situații excepționale, se declară că aceste teste nu sunt necesare, pentru astfel de declarații se oferă justificări complete.

Condiții de testare

Se efectuează un studiu de toxicitate orală pe termen lung și un studiu de carcinogenitate pe termen lung (doi ani) cu substanța activă pe șobolani; dacă este posibil, aceste studii sunt combinate.

▼B

Se efectuează un al doilea studiu de carcinogenitate cu substanța activă pe șoareci, cu excepția cazului în care se poate justifica din punct de vedere științific că acest studiu nu este necesar. În astfel de cazuri, pot fi utilizate modele alternative de carcinogenitate validate științific în loc de un al doilea studiu de carcinogenitate.

Dacă datele comparative de metabolism indică faptul că șobolanii sau șoarecii reprezintă un model inadecvat pentru evaluarea riscurilor de cancer la om, se ia în considerare o specie alternativă.

Dacă se consideră că modul de acțiune al carcinogenității nu este de tip genotoxic, se furnizează date experimentale, inclusiv explicarea modului de acțiune posibil și relevanța pentru om.

Dacă sunt prezentate, datele istorice de control se referă la animale din aceeași specie și din aceeași tulpină, ținute în condiții similare în același laborator și provin din studii contemporane. Date istorice de control suplimentare provenite de la alte laboratoare pot fi raportate separat ca informații suplimentare.

Informațiile privind datele istorice de control furnizate includ:

(a) identificarea speciei și a tulpinii, numele furnizorului și identificarea coloniei specifice, dacă furnizorul este stabilit în mai multe locații geografice;

(b) numele laboratorului și datele la care a fost efectuat studiul;

(c) descrierea condițiilor generale în care au fost ținute animalele, inclusiv tipul sau marca hranei pentru animale și, dacă este posibil, cantitățile consumate;

(d) vârsta aproximativă, exprimată în zile, și greutatea animalelor de control la începutul studiului și la data sacrificării sau morții animalelor;

(e) descrierea evoluției mortalității grupului de control observată în timpul sau la sfârșitul studiului și alte observații pertinente (de exemplu, boli, infecții);

(f) numele laboratorului și a cercetătorilor examinatori responsabili de colectarea și interpretarea datelor patologice generate de studiu;

(g) o declarație referitoare la natura tumorilor care ar fi putut fi combinate pentru a produce oricare dintre datele privind incidența.

Datele istorice de control se prezintă de la caz la caz pentru fiecare studiu, prezentându-se atât valorile absolute, cât și valorile procentuale și relative sau transformate, dacă acestea sunt utile pentru evaluare. Dacă se prezentă date combinate sau de sinteză, acestea conțin informații despre intervalul de valori, media, mediana și, după caz, deviația standard.

Dozele testate, inclusiv doza cea mai mare, se selectează pe baza rezultatelor testelor pe termen scurt și, dacă sunt disponibile la data planificării studiilor în cauză, pe baza datelor de metabolism și toxicocinetice. Selectarea dozelor ar trebui să ia în considerare datele toxicocinetice, precum saturația absorbției măsurată prin disponibilitatea sistemică a substanței active și/sau a metaboliților.

▼B

Dozele care produc o toxicitate excesivă nu sunt considerate ca fiind relevante pentru evaluările care urmează să fie efectuate. Determinarea concentrației în sânge a substanței active (de exemplu, în jurul T_{max}) este luată în considerare în studiile pe termen lung.

La colectarea datelor și la întocmirea rapoartelor, incidența tumorilor benigne și maligne nu se combină. Tumorile diferite, neasociate, benigne sau maligne, care apar în același organ, nu se combină în scopul raportării.

Pentru a evita orice confuzie, pentru nomenclatura și raportarea tumorilor se utilizează terminologia histopatologică convențională utilizată în mod curent atunci când se efectuează studiul, cum ar fi terminologia publicată de Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului. Se identifică sistemul utilizat.

Materialul biologic selectat pentru examenul histopatologic include materialul selectat pentru a oferi informații suplimentare privind leziunile constatate în cadrul examenului morfopatologic macroscopic. Dacă sunt relevante pentru explicarea mecanismului de acțiune și dacă sunt disponibile, ar putea fi utile tehnici histologice (colorații) speciale, tehnici histochimice și examinări la microscopul electronic, iar dacă sunt efectuate acestea se raportează.

5.6. **Toxicitate pentru reproducere**

Se investighează și se raportează efectele posibile asupra fiziologiei reproducerii și asupra dezvoltării descendenților, cu privire la următoarele aspecte:

— afectarea negativă a funcțiilor sau capacităților de reproducere masculine sau feminine, de exemplu, prin efecte asupra ciclului estral, a comportamentului sexual, a oricărui aspect privind spermatogeneza sau ovogeneza sau a activității hormonale sau răspunsului fiziologic care ar putea interfera cu capacitatea de fertilizare, cu însăși fertilizarea sau cu dezvoltarea ovulului fertilizat, atât înainte, cât și în cursul nidației;

— efecte dăunătoare asupra descendenților, de exemplu, orice efect care interferează cu dezvoltarea normală, atât înainte cât și după naștere. Acestea includ malformații morfologice, precum distanța anogenitală, retenția mamelonului și tulburări funcționale (precum efecte neurologice și asupra reproducerii).

Se raportează efectele accentuate de-a lungul generațiilor.

Substanța activă și metaboliții săi relevanți se măsoară în lapte în cadrul unui al doilea nivel de investigație în care efectele relevante sunt observate la descendenți sau sunt preconizate (de exemplu, din studiul de determinare a intervalului de doze).

Se abordează cu atenție și se raportează efectele neurotoxice și imunotoxice potențiale, precum și efectele potențial legate de modificările sistemului hormonal.

Investigațiile iau în considerare toate datele disponibile și relevante, inclusiv rezultatele studiilor de toxicitate generală dacă sunt incluși parametri relevanți (de exemplu, analiza materialului seminal, ciclul estral, histopatologia organelor de reproducere), precum și cunoștințele privind analogii structurali ai substanței active.

Deși punctul de referință standard pentru răspunsurile la tratament este reprezentat de datele concomitente de control, datele istorice de control pot fi utile la interpretarea anumitor studii de reproducere speciale. Dacă sunt prezentate, datele istorice de control se referă la animale din aceeași specie și din aceeași tulpină, ținute în condiții similare în același laborator și provin din studii contemporane.

▼B

Informațiile privind datele istorice de control furnizate includ:

(a) identificarea speciei și a tulpinii, numele furnizorului și identificarea coloniei specifice, dacă furnizorul este stabilit în mai multe locații geografice;

(b) numele laboratorului și datele la care a fost efectuat studiul;

(c) descrierea condițiilor generale în care au fost ținute animalele, inclusiv tipul sau marca hranei pentru animale și, dacă este posibil, cantitățile consumate;

(d) vârsta aproximativă, exprimată în zile, și greutatea animalelor de control la începutul studiului și la data sacrificării sau morții animalelor;

(e) descrierea evoluției mortalității grupului de control observată în timpul sau la sfârșitul studiului și alte observații pertinente (de exemplu, boli, infecții);

(f) numele laboratorului și a cercetătorilor examinatori responsabili de colectarea și interpretarea datelor patologice generate de studiu.

Datele istorice de control se prezintă de la caz la caz pentru fiecare studiu, prezentându-se atât valorile absolute, cât și valorile procentuale și relative sau transformate, dacă acestea sunt utile pentru evaluare. Dacă se prezentă date combinate sau de sinteză, acestea conțin informații despre intervalul de valori, media, mediana și, după caz, deviația standard.

Pentru a oferi informații utile pentru proiectarea și interpretarea studiilor de toxicitate pentru dezvoltare, se includ în studiile de nivel superior și se raportează informații privind concentrația în sânge a substanței active la părinți și la făt/descendenți.

5.6.1. *Studii pe generații*

Studiile pe generații raportate, împreună cu alte date și informații relevante privind substanța activă, sunt suficiente pentru a permite identificarea efectelor pentru reproducere ca urmare a expunerii repetate la substanța activă și sunt suficiente în special pentru:

(a) identificarea efectelor directe și indirecte asupra reproducerii care rezultă în urma expunerii la substanța activă;

(b) identificarea oricăror efecte adverse, altele decât efectele asupra reproducerii, care se produc la doze mai mici decât în cadrul testelor de toxicitate pe termen scurt și de toxicitate cronică;

(c) stabilirea NOAEL pentru toxicitatea parentală, efectul asupra reproducerii și asupra dezvoltării descendenților.

Situații în care sunt necesare

Se raportează un studiu de toxicitate pentru reproducere la șobolani pe cel puțin două generații.

Studiul extins OCDE de toxicitate pentru reproducere pe o singură generație poate fi considerat ca alternativă la studiile pe mai multe generații.

▼B

Dacă este necesar pentru o mai bună interpretare a efectelor asupra reproducerii și în măsura în care această informație nu este încă disponibilă, pot fi necesare studii suplimentare pentru a furniza informații privind sexul afectat și mecanismele posibile.

5.6.2. *Studii de toxicitate pentru dezvoltare*

Studiile de toxicitate pentru dezvoltare raportate, împreună cu alte date și informații relevante privind substanța activă, sunt suficiente pentru a permite evidențierea efectelor asupra dezvoltării embrionare și fetale ca urmare a expunerii repetate la substanța activă și sunt suficiente în special pentru:

(a) identificarea efectelor directe și indirecte asupra dezvoltării embrionare și fetale care rezultă în urma expunerii la substanța activă;

(b) identificarea toxicității materne;

(c) stabilirea relației între răspunsurile observate și doză atât la femele, cât și la descendenți;

(d) stabilirea NOAEL pentru toxicitatea maternă și pentru dezvoltarea descendenților;

(e) furnizarea de informații suplimentare privind efectele adverse asupra femelelor gestante, în comparație cu femelele negestante;

(f) furnizarea de informații suplimentare cu privire la orice agravare a efectelor toxice generale la animalele gestante.

Situații în care sunt necesare

Studiile de toxicitate pentru dezvoltare se efectuează întotdeauna.

Condiții de testare

Toxicitatea pentru dezvoltare se determină la șobolan și la iepure pe cale orală; studiul pe șobolan nu se efectuează dacă toxicitatea pentru dezvoltare a fost evaluată în mod adecvat ca parte a unui studiu extins privind toxicitatea pentru reproducere pe o singură generație.

Pentru evaluarea riscurilor pentru om, pot fi utile căi suplimentare. Malformațiile și anomaliile se raportează separat și se combină în așa fel încât toate modificările relevante care sunt observate ca având loc în modele caracteristice la fetuși individuali, sau cele care pot fi considerate că reprezintă diferite grade de severitate din același tip de modificare, să fie raportate într-o manieră concisă.

Criteriile de diagnostic pentru malformații și anomalii sunt incluse în raport. Dacă este posibil, se ia în considerare Glosarul de terminologie care este în curs de elaborare de către Federația Internațională a Societăților de Teratologie.

Dacă observațiile din alte studii sau modul de acțiune al substanței testate indică acest lucru, ar putea fi necesare studii sau informații suplimentare pentru a se furniza informații privind manifestarea postnatală a unor efecte precum neurotoxicitatea pentru dezvoltare.

▼B

5.7. **Studii de neurotoxicitate**

5.7.1. *Studii de neurotoxicitate pe rozătoare*

Studiile de neurotoxicitate pe rozătoare oferă date suficiente pentru evaluarea neurotoxicității potențiale a substanței active (efecte neurocomportamentale și neuropatologice) după expunerea unică sau repetată.

Situații în care sunt necesare

Astfel de studii se efectuează pentru substanțele active cu structuri similare sau înrudite cu cele care pot provoca neurotoxicitatea, precum și pentru substanțele active care induc indicii specifice de neurotoxicitate potențială, semne neurologice sau leziuni neuropatologice în cadrul studiilor de toxicitate la doze care nu sunt asociate cu o toxicitate generală considerabilă. De asemenea, efectuarea unor astfel de studii se ia în considerare pentru substanțe pesticide cu mod de acțiune neurotoxic.

Se acordă o atenție deosebită includerii investigațiilor privind neurotoxicitatea în studiile toxicologice de rutină.

5.7.2. *Studii de polineuropatie tardivă*

Studiile de polineuropatie tardivă furnizează date suficiente pentru a estima dacă substanța activă poate provoca o polineuropatie tardivă după expunere acută și repetată. Un studiu de expunere repetată poate lipsi, cu excepția cazului în care există indicii conform cărora compusul se acumulează și că are loc o inhibiție semnificativă a esterazei caracteristică neuropatiilor sau apar semne clinice/histopatologice de polineuropatie tardivă în jurul valorii DL_{50} la găini, determinată în testul cu doză unică.

Situații în care sunt necesare

Astfel de studii se efectuează pentru substanțele active cu structură similară sau înrudită cu structura substanțelor care pot provoca o polineuropatie tardivă, cum ar fi compușii organofosforici.

5.8. **Alte studii toxicologice**

5.8.1. *Studii de toxicitate a metaboliților*

Studiile suplimentare privind alte substanțe decât substanța activă nu reprezintă o cerință de rutină. Deciziile privind necesitatea efectuării studiilor suplimentare se iau de la caz la caz.

Dacă, în urma metabolismului sau a altor procese, metaboliții din plante sau produsele de origine animală, sol, ape subterane și aer liber diferă de cei din animalele utilizate în studiile toxicologice, sau dacă sunt detectați în proporții mici în animale, se efectuează teste suplimentare de la caz la caz, ținând seama de cantitatea de metabolit și structura chimică a metabolitului în raport cu substanța originală.

5.8.2. *Studii suplimentare privind substanța activă*

Se efectuează studii suplimentare dacă acestea sunt necesare pentru clarificarea suplimentară a efectelor observate, luând în considerare rezultatele studiilor toxicologice și de metabolism disponibile și cele mai importante căi de expunere. Astfel de studii pot include:

(a) studii privind absorbția, distribuția, excreția și metabolismul, la o a doua specie;

▼B

(b) studii privind potențialul imunotoxicologic;

(c) un studiu țintit cu doză unică pentru a obține valorile acute de referință adecvate (DAR, aAOEL);

(d) studii privind alte căi de administrare;

(e) studii privind potențialul cancerigen;

(f) studii privind efectele amestecării.

Studiile necesare se proiectează în mod individual, luând în considerare parametrii specifici care urmează să fie investigați și obiectivele care trebuie atinse.

5.8.3. *Proprietăți de perturbator endocrin*

Dacă există dovezi conform cărora substanța activă poate avea proprietăți de perturbator endocrin, sunt necesare informații suplimentare sau studii specifice:

— pentru explicarea modului/mecanismului de acțiune;

— pentru furnizarea de dovezi suficiente privind efectele adverse relevante.

Studiile necesare se proiectează în mod individual și ținând cont de orientările Uniunii sau de cele acceptate la nivel internațional, luând în considerare parametrii specifici care urmează să fie investigați și obiectivele care trebuie atinse.

5.9. **Date medicale**

Dacă sunt disponibile și fără a aduce atingere dispozițiilor articolului 10 din Directiva 98/24/CE ([1]), se prezintă date și informații practice relevante pentru recunoașterea simptomelor de intoxicație și privind eficacitatea primului ajutor și a măsurilor terapeutice. Astfel de date și informații includ rapoarte privind orice studii care investighează farmacologia antidotului sau aspectele farmacologice privind siguranța. După caz, se investighează și se raportează eficacitatea antagoniștilor potențiali ai intoxicației.

Se utilizează date și informații relevante pentru efectele expunerii umane, dacă sunt disponibile, pentru a confirma validitatea extrapolărilor făcute și a concluziilor referitoare la organele-țintă, la relațiile doză-răspuns și la reversibilitatea efectelor adverse. Astfel de date pot fi generate după o expunere accidentală sau ocupațională sau după incidente de auto-intoxicație intenționată și se raportează dacă sunt disponibile.

5.9.1. *Supravegherea medicală a personalului instalațiilor de producție și studii de monitorizare*

Se prezintă rapoarte privind programele de supraveghere a sănătății la locul de muncă și privind studiile de monitorizare, susținute de informații detaliate privind proiectarea programului, numărul persoanelor expuse incluse în program, natura expunerii acestora la substanță activă și expunerea la alți agenți potențial periculoși. Dacă este fezabil, astfel de rapoarte includ date relevante pentru mecanismul de acțiune al substanței active. Dacă sunt disponibile, aceste rapoarte includ date privind persoanele expuse în instalațiile de producție sau în timpul sau după

([1]) JO L 131, 5.5.1998, p. 11.

▼B

aplicarea substanței active (de exemplu, din studiile de monitorizare referitoare la operatori, lucrători, locuitori, trecători sau victime ale accidentelor de muncă). Se prezintă informații disponibile privind efectele adverse asupra sănătății, inclusiv reacții alergice ale lucrătorilor și ale altor persoane expuse la substanța activă, iar acestea includ, după caz, informații referitoare la orice incident. Informațiile furnizate cuprind, dacă sunt disponibile, detalii privind frecvența, nivelul și durata expunerii, simptomele observate și alte informații clinice relevante.

5.9.2. *Datele colectate referitoare la subiecți umani*

Dacă sunt disponibile, se prezintă rapoartele studiilor cu subiecți umani, cum ar fi teste privind toxicocinetica și metabolismul, sau teste privind iritația cutanată sau sensibilizarea cutanată.

În general, valorile de referință se bazează pe studiile pe animale, dar dacă sunt disponibile date adecvate pe subiecți umani, valabile din punct de vedere științific și generate cu respectarea principiilor etice, care arată că subiecții umani sunt mai sensibili și care conduc la valori limită de reglementare mai mici, aceste date vor avea prioritate față de datele provenite din studii pe animale.

5.9.3. *Observații directe*

Împreună cu rapoartele studiilor de monitorizare efectuate, se prezintă rapoarte disponibile provenite din literatura științifică de specialitate publicată cu privire la cazuri clinice și cazuri de intoxicație, dacă acestea sunt obținute din reviste evaluate *inter pares* sau din rapoarte oficiale. Astfel de rapoarte cuprind, dacă sunt disponibile, descrieri exhaustive ale naturii, nivelului și duratei expunerii, precum și simptomele clinice observate, măsurile de prim ajutor și terapeutice aplicate, precum și măsurătorile și observațiile făcute.

Dacă este susținută de un nivel suficient de detalii, o astfel de documentație se utilizează pentru confirmarea validității extrapolării la om a datelor obținute pe animale și pentru identificarea efectelor adverse neașteptate specifice omului.

5.9.4. *Studii epidemiologice*

Se prezintă studii epidemiologice relevante, dacă sunt disponibile.

5.9.5. *Diagnosticul intoxicației (determinarea substanței active, a metaboliților), semne specifice de intoxicație, teste clinice*

Dacă este disponibilă, se prezintă o descriere detaliată a semnelor clinice și a simptomelor de intoxicație, inclusiv semnele și simptomele precoce, precum și detalii complete privind testele clinice utile în scopul diagnosticării, inclusiv informații detaliate privind evoluția în timp în ceea ce privește ingestia, expunerea cutanată sau inhalarea de diverse cantități de substanță activă.

5.9.6. *Tratament propus: măsuri de prim ajutor, antidoturi, tratament medical*

Se descriu măsurile de prim ajutor care se acordă în caz de intoxicație (manifestă sau presupusă) și în caz de contaminare a ochilor. Se oferă o descriere completă a regimurilor terapeutice care se utilizează în caz de intoxicație sau de contaminare a ochilor, inclusiv, dacă sunt disponibile, utilizarea de antidoturi. Se furnizează informații bazate pe experiența practică, dacă există și sunt disponibile, iar în caz contrar pe considerații teoretice, referitoare la eficacitatea regimurilor terapeutice alternative, după caz. Se descriu contraindicațiile asociate cu anumite regimuri, în special cele referitoare la „probleme și afecțiuni medicale generale”.

▼B

5.9.7. *Efectele previzibile ale intoxicației*

Dacă sunt cunoscute, se descriu efectele previzibile în urma unei intoxicații și durata acestora. Această descriere include impactul:

— tipului, nivelului și duratei expunerii sau a ingestiei; și

— diferitelor intervale de timp între expunere sau ingestie și începerea tratamentului.

SECȚIUNEA 6

Reziduurile din sau de pe produsele, alimentele și furajele tratate

6.1. **Stabilitatea la depozitare a reziduurilor**

Studiile privind stabilitatea la depozitare a reziduurilor investighează stabilitatea reziduurilor din plante, produse vegetale și produse de origine animală în timpul depozitării înainte de analiză.

Situații în care sunt necesare

Dacă probele sunt congelate în mai puțin de 24 de ore de la prelevare, cu excepția situației în care este cunoscut faptul că un compus este volatil sau instabil, nu sunt necesare date privind stabilitatea pentru probele extrase și analizate în decurs de 30 de zile de la prelevarea probelor (șase luni dacă este vorba de un material marcat radioactiv).

Stabilitatea extractelor se investighează dacă extracte nu sunt analizate imediat.

Condiții de testare

Studiile cu substanțe active care nu sunt marcate radioactiv se efectuează cu substraturi reprezentative. Acestea pot fi efectuate fie pe probe care provin de la culturi sau animale tratate care conțin reziduuri, fie prin experimente de îmbogățire. În cel din urmă caz, la părțile alicote din probele de control pregătite se îmbogățesc cu o cantitate cunoscută din substanța chimică înainte ca acestea să fie depozitate în condiții normale.

Studiile abordează stabilitatea componentelor individuale din definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor, care poate necesita îmbogățirea unor probe diferite cu diferiți analiți. Dacă se vizează analiți diferiți (de exemplu, se vizează fie compuși individuali, fie o grupă comună) poate fi necesar mai mult decât un set de date privind stabilitatea la depozitare.

Durata studiilor de stabilitate este adecvată pentru abordarea duratei în care probele sau extractele au fost depozitate în studiile corespunzătoare.

Se prezintă informații detaliate privind pregătirea probelor și condițiile de depozitare (temperatură și durată) a probelor și a extractelor. Dacă degradarea în cursul depozitării este semnificativă (peste 30 %), se ia în considerare fie modificarea condițiilor de depozitare, fie renunțarea la depozitarea probelor înainte de analiză. Toate studiile în care au fost utilizate condiții de depozitare necorespunzătoare se repetă.

Se asemenea, sunt necesare date privind stabilitatea la depozitare a extractelor de probe, cu excepția cazului în care probele sunt analizate în termen de 24 de ore de la extracție.

▼B

Rezultatele se prezintă ca valori absolute în mg/kg, neajustate pentru recuperare, precum și ca procentaj din valoarea nominală de îmbogățire.

6.2. **Metabolismul, distribuția și exprimarea reziduurilor**

Se furnizează date privind metabolismul, reprezentative pentru bunele practici agricole (BPA) existente sau preconizate, împreună cu o diagramă schematică a căilor metabolice la plante și la animale și o explicație succintă a distribuției și a reacțiilor chimice implicate. Aceste studii se efectuează cu una sau mai multe forme marcate radioactiv ale substanței active și, după caz, cu formele stereoizomerice ale substanței active și ale metaboliților acesteia. Pentru extractele vegetale, poate fi utilizată o abordare diferită, dacă se justifică în mod corespunzător.

Pentru plante, obiectivele acestor studii sunt:

(a) estimarea reziduurilor finale totale în segmentele relevante ale culturii în momentul recoltării după tratamentul propus;

(b) identificarea componentelor principale ale reziduurilor finale totale;

(c) indicarea distribuției reziduurilor în segmentele relevante ale culturii;

(d) cuantificarea principalelor componente ale reziduurilor și demonstrarea eficacității metodelor de extracție a acestor componente;

(e) caracterizarea și cuantificarea reziduurile conjugate și legate;

(f) indicarea componentelor care urmează să fie analizate în studiile de cuantificare a reziduurilor (studii de cuantificare a reziduurilor din culturi).

Pentru animalele de la care se obțin produse alimentare, obiectivele acestor studii sunt:

(a) estimarea reziduurilor finale totale în produsele comestibile de origine animală;

(b) identificarea componentelor principale ale reziduurilor finale totale în produsele comestibile de origine animală;

(c) indicarea distribuției reziduurilor în produsele comestibile de origine animală relevante;

(d) furnizarea de dovezi referitoare la necesitatea ca un reziduu să fie clasificat sau nu ca fiind liposolubil;

(e) cuantificarea reziduurilor totale în anumite produse de origine animală (lapte sau ouă) și în excrețiile animale;

(f) cuantificarea principalelor componente ale reziduurilor și demonstrarea eficacității metodelor de extracție a acestor componente;

(g) caracterizarea și cuantificarea reziduurile conjugate și legate;

(h) indicarea componentelor care urmează să fie analizate în studiile de cuantificare a reziduurilor (studii de hrănire pe animale de fermă);

▼B

(i) generarea de date pe baza cărora pot fi luate decizii privind necesitatea efectuării unor studii de hrănire pe animale de la care se obțin produse alimentare.

Rezultatele studiului de metabolism efectuat cu păsări de curte, în mod normal găini ouătoare, se extrapolează la toate păsările de la care se obțin produse alimentare, în timp ce rezultatele studiului de metabolism efectuat cu rumegătoare, în mod normal caprine în lactație și, dacă este necesar, cu porci, se extrapolează la toate mamiferele de la care se obțin produse alimentare.

Metaboliții care nu au fost găsiți în studiile ADME sau care nu pot fi explicați ca intermediari, dar care au fost identificați în studiile de metabolism/transformare (plante, animale de la care se obțin produse alimentare, culturi destinate prelucrării și culturi de rotație) se consideră relevanți pentru evaluarea riscurilor pentru consumator, cu excepția cazului în care se poate demonstra prin dovezi științifice (cum ar fi relația structură-activitate, studii toxicologice comparative) că, având în vedere și concentrația lor, nu prezintă riscuri potențiale pentru consumatori.

6.2.1. *Plante*

Situații în care sunt necesare

Se efectuează studii la plante, cu excepția cazului în care nicio parte din plante sau din produsele vegetale nu va fi utilizată ca produse alimentare sau furaje sau dacă se aplică o situație de „zero” reziduuri (de exemplu, ca momeală).

Condiții de testare

Metoda de aplicare preconizată (cum ar fi tratamentul semințelor, stropirea solului/frunzelor, înmuiere, pulverizare) și proprietățile substanței active (cum ar fi proprietăți sistemice sau volatilitatea) se iau în considerare la planificarea studiilor de metabolism. Studiile de metabolism se efectuează pe culturi din diferite categorii pentru care se preconizează utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă în cauză. În acest scop, culturile se grupează în una din următoarele cinci categorii:

(a) fructe (cod F);

(b) rădăcinoase (cod R);

(c) culturi cu frunze (cod L);

(d) culturi de cereale/graminee (cod C/G);

(e) leguminoase și semințe oleaginoase (cod P/O);

(f) diverse.

Categoria „diverse” se utilizează doar de la caz la caz.

Se prezintă un studiu de metabolism pentru fiecare tip de grup de cultură pentru care se propune produsul. Pentru a extrapola rezultatele studiilor de metabolism cu o substanță activă la toate grupele de culturi, se efectuează studii de metabolism pe cel puțin trei culturi reprezentative (din diferite grupe de culturi, cu excepția grupului „diverse”). Dacă rezultatele acestor trei studii indică o cale metabolică comparabilă (din punct de vedere calitativ și, într-o mai mică măsură, cantitativ), nu sunt necesare studii suplimentare. Dacă rezultatele studiilor disponibile privind trei dintre aceste categorii indică faptul că calea de degradare nu este similară pentru toate cele trei categorii, se furnizează studii privind celelalte categorii, cu excepția categoriei „diverse”.

▼B

Dacă autorizația este solicitată doar pentru o grupă de culturi, studiile de metabolism pentru o cultură din această grupă de culturi sunt suficiente, în măsura în care cultura este cu adevărat reprezentativă pentru grupa de culturi și schema metabolică este elucidată.

Studiile reflectă modul de utilizare preconizat al ingredientului activ, cum ar fi tratamente pentru frunze, sol/semințe sau post-recoltare. Dacă, de exemplu, au fost efectuate trei studii utilizând aplicarea pe frunze și, la o dată ulterioară, se propune aplicarea pe sol (cum ar fi tratamentul semințelor, aplicare granulară sau stropirea solului), se efectuează cel puțin un studiu suplimentar care să reflecte aplicarea pe sol. Solicitantul discută cu autoritățile naționale competente posibila înlocuire a unui studiu de aplicare pe frunze cu un studiu post-recoltare.

Se prezintă o evaluare a rezultatelor diferitelor studii cu privire la:

(a) locul de absorbție (de exemplu, prin frunze sau prin rădăcini);

(b) formarea de metaboliți și produși de degradare;

(c) distribuția reziduurilor în segmentele relevante ale culturii în momentul recoltării (punându-se accent în special pe produsele alimentare și furaje);

(d) căile metabolice.

Dacă studiile arată că substanța activă sau metaboliții sau produșii de degradare relevanți nu sunt absorbiți de cultură, se oferă o justificare.

6.2.2. *Păsări de curte*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii de metabolism la păsările de curte dacă produsul de protecție a plantelor urmează să fie utilizat la culturile ale căror părți sau produse, chiar și după prelucrare, sunt utilizate ca hrană pentru păsări de curte și în cazul în care aportul preconizat depășește 0,004 mg/kg gc/zi ([1]).

Condiții de testare

Studiile se efectuează pe găini ouătoare.

Dozele sunt cel puțin echivalente cu expunerea zilnică maximă probabilă în urma tuturor utilizărilor preconizate.

Dacă identificarea metaboliților nu poate fi efectuată cu doze de 10 mg/kg furaj (substanță uscată), pot fi utilizate doze mai mari.

Dacă nu se efectuează studii de hrănire, în studiul de metabolism se demonstrează nivelurile platou din ouă, ținând seama de faptul că nivelurile platou se ating de obicei în cel mult 14 zile de la începutul administrării dozelor la păsările de curte.

([1]) mg/kg gc/zi = mg substanță activă/kg greutate corporală pentru specia în cauză/zi.

▼B

6.2.3. *Rumegătoare în lactație*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii de metabolism la rumegătoarele în lactație dacă produsul de protecție a plantelor urmează să fie utilizat la culturile ale căror părți sau produse, chiar și după prelucrare, sunt utilizate ca hrană pentru rumegătoare și în cazul în care aportul preconizat depășește 0,004 mg/kg gc/zi.

Condiții de testare

Studiile se efectuează pe caprine în lactație, dacă sunt disponibile, sau pe vaci în lactație, ca alternativă.

Dozele sunt cel puțin echivalente cu expunerea zilnică maximă probabilă în urma tuturor utilizărilor preconizate.

Dacă identificarea metaboliților principali nu poate fi efectuată cu doze de 10 mg/kg furaj (substanță uscată), pot fi utilizate doze mai mari.

Dacă nu se efectuează studii de hrănire, în studiul de metabolism se demonstrează nivelurile platou din lapte, ținând seama de faptul că nivelurile platou se ating de obicei între cinci și șapte zile de la începutul administrării dozelor la rumegătoarele în lactație.

6.2.4. *Porcine*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii de metabolism la porcine dacă produsul de protecție a plantelor urmează să fie utilizat la culturile ale căror părți sau produse, chiar și după prelucrare, sunt utilizate ca hrană pentru porcine și se observă faptul că calea metabolică diferă în mod semnificativ la șobolan în comparație cu rumegătoarele și în cazul în care aportul preconizat depășește 0,004 mg/kg gc/zi.

Condiții de testare

Studiile se efectuează pe porcine.

Dozele sunt cel puțin echivalente cu expunerea zilnică maximă probabilă în urma tuturor utilizărilor preconizate.

Dacă identificarea metaboliților nu poate fi efectuată cu doze de 10 mg/kg furaj (substanță uscată), pot fi utilizate doze mai mari.

Durata acestui studiu este la fel cu durata studiului pentru rumegătoarele în lactație.

6.2.5. *Pești*

Situații în care sunt necesare

Studii de metabolism la pești pot fi necesare dacă produsul de protecție a plantelor urmează să fie utilizat la culturile ale căror părți sau produse, chiar și după prelucrare, sunt utilizate ca hrană pentru pești și dacă pot apărea reziduuri în hrana pentru pești în urma utilizărilor preconizate.

Rezultatele studiilor prevăzute la punctul 8.2.2.3 pot fi utilizate dacă se demonstrează cu dovezi științifice că rezultatele acestor studii pot fi considerate ca fiind echivalente. Se acordă o atenție deosebită diferitelor căi de ingerare.

▼B

6.3. **Magnitudinea studiilor privind reziduurile în plante**

Obiectivele magnitudinii studiilor privind reziduurile în plante sunt următoarele:

— cuantificarea concentrațiilor maxime posibile de reziduuri din toate componentele corespunzătoare diferitelor definiții ale reziduurilor în culturile tratate, în momentul recoltării sau al ieșirii din depozit, în conformitate cu BPA propuse; și

— determinarea, după caz, a ratei de scădere în plante a reziduurilor de produs de protecție a plantelor.

Situații în care sunt necesare

Aceste studii se efectuează întotdeauna dacă produsul de protecție a plantelor urmează să fie aplicat la plante sau produse vegetale utilizate ca produse alimentare sau ca furaje sau dacă reziduurile din sol sau din alte substraturi pot fi absorbite de aceste plante, cu excepția cazului în care este posibilă efectuarea unei extrapolări pornind de la date adecvate obținute pe o altă cultură.

Atunci când sunt planificate studii privind reziduurile, se ține seama de faptul că informațiile privind reziduurile din culturile aflate sau nu la maturitate pot prezenta interes în ceea ce privește evaluarea riscurilor în alte domenii precum ecotoxicologia sau siguranța lucrătorilor.

Condiții de testare

Studiile supravegheate privind reziduurile corespund BPA critice propuse. Condițiile de testare [cum ar fi numărul maxim de aplicații propuse, intervalul cel mai scurt între aplicații, rata și concentrația maximă de aplicare, intervalele de siguranță cele mai critice ([1]) cu privire la expunere] se definesc astfel încât să se identifice nivelul cel mai mare de reziduuri care se poate atinge în mod rezonabil și sunt reprezentative pentru condițiile realiste ale BPA critice în care va fi utilizată substanța activă.

La stabilirea programului studiilor supravegheate privind reziduurile, se ține seama de factori cum ar fi principalele zone de cultură și totalitatea condițiilor care pot fi întâlnite în principalele zone de cultură în cauză.

Se iau în considerare diferențele dintre metodele de producție agricolă (de exemplu, utilizarea în aer liber sau utilizarea în interior), sezoanele de producție și tipurile de formulări.

Pentru evaluarea comportamentului reziduurilor și stabilirea limitelor maxime de reziduuri (LMR) în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 396/2005, Uniunea Europeană se împarte în două zone, o zonă a Europei de Nord și o zonă a Europei de Sud. În scopul utilizării în sere, ca tratament post-recoltare și pentru tratamentul încăperilor de depozitare goale, se aplică o zonă de reziduuri.

Numărului de studii necesare este dificil de stabilit înainte de evaluarea rezultatelor acestora. În ipoteza în care toate celelalte variabile care au un impact asupra nivelurilor reziduurilor sunt comparabile, numărul minim de studii variază pentru fiecare zonă de reziduuri între un minim de 4 studii pentru o cultură minoră și un minim de 8 studii pentru o cultură majoră.

([1]) Intervalele de siguranță se referă, în prezenta secțiune, la intervalele de pauză înainte de recoltare și la perioadele de retenție sau de depozitare în cazul tratamentelor post-recoltare.

▼B

Cu toate acestea, în cazul în care BPA sunt aceleași în ambele zone de reziduuri, 6 studii distribuite în mod egal în zonele de creștere reprezentative sunt, în mod normal, suficiente pentru o cultură minoră.

Numărul studiilor care urmează să fie efectuate poate fi redus dacă studiile privind reziduurile arată că nivelurile de reziduuri în plante sau produse vegetale sunt mai mici decât LOQ. Numărul studiilor nu este mai mic de minimum trei studii pe zonă pentru culturi minore și patru studii pe zonă pentru culturile majore.

În cazul în care studii reprezentative de metabolism la plante preconizează o situație de „zero” reziduuri, se efectuează trei studii în cazul produselor semnificative pentru dietă. Nu sunt necesare studii pentru produsele nesemnificative pentru dietă. O situație de „zero” reziduuri se preconizează în cazul în care nu se există reziduuri detectabile în studii cu rate de aplicare exagerate față de cele preconizate.

Dacă condițiile sunt comparabile și studiile sunt larg răspândite în zone diferite, este suficient să se efectueze studii pe durata unei singure perioade de vegetație.

O parte din aceste studii pot fi înlocuite cu studii efectuate în afara Uniunii, cu condiția ca acestea să fie în conformitate cu BPA critice, iar condițiile de producție (cum ar fi practicile culturale, condițiile climaterice) să fie comparabile.

Studiile care demonstrează comportamentul reziduurilor în cazul tratamentelor post-recoltare se efectuează în locuri diferite, cu soiuri diferite. Se efectuează o serie de studii pentru fiecare metodă de aplicare și pentru fiecare tip de depozitare, cu excepția cazului în care este posibilă identificarea cu precizie a situației celei mai nefavorabile în ceea ce privește reziduurile.

Dacă un produs de protecție a plantelor are atât o utilizare în aer liber, cât și o utilizare în interior conform acelorași BPA, se transmite un dosar de date complet pentru ambele situații, cu excepția cazului în care se acceptă deja că o utilizare reprezintă BPA critice.

Se verifică de la caz la caz, ținând cont de morfologia plantelor și condițiile de aplicare, dacă este posibilă o extrapolare de la cultura utilizată în studiul de metabolism la alte culturi care fac parte din aceeași grupă de culturi.

Dacă o parte semnificativă a culturii comestibile este prezentă în momentul aplicării, jumătate din studiile supravegheate privind reziduurile raportate includ datele care arată efectul timpului asupra nivelului de reziduuri prezente (studii de diminuare a reziduurilor), cu excepția cazului în care cultura comestibilă nu este expusă în timpul aplicării produsului de protecție a plantelor în condițiile de utilizare propuse. Pentru culturile recoltate după înflorire (precum fructe sau legume fructoase) o parte semnificativă din cultura comestibilă este prezentă după înflorirea completă (BBCH 65). În cazul majorității culturilor de la care sunt recoltate frunzele (de exemplu, salată verde), această condiție este îndeplinită dacă sunt depliate 6 frunze veritabile, perechi de frunze sau verticile (BBCH 16).

În cazul unei substanțe active pentru care a fost derivată DAR, distribuția reziduurilor între unități individuale poate fi studiată prin studii de variabilitate. Dacă este disponibil un număr suficient de rezultate, factorul de variabilitate implicit poate fi înlocuit cu un factor specific derivat din aceste studii.

▼B

6.4. **Studii de hrănire**

Obiectivul studiilor de hrănire este de a determina reziduurile din produsele de origine animală care rezultă din reziduurile din furaje.

Rezultatele unui studiu de hrănire efectuat pe găini ouătoare se extrapolează la toate păsările de la care se obțin produse alimentare. Rezultatele unui studiu de hrănire pe vaci în lactație și, dacă este necesar, pe porcine, se extrapolează la toate mamiferele de la care se obțin produse alimentare.

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii de hrănire dacă studiile de metabolism indică faptul că pot apărea reziduuri la niveluri de peste 0,01 mg/kg în țesuturile comestibile de origine animală, lapte, ouă sau pește, luând în considerare nivelurile de reziduuri în furajele potențiale, obținute la o rată de 1 × doză, calculată în raport cu substanța uscată.

Studiile de hrănire nu sunt necesare dacă aportul este mai mic de 0,004 mg/kg gc/zi, cu excepția cazurilor în care reziduurile, adică substanța activă, metaboliții sau produșii săi de degradare, care figurează în definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor, prezintă o tendință de acumulare.

6.4.1. *Păsări de curte*

Studiile de hrănire la păsări de curte se efectuează pe găini ouătoare. Pentru fiecare regim de tratament ales se tratează minimum nouă găini.

În general, furajul este administrat în trei doze (prima doză = nivelul de reziduuri preconizat). Animalele se tratează pe o perioadă de cel puțin 28 de zile sau până la atingerea nivelului platou în ouă.

6.4.2. *Rumegătoare*

Studiile de hrănire la rumegătoare se efectuează pe vaci în lactație. Pentru fiecare regim de tratament ales se tratează minimum trei vaci de lapte.

În general, furajul este administrat în trei doze (prima doză = nivelul de reziduuri preconizat). Animalele se tratează pe o perioadă de cel puțin 28 de zile sau până la atingerea nivelului platou în lapte.

6.4.3. *Porcine*

Dacă studiile de metabolism arată o diferență semnificativă a căilor de metabolizare la porcine în raport cu rumegătoarele, poate fi efectuat un studiu de hrănire la porcine. Pentru fiecare regim de tratament ales se tratează minimum trei porcine.

În general, furajul este administrat în trei doze (prima doză = nivelul de reziduuri preconizat). Animalele se tratează o perioadă cel puțin la fel de lungă ca și în cazul rumegătoarelor.

6.4.4. *Pești*

Un studiu de hrănire la pești poate fi necesar dacă se pot preconiza în mod rezonabil niveluri de reziduuri care depășesc 0,01 mg/kg în țesuturile comestibile, pe baza constatărilor studiului de metabolism la pești și pe baza reziduurilor maxime estimate din hrana pentru pești. O atenție deosebită ar trebui acordată substanțelor lipofile cu o tendință intrinsecă de acumulare.

▼B

6.5. **Efectele prelucrării**

6.5.1. *Natura reziduurilor*

Obiectivul studiilor privind natura reziduurilor este de a stabili dacă în timpul prelucrării apar sau nu produși de degradare sau de reacție din reziduurile prezente în produsele agricole brute, ceea ce poate necesita o evaluare separată a riscului.

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii privind natura reziduurilor la prelucrare în cazul în care pot apărea reziduuri în produsele de origine vegetală sau animală care fac obiectul prelucrării la un nivel mai mare sau egal cu 0,01 mg/kg (pe baza definiției reziduurilor pentru evaluarea riscurilor pentru produsul brut). Cu toate acestea, nu sunt necesare studii în următoarele cazuri:

— substanțe cu o solubilitate în apă < 0,01 mg/l;

— se aplică numai operațiuni fizice simple care nu implică o schimbare a temperaturii produsului, cum ar fi spălarea, tăierea sau presarea; sau

— distribuția reziduurilor între pulpă și coaja necomestibilă reprezintă singurul efect al prelucrării.

Condiții de testare

În funcție de nivelul preconizat și de natura chimică a reziduurilor în produsul de origine vegetală sau animală, se examinează un set de situații de hidroliză reprezentative care simulează operațiile de prelucrare relevante, după caz. De asemenea, se acordă o atenție deosebită efectelor altor procese decât hidroliza și potențialului de formare a produșilor de degradare semnificativi din punct de vedere toxicologic.

Studiile se desfășoară cu una sau mai multe forme marcate radioactiv ale substanței relevante.

6.5.2. *Distribuția reziduurilor în coaja necomestibilă și pulpă*

Obiectivele studiilor privind distribuția reziduurilor în coaja necomestibilă și pulpă sunt:

— determinarea distribuției cantitative a reziduurilor între coaja necomestibilă și pulpă;

— estimarea factorilor de decojire; și

— o estimare mai realistă a aportului alimentar de reziduuri.

Situații în care sunt necesare

Se prezintă astfel de studii pentru produse vegetale ale căror coajă fie este necomestibilă (de exemplu, pepeni, banane), fie este consumată foarte rar în totalitate de către consumatori (de exemplu, citrice).

Condiții de testare

Astfel de studii se efectuează ca parte a studiilor supravegheate privind reziduurile, numărul rezultatelor raportate fiind în funcție de numărul de studii privind reziduurile efectuate. Se acordă o atenție specială contaminării potențiale a pulpei. Se iau măsuri de precauție pentru cuantificarea unui nivel maxim de reziduuri realist.

▼B

6.5.3. *Magnitudinea reziduurilor în produsele prelucrate*

Obiectivele principale ale studiilor privind magnitudinea reziduurilor în produsele prelucrate sunt:

— determinarea distribuției cantitative a reziduurilor în diferite produse prelucrate utilizate ca produse alimentare sau furaje;

— estimarea factorilor de prelucrare; și

— o estimare mai realistă a ingestiei alimentare de reziduuri.

Situații în care este necesar

Următoarele puncte vor fi luate în considerare atunci când se decide cu privire la necesitatea efectuării studiilor privind prelucrarea:

(a) sarcina nutrițională a unui produs prelucrat în dieta umană (de exemplu, mere) sau animală (de exemplu, tescovină de mere);

(b) nivelul reziduurilor în planta sau în produsul vegetal supus prelucrării (în mod normal ≥ 0,1 mg/kg);

(c) proprietățile fizice și chimice ale substanței active și ale metaboliților săi relevanți (de exemplu, liposolubilitatea în cazul prelucrării semințelor de oleaginoase); și

(d) posibilitatea apariției unor produși de degradare semnificativi din punct de vedere toxicologic după prelucrarea plantelor sau a produsului vegetal.

Dacă nivelul reziduurilor este mai mic de 0,1 mg/kg, se efectuează studii privind prelucrarea în cazul în care contribuția produsului în cauză la doza zilnică maximă teoretică este ≥ 10 % din doza zilnică acceptabilă (DZA) sau în cazul în care doza zilnică estimată este ≥ 10 % din DAR pentru dieta oricărui grup de consumatori europeni.

Nu sunt necesare studii privind prelucrarea dacă plantele sau produsele vegetale sunt utilizate exclusiv sub formă brută (neprelucrată) ca produse alimentare și furaje.

În unele cazuri, un calcul simplu este suficient pentru a determina factorul de prelucrare, cum ar fi concentrarea ca urmare a deshidratării sau factorii de diluție, cu condiția ca procesul în cauză să nu aibă o influență asupra naturii reziduurilor.

Prelucrarea industrială

Dacă proprietățile substanței active, ale impurităților sau ale metaboliților, după caz, indică faptul că aceasta ar putea să se concentreze într-o anumită fracție prelucrată, este necesar un studiu privind prelucrarea chiar și în situațiile în care reziduurile din plantele sau produsele vegetale supuse prelucrării sunt mai mici de 0,1 mg/kg. În astfel de cazuri, se aplică rate de aplicare exagerate de până la 5 × sau intervale de pauză înainte de recoltare mai scurte dacă acest lucru este necesar pentru a se obține reziduuri cuantificabile în plantele sau produsele vegetale supuse prelucrării. Studiul privind prelucrarea nu este necesar dacă ratele de aplicare exagerate (până la 5 ×) nu produc reziduuri cuantificabile în plantele sau produsele vegetale supuse prelucrării. La planificarea tratamentelor cu rate exagerate se ține cont de fitotoxicitate.

▼B

Prelucrarea casnică

Pentru procesele de transformare casnice și în gospodării sau procesele industriale minore, dacă nu se constată niciun reziduu la o concentrație mai mare sau egală cu 0,1 mg/kg în produsul agricol brut la BPA recomandate în cadrul studiilor supravegheate în teren efectuate la rata maximă prescrisă și la intervalul minim de pauză înainte de recoltare, nu sunt necesare studii privind prelucrarea.

Condiții de testare

Studiile privind prelucrarea sunt reprezentative pentru preparările casnice (de exemplu, legume fierte) sau pentru procesele industriale comerciale (de exemplu, producția de suc de mere). Studiile privind prelucrarea se efectuează pe cel puțin o cultură reprezentativă dintr-un grup de culturi pentru care este prevăzută utilizarea. Alegerea culturii și a procesului se justifică și se explică.

Tehnologia utilizată în studiile privind prelucrarea corespund, pe cât posibil, condițiilor efective care sunt utilizate în mod normal. Pentru fiecare cultură care urmează să fie analizată, se efectuează două studii pentru fiecare proces pentru a determina factorii de concentrație și de diluție în produsele prelucrate. Dacă se utilizează mai mult de o metodă de prelucrare, se alege metoda prin care se preconizează obținerea celor mai mari niveluri de reziduuri în produsul prelucrat destinat consumului uman. Rezultatele se extrapolează la toate culturile dintr-un grup de culturi care fac obiectul aceluiași proces.

Dacă rezultatele (factorul de prelucrare) celor două studii diferă cu privire la principalele produse prelucrate cu mai mult de 50 %, se prezintă studii suplimentare pentru a calcula un factor de prelucrare coerent.

Se efectuează studii suplimentare dacă, atunci când se utilizează factorii de prelucrare determinați prin extrapolare, estimarea aportului alimentar depășește valorile DZA sau DAR. Aceste studii se efectuează cu privire la principalele procese și produse care contribuie cel mai mult la depășirea DZA/DAR.

6.6. **Reziduurile din culturile de rotație**

Studiile privind reziduurile din culturile de rotație se efectuează pentru a permite determinarea naturii și amplorii acumulării potențiale a reziduurilor în culturile de rotație prin absorbție din sol, precum și a amplorii reziduurilor din culturile de rotație în condiții realiste de utilizare în teren.

Studiile privind culturile de rotație nu sunt necesare pentru utilizările produselor de protecție a plantelor la culturi permanente (de exemplu, citrice și grupa de culturi a fructelor semințoase), culturi semipermanente (de exemplu, sparanghel, ananas) sau ciuperci, în cazul în care rotația aceluiași substrat nu face parte din practicile agricole normale.

6.6.1. *Metabolismul în culturile de rotație*

Obiectivele studiilor de metabolism în culturile de rotație sunt:

(a) estimarea reziduurilor finale totale în segmentul relevant al culturilor în momentul recoltării culturilor de rotație, după tratamentul propus al culturii precedente;

(b) identificarea componentelor principale ale reziduurilor finale totale;

(c) indicarea distribuției reziduurilor în segmentele relevante ale culturii;

▼B

(d) cuantificarea componentelor principale ale reziduurilor;

(e) indicarea componentelor suplimentare care urmează să fie analizate în studiile de cuantificare a reziduurilor (studii de rotație a culturilor în teren);

(f) luarea unei decizii cu privire la restricțiile privind rotația culturilor; și

(g) luarea unei decizii cu privire la necesitatea studiilor în teren privind reziduurile în culturile de rotație (studii în teren limitate).

Situații în care este necesar

Se prezintă studii de metabolism pe culturi de rotație dacă compusul original sau metaboliții din sol sunt persistenți în sol sau dacă se produc concentrații semnificative de metaboliți în sol.

Nu sunt necesare studii de metabolism pe culturi de rotație în cazul în care condițiile cele mai nefavorabile pot fi reprezentate în mod adecvat prin alte studii disponibile privind culturi tratate în conformitate cu punctul 6.2.1, dacă produsul de protecție a plantelor a fost aplicat direct pe sol (de exemplu, ca aplicare înainte de plantare sau înainte de răsărire).

Condiții de testare

Studiile de metabolism implică cel puțin trei culturi care fac parte din trei grupe de culturi diferite: legume rădăcinoase și cu tuberculi, legume cu frunze și cereale. Datele provenite de la alte grupuri de culturi pot fi relevante pentru stabilirea LMR. Aceste culturi se plantează în sol tratat cu rata de aplicare totală maximă recomandată pentru culturile precedente după un interval adecvat între culturi care mimează o recoltă deficitară la începutul perioadei de vegetație a culturii, rotația culturilor în aceeași perioadă de vegetație sau în același an și rotația culturilor în următoarea perioadă de vegetație sau în următorul an.

6.6.2. *Magnitudinea reziduurilor în culturile de rotație*

Obiectivele studiilor privind reziduurile în culturile de rotație sunt:

(a) evaluarea magnitudinii reziduurilor în culturile de rotație;

(b) luarea unei decizii cu privire la restricțiile privind rotația culturilor;

(c) furnizarea de informații pentru evaluarea semnificației generale a reziduurilor pentru evaluarea riscului alimentar; și

(d) luarea unei decizii cu privire la necesitatea LMR pentru culturile de rotație.

Situații în care sunt necesare

Dacă studiile de metabolism indică faptul că apar reziduuri ale substanței active sau ale metaboliților sau produșilor de degradare relevanți, fie din metabolismul planelor, fie din metabolismul solului (> 0,01 mg/kg), se efectuează studii în teren limitate și, în cazul în care este necesar, studii în teren.

▼B

Nu sunt necesare studii în următoarele cazuri:

— nu se efectuează studii de metabolism privind culturile de rotație; sau

— studiile de metabolism privind culturile de rotație arată că nu se preconizează niciun reziduu preocupant în culturile de rotație.

Condiții de testare

Se adoptă o abordare secvențială pentru îndeplinirea obiectivelor menționate mai sus. În primul nivel, se efectuează studii în teren limitate în două locuri din zone de creștere majore. Se utilizează produsul de protecție a plantelor pentru care se solicită autorizația sau o formulare foarte similară.

Nu sunt necesare studii suplimentare dacă, pe baza rezultatelor studiilor de la primul nivel, nu se preconizează reziduuri detectabile (< 0,01 mg/kg) în culturile de rotație sau dacă în studiile de metabolism nu se constată reziduuri care necesită o evaluare a riscurilor.

Pentru al doilea nivel, se prezintă date suplimentare pentru a permite o evaluare adecvată a riscurilor alimentare și pentru stabilirea LMR. Aceste studii includ practicile comune de rotație a culturilor. Studiile se efectuează luând în considerare cerințele de la punctul 6.3. Studiile se efectuează în condiții cât mai apropiate de practicile agricole pe culturi reprezentative din grupurile de culturi majore. Se efectuează cel puțin patru studii pentru fiecare cultură, în întreaga Uniune, într-un an. Aceste studii se efectuează în principalele zone de producție din întreaga Uniune, la rata de aplicare maximă pentru culturile precedente. Dacă aplicările anuale ale substanțelor active persistente au ca rezultat concentrații platou mai ridicate în sol decât în cazul unei singure aplicări, se ia în considerare concentrația platou. Datele necesare ale studiilor privind reziduurile se stabilesc în consultare cu autoritățile naționale competente din statele membre.

6.7. **Definițiile propuse pentru reziduuri și limitele maxime de reziduuri**

6.7.1. *Definițiile propuse pentru reziduuri*

Următoarele elemente se iau în considerare pentru a stabili compușii care trebuie incluși în definiția unui reziduu:

— semnificația toxicologică a compușilor;

— cantitățile în care pot fi prezenți; și

▼C1

— metodele analitice propuse în scopul controlului ulterior aprobării și al monitorizării.

▼B

Pot fi necesare două definiții diferite ale reziduurilor: una pentru scopuri de aplicare a legii, bazată pe conceptul de marker, și unul pentru scopuri de evaluare a riscurilor, luând în considerare compușii relevanți din punct de vedere toxicologic.

Procedurile analitice din cadrul studiilor privind reziduurile și al studiilor de hrănire includ toate componentele definiției reziduurilor pentru evaluarea riscurilor.

6.7.2. *Limitele maxime de reziduuri (LMR) propuse și justificarea acceptabilității limitelor propuse*

Se prezintă o limită maximă de reziduuri pentru toate produsele de origine vegetală și animală reglementate prin Regulamentul (CE) nr. 396/2005. În toate celelalte cazuri de produse de origine vegetală și animală utilizate ca produse alimentare sau furaje și în cazul tutunului

▼B

și al plantelor medicinale se prezintă o limită orientativă, adică o limită derivată pe baza acelorași principii care au fost folosite pentru stabilirea LMR.

Pentru produsele prelucrate se prezintă factorii de prelucrare, cu excepția cazului în care nu sunt necesare studii privind prelucrarea.

Mai mult, se determină mediana reziduurilor din studiile supravegheate (STMR) și cel mai mare nivel de reziduuri (HR) și, în cazul în care se propun factori de prelucrare, valorile STMR-P și HR-P.

În cazuri excepționale, dacă sunt îndeplinite condițiile prevăzute la articolul 16 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 396/2005, LMR pot fi propuse pe baza datelor de monitorizare. În astfel de cazuri, valoarea propusă include percentila 95 a populației de date la un nivel de încredere de 95 %.

6.7.3. *Limitele maxime de reziduuri (LMR) propuse și justificarea acceptabilității limitelor propuse pentru produsele importate (toleranță la import).*

Punctul 6.7.2 se aplică LMR propuse pentru produsele importate (toleranțe la import).

6.8. **Intervale de siguranță propuse**

Se stabilesc intervale de siguranță (adică intervalele de pauză înainte de recoltare pentru utilizările preconizate sau perioade de retenție sau de depozitare, în cazul utilizărilor post-recoltare) luând în considerare dăunătorii care trebuie combătuți și rezultatele datelor generate de studiile privind reziduurile. Aceste intervale trebuie să fie de cel puțin o zi.

6.9. **Estimarea expunerii potențiale sau efective prin alimente sau alte surse**

La estimarea nivelului de expunere se are în vedere faptul că evaluarea riscurilor trebuie să ia în considerare definiția reziduurilor stabilită pentru evaluarea riscurilor.

Dacă este relevant, se ia în considerare prezența posibilă a reziduurilor de pesticide care provin din alte surse decât utilizările actuale de protecție a plantelor ale substanțelor active (de exemplu, utilizarea substanțelor active care generează metaboliți comuni, utilizarea ca biocid sau ca medicament de uz veterinar), precum și expunerea agregată la acestea. În plus, se ia în considerare expunerea cumulativă la mai mult de o substanță activă, după caz.

6.10. **Alte studii**

6.10.1. *Nivelul de reziduuri din polen și produse apicole*

Obiectivul acestor studii este determinarea reziduurilor din polen și produse apicole destinate consumului uman ca urmare a reziduurilor absorbite de albine din culturile aflate în perioada de înflorire.

Tipul și condițiile studiilor care urmează să fie efectuate se discută cu autoritățile naționale competente.

▼B

SECȚIUNEA 7

Soarta și comportamentul în mediu

7.1. **Soarta și comportamentul în sol**

Se raportează toate informațiile relevante privind tipul și proprietățile solurilor utilizate în studii, inclusiv pH-ul, conținutul de carbon organic, distribuția dimensiunii particulelor și capacitatea de retenție a apei.

Biomasa microbiană a solurilor utilizate pentru studiile de degradare în laborator se determină imediat înainte de începutul studiului și la sfârșitul studiului.

Solurile utilizate pentru studii de degradare, adsorbție și desorbție sau mobilitate sunt reprezentative pentru gama de soluri agricole tipice pentru diferitele regiuni ale Uniunii în care produsul se utilizează sau în care este preconizată utilizarea sa.

Solurile îndeplinesc următoarele condiții:

1. acoperă un interval de conținut de carbon organic, de distribuție a dimensiunii particulelor și de valori ale pH-ului ($_{\text{de preferință CaCl2}}$); și

2. dacă, pe baza altor informații, se preconizează ca degradarea sau mobilitatea să fie dependente de pH, de exemplu, solubilitatea și rata de hidroliză (a se vedea punctele 2.7 și 2.8), acestea acoperă aproximativ următoarele intervale de pH ($_{\text{de preferință CaCl2}}$): 5-6, 6-7 și 7-8.

Pe cât posibil, solurile utilizate sunt proaspăt prelevate. Dacă utilizarea solurilor depozitate nu poate fi evitată, depozitarea se realizează pentru o perioadă limitată (cel mult trei luni) în condiții definite și raportate, adecvate pentru a menține viabilitatea microbiană a solului. Solurile depozitate pe perioade mai lungi pot fi utilizate numai pentru studii de adsorbție și de desorbție.

Nu se utilizează soluri cu caracteristici extreme cu privire la parametri precum distribuția dimensiunii particulelor, conținutul de carbon organic și pH.

Studiile în teren se realizează în condiții cât mai apropiate posibil de condițiile de practică agricolă normală pe o gamă de tipuri de soluri și de condiții climaterice reprezentative pentru zonele de utilizare. În cazul efectuării studiilor în teren, se raportează condițiile meteorologice.

7.1.1. *Calea de degradare în sol*

Datele și informațiile furnizate, împreună cu alte date și informații relevante, sunt suficiente pentru:

(a) identificarea, dacă este posibil, a importanței relative a tipurilor de procese implicate (echilibrul dintre degradarea chimică și biologică);

(b) identificarea compușilor individuali prezenți care reprezintă în mod constant peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, inclusiv reziduurile neextractibile, dacă este posibil;

(c) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale care, în cel puțin două măsurători consecutive, reprezintă mai mult de 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată;

▼B

(d) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale (> 5 %) pentru care, la sfârșitul studiului, maximul de formare nu a fost încă atins;

(e) identificarea sau caracterizarea, dacă este posibil, a altor componente individuale prezente;

(f) stabilirea proporțiilor relative ale componentelor prezente (bilanț masic); și

(g) definirea reziduului preocupant din sol la care sunt expuse sau pot fi expuse speciile nețintă.

În sensul prezentei secțiuni, reziduuri neextractibile înseamnă specii chimice care provin din substanțe active conținute de produse de protecție a plantelor utilizate în conformitate cu bunele practici agricole și care nu pot fi extrase prin metode care nu modifică în mod semnificativ natura chimică a acestor reziduuri sau natura matricei solului. Se consideră că aceste reziduuri neextractibile nu includ fragmente din căi metabolice din care rezultă produse naturale.

7.1.1.1. Degradarea aerobă

Situații în care sunt necesare

Se raportează calea sau căile de degradare aerobă, cu excepția cazului în care natura și modul de utilizare a produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă exclud posibilitatea contaminării solului, cum ar fi utilizările în interior pe produse depozitate sau aplicarea cu pensula pentru tratamentul plăgilor la arbori.

Condiții de testare

Studiile privind calea sau căile de degradare se raportează pentru cel puțin un sol. Oxigenul se menține la niveluri care nu restricționează capacitatea microorganismelor de metabolizare aerobă. Dacă există suspiciuni conform cărora calea de degradare este dependentă de una sau mai multe proprietăți ale solului, precum pH-ul sau conținutul de argilă, calea de degradare se raportează pentru cel puțin încă un sol pentru care proprietățile dependente sunt diferite.

Rezultatele obținute se prezintă sub formă de desene schematice care arată căile în cauză și sub formă de diagrame care arată distribuția markerului radioactiv în funcție de timp, între:

(a) substanța activă;

(b) CO_2;

(c) compușii volatili, alții decât CO_2;

(d) produșii de transformare identificați individual menționați la punctul 7.1.1;

(e) substanțele extractibile neidentificate; și

(f) reziduurile neextractibile din sol.

Investigarea căilor de degradare include toate etapele posibile care permit caracterizarea și cuantificarea reziduurilor neextractibile formate după 100 de zile, dacă se depășește 70 % din doza aplicată

▼B

de substanță activă. Tehnicile și metodologiile aplicate se selectează de la caz al caz. În cazul în care compușii implicați nu sunt caracterizați, se prezintă o justificare.

Durata studiului este de cel puțin 120 de zile, cu excepția cazului în care, la sfârșitul unei perioade mai scurte, nivelurile reziduurilor neextractibile și ale CO_2 pot fi extrapolate la 100 de zile într-un mod fiabil. Durata este mai lungă dacă acest lucru este necesar pentru stabilirea căii de degradare a substanței active și a metaboliților, produșilor de degradare sau de reacție ai acesteia.

7.1.1.2. Degradarea anaerobă

Situații în care sunt necesare

Se prezintă un studiu de degradare anaerobă, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că expunerea produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă la condiții anaerobe este puțin probabilă pentru utilizările preconizate.

Condiții de testare

Punctul 7.1.1.1 se aplică în ceea ce privește condițiile de testare, cu excepția nivelului de oxigen care trebuie să redus la minim pentru a se asigura faptul că microorganismele utilizează metabolizarea anaerobă.

7.1.1.3. Fotoliza în sol

Situații în care este necesar

Se prezintă un studiu de fotoliză în sol, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează faptul că depunerea substanței active pe suprafața solului este puțin probabilă sau că nu se preconizează ca fotoliza să contribuie în mod semnificativ la degradarea substanței active în sol, de exemplu deoarece substanța activă prezintă o capacitate mică de absorbție a luminii.

7.1.2. *Viteza de degradare în sol*

7.1.2.1. Studii de laborator

Studiile de laborator privind degradarea în sol oferă cele mai bune estimări posibile ale timpului necesar pentru degradarea a 50 % și 90 % ($DegT50_{lab}$ și $DegT90_{lab}$) din substanța activă, metaboliții, produșii de degradare și de reacție în condiții de laborator.

7.1.2.1.1. *Degradarea aerobă a substanței active*

Situații în care sunt necesare

Se raportează viteza de degradare în sol, cu excepția cazului în care natura și modul de utilizare a produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă exclud posibilitatea contaminării solului, cum ar fi utilizările în interior pe produse depozitate sau aplicarea cu pensula pentru tratamentul plăgilor la arbori.

Condiții de testare

Se raportează studii privind viteza de degradare aerobă a substanței active pentru trei soluri, în plus față de cel necesar în conformitate cu punctul 7.1.1.1. Se prezintă valori DegT50 și 90 fiabile pentru cel puțin patru tipuri de soluri diferite.

Durata studiului este de cel puțin 120 de zile. Aceasta este mai lungă dacă acest lucru este necesar pentru a determina fracțiile de formare cinetică a metaboliților și a produșilor de degradare sau de reacție. Dacă mai mult de 90 % din substanța activă se degradează înainte de încheierea perioadei de 120 de zile, durata testului poate fi mai scurtă.

▼B

Pentru a evalua influența temperaturii asupra degradării, se efectuează un calcul cu un factor Q10 adecvat sau un număr adecvat de studii suplimentare într-un interval de temperaturi.

7.1.2.1.2. *Degradarea aerobă a metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă degradarea aerobă (valorile DegT50 și 90) în cel puțin trei tipuri de soluri diferite pentru metaboliții, produșii de degradare și de reacție din sol, dacă este îndeplinită una din următoarele condiții:

(a) aceștia reprezintă peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în orice moment al studiilor;

(b) aceștia reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în cel puțin două măsurători consecutive;

(c) formarea maximă nu este atinsă la sfârșitul studiului, însă aceasta reprezintă cel puțin 5 % din substanța activă la măsurătoarea finală;

(d) toți metaboliții detectați în studiile de lizimetrie la concentrații medii anuale depășesc 0,1 μg/l în levigat.

Studiile nu sunt necesare atunci când trei valori DegT50 și 90 pot fi stabilite în mod fiabil pe baza rezultatelor studiilor de degradare, dacă substanța activă este aplicată ca substanță testată.

Condiții de testare

Condițiile de testare sunt cele menționate în secțiunea 7.1.2.1.1, cu excepția faptului că substanța testată aplicată va fi metabolitul, produsul de degradare sau de reacție. Se prezintă studii efectuate pe metaboliți, produși de degradare și de reacție dacă acestea sunt necesare pentru a obține valori DegT50 și 90 fiabile pentru cel puțin trei soluri diferite.

7.1.2.1.3. *Degradarea anaerobă a substanței active*

Situații în care sunt necesare

Se raportează viteza de degradare anaerobă a substanței active atunci când trebuie să se efectueze un studiu anaerob în conformitate cu punctul 7.1.1.2.

Condiții de testare

Valorile DegT50 și 90 pentru substanțele active sunt necesare pentru condițiile de testare descrise la punctul 7.1.1.2.

7.1.2.1.4. *Degradarea anaerobă a metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii de degradare anaerobă pentru metaboliți, produși de degradare și de reacție din sol, dacă aceștia îndeplinesc una din următoarele condiții:

(a) aceștia reprezintă peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în orice moment al studiilor;

(b) aceștia reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în cel puțin două măsurători consecutive, dacă este fezabil;

▼B

(c) formarea maximă nu este atinsă la sfârșitul studiului, însă aceasta reprezintă cel puțin 5 % din substanța activă la măsurătoarea finală, dacă este fezabil;

Solicitantul poate fi scutit de această cerință dacă demonstrează că valorile DegT50 pentru metaboliți, produși de degradare și de reacție pot fi determinate în mod fiabil din rezultatele studiilor de degradare anaerobă cu substanța activă.

Condiții de testare

Se prezintă studii privind metaboliții, produșii de degradare și de reacție pentru un sol în condițiile de testare descrise la punctul 7.1.1.2.

7.1.2.2. Studii în teren

7.1.2.2.1. *Studii de disipare în sol*

Studiile de disipare în sol oferă estimări ale timpului necesar pentru disiparea a 50 % și 90 % ($DisT50_{field}$ și $DisT90_{field}$) și, dacă este posibil, ale timpului necesar pentru degradarea a 50 % și 90 % ($DegT50_{field}$ și $DegT90_{field}$) din substanța activă în condiții de teren. După caz, se prezintă informații privind metaboliții, produșii de degradare și de reacție.

Situații în care este necesar

Se efectuează astfel de studii pentru substanța activă, metaboliții și produșii de degradare și de reacție dacă este îndeplinită una dintre următoarele condiții:

(a) $DegT50_{lab}$ pentru substanța activă, $DegT50_{lab}$ sau $DisT50_{lab}$ pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, în unul sau mai multe soluri, determinate la 20 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 60 de zile; sau

(b) $DegT90_{lab}$ pentru substanța activă, $DegT90_{lab}$ sau $DisT90_{lab}$ pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, în unul sau mai multe soluri, determinate la 20 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 200 de zile.

Cu toate acestea, dacă produsele de protecția plantelor care conțin substanța activă sunt destinate a fi utilizate în condiții de climă rece, studiile se efectuează dacă este îndeplinită una dintre următoarele condiții:

(a) $DegT50_{lab}$ pentru substanța activă, $DegT50_{lab}$ sau $DisT50_{lab}$ pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, determinate la 10 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 90 de zile; sau

(b) $DegT90_{lab}$ pentru substanța activă, $DegT90_{lab}$ sau $DisT90_{lab}$ pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, în unul sau mai multe soluri, determinate la 10 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 300 de zile.

Dacă, în cursul studiilor în teren, metaboliții și produșii de degradare și de reacție prezenți în studiile de laborator se află sub cea mai mică LOQ fezabilă din punct de vedere tehnic, care nu depășește un echivalent de 5 % (bază molară) din concentrația nominală de ingredient activ aplicat, nu se prezintă informații suplimentare cu privire la soarta și comportamentul acestor compuși. În aceste cazuri, se prezintă o justificare valabilă din punct de vedere științific pentru orice discrepanță între constatările din laborator și cele din teren.

▼B

Condiții de testare

Se continuă studii individuale pe o serie de soluri reprezentative (în mod normal, cel puțin patru tipuri diferite în locații geografice diferite) până când cel puțin 90 % din cantitatea aplicată s-a disipat din sol sau a fost transformată în substanțe care nu fac obiectul investigației.

7.1.2.2.2. *Studii de acumulare în sol*

Studiile de acumulare în sol oferă informații suficiente pentru evaluarea posibilității de acumulare a reziduurilor de substanță activă, a metaboliților și produșilor de degradare și de reacție. Studiile de acumulare în sol oferă estimări ale timpului necesar pentru disiparea a 50 % și 90 % ($DisT50_{field}$ și $DisT90_{field}$) și, dacă este posibil, ale timpului necesar pentru degradarea a 50 % și 90 % ($DegT50_{field}$ și $DegT90_{field}$) din substanța activă în condiții de teren.

Situații în care sunt necesare

Dacă, pe baza studiilor de disipare în sol, se stabilește că $DisT90_{field}$, în unul sau mai multe soluri, este mai mare de un an și când se preconizează o aplicare repetată pe parcursul aceleiași perioade de vegetație sau în ani succesivi, se investighează posibilitatea de acumulare a reziduurilor în sol și nivelul la care se atinge o valoare platou a concentrației, cu excepția cazului în care se pot furniza informații fiabile prin efectuarea de calcule pe baza unui model sau al unui alt tip de evaluare adecvat.

Condiții de testare

Se efectuează studii în teren pe termen lung pe cel puțin două soluri relevante în locații geografice diferite și care implică aplicări multiple.

În absența includerii unor orientări în lista la care se face referire la punctul 6 din introducere, tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

7.1.3. *Adsorbția și desorbția în/din sol*

7.1.3.1. Adsorbția și desorbția

Informațiile furnizate, împreună cu alte date relevante, sunt suficiente pentru a stabili coeficientul de adsorbție pentru substanța activă și metaboliții, produșii de degradare și de reacție.

7.1.3.1.1. *Adsorbția și desorbția substanței active*

Situații în care sunt necesare

Se raportează adsorbția și desorbția substanței active, cu excepția cazului în care natura și modul de utilizare a produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă exclud posibilitatea contaminării solului, cum ar fi utilizările în interior pe produse depozitate sau aplicarea cu pensula pentru tratamentul plăgilor la arbori.

Condiții de testare

Studii privind substanța activă se raportează pentru cel puțin patru soluri.

Dacă metoda cu realizarea echilibrului probelor nu poate fi aplicată din cauza degradării rapide, metode precum studiile cu timp de echilibrare scurt, QSPR (*Quantitative Structure Property Relationship*, relație cantitativă structură-proprietăți) sau HPLC (cromatografie lichidă de înaltă performanță) sunt considerate alternative posibile. Dacă metoda cu realizarea echilibrului probelor nu poate fi aplicată din motive de adsorbție scăzută, studiile de percolare pe coloană (a se vedea punctul 7.1.4.1) sunt considerate o alternativă.

▼B

7.1.3.1.2. *Adsorbția și desorbția metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă studii de adsorbție și desorbție pentru toți metaboliții, produșii de degradare și de reacție pentru care, în studiile de degradare în sol, este îndeplinită una dintre următoarele condiții:

(a) aceștia reprezintă peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în orice moment al studiilor;

(b) aceștia reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în cel puțin două măsurători consecutive;

(c) formarea maximă nu este atinsă la sfârșitul studiului, însă aceasta reprezintă cel puțin 5 % din substanța activă la măsurătoarea finală;

(d) toți metaboliții detectați în studiile de lizimetrie la concentrații medii anuale de peste 0,1 µg/l în levigat.

Condiții de testare

Se prezintă studii privind metaboliții, produșii de degradare și de reacție pentru cel puțin trei soluri.

Dacă metoda cu realizarea echilibrului probelor nu poate fi aplicată din cauza degradării rapide, metode precum studiile cu timp de echilibrare scurt, metodele QSPR sau HPLC, sunt considerate alternative. Dacă metoda cu realizarea echilibrului probelor nu poate fi aplicată din motive de adsorbție scăzută, studiile de percolare pe coloană (a se vedea punctul 7.1.4.1) sunt considerate o alternativă.

7.1.3.2. Adsorbție în funcție de timp

Ca o opțiune de nivel superior, pot fi furnizate informații privind adsorbția în funcție de timp.

Situații în care este necesar

Necesitatea de a efectua un studiu privind adsorbția în funcție de timp se discută cu autoritățile naționale competente.

Condiții de testare

În absența includerii unor orientări în lista la care se face referire la punctul 6 din introducere, tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente. Influența asupra vitezei de degradare este, de asemenea, luată în considerare. Datele privind adsorbția în funcție de timp sunt compatibile cu modelul în care aceste valori vor fi utilizate.

7.1.4. *Mobilitate în sol*

7.1.4.1. Studii de percolare pe coloană

7.1.4.1.1. *Percolare pe coloană a substanței active*

Studiile de percolare pe coloană oferă date suficiente pentru evaluarea potențialului de mobilitate și de percolare a substanței active.

▼B

Situații în care sunt necesare

Se efectuează studii în cel puțin patru soluri dacă, în studiile de adsorbție și desorbție prevăzute la punctul 7.1.2, nu este posibilă obținerea de valori fiabile ale coeficientului de adsorbție din cauza adsorbției scăzute (cum ar fi Koc < 25 l/kg).

7.1.4.1.2. *Percolare pe coloană a metaboliților, a produșilor de degradare și de reacție*

Testul oferă date suficiente pentru evaluarea mobilității și a potențialului de percolare a metaboliților, produșilor de degradare și de reacție.

Situații în care este necesar

Se efectuează studii pe cel puțin trei soluri dacă, în studiile de adsorbție și desorbție prevăzute la punctul 7.1.2, nu este posibilă obținerea de valori fiabile ale coeficientului de adsorbție din cauza adsorbției scăzute (cum ar fi Koc < 25 l/kg).

7.1.4.2. Studii de lizimetrie

Se efectuează studii de lizimetrie, dacă este necesar, pentru a furniza informații privind:

— mobilitatea în sol;

— potențialul de percolare în apele subterane;

— distribuția potențială în sol.

Situații în care sunt necesare

Decizia privind efectuarea studiilor de lizimetrie, și anume un studiu experimental în aer liber în cadrul unei scheme secvențiale de evaluare a percolării, ia în considerare rezultatele studiilor de degradare și a altor studii de mobilitate, precum și concentrațiile previzibile în mediu — ape subterane (PEC_{GW}), calculate în conformitate cu dispozițiile din secțiunea 9 din partea A a anexei la Regulamentul (UE) nr. 284/2013. Tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

Condiții de testare

Studiile includ situația realistă cea mai nefavorabilă și durata necesară pentru observarea percolării potențiale, ținând seama de tipul de sol, condițiile climatice, rata de aplicare și frecvența și perioada de aplicare.

Apa percolată din coloanele de sol se analizează la intervale adecvate, în timp ce reziduurile din materialul vegetal se determină la recoltare. La sfârșitul activității experimentale, se determină reziduurile din cel puțin cinci straturi ale profilului solului. Se evită prelevările intermediare de probe, deoarece îndepărtarea plantelor (cu excepția recoltării în conformitate cu practicile agricole normale) și a solului influențează procesul de percolare.

Se înregistrează precipitațiile, temperaturile solului și aerului la intervale regulate, cel puțin săptămânal.

Adâncimea lizimetrelor este de cel puțin 100 cm. Carotele de sol se prelevează din solul nelucrat. Temperaturile solului trebuie sa fie similare cu cele înregistrate în teren. Dacă este necesar, se asigură

▼B

o irigare suplimentară pentru a garanta o creștere optimă a plantelor și o percolare a apei în cantitate similară celei din regiunile pentru care se solicită autorizarea. Dacă pe parcursul studiului solul trebuie să fie lucrat din motive agricole, adâncimea lucrărilor efectuate nu trebuie să fie mai mare de 25 cm.

7.1.4.3. Studii de percolare în teren

Se efectuează studii de percolare în teren, dacă este necesar, pentru a furniza informații privind:

— mobilitatea în sol;

— potențialul de percolare în apele subterane;

— distribuția potențială în sol.

Situații în care este necesar

Decizia privind efectuarea studiilor de percolare în teren, și anume un studiu experimental în aer liber în cadrul unei scheme secvențiale de evaluare a percolării, ia în considerare rezultatele studiilor de degradare și a altor studii de mobilitate, precum și concentrațiile previzibile în mediu — ape subterane (PEC_{GW}), calculate în conformitate cu dispozițiile din secțiunea 9 din partea A a anexei la Regulamentul (UE) nr. 284/2013. Tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

Condiții de testare

Studiile includ situația realistă cea mai nefavorabilă, ținând seama de tipul de sol, condițiile climatice, rata de aplicare și frecvența și perioada de aplicare.

Apa se analizează la intervale corespunzătoare. La sfârșitul activității experimentale, se determină reziduurile din cel puțin cinci straturi ale profilului solului. Se evită prelevările intermediare de probe de plante și sol (cu excepția recoltării în conformitate cu practicile agricole normale), deoarece îndepărtarea plantelor și a solului influențează procesul de percolare.

Se înregistrează precipitațiile, temperaturile solului și aerului la intervale regulate (cel puțin săptămânal).

Se prezintă informații referitoare la pânza freatică din terenurile experimentale. În funcție de proiectarea experimentului, se efectuează o caracterizare hidrologică detaliată a terenului experimental. Dacă pe parcursul studiului se observă fisuri ale solului, se oferă o descriere completă a acestora.

Se acordă o atenție deosebită numărului și amplasării dispozitivelor de colectare a apei. Instalarea în sol a acestor dispozitive nu permite apariția unor căi de scurgere privilegiate.

7.2. **Soarta și comportamentul în apă și sedimente**

Informațiile furnizate, împreună cu cele furnizate pentru unul sau mai multe produse de protecție a plantelor care conțin substanța activă, precum și alte informații relevante, sunt suficiente pentru a permite stabilirea sau estimarea:

▼B

(a) persistenței în sistemele acvatice (sedimente de fund și apă, inclusiv particule în suspensie);

(b) măsurii în care organismele din apă și sedimente sunt supuse riscurilor;

(c) potențialului contaminării apelor de suprafață și a apelor subterane.

7.2.1. *Calea și viteza de degradare în sistemele acvatice (degradare chimică și fotochimică)*

Datele și informațiile furnizate, împreună cu alte date și informații relevante, sunt suficiente pentru:

(a) identificarea importanței relative a tipurilor de procese implicate (echilibrul dintre degradarea chimică și biologică);

(b) identificarea componentelor individuale prezente, dacă este posibil;

(c) stabilirea proporțiilor relative a componentelor prezente și distribuția lor în apă, inclusiv particule în suspensie, și sedimente; și

(d) definirea reziduului preocupant la care sunt expuse sau pot fi expuse speciile nețintă.

7.2.1.1. Degradare hidrolitică

Situații în care sunt necesare

Se determină și se raportează rata de hidroliză a substanțelor active purificate la 20 °C sau 25 °C. Studii privind degradarea hidrolitică se efectuează, de asemenea, pentru produsele de degradare și de reacție care reprezintă în mod constant mai mult de 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată în studiul de hidroliză, cu excepția cazului în care din testele efectuate cu substanța activă sunt disponibile informații suficiente privind degradarea acestora. Nu sunt necesare informații suplimentare privind hidroliza produșilor de degradare dacă se consideră că aceștia sunt stabili în apă.

Condiții de testare

Se determină și se raportează rata de hidroliză la pH 4, 7 și 9 în condiții sterile, în absența luminii, la 20 °C sau 25 °C. Pentru substanțele active stabile sau care au o rată de hidroliză redusă la 20-25 °C rata se determină la 50 °C sau la o temperatură mai mare. Dacă se produce o degradare la 50 °C sau la o temperatură mai mare, se determină rata de degradare la cel puțin alte trei temperaturi și se întocmește un grafic Arrhenius pentru a permite estimarea ratei de hidroliză la 20 °C și 25 °C. Se raportează identitatea produșilor de hidroliză formați și constantele de viteză observate. Se raportează valorile DegT50 estimate pentru 20 °C sau 25 °C.

7.2.1.2. Degradare fotochimică directă

Situații în care sunt necesare

Pentru compuși cu un coeficient de absorbție molară (zecimal) (ε) > 10 $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$ la o lungime de undă (λ) $\geq$ 295 nm, se determină și se raportează fototransformarea directă a substanței active purificate, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că nu are loc contaminarea apei de suprafață.

▼B

Studii privind degradarea fotochimică directă se efectuează, de asemenea, pentru metaboliți, produșii de degradare și de reacție care reprezintă în mod constant mai mult de 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată în studiul de fotoliză, cu excepția cazului în care din testele efectuate cu substanța activă sunt disponibile informații suficiente privind degradarea acestora.

Nu sunt necesare informații suplimentare privind fotoliza produșilor de degradare dacă se consideră că aceștia sunt stabili în condiții fotolitice.

Condiții de testare

Se determină și se raportează fototransformarea directă în apă purificată (de exemplu, apă distilată) tamponată, cu lumină artificială în condiții sterile, dacă este necesar cu ajutorul unui agent de solubilizare. În prima etapă teoretică, se estimează viteza de fotoliză maximă posibilă pe baza coeficientului de extincție molară a substanței active. Dacă se consideră că fotoliza reprezintă o cale de degradare potențial semnificativă, se efectuează experimente de fotoliză pentru determinarea intervalului (nivelul 2). Determinarea randamentului cuantic și a căii/vitezei fotolizei directe (nivelurile 3 și 4) se efectuează în cazul substanțelor active pentru care nivelul 2 indică o fotoliză semnificativă. Se raportează identitatea produșilor de degradare formați care depășesc 10 % din substanța testată aplicată în mod constant pe parcursul studiului, bilanțul masic care determină cel puțin 90 % din radioactivitatea aplicată, precum și timpul de înjumătățire fotochimic (DT50).

7.2.1.3. Degradare fotochimică indirectă

Situații în care sunt necesare

Studii privind degradarea fotochimică indirectă pot fi prezentate dacă alte date disponibile oferă indicii conform cărora viteza și calea de degradare în faza apoasă poate fi influențată în mod semnificativ de fotodegradarea indirectă.

Condiții de testare

Studiile se efectuează într-un sistem apos care conține compuși organici (substanțe humice) și anorganici (săruri) într-o compoziție reprezentativă pentru apele de suprafață naturale.

7.2.2. *Calea și viteza de degradare biologică în sistemele acvatice*

7.2.2.1. „Ușurința biodegradării”

Situații în care este necesar

Se efectuează testul „ușurinței biodegradării”. Dacă nu se prezintă un astfel de test, substanța activă este considerată implicit ca nefiind „ușor biodegradabilă”.

7.2.2.2. Mineralizarea aerobă în apa de suprafață

Datele și informațiile furnizate, împreună cu alte date și informații relevante, sunt suficiente pentru:

(a) identificarea compușilor individuali prezenți care reprezintă în mod constant peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, inclusiv reziduurile neextractibile, dacă este posibil;

(b) identificarea componentelor individuale prezente, care reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată în cel puțin două măsurători succesive, dacă este posibil;

▼B

(c) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale (> 5 %) pentru care, la sfârșitul studiului, maximul de formare nu a fost încă atins;

(d) identificarea sau caracterizarea, dacă este posibil, a altor componente individuale;

(e) după caz, stabilirea proporțiilor relative ale componentelor (bilanț masic); și

(f) după caz, definirea reziduurilor preocupante la care sunt sau pot fi expuse organismele nețintă.

Situații în care este necesar

Se prezintă studii de mineralizare aerobă în apa de suprafață, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează faptul că contaminarea apelor deschise (ape dulci, de estuare și marine) nu are loc.

Condiții de testare

Se raportează viteza de degradare și calea sau căile de degradare fie pentru un sistem de testare „pelagic”, fie pentru un sistem cu „sedimente suspendate”. Dacă este relevant, pot fi utilizate sisteme de testare suplimentare, care diferă cu privire la conținutul de carbon organic, textură sau pH.

Rezultatele obținute se prezintă sub formă desene schematice care arată căile în cauză și sub formă de diagrame care arată distribuția markerului radioactiv în apă și, după caz, în sediment în funcție de timp, între:

(a) substanța activă;

(b) CO_2;

(c) compușii volatili, alții decât CO_2; și

(d) produșii de transformare individuali identificați.

Durata studiului nu depășește 60 de zile, cu excepția cazului în care se aplică procedura semicontinuă cu reînnoire periodică a suspensiei de testat. Cu toate acestea, perioada de testare pe loturi poate fi extinsă la cel mult 90 de zile dacă degradarea substanței testate a început în primele 60 de zile.

7.2.2.3. Studiul sistemului apă-sediment

Informațiile furnizate, împreună cu alte informații relevante, sunt suficiente pentru:

(a) identificarea compușilor individuali prezenți care reprezintă în mod constant peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, inclusiv reziduurile neextractibile, dacă este posibil;

(b) identificarea componentelor individuale prezente, care reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată în cel puțin două măsurători succesive, dacă este posibil;

(c) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale (> 5 %) pentru care, la sfârșitul studiului, maximul de formare nu a fost încă atins;

▼B

(d) identificarea sau caracterizarea, dacă este posibil, a altor componente individuale;

(e) stabilirea proporțiilor relative ale componentelor (bilanț masic); și

(f) definirea reziduurilor preocupante din sediment, la care speciile nețintă sunt sau pot fi expuse.

Atunci când se face trimitere la reziduuri neextractibile, acestea sunt definite ca specii chimice provenite din substanțe active utilizate în conformitate cu bunele practici agricole, care nu pot fi extrase cu ajutorul metodelor ce nu modifică în mod substanțial natura chimică a acestor reziduuri sau natura matricei sedimentului. Se consideră că aceste reziduuri neextractibile nu includ fragmente din căi metabolice din care rezultă produse naturale.

Situații în care este necesar

Se raportează studiul sistemului apă-sediment, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează faptul că contaminarea apelor de suprafață nu are loc.

Condiții de testare

Se raportează calea sau căile de degradare pentru două sisteme apă/sediment. Cele două sedimente selectate diferă în ceea ce privește conținutul de carbon organic și textura și, după caz, în ceea ce privește pH-ul.

Rezultatele obținute se prezintă sub formă desene schematice care arată căile în cauză și sub formă de diagrame care arată distribuția markerului radioactiv în apă și în sediment în funcție de timp, între:

(a) substanța activă;

(b) CO_2;

(c) compușii volatili, alții decât CO_2;

(d) produșii de transformare individuali identificați;

(e) substanțele extractibile neidentificate; și

(f) reziduurile neextractibile din sediment.

Durata studiului este de cel puțin 100 de zile. Durata este mai lungă dacă acest lucru este necesar pentru stabilirea căii de degradare și a modelului de distribuție apă/sediment a substanței active și a metaboliților, produșilor de degradare sau de reacție ai acesteia. Dacă mai mult de 90 % din substanța activă se degradează înainte de încheierea perioadei de 100 de zile, durata testului poate fi mai scurtă.

Modelul de degradare al metaboliților potențial relevanți care survin în cadrul studiului sistemului apă-sediment se stabilește fie prin extensia studiului privind substanța activă, fie prin efectuarea unui studiu separat pentru metaboliții potențial relevanți.

7.2.2.4. Studiul sistemului apă-sediment iradiat

Se aplică aceleași dispoziții generale ca și cele prevăzute la punctul 7.2.2.3.

▼B

Situații în care este necesar

Dacă degradarea fotochimică prezintă importanță, se poate prezenta în plus un studiu al sistemului apă-sediment sub influența unui regim de lumină/întuneric.

Condiții de testare

Tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

7.2.3. *Degradarea în zona saturată*

Tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

7.3. **Soarta și comportamentul în aer**

7.3.1. *Calea și viteza de degradare în aer*

Se raportează presiunea de vapori a substanței active purificate, în conformitate cu punctul 2.2. Se calculează și se raportează o estimare a timpului de înjumătățire în atmosfera superioară a substanței active și a metaboliților, produșilor de degradare și de reacție volatili, formați în sol sau în sistemele de ape naturale.

De asemenea, se calculează estimări ale timpului de înjumătățire al substanței active în atmosfera superioară, bazate pe datele de monitorizare, dacă astfel de date sunt disponibile.

7.3.2. *Transport prin aer*

Tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

Situații în care este necesar

Dacă valoarea de declanșare a volatilizării, Vp = 10^{-5} Pa (plante) sau 10^{-4} Pa (sol) la o temperatură de 20 °C, este depășită și sunt necesare măsuri (deviate) de atenuare, pot fi raportate date provenite din experimente în spații închise.

Dacă este necesar, pot fi prezentate experimente pentru determinarea depunerilor în urma volatilizării.

Autoritățile naționale competente sunt consultate pentru a decide dacă această informație este necesară.

7.3.3. *Efecte locale și globale*

Pentru substanțele care sunt aplicate în cantități mari, se examinează următoarele efecte:

— Potențialul de încălzire globală (GWP);

— Potențialul de epuizare a stratului de ozon (OPD);

— Potențialul de formare a ozonului fotochimic (POCP);

— Acumularea în troposferă;

— Potențialul de acidifiere (AP);

— Potențialul de eutrofizare (EP).

▼B

7.4. **Definiția reziduurilor**

7.4.1. *Definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor*

Definiția reziduurilor relevantă pentru evaluarea riscurilor pentru fiecare compartiment include toate componentele (substanța activă, metaboliți, produși de degradare și de reacție) care au fost identificate în conformitate cu criteriile menționate în prezenta secțiune.

Se ia în considerare compoziția chimică a reziduurilor din sol, ape subterane, ape de suprafață (ape dulci, din estuare și marine), sedimente și aer, care rezultă din utilizare, sau din utilizarea propusă, a unui produs de protecție a plantelor care conține substanța activă.

7.4.2. *Definiția reziduurilor în scopul monitorizării*

Având în vedere rezultatele testelor toxicologice și ecotoxicologice, reziduurile pentru monitorizare se definesc astfel încât să includă acele componente din definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor care sunt considerate relevante pentru evaluarea rezultatelor testelor respective.

7.5. **Date de monitorizare**

Se raportează datele de monitorizare disponibile privind soarta și comportamentul substanței active și a metaboliților, produșilor de degradare și de reacție relevanți în sol, ape subterane, ape de suprafață, sedimente și aer.

SECȚIUNEA 8

Studii ecotoxicologice

Introducere

1. Se raportează toate datele și informațiile biologice disponibile relevante pentru evaluarea profilului ecotoxicologic al substanței active. Acestea includ toate efectele adverse potențiale constatate pe parcursul investigațiilor ecotoxicologice de rutină. Dacă sunt solicitate de autoritățile naționale competente, se efectuează și se raportează studii suplimentare, necesare pentru studierea mecanismelor probabile implicate și pentru evaluarea semnificației acestor efecte.

2. Evaluarea ecotoxicologică se bazează pe riscul pe care îl prezintă pentru organismele neținta substanța activă propusă utilizată într-un produs de protecție a plantelor. La efectuarea evaluării riscurilor, toxicitatea se compară cu expunerea. Termenul general pentru rezultatul unei astfel de comparații este „coeficientul de risc” sau CR. Trebuie remarcat faptul că CR poate fi exprimat în mai multe feluri, de exemplu, raportul toxicitate:expunere (RTE) și coeficientul de pericol (CP). Solicitantul ține cont de informațiile din secțiunile 2, 5, 6, 7 și 8.

3. Ar putea fi necesară efectuarea unor studii separate pentru metaboliții, produșii de degradare sau de reacție derivați din substanța activă dacă organismele neținta pot fi expuse la aceștia și în cazul în care efectele acestora nu pot fi evaluate cu ajutorul rezultatelor disponibile referitoare la substanța activă. Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul ține cont de informațiile din secțiunile 5, 6 și 7.

Studiilor efectuate permit caracterizarea metaboliților, a produșilor de degradare sau de reacție ca fiind semnificativi sau nu, și reflectă natura și amploarea efectelor care sunt considerate probabile.

▼B

4. În cazul anumitor tipuri de studii, poate fi mai adecvată utilizarea unui produs de protecție a plantelor reprezentativ în locul substanței active în forma obținută prin procesul de producție, de exemplu, pentru testarea artropodelor nețintă, a albinelor, a reproducerii râmelor, a microflorei din sol și a plantelor terestre nețintă. În cazul anumitor tipuri de produse de protecție a plantelor (de exemplu, suspensii încapsulate) testarea cu produsul de protecție a plantelor este mai adecvată decât testarea cu substanța activă dacă aceste organisme vor fi expuse la produsul de protecție a plantelor ca atare. Pentru produsele de protecție a plantelor în cazul cărora substanța activă este întotdeauna destinată a fi utilizată împreună cu un agent fitoprotector și/sau agent sinergic și/sau în combinație cu alte substanțe active, se utilizează produsele de protecție a plantelor care conțin aceste substanțe suplimentare.

5. Se ia în considerare impactul potențial al substanței active asupra biodiversității și ecosistemului, inclusiv eventualele efecte indirecte prin intermediul modificării rețelei de lanțuri trofice.

6. Pentru orientările care permit ca studiul să fie proiectat pentru determinarea unei concentrații efective (CE_x), studiul se efectuează pentru determinarea CE_{10}, CE_{20} și CE_{50}, atunci când este necesar, împreună cu intervalele de încredere de 95 % corespunzătoare. Dacă se utilizează o abordare prin care se determină CE_x, se determină și concentrația la care nu se observă niciun efect (NOEC).

Studiile existente acceptabile care au fost proiectate pentru a genera o NOEC nu se repetă. Se efectuează o evaluare a puterii statistice a NOEC derivată din aceste studii.

7. Toate datele privind toxicitatea acvatică se utilizează la elaborarea unei propuneri de standarde de calitate a mediului (SCM medii anuale, SCM-MA; SCM pentru concentrația maximă acceptabilă, SCM-CMA). Metodologia de derivare a acestor efecte studiate este descrisă în "*Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards* (Orientările tehnice care stau la baza stabilirii standardelor de calitate a mediului)" ([1]) pentru Directiva-cadru 2000/60/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind apa ([2]).

8. Pentru a facilita evaluarea semnificației rezultatelor obținute la teste, inclusiv estimarea toxicității intrinseci și a factorilor care afectează toxicitatea, în diferitele teste de toxicitate specificate se utilizează, în măsura în care este posibil, aceeași tulpină (sau origine înregistrată) din fiecare specie relevantă.

9. Se proiectează studii de nivel superior, iar datele obținute se analizează cu metode statistice adecvate. Se prezintă detalii complete privind metodele statistice. Dacă este adecvat și necesar, studiile de nivel superior sunt susținute de o analiză chimică pentru a verifica dacă expunerea a avut loc la un nivel corespunzător.

10. În așteptarea validării și adoptării unor noi studii și a unei noi scheme de evaluare a riscurilor, se utilizează protocoalele existente pentru abordarea riscului acut și cronic pentru albine, inclusiv în ceea ce privește supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și identificarea și măsurarea efectelor subletale relevante în evaluarea riscurilor.

8.1. **Efecte asupra păsărilor și a altor vertebrate terestre**

Pentru toate studiile de hrănire la păsări și mamifere, se raportează doza medie atinsă, inclusiv, dacă este posibil, doza în mg substanță/kg greutate corporală. Dacă administrarea se face pe cale alimentară, substanța activă se distribuie uniform în alimente.

([1]) Publicație a Comunităților Europene (2011) ISBN: 978-92-79-16228-2.
([2]) JO L 327, 22.12.2000, p. 1.

▼B

8.1.1. *Efecte asupra păsărilor*

8.1.1.1. Toxicitate orală acută la păsări

Se determină toxicitatea orală acută a substanței active la păsări.

Situații în care este necesar

Se investighează efectele substanței active asupra păsărilor, cu excepția cazului în care substanța este inclusă în produsul de protecție a plantelor utilizat, de exemplu, în spații închise sau pentru tratamentul plăgilor și păsările nu sunt expuse direct sau indirect.

Condiții de testare

Se prezintă un studiu de stabilire a toxicității orale acute (DL_{50}) a substanței active. Dacă sunt disponibile, studiul se efectuează cu o specie de prepeliță [prepeliță japoneză (*Coturnix coturnix japonica*) sau prepeliță de Virginia (*Colinus virginianus*)], deoarece regurgitarea la aceste specii este rară. Studiul determină, dacă este posibil, valorile DL_{50}. Doza letală prag, timpul de răspuns și de recuperare, DL_{10} și DL_{20} se raportează împreună cu nivelul la care nu se observă niciun efect (NOEL) și modificările patologice macroscopice. Dacă DL_{10} și DL_{20} nu pot fi estimate, se oferă o explicație. Proiectarea studiului se optimizează pentru obținerea unei DL_{50} precise.

Doza maximă utilizată în teste nu depășește 2 000 mg substanță/kg greutate corporală, însă, în funcție de nivelurile de expunere preconizate în teren ca urmare a utilizării prevăzute a compusului, pot fi necesare doze mai mari.

8.1.1.2. Toxicitate alimentară pe termen scurt la păsări

Se prezintă un studiu de stabilire a toxicității alimentare pe termen scurt. Un astfel de studiu raportează valorile DC_{50}, concentrația minimă letală, dacă este posibil, valorile NOEC, timpul de răspuns și recuperare și modificările patologice. Valorile CL_{50} și NOEC se convertesc în doză alimentară zilnică (DL_{50}), exprimată în mg de substanță/kg gc/zi și NOEL, exprimată în mg de substanță/kg gc/zi.

Situații în care este necesar

Un studiu privind toxicitatea alimentară (cinci zile) a substanței active la păsări este necesar numai dacă modul de acțiune sau rezultatele studiilor pe mamifere indică posibilitatea ca DL_{50} alimentară măsurată în studiul de toxicitate alimentară pe termen scurt să fie mai mică decât valoarea DL_{50} bazată pe un studiu de toxicitate orală acută. Testul de toxicitate alimentară pe termen scurt nu se efectuează în alte scopuri decât pentru determinarea toxicității intrinseci prin expunere alimentară, cu excepția cazului în care se prezintă o justificare a necesității unui astfel de studiu.

Condiții de testare

Speciile testate sunt aceleași cu cele testate în conformitate cu punctul 8.1.1.1.

8.1.1.3. Toxicitatea subcronică și toxicitatea pentru reproducere la păsări

Se prezintă un studiu de stabilire a toxicității subcronice și a toxicității pentru reproducere a substanței la păsări. Se raportează CE_{10} și CE_{20} se raportează. Dacă acestea nu pot fi estimate, se prezintă o explicație împreună cu NOEC exprimate în mg de substanță/kg gc/zi.

▼B

Situații în care este necesar

Se investighează toxicitatea subcronică și toxicitatea pentru reproducere a substanței active la păsări, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că expunerea adulților sau expunerea locurilor de cuibărit pe parcursul perioadei de reproducere este puțin probabilă. O astfel de justificare este susținută de informații care arată că nu există expunere sau efecte întârziate în timpul sezonului de reproducere.

Condiții de testare

Studiul se efectuează pe aceleași specii cu cele testate în conformitate cu punctul 8.1.1.1.

8.1.2. *Efecte asupra vertebratelor terestre, altele decât păsările*

Următoarele informații se generează din evaluarea toxicologică la mamifere pe baza studiilor menționate în secțiunea 5.

8.1.2.1. Toxicitate orală acută la mamifere

Se determină toxicitatea orală acută a substanței active la mamifere și DL_{50} exprimată în mg substanță/kg gc/zi.

Situații în care este necesar

Se investighează efectele substanței active asupra mamiferelor, cu excepția cazului în care substanța este inclusă în produsele de protecție a plantelor utilizat, de exemplu, în spații închise sau pentru tratamentul plăgilor și mamiferele nu sunt expuse direct sau indirect.

8.1.2.2. Toxicitate pe termen lung și pentru reproducere la mamifere

Situații în care este necesar

Se investighează toxicitatea pentru reproducere a substanței active la mamifere, cu excepția cazului în care solicitantul prezintă o justificare care demonstrează că expunerea adulților în timpul sezonului de reproducere este puțin probabilă. O astfel de justificare este susținută de informații care arată că nu există expunere sau efecte întârziate în timpul sezonului de reproducere.

Se raportează cel mai sensibil efect toxicologic studiat la mamifere, relevant din punct de vedere ecotoxicologic pe termen lung (NOAEL) exprimat în mg de substanță/kg gc/zi. Se raportează CE_{10} și CE_{20} împreună cu NOEC exprimată în mg de substanță/kg gc/zi. Dacă CE_{10} și CE_{20} nu pot fi estimate, se oferă o explicație.

8.1.3. *Bioconcentrarea substanței active în prada păsărilor și a mamiferelor*

Pentru substanțele active cu un log Pow > 3, se prezintă o evaluare a riscului pe care îl prezintă bioconcentrarea substanței în prada păsărilor și a mamiferelor.

8.1.4. *Efecte asupra vertebratelor terestre sălbatice (păsări, mamifere, reptile și amfibieni)*

Se prezintă și se iau în considerare în evaluarea riscurilor date relevante și disponibile, inclusiv date din literatura științifică de specialitate publicată referitoare la substanța activă în cauză, cu privire la efectele potențiale asupra păsărilor, mamiferelor, reptilelor și amfibienilor (a se vedea punctul 8.2.3).

▼B

8.1.5. *Proprietăți de perturbator endocrin*

Se acordă o atenție deosebită dacă substanța activă este un perturbator endocrin potențial în conformitate cu orientările Uniunii sau cele convenite la nivel internațional. Acest lucru poate fi realizat prin consultarea secțiunii referitoare la toxicologia la mamifere (a se vedea secțiunea 5). În plus, se iau în considerare alte informații disponibile cu privire la profilul de toxicitate și modul de acțiune. Dacă în urma acestei evaluări, substanța activă este identificată ca perturbator endocrin potențial, natura și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

8.2. **Efecte asupra organismelor acvatice**

Se prezintă rapoarte ale testelor menționate la punctele 8.2.1, 8.2.4 și 8.2.6 pentru toate substanțele active susținute de date analitice privind concentrațiile substanței în mediile de testare.

Dacă studiile de toxicitate acvatică sunt efectuate cu o substanță greu solubilă, pot fi acceptabile concentrații limită mai mici de 100 mg substanță/l, însă se evită precipitarea substanței în mediul de testare și se utilizează un agent de solubilizare, un solvent auxiliar sau un agent de dispersie, după caz. Autoritățile naționale competente pot solicita testarea cu produsul de protecție a plantelor dacă nu apar efecte biologice la limita de solubilitate a substanței active.

Se calculează efectele studiate privind toxicitatea (cum ar fi CL_{50}, CE_{10}, CE_{20}, CE_{50} și NOEC) pe baza concentrațiilor nominale sau medii/inițiale măsurate.

8.2.1. *Toxicitate acută la pești*

Se prezintă un studiu de toxicitate acută la pești (CL_{50}) și detalii cu privire la efectele observate.

Situații în care este necesar

Se efectuează un test cu păstrăvul curcubeu (*Oncorhynchus mykiss*).

Condiții de testare

Se determină toxicitatea acută a substanței active la pești. Pentru a minimiza testarea la pește, pentru testarea toxicității acute la pești se ia în considerare o abordare bazată pe o valoare prag. Se efectuează un test limită de toxicitate acută la pești la 100 mg substanță/l sau la o concentrație adecvată selectată din efectele acvatice studiate (punctele 8.2.4., 8.2.6 și 8.2.7), după ce s-a luat în considerare pragul de expunere. Dacă în testul limită la pești se detectează mortalitate, este necesar un studiu doză-răspuns de toxicitate acută la pești pentru determinarea CL_{50} care urmează să fie utilizată în evaluarea riscurilor efectuată în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc (a se vedea punctul 2 din introducerea prezentei secțiuni).

8.2.2. *Toxicitate pe termen lung și cronică la pești*

Situații în care este necesar

Se prezintă un studiu de toxicitate pe termen lung sau de toxicitate cronică la pești pentru toate substanțele active dacă expunerea apelor de suprafață este probabilă și substanța este considerată a fi stabilă în apă, adică pierderile de substanță originală prin hidroliză în 24 de ore sunt mai mici de 90 % (a se vedea punctul 7.2.1.1). În aceste circumstanțe se prezintă un studiu de toxicitate la pești în primele stadii de viață. Cu toate acestea, un studiu de toxicitate la pești în primele stadii de viață nu este necesar dacă se prezintă un studiu asupra întregului ciclu de viață la pești.

▼B

8.2.2.1. Test de toxicitate la pești în primele stadii de viață

Testul de toxicitate la pești în primele stadii de viață determină efectele asupra dezvoltării, creșterii și comportamentului, precum și detalii cu privire la efectele observate asupra primelor stadii de viață la pești. Se raportează CE_{10} și CE_{20} împreună cu NOEC. Dacă CE_{10} și CE_{20} nu pot fi estimate, se oferă o explicație.

8.2.2.2. Test asupra întregului ciclu de viață la pești

Un test asupra întregului ciclu de viață la pești oferă informații cu privire la efectele asupra reproducerii generațiilor parentale și asupra viabilității generațiilor filiale. Se raportează CE_{10} și CE_{20} împreună cu NOEC.

Pentru substanțele active care nu sunt considerate perturbatori potențiali ai sistemului endocrin, poate fi necesar un test asupra întregului ciclu de viață la pești în funcție de persistența substanței și potențialul de bioacumulare al acesteia.

Pentru substanțele active care îndeplinesc criteriile de screening din oricare dintre testele de screening la pești, sau pentru care există alte indicații privind perturbarea sistemului endocrin (a se vedea punctul 8.2.3), se includ în test și se discută cu autoritățile naționale competente efecte studiate suplimentare adecvate.

Condiții de testare

Studiile se proiectează astfel încât să reflecte preocupări identificate prin teste de nivel inferior, studii toxicologice la păsări și mamifere și alte informații. Regimul de expunere se selectează în consecință, ținând seama de ratele de aplicare propuse.

8.2.2.3. Bioconcentrare în pești

Un test de bioconcentrare în pești oferă factorii de bioconcentrare stabilizată, constantele ratelor de absorbție și a ratelor de eliminare, excreția incompletă, metaboliții formați în pești și, dacă sunt disponibile, informații cu privire la acumularea specifică de organ.

Toate datele se prezintă cu limite de încredere pentru fiecare substanță testată. Factorii de bioconcentrare se exprimă în funcție de greutatea totală umedă și de conținutul de lipide al peștilor.

Dacă este relevant, în acest sens se iau în considerare datele furnizate la punctul 6.2.5.

Situații în care este necesar

Se evaluează bioconcentrarea substanței dacă:

— log Pow este mai mare decât 3 (a se vedea punctul 2.7) sau există alte indicații privind existența bioconcentrării; și

— substanța este considerată stabilă, adică pierderile de substanță originală prin hidroliză în 24 de ore sunt mai mici de 90 % (a se vedea punctul 7.2.1.1).

8.2.3. *Proprietăți de perturbator endocrin*

Se acordă o atenție deosebită dacă substanța activă este sau nu un perturbator endocrin potențial la organismele acvatice nețintă, în conformitate cu orientările Uniunii sau cele convenite la nivel internațional. În plus, se iau în considerare alte informații disponibile cu

▼B

privire la profilul de toxicitate și modul de acțiune. Dacă în urma acestei evaluări, substanța activă este identificată ca perturbator endocrin potențial, natura și condițiile studiilor care urmează să fie efectuate se discută cu autoritățile naționale competente.

8.2.4. *Toxicitate acută la nevertebrate acvatice*

Situații în care este necesar

Toxicitatea acută se determină la o specie de *Daphnia* (de preferință, *Daphnia magna*). Pentru substanțele active cu rol de insecticid sau care prezintă o activitate insecticidă, se testează o a doua specie, de exemplu larve de Chironomide sau creveți Mysid (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. Toxicitate acută la *Daphnia magna*

Se prezintă un test privind toxicitatea acută a substanței active la 24 și 48 de ore la *Daphnia magna*, exprimată sub formă de concentrație mediană efectivă (CE_{50}) care duce la imobilizare și, dacă este posibil, cea mai mare concentrație care nu provoacă imobilizare.

Condiții de testare

Se testează concentrații de până la 100 mg substanță/l. Un test limită la 100 mg substanță/l poate fi efectuat dacă rezultatele unui test de determinare a intervalului indică faptul că nu se preconizează efecte.

8.2.4.2. Toxicitate acută la o specie nevertebrată acvatică suplimentară

Se prezintă un test privind toxicitatea acută a substanței active la 24 și 48 de ore la o specie nevertebrată acvatică suplimentară, exprimată sub formă de concentrație mediană efectivă (CE_{50}) care duce la imobilizare și, dacă este posibil, cea mai mare concentrație care nu provoacă imobilizare.

Condiții de testare

Se aplică condițiile prevăzute la punctul 8.2.4.1.

8.2.5. *Toxicitate pe termen lung și cronică la nevertebrate acvatice*

Situații în care este necesar

Se prezintă un studiu de toxicitate pe termen lung sau de toxicitate cronică la nevertebrate acvatice pentru toate substanțele active dacă expunerea apelor de suprafață este probabilă și substanța este considerată a fi stabilă în apă, adică pierderile de substanță originală prin hidroliză în 24 de ore sunt mai mici de 90 % (a se vedea punctul 7.2.1.1).

Se prezintă un studiu de toxicitate cronică la o specie de nevertebrate acvatice. Dacă au fost efectuate teste de toxicitate acută pe două specii de nevertebrate acvatice, se iau în considerare efectele studiate acute (a se vedea punctul 8.2.4) pentru a determina specia adecvată care urmează să fie testată în studiul de toxicitate cronică.

Dacă substanța activă este un regulator de creștere a insectelor, se efectuează un studiu suplimentar de toxicitate cronică cu o specie relevantă, alta decât una de crustacee, cum ar fi *Chironomus* spp.

8.2.5.1. Toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la *Daphnia magna*

Scopul testului de toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la *Daphnia magna* este de a măsura efectele adverse precum imobilizarea și pierderea capacității reproductive și de a furniza detalii cu privire la

▼B

efectele observate. Se raportează CE_{10} și CE_{20} împreună cu NOEC. Dacă CE_{10} și CE_{20} nu pot fi estimate, se oferă o explicație.

8.2.5.2. Toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la o specie nevertebrată acvatică suplimentară

Testul de toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la o specie nevertebrată acvatică suplimentară măsoară efectele adverse precum imobilizarea și pierderea capacității reproductive și oferă detalii cu privire la efectele observate. Se raportează CE_{10} și CE_{20} împreună cu NOEC. Dacă CE_{10} și CE_{20} nu pot fi estimate, se oferă o explicație.

8.2.5.3. Dezvoltarea și emergența la *Chironomus riparius*

Substanța activă se aplică în apa de deasupra sedimentelor și se măsoară efectele asupra supraviețuirii și dezvoltării *Chironomus riparius*, inclusiv efectele asupra emergenței adulților, pentru a furniza efecte studiate ale acestor substanțe care sunt considerate că interferează cu hormonii de năpârlire ai insectei sau care au alte efecte asupra creșterii și dezvoltării insectelor. Se raportează CE_{10} și CE_{20} împreună cu NOEC.

Condiții de testare

Se măsoară concentrațiile substanței active în apa de deasupra sedimentelor și în sedimente pentru stabilirea CE_{10}, CE_{20} și NOEC Substanța activă se măsoară suficient de frecvent pentru a permite calcularea efectelor studiate ale testului atât pe baza concentrațiilor nominale, cât și pe baza concentrațiilor medii ponderate în timp.

8.2.5.4. Organisme care trăiesc în sedimente

Dacă acumularea unei substanțe active în sedimentele acvatice este indicată sau preconizată de studii privind soarta în mediu, se evaluează impactul asupra unui organism care trăiește în sedimente. Se determină riscurile cronice pentru *Chironomus riparius* sau *Lumbriculus* spp. O specie de testare alternativă adecvată poate fi utilizată dacă există orientări recunoscute în acest sens. Substanța activă se aplică fie în apă, fie în sedimentul unui sistem apă-sediment, iar testul ține seama de principala cale de expunere. Efectul studiat principal al studiului se prezintă în termeni de mg substanță/kg sediment uscat și mg substanță/l de apă, iar CE_{10} și CE_{20} se raportează împreună cu NOEC.

Condiții de testare

Se măsoară concentrațiile substanței active în apa de deasupra sedimentelor și în sedimente pentru stabilirea CE_{10}, CE_{20} și NOEC

8.2.6. *Efecte asupra creșterii algelor*

Situații în care este necesar

Testarea se efectuează pe o algă verde (precum *Pseudokirchneriella subcapitata*, sinonim *Selenastrum capricornutum*).

Pentru substanțele active care au o activitate de erbicid, se efectuează un test pe o a doua specie dintr-un grup taxonomic diferit, precum o diatomee, de exemplu *Navicula pelliculosa*.

Se prezintă CE_{10}, CE_{20}, CE_{50} și valorile NOEC corespunzătoare.

▼B

8.2.6.1. Efecte asupra creşterii algelor verzi

Se prezintă un test care determină CE_{10}, CE_{20} şi CE_{50} pentru algele verzi şi valorile NOEC corespunzătoare pentru viteza de creştere şi randamentul algelor, bazate pe măsurători ale biomasei sau variabile de măsurare surogat.

Condiţii de testare

Se testează concentraţii de până la 100 mg substanţă/l. Un test limită la 100 mg substanţă/l poate fi efectuat dacă rezultatele unui test de determinare a intervalului indică faptul că nu se preconizează efecte la concentraţii mai mici.

8.2.6.2. Efecte asupra creşterii unei specii de alge suplimentare

Se prezintă un test care determină CE_{10}, CE_{20} şi CE_{50} pentru o specie suplimentară de alge şi valorile NOEC corespunzătoare pentru viteza de creştere şi randamentul algelor, bazate pe măsurători ale biomasei (sau variabile de măsurare surogat).

Condiţii de testare

Se aplică condiţiile prevăzute la punctul 8.2.6.1.

8.2.7. *Efecte asupra macrofitelor acvatice*

Se prezintă un test care determină CE_{10}, CE_{20} şi CE_{50} şi valorile NOEC corespunzătoare pentru viteza de creştere şi randamentul speciilor de *Lemna*, bazate pe măsurători ale numărului de fronde şi cel puţin încă o variabilă de măsurare (greutatea uscată, greutatea în stare proaspătă sau suprafaţa frondelor).

Pentru alte specii acvatice macrofite, testul oferă informaţii suficiente pentru a evalua impactul asupra plantelor acvatice şi se determină EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} şi valorile NOEC corespunzătoare bazate pe măsurarea parametrilor de biomasă adecvaţi.

Situaţii în care este necesar

Se efectuează un test de laborator cu specii de *Lemna* pentru erbicide şi regulatori de creştere a plantelor şi pentru substanţele pentru care informaţiile prezentate în conformitate cu punctul 8.6 din partea A din prezenta anexă sau punctul 10.6 din partea A din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013, conţin dovezi conform cărora substanţa testată prezintă activitate de erbicid. Autorităţile naţionale competente pot solicita teste suplimentare pe alte specii macrofite în funcţie de modul de acţiune al substanţei, sau dacă testele de eficacitate sau la plante terestre neţintă oferă indicii clare de toxicitate sporită la specii de plante dicotiledonate (de exemplu, inhibitori de auxină, erbicide pentru plante cu frunza lată) sau alte monocotiledonate (de exemplu erbicide pentru graminee) (a se vedea punctul 8.6 din partea A din prezenta anexă şi punctul 10.6 din partea A din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013.

După caz, pot fi efectuate teste suplimentare la specii macrofite acvatice cu o specie dicotiledonată, precum *Myriophyllum spicatum, Myriophyllum aquaticum* sau o specie monocotiledonată, precum iarba acvatică *Glyceria maxima*. Necesitatea de a efectua astfel de studii se discută cu autorităţile naţionale competente.

Condiţii de testare

Se testează concentraţii de până la 100 mg substanţă/l. Un test limită la 100 mg substanţă/l poate fi efectuat dacă rezultatele unui test de determinare a intervalului indică faptul că nu se preconizează efecte.

▼B

8.2.8. *Teste suplimentare asupra organismelor acvatice*

Studii suplimentare asupra organismelor acvatice pot fi efectuate pentru caracterizarea mai amănunțită a riscurilor identificate și oferă suficiente informații și date pentru evaluarea impactului potențial asupra organismelor acvatice în condiții de utilizare în teren.

Studiile efectuate pot lua în considerare testarea unor specii suplimentare, testarea unor expuneri modificate, studii de tip microcosmos sau mezocosmos.

Situații în care sunt necesare

Necesitatea de a efectua astfel de studii se discută cu autoritățile naționale competente.

Condiții de testare

Tipul și condițiile studiului care urmează să fie efectuat se discută cu autoritățile naționale competente.

8.3. **Efecte asupra artropodelor**

8.3.1. *Efecte asupra albinelor*

Se evaluează efectele și riscurile asupra albinelor, inclusiv riscurile care decurg din reziduurile substanței active sau metaboliții acesteia din nectar, polen și apă, inclusiv din gutație. Se prezintă rapoartele testelor menționate la punctele 8.3.1.1, 8.3.1.2 și 8.3.1.3, cu excepția cazului în care produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă sunt destinate exclusiv utilizării în situații în care expunerea albinelor este improbabilă, cum ar fi:

(a) depozitarea produselor alimentare în spații închise;

(b) preparate nesistemice pentru aplicare pe sol, cu excepția granulelor;

(c) tratamentele nesistemice prin înmuiere pentru plantele și bulbii transplantați;

(d) tratamente pentru obturarea și vindecarea plăgilor;

(e) momeli rodenticide nesistemice;

(f) utilizare în seră fără albine ca polenizatori.

Pentru tratamentul semințelor, se ia în considerare riscul de răspândire a pulberii în timpul plantării semințelor tratate. În ceea ce privește granulele și peletele pentru limacși, se ia în considerare riscul de răspândire a pulberii în timpul aplicării. Dacă o substanță activă este sistemică și urmează să fie utilizată pe semințe, bulbi, rădăcini, aplicată direct pe sol, în apa pentru irigații sau aplicată direct pe sau în plantă, de exemplu prin pulverizare sau prin injectare în tulpină, se evaluează riscul pentru albinele care culeg de pe aceste plante, inclusiv riscurile prezentate de reziduurile produsului de protecție a plantelor din nectar, polen și apă, inclusiv din gutație.

Dacă este probabil ca albinele să fie expuse, se efectuează atât testarea toxicității acute (orală și de contact), cât și a toxicității cronice, inclusiv efecte subletale.

Dacă poate avea loc expunerea albinelor la reziduurile din nectar, polen sau apă care rezultă din proprietățile sistemice ale substanței active și dacă toxicitatea orală acută este <100 μg/albină sau dacă apare o toxicitate importantă pentru larve, se prezintă concentrațiile

▼B

reziduurilor în aceste matrice, iar evaluarea riscurilor se bazează pe o comparație a efectului studiat relevant cu concentrațiile respective ale reziduurilor. Dacă această comparație indică faptul că o expunere la niveluri toxice nu poate fi exclusă, efectele se investighează cu teste de nivel superior.

8.3.1.1. Toxicitate acută la albine

Dacă expunerea albinelor este probabilă, se efectuează teste de toxicitate acută orală și de contact.

8.3.1.1.1. *Toxicitate orală acută*

Se prezintă un test de toxicitate orală acută care stabilește valorile DL_{50} acute și NOEC. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

Condiții de testare

Testul se efectuează cu substanța activă. Rezultatele se prezintă în termeni de µg substanță activă/albină.

8.3.1.1.2. *Toxicitate de contact acută*

Se prezintă un test de toxicitate de contact acută care stabilește valorile DL_{50} acute și NOEC. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

Condiții de testare

Testul se efectuează cu substanța activă. Rezultatele se prezintă în termeni de µg substanță activă/albină.

8.3.1.2. Toxicitate cronică la albine

Se prezintă un test de toxicitate cronică la albine care stabilește CE_{10}, CE_{20} și CE_{50} orale cronice și NOEC. Dacă CE_{10}, CE_{20} și CE_{50} orale cronice nu pot fi estimate, se oferă o explicație. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

Situații în care este necesar

Testul se efectuează dacă expunerea albinelor este probabilă.

Condiții de testare

Testul se efectuează cu substanța activă. Rezultatele se prezintă în termeni de µg substanță activă/albină.

8.3.1.3. Efectele asupra dezvoltării albinelor și asupra altor stadii de viață ale albinelor

Se efectuează un studiu pe puiet de albine pentru determinarea efectelor asupra dezvoltării albinelor și activității puietului. Studiul pe puiet de albine oferă informații suficiente pentru evaluarea riscurilor potențiale pentru larvele de albine prezentate de substanța activă.

Testul determină CE_{10}, CE_{20} și CE_{50} pentru albine adulte, dacă este posibil, și pentru larve împreună cu NOEC. Dacă CE_{10}, CE_{20} și CE_{50} nu pot fi estimate, se oferă o explicație. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

▼B

Situații în care este necesar

Testul se efectuează pentru substanțele active pentru care efectele subletale asupra creșterii sau dezvoltării nu pot fi excluse, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că nu este posibil ca puietul de albine să fie expus la substanța activă.

8.3.1.4. Efecte subletale

Pot fi necesare teste de investigare a efectelor subletale, cum ar fi efectele comportamentale și asupra reproducerii la albine și, după caz, la colonii.

8.3.2. *Efecte asupra artropodelor neținută, altele decât albinele*

Situații în care este necesar

Se investighează efectele asupra artropodelor terestre neținută pentru toate substanțele active, cu excepția cazului în care produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă sunt destinate exclusiv utilizării în situații în care artropodele neținută nu sunt expuse, precum:

— depozitarea produselor alimentare în spații închise care exclud expunerea;

— tratamente pentru obturarea și vindecarea plăgilor;

— spații închise cu momeli rodenticide.

Se testează întotdeauna două specii indicator, afida parazitoidă a cerealelor *Aphidius rhopalosiphi* (*Hymenoptera: Braconidae*) și acarianul prădător *Typhlodromus pyri* (*Acari*: *Phytoseiidae*). Testarea inițială se efectuează folosind plăci de sticlă și se raportează mortalitatea (și efectele asupra reproducerii, dacă sunt evaluate). Testarea determină relația rată-răspuns și se raportează efectele studiate RL_{50} ([1]), RE_{50} ([2]) și NOEC pentru evaluarea riscurilor pentru aceste specii în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc. Dacă aceste studii preconizează în mod clar apariția de efecte adverse, poate fi necesară testarea prin studii de nivel superior [pentru detalii suplimentare, a se vedea punctul 10.3 din partea A din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013].

Pentru substanțele active susceptibile de a avea un mod de acțiune special (cum ar fi regulatorii de creștere a insectelor, inhibitorii de hrănire a insectelor), autoritățile naționale competente pot solicita efectuarea unor teste suplimentare care implică stadii de viață sensibile, căi de absorbție speciale sau alte modificări. Se prezintă o justificare pentru alegerea speciei testate.

8.3.2.1. Efecte asupra *Aphidius rhopalosiphi*

Testul oferă informații suficiente pentru evaluarea toxicității în termeni de RL_{50} și NOEC a substanței active la *Aphidius rhopalosiphi*.

Condiții de testare

Testarea inițială se efectuează pe plăci de sticlă.

([1]) RL_{50}, abrevierea pentru „rata letală 50 %”, și anume rata de aplicare necesară pentru a ucide jumătate din membrii populației testate după o durată specificată a testului.

([2]) RE_{50}, abrevierea pentru „rata efectivă 50 %”, și anume rata de aplicare necesară pentru a produce un efect la jumătate din membrii populației testate după o durată specificată a testului.

▼B

8.3.2.2. Efecte asupra *Typhlodromus pyri*

Testul oferă informații suficiente pentru evaluarea toxicității în termeni de RL_{50} și NOEC a substanței active la *Typhlodromus pyri*.

Condiții de testare

Testarea inițială se efectuează pe plăci de sticlă.

8.4. **Efecte asupra mezofaunei și macrofaunei neținută din sol**

8.4.1. *Râme – efecte subletale*

Testul oferă informații privind efectele asupra creșterii, reproducerii și comportamentului râmelor.

Situații în care este necesar

Efecte subletale asupra râmelor se investighează dacă substanța activă poate contamina solul.

Condiții de testare

Testarea determină relația doză-răspuns, iar CE_{10}, CE_{20} și NOEC permit efectuarea evaluării riscurilor în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc, luând în considerare expunerea probabilă, conținutul de carbon organic (f_{oc}) din mediul de testare și proprietățile lipofile (K_{ow}) ale substanței testate. Substanța testată se încorporează în sol pentru a obține o concentrație omogenă în sol. Testările cu metaboliții din sol pot fi evitate dacă există dovezi analitice care indică faptul că metabolitul este prezent la o concentrație și durată adecvată în studiul efectuat cu substanța activă originală.

8.4.2. *Efecte asupra mezofaunei și macrofaunei neținută din sol (altele decât râmele)*

Situații în care este necesar

Se investighează efectele asupra organismelor din sol, altele decât râmele, pentru toate substanțele testate, cu excepția cazurilor în care organismele din sol nu sunt expuse, precum:

(a) depozitarea produselor alimentare în spații închise care exclud expunerea;

(b) tratamente pentru obturarea și vindecarea plăgilor;

(c) spații închise cu momeli rodenticide.

Pentru produsele de protecție a plantelor aplicate prin pulverizare pe frunze, autoritățile naționale competente pot solicita date privind *Folsomia candida* și *Hypoaspis aculeifer*. Dacă sunt disponibile date referitoare atât la *Aphidius rhopalosiphi*, cât și la *Typhlodromus pyri*, acestea pot fi utilizate pentru o evaluare inițială a riscurilor. Dacă există preocupări în legătură cu oricare din speciile testate în conformitate cu punctul 8.3.2, se prezintă date privind atât *Folsomia candida*, cât și *Hypoaspis aculeifer*.

Dacă nu sunt disponibile date privind *Aphidius rhopalosiphi* și *Typhlodromus pyri*, se prezintă datele prevăzute la punctul 8.4.2.1.

▼B

Pentru produsele de protecție a plantelor aplicate direct pe sol ca tratamente pentru sol, fie prin pulverizare, fie ca preparat solid, se efectuează teste atât pe *Folsomia candida*, cât și pe *Hypoaspis aculeifer* (a se vedea punctul 8.4.2.1).

8.4.2.1. Testări la nivel de specie

Testul oferă informații suficiente pentru a efectua o evaluare a toxicității substanței active pentru speciile nevertebrate indicatoare din sol *Folsomia candida* și *Hypoaspis aculeifer*.

Condiții de testare

Testarea determină relația doză-răspuns, iar CE_{10}, CE_{20} și NOEC permit efectuarea evaluării riscurilor în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc, luând în considerare expunerea probabilă, conținutul de carbon organic (f_{oc}) din mediul de testare și proprietățile lipofile (K_{ow}) ale substanței testate. Substanța testată se încorporează în sol pentru a obține o concentrație omogenă în sol. Testările cu metaboliții din sol pot fi evitate dacă există dovezi analitice care indică faptul că metabolitul este prezent la o concentrație și durată adecvată în studiul efectuat cu substanța activă originală.

8.5. **Efecte asupra transformării azotului în sol**

Testul oferă date suficiente pentru evaluarea impactului substanțelor active asupra activității microbiene din sol, în termeni de transformare a azotului.

Situații în care este necesar

Testul se efectuează dacă produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă se aplică pe sol sau pot contamina solul în condiții de utilizare practică. În cazul substanțelor active destinate utilizării în produse de protecție a plantelor pentru sterilizarea solurilor, studiile se proiectează astfel încât să măsoare ratele de recuperare după tratament.

Condiții de testare

Solurile utilizate sunt probe proaspete de soluri agricole. Locurile din care au fost prelevate probele de sol nu au fost tratate pe parcursul ultimilor doi ani precedenți cu substanțe care pot modifica în mod considerabil diversitatea și nivelul populațiilor microbiene prezente, cu excepția modificărilor tranzitorii.

8.6. **Efecte asupra plantelor superioare terestre neținta**

8.6.1. *Rezumatul datelor de screening*

Informațiile prezentate sunt suficiente pentru a permite evaluarea efectelor substanței active asupra plantelor neținta.

Situații în care este necesar

Datele de screening stabilesc dacă substanțele testate prezintă activitate erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor. Datele includ testarea a cel puțin șase specii de plante din șase familii diferite, atât monocotiledonate, cât și dicotiledonate. Concentrațiile și ratele testate sunt egale sau mai mari decât rata de aplicare maximă recomandată, fie la o rată care simulează modelul de utilizare în condiții de teren, testările fiind efectuate după tratamentul final, fie la o rată aplicată direct care ia în considerare acumularea de reziduuri în urma aplicărilor multiple a produsului de protecție a plantelor. Dacă studiile de screening nu includ gama de specii precizată sau concentrațiile și ratele necesare, se efectuează testele descrise la punctul 8.6.2.

▼B

Nu se utilizează date de screening pentru evaluarea substanțelor active cu activitate erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor. Se aplică punctul 8.6.2.

Condiții de testare

Se prezintă un rezumat al datelor disponibile din testele utilizate pentru evaluarea activității biologice și din testele de determinare a intervalului de doze, indiferent dacă sunt pozitive sau negative, care pot oferi informații cu privire la impactul posibil asupra altor plante neținută, împreună cu o evaluare a impactului potențial asupra speciilor de plante neținută.

Aceste date vor fi completate prin informații suplimentare, sub formă de rezumat, privind efectele observate asupra plantelor în cursul testelor în teren, și anume eficacitatea, reziduurile, soarta în mediu și studiile ecotoxicologice în teren.

8.6.2. *Testări la plante neținută*

Testul determină valorile RE_{50} pentru substanța activă la plantele neținută.

Situații în care este necesar

Pentru substanțele active cu activitate erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor, se prezintă teste concentrație-răspuns privind vigoarea vegetativă și germinarea semințelor pentru cel puțin 6 specii care reprezintă familiile pentru care s-a constatat acțiunea erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor. Dacă din modul de acțiune poate fi stabilit în mod clar că este afectată fie numai vigoarea vegetativă, fie numai germinarea semințelor, se efectuează doar studiul relevant.

Nu sunt necesare date în cazul în care expunerea este neglijabilă, de exemplu pentru rodenticide, substanțe active folosite pentru protecția plăgilor sau tratamentul semințelor, sau în cazul substanțelor active utilizate pentru produsele depozitate sau în sere în care expunerea este exclusă.

Condiții de testare

Se prezintă studii doză-răspuns efectuate pe o selecție de 6-10 specii de plante monocotiledonate și dicotiledonate care reprezintă cât mai multe grupuri taxonomice.

8.7. **Efecte asupra altor organisme terestre (floră și faună)**

Se prezintă orice date disponibile privind efectele produsului asupra altor organisme terestre.

8.8. **Efecte asupra metodelor biologice de tratare a apelor uzate**

Testul oferă indicii cu privire la efectele potențiale ale substanței active asupra sistemelor biologice de tratare a apelor uzate.

Situații în care este necesar

Se raportează efectele asupra metodelor biologice de tratare a apelor uzate dacă utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă poate avea efecte adverse asupra instalațiilor de tratare a apelor uzate.

8.9. **Date de monitorizare**

Se raportează datele de monitorizare disponibile referitoare la efectele adverse ale substanței active pentru organismele neținută.

▼B

SECȚIUNEA 9

Date din literatura de specialitate

Se prezintă un rezumat al tuturor datelor relevante din literatura științifică publicată, evaluată *inter pares*, referitoare la substanța activă, metaboliții săi, produșii de degradare sau de reacție și produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă.

SECȚIUNEA 10

Clasificare și etichetare

Se prezintă și se justifică propuneri pentru clasificarea și etichetarea substanței active în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008, inclusiv:

— pictograme;

— cuvinte de avertizare;

— fraze de pericol; și

— fraze de precauție.

PARTEA B

MICROORGANISME, INCLUSIV VIRUSURI

CUPRINS

INTRODUCERE

1. IDENTITATEA MICROORGANISMULUI

1.1. Solicitant

1.2. Producător

1.3. Denumirea și descrierea speciei, caracterizarea tulpinii

1.4. Specificațiile materialului utilizat pentru fabricarea produselor formulate

1.4.1. Conținutul de microorganisme

1.4.2. Identitatea și conținutul de impurități, aditivi și microorganisme contaminante

1.4.3. Profilul analitic al loturilor

2. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE MICROORGANISMULUI

2.1. Istoricul microorganismului și al utilizărilor acestuia. Prezența în natură și distribuția geografică

2.1.1. Istoric

2.1.2. Originea și prezența în natură

2.2. Informații privind organismul (organismele) țintă

▼B

2.2.1. Descrierea organismului (organismelor) țintă

2.2.2. Mod de acțiune

2.3. Intervalul de specificități al gazdelor și efectele asupra altor specii decât organismul dăunător țintă

2.4. Stadiile de dezvoltare/ciclul de viață al microorganismului

2.5. Infecțiozitate, capacitatea de dispersie și de colonizare

2.6. Legături cu agenți patogeni vegetali, animali sau umani cunoscuți

2.7. Stabilitate genetică și factorii care o afectează

2.8. Informații privind producerea metaboliților (în special a toxinelor)

2.9. Antibiotice și alți agenți antimicrobieni

3. INFORMAȚII SUPLIMENTARE PRIVIND MICROORGANISMUL

3.1. Funcție

3.2. Domeniul de utilizare preconizat

3.3. Culturi sau produse protejate sau tratate

3.4. Metoda de producție și controlul calității

3.5. Informații privind apariția sau posibilitatea apariției dezvoltării unei rezistențe la organismul (organismele) țintă

3.6. Metode de prevenire a pierderii virulenței stocului de sămânță al microorganismului

3.7. Metode și precauții recomandate în materie de manipulare, depozitare, transport sau în caz de incendiu

3.8. Proceduri de distrugere sau decontaminare

3.9. Măsuri în caz de accident

4. METODE ANALITICE

4.1. Metode de analiză a microorganismului în forma obținută prin procesul de producție

4.2. Metode de determinare și cuantificare a reziduurilor (viabile sau neviabile)

▼B

5. EFECTE ASUPRA SĂNĂTĂȚII UMANE

5.1. Informații de bază

5.1.1. Date medicale

5.1.2. Supravegherea medicală a personalului instalațiilor de producție

5.1.3. Observații privind sensibilizarea/alergenicitatea, după caz

5.1.4. Observații directe, de exemplu, cazuri clinice

5.2. Studii de bază

5.2.1. Sensibilizarea

5.2.2. Toxicitatea acută, patogenitatea și infecțiozitatea

5.2.2.1. Toxicitate, patogenitate și infecțiozitate acută orală

5.2.2.2. Toxicitate, patogenitate și infecțiozitate acută prin inhalare

5.2.2.3. Doză unică intraperitoneală/subcutanată

5.2.3. Studii de genotoxicitate

5.2.3.1. Studii *in vitro*

5.2.4. Studii pe culturi celulare

5.2.5. Informații privind toxicitatea și patogenitatea pe termen scurt

5.2.5.1. Efecte asupra sănătății după expunere repetată prin inhalare

5.2.6. Tratament propus: măsuri de prim ajutor, tratament medical

5.3. Studii specifice privind toxicitatea, patogenitatea și infecțiozitatea

5.4. Studii *in vivo* pe celule somatice

5.5. Genotoxicitate — studii *in vivo* pe celulele germinative

5.6. Rezumatul toxicității, patogenității și infecțiozității la mamifere și evaluarea globală

6. REZIDUURILE DIN SAU DE PE PRODUSELE, ALIMENTELE ȘI FURAJELE TRATATE

6.1. Persistența și probabilitatea multiplicării în sau pe culturi, furaje și alimente

▼B

6.2. Informații suplimentare necesare

6.2.1. Reziduuri neviabile

6.2.2. Reziduuri viabile

6.3. Rezumatul evaluării comportamentului reziduurilor care rezultă din datele prezentate în conformitate cu punctele 6.1 și 6.2

7. SOARTA ȘI COMPORTAMENTUL ÎN MEDIU

7.1. Persistență și multiplicare

7.1.1. Sol

7.1.2. Apă

7.1.3. Aer

7.2. Mobilitate

8. EFECTE ASUPRA ORGANISMELOR NEȚINTĂ

8.1. Efecte asupra păsărilor

8.2. Efecte asupra organismelor acvatice

8.2.1. Efecte asupra peștilor

8.2.2. Efecte asupra nevertebratelor de apă dulce

8.2.3. Efecte asupra creșterii algelor

8.2.4. Efecte asupra altor plante decât algele

8.3. Efecte asupra albinelor

8.4. Efecte asupra altor artropode decât albinele

8.5. Efecte asupra râmelor

8.6. Efectele asupra microorganismelor neținută din sol

8.7. Studii suplimentare

9. REZUMAT ȘI EVALUAREA IMPACTULUI ASUPRA MEDIULUI

INTRODUCERE

(i) Substanțele active sunt definite la articolul 2 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 și cuprind substanțe chimice și microorganisme, inclusiv virusuri.

Prezenta parte prevede cerințele în materie de date pentru substanțele active care constau din microorganisme, inclusiv virusuri.

Termenul „microorganism” definit la articolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 se aplică bacteriilor, ciupercilor, protozoarelor, virusurilor și viroizilor, dar nu se limitează la acestea.

▼B

(ii) Pentru toate microorganismele care fac obiectul cererii, se prezintă toate cunoștințele relevante și informațiile existente în literatura de specialitate.

Informațiile cele mai importante și utile se obțin prin caracterizarea și identificarea unui microorganism. Aceste informații se găsesc în secțiunile 1-3 (identitatea, proprietățile biologice și informații suplimentare), care reprezintă baza pentru evaluarea efectelor asupra sănătății umane și asupra mediului.

În mod normal sunt necesare datele obținute recent din experimente toxicologice și/sau patologice convenționale pe animale de laborator, cu excepția cazului în care solicitantul poate justifica, pe baza informațiilor anterioare, că utilizarea microorganismului în condițiile propuse nu are efecte dăunătoare asupra sănătății umane și animale sau asupra apei subterane și nu exercită o influență inacceptabilă asupra mediului.

(iii) Până la acceptarea orientărilor specifice la nivel internațional, informațiile necesare se obțin prin utilizarea orientărilor disponibile privind testele, acceptate de autoritatea competentă [de exemplu, orientările US EPA ([1])]; după caz, orientările privind testele, descrise în partea A din prezenta anexă, ar trebui să fie adaptate astfel încât să fie adecvate pentru microorganisme. Testele includ microorganisme viabile și, după caz, neviabile, ca probă martor.

(iv) Dacă se efectuează teste, se prezintă o descriere detaliată (specificații) a materialului utilizat și a impurităților acestuia, în conformitate cu punctul 1.4. Materialul utilizat are specificațiile care vor fi utilizate în procesul de producție a preparatelor ce urmează a fi autorizate.

Dacă se efectuează studii cu microorganisme produse în laborator sau într-un sistem de producție în instalație pilot, studiile trebuie repetate cu microorganismele în forma obținută prin procesul de producție, cu excepția cazului în care se poate demonstra că materialul testat este în esență același în sensul testării și al evaluării.

(v) Dacă microorganismul a fost modificat genetic, se prezintă o copie a evaluării datelor privind riscul pentru mediu, în conformitate cu articolul 48 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.

(vi) După caz, datele se analizează prin metode statistice adecvate. Se prezintă toate detaliile analizei statistice (de exemplu, toate estimările punctuale se prezintă împreună cu intervalele de încredere și se indică valorile „p” exacte în locul mențiunii semnificativ/nesemnificativ).

(vii) Pentru studiile în care administrarea dozelor se extinde pe o anumită perioadă, dozele ar trebui să fie administrate, de preferință, prin utilizarea unui singur lot de microorganisme, dacă stabilitatea permite acest lucru.

Dacă studiile nu se efectuează cu un singur lot de microorganisme, trebuie să se precizeze similaritatea diferitelor loturi.

Ori de câte ori studiul implică administrarea de doze diferite, se raportează relația dintre doză și efectul advers.

([1]) *US EPA Microbial Pesticides Test Guidelines, OPPTS Series 885, February 1996* (Orientări pentru testarea pesticidelor microbiene, US EPA, Seria 885 OPPTS, februarie 1996).

▼B

(viii) Dacă se cunoaşte faptul că acţiunea de protecţie a plantelor se datorează efectului rezidual al unei toxine/metabolit sau dacă se preconizează reziduuri semnificative de toxine/metaboliţi care nu au legătură cu efectul substanţei active, se prezintă un dosar pentru toxină/metabolit în conformitate cu cerinţele din partea A din prezenta anexă.

1. IDENTITATEA MICROORGANISMULUI

Identificarea şi caracterizarea microorganismului oferă cele mai importante informaţii şi reprezintă un punct-cheie pentru luarea deciziilor.

1.1. **Solicitant**

Se specifică numele şi adresa solicitantului, precum şi numele, funcţia, numărul de telefon şi de fax al persoanei de contact relevante.

Dacă, în plus, solicitantul dispune de un birou, agent sau reprezentant în statul membru ►C1 în care este depusă cererea de aprobare ◄ şi, în cazul în care acesta este diferit, în statul membru raportor desemnat de Comisie, se indică numele şi adresa biroului, agentului sau reprezentantului local, precum şi numele, funcţia, numărul de telefon şi de fax ale persoanei de contact relevante.

1.2. **Producător**

Se specifică numele şi adresa producătorului sau producătorilor de microorganisme, precum şi numele şi adresa fiecărei instalaţii de producţie a microorganismului. Se specifică un punct de contact (de preferinţă un punct de contact central, cu nume, număr de telefon şi de fax), în vederea obţinerii de informaţii actualizate şi pentru a răspunde la problemele ce pot apărea cu privire la tehnologia, procesele de producţie şi calitatea produsului (inclusiv, după caz, la loturile individuale). ►C1 Dacă, în urma aprobării microorganismului, ◄ există modificări ale localizării sau numărului producătorilor, informaţiile necesare trebuie notificate din nou Comisiei şi statelor membre.

1.3. **Denumirea şi descrierea speciei, caracterizarea tulpinii**

(i) Microorganismul ar trebui depus într-o colecţie de culturi recunoscută la nivel internaţional şi să i se aloce un număr de acces, iar aceste detalii trebuie prezentate.

(ii) Fiecare microorganism care face obiectul cererii se identifică şi se denumeşte la nivel de specie. Se specifică denumirea ştiinţifică şi grupa taxonomică, adică familia, genul, specia, tulpina, serotipul, patovarul sau orice altă denumire relevantă pentru microorganism.

Se specifică dacă microorganismul:

— este sau nu indigen la nivel de specie pentru zona de aplicare preconizată;

— este sălbatic;

— este mutant prin mutaţie spontană sau indusă;

— a fost modificat prin utilizarea tehnicilor descrise în partea 2 din anexa IA şi anexa IB la Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European şi a Consiliului ([1]).

([1]) JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

▼B

În ultimele două cazuri, se specifică toate diferențele cunoscute dintre microorganismul modificat și tulpina sălbatică parentală.

(iii) Se recomandă utilizarea celor mai bune tehnologii disponibile pentru identificarea și caracterizarea microorganismului la nivel de tulpină. Se prezintă metodele de testare și criteriile adecvate utilizate pentru identificare (de exemplu, morfologie, biochimie, serologie, identificare moleculară).

(iv) Se precizează denumirea comună sau cea alternativă și denumirile ieșite din uz, precum și numele de cod utilizate în timpul dezvoltării, după caz.

(v) Se indică relațiile cu agenții patogeni cunoscuți.

1.4. **Specificațiile materialului utilizat pentru fabricarea produselor formulate**

1.4.1. *Conținutul de microorganisme*

Se raportează conținutul minim și maxim de microorganism din materialul utilizat pentru fabricarea produselor formulate. Conținutul se exprimă în termeni adecvați, precum numărul de unități active pe volum sau greutate sau în orice alt mod relevant pentru microorganism.

Dacă informațiile oferite se referă la un sistem de producție în instalație pilot, informațiile necesare se prezintă din nou Comisiei și statelor membre după stabilizarea metodelor și procedurilor de producție la scară industrială, dacă modificările din procesul de producție conduc la modificarea specificației privind puritatea.

1.4.2. *Identitatea și conținutul de impurități, aditivi și microorganisme contaminante*

Este de dorit ca produsele de protecție a plantelor să nu conțină contaminanți (inclusiv microorganisme contaminante), dacă este posibil. Nivelul și natura contaminanților acceptabili se estimează de către autoritatea competentă în vederea evaluării riscurilor.

Dacă este posibil și oportun, se raportează identitatea și conținutul maxim al tuturor microorganismelor contaminante, exprimate în unități adecvate. Dacă este posibil, se prezintă informații privind identitatea, în conformitate cu punctul 1.3 din partea B din prezenta anexă.

Metaboliții relevanți (susceptibili să prezinte un risc pentru sănătatea umană și/sau pentru mediu), despre care se știe că sunt produși de microorganism, se identifică și se caracterizează în diferite stări sau etape de dezvoltare a microorganismului [a se vedea punctul (viii) din prezenta introducere].

Dacă este relevant, se prezintă informații detaliate cu privire la toate componentele, cum ar fi condensatele, mediul de cultură etc.

În cazul impurităților chimice care sunt relevante pentru sănătatea umană și/sau mediu, se specifică identitatea și conținutul maxim, exprimat în termeni adecvați.

În cazul aditivilor, se specifică identitatea și conținutul în g/kg.

▼B

Informațiile privind identitatea substanțelor chimice precum aditivii se prezintă în conformitate cu punctul 1.10 din partea A din prezenta anexă.

1.4.3. *Profilul analitic al loturilor*

Dacă este relevant, se prezintă datele prevăzute la punctul 1.11 din partea A din prezenta anexă, exprimate în unități adecvate.

2. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE MICROORGANISMULUI

2.1. **Istoricul microorganismului și al utilizărilor acestuia. Prezența în natură și distribuția geografică**

Se prezintă familiaritatea cu microorganismul, interpretată ca disponibilitatea cunoștințelor relevante cu privire la acesta.

2.1.1. *Istoric*

Se prezintă istoricul microorganismului și al utilizării acestuia (teste/proiecte de cercetare sau utilizare comercială).

2.1.2. *Originea și prezența în natură*

Se precizează regiunea geografică și locul în ecosistem (de exemplu, planta gazdă, animalul gazdă sau solul din care a fost izolat microorganismul). Se indică metoda de izolare a microorganismului. Se prezintă prezența în natură a microorganismului în mediul relevant, dacă este posibil la nivel de tulpină.

În cazul unui mutant sau al unui microorganism modificat genetic, se oferă informații detaliate cu privire la producerea și izolarea acestuia și la mijloacele prin care acesta se poate distinge în mod clar de tulpina sălbatică parentală.

2.2. **Informații privind organismul (organismele) țintă**

2.2.1. *Descrierea organismului (organismelor) țintă*

După caz, se prezintă detalii despre organismele dăunătoare împotriva cărora este asigurată protecția.

2.2.2. *Mod de acțiune*

Se indică modul principal de acțiune. În legătură cu modul de acțiune, se precizează dacă microorganismul produce o toxină cu efect rezidual asupra organismului țintă. În acest caz, se descrie modul de acțiune al toxinei.

Dacă este relevant, se oferă informații cu privire la locul de infecție și modul de intrare în organismul țintă și stadiile sale susceptibile. Se prezintă rezultatele tuturor studiilor experimentale.

Se precizează modul în care poate avea loc pătrunderea microorganismului sau a metaboliților acestuia (în special a toxinelor) (de exemplu, prin contact, prin ingestie, prin inhalare). De asemenea, se specifică dacă microorganismul sau metaboliții acestuia sunt translocați sau nu în plantă și, după caz, modul în care are loc această translocare.

În cazul producerii unui efect patogen asupra organismului țintă, se indică doza infectantă (doza necesară pentru a cauza infectarea speciilor țintă, cu efectul dorit) și transmisibilitatea [posibilitatea de răspândire a microorganismului în populația țintă, dar și de la o specie țintă la altă specie (țintă)] după aplicare în condițiile de utilizare propuse.

▼B

2.3. **Intervalul de specificități al gazdelor și efectele asupra altor specii decât organismul dăunător țintă**

Se prezintă toate informațiile disponibile cu privire la efectele asupra organismelor netință din zona de răspândire posibilă a microorganismului. Se indică apariția organismelor netință care sunt fie strâns înrudite cu specia țintă, fie sunt expuse în mod special.

Se specifică orice constatare cu privire la efectul toxic al substanței active sau al produselor sale metabolice la om sau la animale, cu privire la capacitatea organismului de colonizare sau invadare la om sau la animale (inclusiv indivizi cu imunodepresie) și cu privire la existența efectului patogen. Se specifică orice constatare cu privire la posibilitatea ca substanța activă sau produșii acesteia să irite pielea, ochii sau organele respiratorii la om sau la animale și să fie alergenică în contact cu pielea sau când este inhalată.

2.4. **Stadiile de dezvoltare/ciclul de viață al microorganismului**

Se prezintă informații privind ciclul de viață al microorganismului, simbioza, parazitismul, organismele aflate în competiție, prădătorii descriși etc., inclusiv organismele gazdă, precum și vectorii pentru virusuri.

Se precizează timpul de generare și tipul de reproducere al microorganismului.

Se prezintă informații privind perioadele de inactivitate și perioada de supraviețuire a microorganismului, virulența și potențialul său infecțios.

Se indică potențialul microorganismului de a produce metaboliți, inclusiv toxine, care reprezintă preocupări pentru sănătatea umană și/sau pentru mediu, în diferite stadii de dezvoltare ale acestuia după eliberare.

2.5. **Infecțiozitate, capacitatea de dispersie și de colonizare**

Se prezintă persistența microorganismului și informațiile referitoare la ciclul de viață al acestuia în condițiile tipice de mediu ale utilizării. În plus, se precizează sensibilitățile speciale ale microorganismului la anumite compartimente de mediu (de exemplu, lumina UV, sol, apă).

Se specifică cerințele de mediu (temperatură, pH, umiditate, cerințe nutritive etc.) pentru supraviețuirea, reproducerea, colonizarea, capacitatea distructivă (inclusiv asupra țesuturilor umane) și eficacitatea microorganismului. Se indică prezența factorilor de virulență specifici.

Se determină intervalul de temperatură în care se dezvoltă microorganismul, inclusiv temperaturile minime, maxime și optime. Aceste informații au o valoare deosebită pentru inițierea studierii efectelor asupra sănătății umane (secțiunea 5).

De asemenea, se precizează efectele posibile ale unor factori precum temperatura, lumina UV, pH și ale prezenței anumitor substanțe asupra stabilității toxinelor relevante.

Se prezintă informații cu privire la căile posibile de răspândire a microorganismului (pe calea aerului sub formă de particule de solide sau aerosoli, cu organismele gazdă drept vectori etc.), în condiții tipice de mediu relevante pentru utilizare.

▼B

2.6. **Legături cu agenți patogeni vegetali, animali sau umani cunoscuți**

Se indică existența posibilă a uneia sau mai multor specii din genul microorganismelor active și/sau, după caz, contaminante, cunoscute a fi agenți patogeni pentru oameni, animale, culturi sau alte specii nețintă și tipul bolilor provocate de acestea. Se precizează dacă se poate diferenția clar microorganismul activ de speciile patogene și, dacă acest lucru este posibil, metodele prin care se poate realiza diferențierea.

2.7. **Stabilitate genetică și factorii care o afectează**

După caz, se prezintă informații cu privire la stabilitatea genetică (de exemplu, rata mutației trăsăturilor aferente modului de acțiune sau de asimilare a materialului genetic exogen) în condițiile de mediu relevante pentru utilizarea propusă.

De asemenea, se oferă informații cu privire la capacitatea microorganismului de a transfera material genetic la alte organisme, precum și la capacitatea acestuia de a fi patogen pentru plante, animale sau om. Dacă microorganismul poartă elemente genetice suplimentare relevante, se indică stabilitatea trăsăturilor codificate.

2.8. **Informații privind producerea metaboliților (în special a toxinelor)**

Dacă se cunoaște faptul că alte tulpini, care aparțin aceleiași specii microbiene ca și tulpina care face obiectul cererii, produc metaboliți (în special toxine) cu efecte inacceptabile asupra sănătății umane și/sau asupra mediului în timpul aplicării și după aplicare, se prezintă natura și structura acestei substanțe, prezența în interiorul sau în exteriorul celulei și stabilitatea acesteia, modul de acțiune (inclusiv factorii interni și externi ai microorganismului, necesari acțiunii), precum și efectele la om, animale și alte specii nețintă.

Se descriu condițiile în care microorganismul produce metabolitul (metaboliții) [în special toxina (toxinele)].

Se prezintă toate informațiile disponibile cu privire la mecanismul prin care microorganismele reglează producerea acestui (acestor) metabolit (metaboliți).

Se prezintă toate informațiile disponibile cu privire la influența metaboliților produși asupra modului de acțiune al microorganismului.

2.9. **Antibiotice și alți agenți antimicrobieni**

Multe microorganisme produc anumite substanțe antibiotice. Se evită interferența cu antibioticele utilizate în medicina umană și veterinară în toate etapele de dezvoltare a unui produs microbian de protecție a plantelor.

Se oferă informații cu privire la rezistența sau sensibilitatea microorganismului la antibiotice sau la alți agenți antimicrobieni, în special stabilitatea genelor care codifică rezistența la antibiotice, cu excepția cazului în care se poate demonstra că microorganismul nu are efecte dăunătoare asupra sănătății umane sau animale sau că acesta nu poate să-și transfere rezistența la de antibiotice sau la alți agenți antimicrobieni.

3. INFORMAȚII SUPLIMENTARE PRIVIND MICROORGANISMUL

Introducere

(i) Informațiile prezentate descriu utilizările curente și prevăzute pentru preparatele care conțin microorganismul, precum și doza și modul de utilizare al acestora.

▼B

(ii) Informațiile oferite specifică metodele uzuale și precauțiile care trebuie urmate la manipularea, depozitarea și transportul microorganismului.

(iii) Studiile, datele și informațiile prezentate demonstrează caracterul adecvat al măsurilor propuse pentru situații de urgență.

(iv) Informațiile și datele menționate sunt necesare pentru fiecare microorganism, cu excepția cazului în care există dispoziții contrare.

3.1. **Funcție**

Se specifică funcția biologică după cum urmează:

— combaterea bacteriilor;

— combaterea ciupercilor;

— combaterea insectelor;

— combaterea acarienilor;

— combaterea moluștelor;

— combaterea nematodelor;

— combaterea buruienilor;

— altele (a se specifica).

3.2. **Domeniul de utilizare preconizat**

Se specifică domeniul (domeniile) de utilizare, existent(e) sau propus(e), pentru preparatele care conțin microorganismul, dintre următoarele:

— utilizarea în teren, precum agricultură, horticultură, silvicultură și viticultură;

— culturi protejate (de exemplu, în sere);

— spații verzi;

— combaterea buruienilor pe suprafețe necultivate;

— grădinărit;

— plante de interior;

— produse depozitate;

— altele (a se specifica).

3.3. **Culturi sau produse protejate sau tratate**

Se prezintă detalii pentru utilizările existente și preconizate pentru culturi, grupe de culturi, plante sau produse din plante protejate.

▼B

3.4. **Metoda de producție și controlul calității**

Se prezintă informații complete cu privire la procesul de producție în vrac a microorganismului.

Solicitantul asigură un control permanent al calității atât pentru metoda/procesul de producție, cât și pentru produs. Se monitorizează în special apariția unor modificări spontane ale caracteristicilor importante ale microorganismului și a prezenței/absenței unor contaminanți semnificativi. Se prezintă criteriile de asigurare a calității producției.

Se descriu și se precizează metodele utilizate pentru asigurarea unui produs uniform și metodele de analiză pentru standardizarea, întreținerea și puritatea microorganismului (de exemplu, HACCP).

3.5. **Informații privind apariția sau posibilitatea apariției dezvoltării unei rezistențe la organismul (organismele) țintă**

Se prezintă informațiile disponibile cu privire la posibilitatea apariției rezistenței sau a rezistenței încrucișate a organismului (organismelor) țintă. Dacă este posibil, se descriu strategiile corespunzătoare de gestionare.

3.6. **Metode de prevenire a pierderii virulenței stocului de sămânță al microorganismului**

Se prezintă metodele de prevenire a pierderii virulenței culturilor de însămânțare.

În plus, se descrie orice metodă, dacă există, care ar putea preveni pierderea efectelor microorganismului asupra speciilor țintă.

3.7. **Metode și precauții recomandate în materie de manipulare, depozitare, transport sau în caz de incendiu**

Se furnizează o fișă cu date de securitate pentru fiecare microorganism, în conformitate cu articolul 31 din Regulamentul (CE) nr. 1907/2006.

3.8. **Proceduri de distrugere sau decontaminare**

În multe cazuri, metoda preferată sau unică de eliminare sigură a microorganismelor, materialelor contaminate sau ambalajelor contaminate este prin incinerare controlată într-un incinerator autorizat.

Se descriu în mod detaliat metodele de eliminare sigură a microorganismului sau, dacă este necesar, de distrugere a acestuia înainte de eliminare și metodele de eliminare a ambalajelor și a materialelor contaminate. Se prezintă date pentru aceste metode, care demonstrează eficiența și siguranța acestora.

3.9. **Măsuri în caz de accident**

Se prezintă informații referitoare la procedeele prin care microorganismul este adus în stare inofensivă în mediu (de exemplu, apă sau sol) în caz de accident.

4. METODE ANALITICE

Introducere

Dispozițiile din prezenta secțiune specifică doar metodele de analiză necesare pentru controlul și monitorizarea după înregistrare.

▼B

►C1 Monitorizarea după aprobare ar putea fi avută în vedere pentru toate domeniile de evaluare a riscului. Acest lucru este valabil, în special, atunci când pentru aprobare se au în vedere (tulpini de) microorganisme care nu sunt indigene în zona de aplicare preconizată. ◄ Pentru metodele analitice utilizate pentru generarea datelor prevăzute în prezentul regulament sau în alte scopuri, solicitantul prezintă justificarea metodei utilizate; dacă este necesar, se va elabora un îndrumar separat pentru aceste metode, pe baza acelorași cerințe ca cele aplicabile metodelor de control și monitorizare după înregistrare.

Se prezintă descrierea acestor metode, care cuprind detalii privind echipamentul, materialele și condițiile utilizate. Se raportează aplicabilitatea oricăror metode recunoscute la nivel internațional.

În măsura în care este practic posibil, aceste metode utilizează modul de abordare cel mai simplu, implică un cost minim și necesită aparatură ușor accesibilă.

De asemenea, sunt necesare date referitoare la specificitate, linearitate, acuratețe și repetabilitate, astfel cum sunt definite în punctele 4.1 și 4.2 din partea A din prezenta anexă, pentru metodele utilizate la analiza microorganismelor și a reziduurilor acestora.

Pentru prezenta secțiune se aplică următoarele:

Impurități, metaboliți, metaboliți relevanți, reziduuri	Conform definițiilor din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009
Impurități relevante	Impuritățile definite mai sus care reprezintă preocupări pentru sănătatea umană sau a animalelor și/sau pentru mediu.

La cerere, se prezintă următoarele probe:

(i) probe ale microorganismului în forma obținută prin procesul de producție;

(ii) etaloane ale metaboliților relevanți (în special toxine) și ale tuturor celorlalte componente incluse în definiția reziduului;

(iii) dacă sunt disponibile, probe ale substanțelor de referință pentru impuritățile relevante.

4.1. **Metode de analiză a microorganismului în forma obținută prin procesul de producție**

— Metode de identificare a microorganismului

— Metode de obținere a informațiilor cu privire la posibila variabilitate a stocului de sămânță/microorganismului activ

— Metode de diferențiere a unui mutant al microorganismului față de tulpina sălbatică parentală

— Metode de stabilire a purității stocului de sămânță din care se produc loturile și metodele pentru controlul acestei purități

▼B

— Metode de determinare a conținutului de microorganism în materialul obținut prin procesul de producție, care este utilizat la producerea produselor formulate, și metodele care să indice faptul că microorganismele contaminante sunt controlate la un nivel acceptabil

— Metode de determinare a impurităților relevante în materialul obținut prin procesul de producție

— Metode pentru controlul absenței și pentru cuantificarea (cu limite de determinare adecvate) prezenței posibile a oricăror agenți patogeni pentru om și mamifere

— Metode pentru determinarea stabilității la depozitare și a duratei de conservare a microorganismului, după caz

4.2. **Metode de determinare și cuantificare a reziduurilor (viabile sau neviabile)**

pentru:

— microorganismul (microorganismele) activ(e);

— metaboliții relevanți (în special toxine),

pe și/sau în cultură, în alimente și furaje, în țesuturile și în fluidele animale și umane, în sol, apă (inclusiv în apa potabilă, apa subterană și apa de suprafață) și aer, după caz.

Se includ, de asemenea, metode analitice pentru determinarea cantității sau a activității produselor proteice, de exemplu, prin testarea culturilor exponențiale și a lichidelor supernatante ale culturilor într-un test biologic pe celule animale.

5. EFECTE ASUPRA SĂNĂTĂȚII UMANE

Introducere

(i) Informațiile disponibile bazate pe proprietățile microorganismului și organismelor corespunzătoare (secțiunile 1, 2 și 3), inclusiv rapoartele medicale și de sănătate, pot fi suficiente pentru a decide dacă microorganismul poate avea sau nu efecte (infecțioase/patogene/toxice) asupra sănătății umane.

(ii) Informațiile oferite, împreună cu cele prezentate pentru unul sau mai multe preparate ce conțin microorganismul, sunt suficiente pentru a permite o evaluare a riscurilor pentru om, asociate direct și/sau indirect cu manipularea și utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin microorganismul, a riscurilor pentru persoanele care manipulează produsele tratate, precum și a riscurilor pentru om datorită urmelor de reziduuri sau de contaminanți ce rămân în alimente sau apă. În plus, informațiile sunt suficiente pentru:

— ►C1 a permite luarea unei decizii privind aprobarea sau nu a microorganismului; ◄

— ►C1 a specifica condițiile sau restricțiile adecvate asociate oricărei aprobări; ◄

— a specifica frazele referitoare la risc și la siguranță (odată introduse), pentru protecția oamenilor, a animalelor și a mediului, care trebuie incluse pe ambalaje (recipiente);

▼B

— a identifica măsurile de prim ajutor relevante, precum și a diagnosticului și a măsurilor terapeutice adecvate care trebuie urmate în cazul unei infecții sau al altui efect advers la om.

(iii) Se raportează toate efectele descoperite în timpul investigațiilor. De asemenea, se efectuează investigații care ar putea fi necesare pentru evaluarea mecanismului probabil implicat și pentru evaluarea importanței acestor efecte.

(iv) Pentru toate studiile se raportează doza efectivă utilizată, în unități formatoare de colonii pe kilogram-corp (CFU/kg), precum și în alte unități adecvate.

(v) Evaluarea microorganismului se efectuează utilizând o abordare secvențială.

Primul nivel (nivelul I) include informațiile de bază existente și studiile de bază, care trebuie efectuate pentru toate microorganismele. Este necesară opinia specialiștilor pentru a decide cu privire la programul de testare adecvat, de la caz la caz. În mod normal se solicită datele obținute recent în urma experimentelor toxicologice și/sau patologice convenționale pe animale de laborator, cu excepția cazului în care solicitantul poate justifica, pe baza informațiilor anterioare, că utilizarea microorganismului în condițiile preconizate nu are efecte dăunătoare asupra sănătății umane și animale. Până la acceptarea orientărilor specifice la nivel internațional, informațiile necesare se obțin prin utilizarea orientărilor disponibile privind testele (de exemplu, orientările OPPTS ale US EPA).

Dacă testele de la nivelul I indică efecte adverse asupra sănătății, se efectuează studii de nivel II. Tipul studiului care urmează să fie efectuat depinde de efectele observate în studiile de la nivelul I. Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul solicită acordul autorităților competente cu privire la tipul studiului care urmează să fie efectuat.

NIVELUL I

5.1. **Informații de bază**

Sunt necesare informații de bază cu privire la potențialul microorganismului de a cauza efecte adverse, cum ar fi capacitatea de colonizare, capacitatea distructivă și de a produce toxine, precum și alți metaboliți relevanți.

5.1.1. *Date medicale*

Dacă sunt disponibile, și fără a aduce atingere dispozițiilor articolului 10 din Directiva 98/24/CE, se prezintă datele și informațiile practice importante pentru recunoașterea simptomelor de infecție sau patogenitate și privind eficacitatea măsurilor de prim ajutor și a măsurilor terapeutice. După caz, se studiază și se raportează eficacitatea potențialilor antagoniști. După caz, se indică metodele de distrugere sau de inactivare a microorganismului (a se vedea punctul 3.8).

Datele și informațiile relevante referitoare la efectele expunerii umane, dacă sunt disponibile și au calitatea necesară, au o valoare deosebită în confirmarea validității extrapolărilor realizate și a concluziilor la care s-a ajuns cu privire la organele țintă, virulență și caracterul reversibil al efectelor adverse. Astfel de date pot fi obținute după o expunere accidentală sau profesională.

5.1.2. *Supravegherea medicală a personalului instalațiilor de producție*

Se prezintă rapoartele disponibile referitoare la programele de supraveghere a sănătății la locul de muncă, susținute de informații detaliate cu privire la proiectarea programului și la expunerea la microorganism.

▼B

Dacă este fezabil, aceste rapoarte includ date privind mecanismul de acțiune al microorganismului. Aceste rapoarte includ, dacă este fezabil, date despre persoanele expuse în instalațiile de producție sau după aplicarea microorganismului (de exemplu, în testele de eficacitate).

Se acordă o atenție deosebită persoanelor a căror susceptibilitate poate fi afectată, de exemplu, în condiții de boli preexistente, medicație, imunitate compromisă, sarcină sau alăptare.

5.1.3. *Observații privind sensibilizarea/alergenicitatea, după caz*

Se prezintă informații referitoare la sensibilizarea și răspunsul alergic al lucrătorilor, inclusiv lucrătorii din instalațiile de producție, lucrătorii din agricultură și din cercetare și alți lucrători expuși la microorganism, care includ, după caz, detalii cu privire la apariția manifestărilor hipersensibilității și a sensibilizării cronice. Informațiile oferite includ detalii cu privire la frecvența, nivelul și durata expunerii, simptomele observate și alte observații clinice relevante. Se semnalează dacă lucrătorii au fost supuși la teste alergologice sau dacă au fost interogați cu privire la simptomele alergice.

5.1.4. *Observații directe, de exemplu, cazuri clinice*

Se prezintă rapoartele existente în literatura de specialitate publicată referitoare la microorganism sau la membrii strâns înrudiți din grupa taxonomică (referitoare la cazuri clinice), fie din reviste de specialitate de referință, fie din rapoarte oficiale, împreună cu rapoarte ale studiilor de urmărire întreprinse. Aceste rapoarte au o valoare deosebită și conțin o descriere completă a naturii, nivelului și duratei expunerii, precum și a simptomelor clinice observate, a măsurilor de prim ajutor și terapeutice aplicate și a măsurătorilor și observațiilor efectuate. Informațiile sub formă de rezumat au o valoare restrânsă.

Dacă există studii efectuate pe animale, rapoartele referitoare la cazurile clinice pot avea o valoare deosebită în confirmarea validității extrapolării la om a datelor obținute pe animale și în identificarea efectelor adverse neașteptate care sunt specifice omului.

5.2. **Studii de bază**

Pentru a face posibilă interpretarea corectă a rezultatelor obținute, este deosebit de important ca metodele de testare recomandate să fie relevante cu privire la sensibilitatea speciei, calea de administrare etc. și relevante din punct de vedere biologic și toxicologic. Modul de administrare a microorganismului testat depinde de căile principale de expunere a omului.

Pentru a evalua efectele pe termen mediu și lung, după expunerea acută, subacută sau semicronică la microorganisme, este necesar să se facă uz de opțiunile prevăzute în orientările OCDE, pentru a extinde durata studiilor în cauză cu o perioadă de recuperare (după care urmează efectuarea unei examinări patologice macroscopice și microscopice complete, inclusiv o explorare a microorganismelor din țesuturi și organe). Aceasta facilitează interpretarea anumitor efecte și oferă posibilitatea de a se recunoaște infecțiozitatea și/sau patogenitatea, care la rândul lor ajută la luarea deciziilor cu privire la alte aspecte, precum necesitatea efectuării studiilor pe termen lung (carcinogenitate etc., a se vedea punctul 5.3), și dacă este necesară sau nu efectuarea studiilor privind reziduurile (a se vedea punctul 6.2).

▼B

5.2.1. *Sensibilizare* ([1])

Scopul testului

Testul oferă suficiente informații pentru evaluarea potențialului microorganismului de a provoca reacții de sensibilizare prin inhalare, precum și prin expunere cutanată. Este necesară efectuarea unui test maximizat.

Situații în care este necesar ([2])

Se raportează informațiile cu privire la sensibilizare.

5.2.2. *Toxicitatea acută, patogenitatea și infecțiozitatea*

Studiile, datele și informațiile ce urmează a fi prezentate și evaluate sunt suficiente pentru a permite identificarea efectelor în urma expunerii unice la microorganism, în special pentru a se stabili sau indica următoarele:

— toxicitatea, patogenitatea și infecțiozitatea microorganismului;

— evoluția în timp și caracteristicile efectelor cu toate detaliile referitoare la modificările de comportament și eventualele modificări patologice macroscopice evidențiate la necropsie;

— dacă este posibil, modul acțiunii toxice;

— pericolele relative asociate diferitelor căi de expunere; și

— analize de sânge pe toată durata studiilor, pentru a se evalua eliminarea microorganismului.

Efectele toxice/patogene acute pot fi însoțite de infecțiozitate și/sau alte efecte pe termen lung care nu pot fi observate imediat. Prin urmare, având în vedere evaluarea stării de sănătate, este necesar să se efectueze studii cu privire la infecțiozitatea legată de administrarea orală, inhalarea și injectarea intraperitoneală/subcutanată la mamiferele testate.

În cursul studiilor privind toxicitatea acută, patogenitatea și infecțiozitatea, se efectuează o estimare a eliminării microorganismului și/sau a toxinei active din organele considerate a fi relevante pentru examinarea microbiană (de exemplu, ficat, rinichi, splină, plămâni, creier, sânge și locul de administrare).

Observațiile ce urmează a fi făcute reflectă opinia științifică a experților și pot include numărarea microorganismului în toate țesuturile care pot fi afectate (de exemplu, care prezintă leziuni) și în organele principale: rinichi, creier, ficat, plămâni, splină, vezică urinară, sânge, ganglioni limfatici, tract gastrointestinal, timus, precum și la nivelul leziunilor de la locul de inoculare la animalele decedate sau muribunde și la momentul sacrificării intermediare și finale.

Informațiile obținute prin teste de toxicitate, patogenitate și infecțiozitate acută au o valoare deosebită în evaluarea pericolelor care pot apărea în situații de accident și a riscurilor pentru consumatori datorită expunerii la reziduurile posibile.

([1]) Metodele disponibile pentru testarea sensibilizării cutanate nu sunt adecvate pentru testarea microorganismelor. Sensibilizarea prin inhalare este foarte probabil o problemă mai mare în comparație cu expunerea cutanată la microorganisme, însă până în prezent nu există metode de testare validate. Elaborarea acestui tip de metode prezintă, prin urmare, o importanță majoră. Până atunci, toate microorganismele ar trebui considerate ca posibili agenți de sensibilizare. Acest mod de abordare ia în considerare, de asemenea, indivizii cu imunitate compromisă și alți indivizi sensibili din rândul populației (de exemplu, femei însărcinate, nou-născuți sau persoane în vârstă).

([2]) Ca urmare a lipsei unor metode de testare adecvate, toate microorganismele vor fi etichetate ca posibili agenți de sensibilizare, cu excepția cazului în care solicitantul dorește să demonstreze absența potențialului de sensibilizare prin datele prezentate. În consecință, necesitatea acestor date ar trebui privită, în mod provizoriu, ca nefiind obligatorie, ci facultativă.

▼B

5.2.2.1. Toxicitate, patogenitate și infecțiozitate acută orală

Situații în care este necesar

Se raportează toxicitatea, patogenitatea și infecțiozitatea acută orală a microorganismului.

5.2.2.2. Toxicitate, patogenitate și infecțiozitate acută prin inhalare

Situații în care este necesar

Se raportează toxicitatea, patogenitatea și infecțiozitatea prin inhalare ([1]) a microorganismului.

5.2.2.3. Doză unică intraperitoneală/subcutanată

Testul intraperitoneal/subcutanat este considerat un test foarte sensibil pentru evidențierea, în special, a infecțiozității.

Situații în care este necesar

Injectarea peritoneală este necesară întotdeauna, pentru toate microorganismele. Cu toate acestea, opinia experților poate fi aplicată pentru a se evalua dacă injectarea subcutanată este preferată injectării intraperitoneale în cazul în care temperatura maximă pentru dezvoltare și multiplicare este mai mică de 37 °C.

5.2.3. *Studii de genotoxicitate*

Situații în care este necesar

Dacă microorganismul produce exotoxine în conformitate cu punctul 2.8, se testează și genotoxicitatea toxinelor respective și a altor metaboliți relevanți din mediul de cultură. Astfel de teste privind toxinele și metaboliții se efectuează, dacă este posibil, cu substanța chimică purificată.

Dacă studiile de bază nu indică formarea de metaboliți toxici, se ia în considerare efectuarea de studii referitoare la microorganism, în funcție de opinia experților cu privire la relevanța și validitatea datelor de bază. În cazul unui virus, se discută riscul mutagenezei inserționale în celule de mamifere sau riscul de carcinogenitate.

Scopul testului

Aceste studii prezintă interes pentru:

— estimarea potențialului genotoxic;

— identificarea timpurie a agenților cancerigeni genotoxici;

— elucidarea mecanismului de acțiune a unor agenți cancerigeni.

Este importantă adoptarea unui mod de abordare flexibil, în care selectarea unor teste suplimentare depinde de interpretarea rezultatelor din fiecare etapă.

([1]) Studiul de inhalare poate fi înlocuit cu un studiu intratraheal.

▼B

Condiții de testare([1])

Genotoxicitatea microorganismelor celulare se studiază după fragmentarea celulelor, dacă este posibil. Se prezintă o justificare privind metoda utilizată pentru pregătirea probelor.

Genotoxicitatea virusurilor se studiază pe izolate infecțioase.

5.2.3.1. Studii *in vitro*

Situații în care sunt necesare

Se prezintă rezultatele testelor de mutagenitate *in vitro* (testul bacterian de mutație genetică, testul de clastogenicitate pe celule de mamifer și testul de mutație genetică pe celule de mamifer).

5.2.4. *Studii pe culturi celulare*

Aceste informații se raportează pentru microorganismele cu replicare intracelulară, cum ar fi virusuri, viroizi sau bacterii specifice și protozoare, cu excepția cazului în care informațiile din secțiunile 1, 2 și 3 demonstrează în mod clar faptul că microorganismul nu se replică în organismele cu sânge cald. Se efectuează un studiu pe culturi celulare efectuat pe culturi de celule sau țesuturi umane din organe diferite. Selecția se poate baza pe organele țintă preconizate după infectare. Dacă nu sunt disponibile culturi de celule sau țesuturi umane din anumite organe, se pot utiliza culturi de celule sau țesuturi de la alte mamifere. În cazul virusurilor, capacitatea de interacțiune cu genomul uman reprezintă un aspect important.

5.2.5. *Informații privind toxicitatea și patogenitatea pe termen scurt*

Scopul testului

Se proiectează studii de toxicitate pe termen scurt care să ofere informații cu privire la cantitatea de microorganism care poate fi tolerată fără efecte toxice în condițiile studiului. Aceste studii oferă date utile cu privire la riscurile pentru cei ce manipulează și utilizează preparatele care conțin microorganismul. În special, studiile pe termen scurt permit o înțelegere esențială a acțiunilor cumulative posibile ale microorganismului și a riscurilor pentru lucrătorii care pot fi expuși în mod intensiv. În plus, studiile pe termen scurt oferă informații utile pentru proiectarea studiilor de toxicitate cronică.

Studiile, datele și informațiile care urmează să fie oferite și evaluate sunt suficiente pentru a permite identificarea efectelor ulterioare expunerii repetate la microorganism, în special pentru a se stabili sau indica următoarele:

— relația dintre doză și efectele adverse;

— toxicitatea microorganismului, inclusiv NOAEL pentru toxine, după caz;

— organele țintă, după caz;

— evoluția în timp și caracteristicile efectelor cu toate detaliile referitoare la modificările de comportament și eventualele modificări patologice macroscopice evidențiate la necropsie;

— efectele toxice specifice și modificările patologice produse;

— după caz, persistența și reversibilitatea anumitor efecte toxice observate, după oprirea administrării;

([1]) Deoarece metodele de testare actuale sunt concepute a fi realizate cu substanțe chimice solubile, este necesar să se elaboreze metode care să fie relevante pentru microorganisme.

▼B

— dacă este posibil, modul de acțiune toxică; și

— pericolul relativ asociat cu diferite căi de expunere.

În cursul studiului de toxicitate pe termen scurt se estimează rata eliminării microorganismului din organele principale.

Se includ investigațiile privind patogenitatea și infecțiozitatea.

Situații în care este necesar

Se raportează toxicitatea pe termen scurt (minimum 28 zile) a microorganismului.

Se justifică alegerea speciei testate. Alegerea duratei studiului depinde de datele privind toxicitatea acută și eliminarea microorganismului.

Pentru selectarea căii preferabile de administrare este necesară opinia experților.

5.2.5.1. Efecte asupra sănătății după expunere repetată prin inhalare

Se consideră necesare informațiile privind efectele asupra sănătății după expunerea repetată prin inhalare, în special pentru evaluarea riscului în mediul ocupațional. Expunerea repetată ar putea influența capacitatea de eliminare a microorganismului (de exemplu, rezistența) de către gazdă (om). În plus, pentru o evaluare corespunzătoare a riscurilor, se studiază toxicitatea după expunerea repetată la contaminanți, la mediul de cultură, la coformulanți și la microorganism. Trebuie reținut faptul că coformulanții din produsul de protecție a plantelor pot influența toxicitatea și infecțiozitatea microorganismului.

Situații în care este necesar

Sunt necesare informații privind infecțiozitatea, patogenitatea și toxicitatea pe termen scurt (calea respiratorie) a microorganismului, cu excepția cazului în care informațiile oferite deja sunt suficiente pentru evaluarea efectelor asupra sănătății umane. Acest lucru este valabil în cazul în care se demonstrează că materialul testat nu conține fracție inhalabilă și/sau că nu se anticipează o expunere repetată.

5.2.6. *Tratament propus: măsuri de prim ajutor, tratament medical*

Se prezintă măsurile de prim ajutor care trebuie utilizate în cazul unei infecții și în cazul contaminării ochilor.

Se descriu pe larg regimurile terapeutice care se utilizează în cazul ingerării sau al contaminării ochilor și pielii. Se prezintă informațiile care se bazează pe experiența practică, dacă există și sunt disponibile și, în caz contrar, pe considerații teoretice, cu privire la eficacitatea tratamentelor terapeutice alternative, după caz.

Se prezintă informații cu privire la rezistența la antibiotice.

(SFÂRȘITUL NIVELULUI I)

▼B

NIVELUL II

5.3. **Studii specifice privind toxicitatea, patogenitatea și infecțiozitatea**

În anumite cazuri, ar putea fi necesară efectuarea unor studii suplimentare pentru a se clarifica efectele adverse la om.

În special, dacă rezultatele studiilor anterioare indică posibilitatea ca microorganismul să aibă efecte pe termen lung asupra sănătății, se efectuează studii privind toxicitatea, patogenitatea și infecțiozitatea cronică, carcinogenitatea și toxicitatea pentru reproducere. În plus, dacă se produce o toxină, se efectuează studii cinetice.

Studiile necesare se proiectează de la caz la caz, luând în considerare parametrii specifici de studiat și obiectivele care trebuie să fie atinse. Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul solicită acordul autorităților competente cu privire la tipul studiului care urmează să fie efectuat.

5.4. **Studii *in vivo* pe celule somatice**

Situații în care sunt necesare

Dacă toate rezultatele studiilor *in vitro* sunt negative, se efectuează alte teste, ținând seama de alte informații relevante disponibile. Testul poate consta într-un studiu *in vivo* sau *in vitro* care utilizează un sistem de metabolizare diferit de cel/cele utilizat(e) anterior.

Dacă testul citogenetic *in vitro* este pozitiv, se efectuează un test *in vivo* în care se utilizează celule somatice (analiza metafazei măduvei osoase la rozătoare sau testul micronucleelor la rozătoare).

Dacă unul dintre testele de mutație genetică *in vitro* este pozitiv, se efectuează un test *in vivo* pentru a analiza sinteza neprogramată de ADN sau un „spot test” pe șoarece.

5.5. **Genotoxicitate — studii *in vivo* pe celulele germinative**

Scopul testului și condițiile de testare

A se vedea punctul 5.4 din partea A.

Situații în care este necesar

Dacă rezultatele oricărui studiu *in vivo* pe celule somatice sunt pozitive, poate fi justificată testarea *in vivo* a efectelor asupra celulelor germinative. Necesitatea efectuării acestor teste trebuie avută în vedere de la caz la caz, ținând seama de alte informații relevante disponibile care, inclusiv utilizarea și expunerea preconizate. Testele adecvate trebuie să examineze interacțiunea cu ADN (precum testul de letalitate dominantă), să examineze posibilitatea de dezvoltare a efectelor ereditare și, dacă este posibil, să ofere o estimare cantitativă a efectelor care pot fi ereditare. Se recunoaște faptul că utilizarea studiilor cantitative ar trebui justificată temeinic, având în vedere complexitatea acestora.

(SFÂRȘITUL NIVELULUI II)

5.6. **Rezumatul toxicității, patogenității și infecțiozității la mamifere și evaluarea globală**

Se prezintă un rezumat cu toate datele și informațiile de la punctele 5.1 - 5.5 și care include o evaluare critică amănunțită a acestor date în contextul criteriilor și orientărilor relevante în materie de evaluare și de luare a deciziilor, cu referire în mod special la riscurile pentru om și animale care apar sau pot apărea și la amploarea, calitatea și fiabilitatea bazei de date.

▼B

Se explică dacă expunerea animalelor și a oamenilor are sau nu implicații asupra vaccinării și a monitorizării serologice.

6. REZIDUURILE DIN SAU DE PE PRODUSELE, ALIMENTELE ȘI FURAJELE TRATATE

Introducere

(i) Informațiile oferite, împreună cu informațiile pentru unul sau mai multe preparate care conțin microorganismul, sunt suficiente pentru a permite o evaluare a riscurilor pentru om și/sau animale care apar datorită expunerii la microorganism și la urmele de reziduuri și de metaboliți (toxinele) care rămân în/pe plante sau produse vegetale.

(ii) În plus, informațiile sunt suficiente pentru:

— ►C1 a permite luarea unei decizii privind aprobarea sau nu a microorganismului; ◄

— ►C1 a specifica condițiile sau restricțiile adecvate asociate oricărei aprobări; ◄

— după caz, stabilirea limitelor maxime de reziduuri, a intervalelor de pauză înainte de recoltare necesare pentru protejarea consumatorilor și a perioadelor de așteptare pentru protejarea lucrătorilor care manipulează culturile și produsele tratate.

(iii) Pentru evaluarea riscurilor prezentate de reziduuri, s-ar putea să nu fie necesare date experimentale cu privire la nivelurile de expunere la aceste reziduuri dacă se poate demonstra că microorganismul și metaboliții acestuia nu sunt periculoși pentru om la concentrațiile care ar putea apărea în urma utilizării autorizate. Această justificare se poate baza pe literatura de specialitate publicată, pe experiența practică și pe informațiile prezentate la secțiunile 1, 2, 3 și 5.

6.1. **Persistența și probabilitatea multiplicării în sau pe culturi, furaje și alimente**

Se prezintă o estimare argumentată a persistenței/competitivității microorganismului și a metaboliților secundari relevanți (în special toxine) în sau pe cultură în condițiile de mediu care predomină la și după utilizarea preconizată, ținând seama, în special, de informațiile prevăzute de la secțiunea 2.

În plus, în cerere se specifică în ce măsură și pe ce bază se consideră că microorganismul poate (sau nu poate) să se multiplice în sau pe plantă sau în/pe produsul vegetal sau în timpul prelucrării materiilor prime.

6.2. **Informații suplimentare necesare**

Consumatorii pot fi expuși la microorganisme pentru o perioadă lungă de timp, ca urmare a consumului de produse alimentare tratate; prin urmare, posibilele efecte asupra consumatorilor trebuie derivate din studii cronice sau semicronice, astfel încât să se poată stabili un efect toxicologic în vederea gestionării riscurilor, precum DZA.

6.2.1. *Reziduuri neviabile*

Un microorganism neviabil este un microorganism care nu este capabil de replicare sau transfer al materialului genetic.

▼B

Dacă la punctele 2.4 și 2.5 s-au găsit cantități importante și persistente de microorganism sau de metaboliți produși, în special toxine, sunt necesare toate datele experimentale cu privire la reziduuri, în conformitate cu secțiunea 6 din partea A din prezenta anexă, dacă în sau pe alimentele și furajele tratate se preconizează apariția microorganismului și/sau a toxinelor acestuia în concentrații mai mari decât în condiții naturale sau într-o stare fenotipică diferită.

În conformitate cu regulamentul (CE) nr. 1107/2009, concluzia referitoare la diferența dintre concentrațiile naturale și concentrațiile ridicate în urma tratamentului cu microorganismul respectiv se bazează pe datele obținute în mod experimental și nu pe extrapolări sau calcule efectuate pe baza unor modele.

Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul solicită acordul autorităților competente cu privire la tipul studiului care urmează să fie efectuat.

6.2.2. *Reziduuri viabile*

Dacă informațiile prezentate în conformitate cu punctul 6.1 sugerează persistența unor cantități relevante de microorganism în sau pe produsele, alimentele sau furajele tratate, se investighează posibilele efecte la om și/sau animale, cu excepția cazului în care se poate dovedi, conform secțiunii 5, că microorganismul și metaboliții și/sau produșii de degradare nu sunt periculoși pentru om la concentrațiile și în forma în care ar putea să apară în urma utilizării autorizate.

În conformitate cu regulamentul (CE) nr. 1107/2009, concluzia referitoare la diferența dintre concentrațiile naturale și concentrațiile ridicate în urma tratamentului cu microorganismul respectiv se bazează pe datele obținute în mod experimental și nu pe extrapolări sau calcule efectuate pe unor modelele.

Persistența reziduurilor viabile necesită o atenție deosebită dacă la punctele 2.3 și 2.5 sau în secțiunea 5 au fost depistate infecțiozitate sau patogenitate la de mamifere și/sau dacă orice alte informații sugerează un pericol pentru consumatori și/sau lucrători. În această situație, autoritățile competente pot solicita studii similare cu cele menționate în partea A.

Înainte de efectuarea unor astfel studii, solicitantul solicită acordul autorităților competente cu privire la tipul studiului care urmează să fie efectuat.

6.3. **Rezumatul evaluării comportamentului reziduurilor care rezultă din datele prezentate în conformitate cu punctele 6.1 și 6.2.**

7. SOARTA ȘI COMPORTAMENTUL ÎN MEDIU

Introducere

(i) Informațiile referitoare la originea, proprietățile și supraviețuirea microorganismului și a metaboliților reziduali ai acestuia, precum și utilizarea preconizată a acestuia constituie baza pentru evaluarea sorții și comportamentului în mediu.

În mod normal se solicită date experimentale, cu excepția cazului în care se poate demonstra că evaluarea sorții și comportamentului în mediu se poate realiza cu ajutorul informațiilor deja existente. Această justificare se poate baza pe literatura de specialitate publicată, pe experiența practică și pe informațiile prezentate în secțiunile 1-6. Funcția microorganismului în procesele din mediu prezintă un interes deosebit.

(ii) Informațiile oferite, împreună cu alte informații relevante și cu cele referitoare la unul sau mai multe preparate care conțin microorganismul, sunt suficiente pentru a permite o evaluare a sorții și comportamentului acestuia, precum și a urmelor de reziduuri și a toxinelor acestuia, dacă acestea prezintă interes pentru sănătatea umană și/sau pentru mediu.

▼B

(iii) În special, informațiile prezentate sunt suficiente pentru:

— ►C1 a decide dacă microorganismul poate fi aprobat sau nu; ◄

— ►C1 a specifica condițiile sau restricțiile adecvate asociate oricărei aprobări; ◄

— a specifica pictogramele (după introducere), cuvintele de avertizare și frazele de pericol și de precauție relevante pentru protecția mediului care trebuie inscripționate pe ambalaje (recipiente);

— preconizarea răspândirii, sorții și comportamentului microorganismului și metaboliților acestuia în mediu, precum și a evoluțiilor în timp implicate;

— identificarea măsurilor necesare pentru minimizarea contaminării mediului și a impactului asupra speciilor neținte.

(iv) Se caracterizează metaboliții relevanți (și anume, cei care reprezintă o preocupare pentru sănătatea umană și/sau pentru mediu) formați de către organismul testat în condițiile de mediu relevante. Dacă există metaboliți relevanți în microorganism sau sunt produși de acesta, pot fi solicitate datele specificate în secțiunea 7 din partea A din prezenta anexă, dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

— metabolitul relevant este stabil în exteriorul microorganismului, a se vedea punctul 2.8; și

— un efect toxic al metabolitului relevant este independent de prezența microorganismului; și

— se anticipează apariția metabolitului relevant în mediu în concentrații semnificativ mai mari decât în condiții naturale.

(v) Se iau în considerare informațiile existente cu privire la relația cu tulpinile sălbatice înrudite prezente în natură.

(vi) Înainte de efectuarea studiilor specificate în continuare, solicitantul cere acordul autorităților competente cu privire la necesitatea efectuării studiilor și, în cazul în care obține acordul, cu privire la tipul acestora. De asemenea, se ține seama de informațiile din alte secțiuni.

7.1. **Persistență și multiplicare**

După caz, se prezintă informații adecvate cu privire la persistența și multiplicarea microorganismului în toate compartimentele de mediu, cu excepția cazului în care se poate demonstra că este improbabilă expunerea la microorganism a unui anumit compartiment de mediu. Se acordă o atenție deosebită următoarelor aspecte:

— competitivitatea în condiții de mediu predominante în timpul și după utilizarea preconizată; și

— dinamica populației în climate extreme din anumite anotimpuri și regiuni (în special vară caniculară, iarnă geroasă și ploi) și în raport cu practicile agricole aplicate după utilizarea prevăzută.

▼B

Se prezintă evoluția în timp a concentrațiilor microorganismului specificat după utilizarea produsului în condițiile prevăzute.

7.1.1. *Sol*

Se prezintă informații cu privire la viabilitate/dinamica populației în mai multe soluri cultivate și necultivate, reprezentative pentru solurile tipice diferitelor regiuni din UE în care se utilizează sau este preconizată utilizarea produsului. Se respectă dispozițiile referitoare la alegerea solului, colectarea și manipularea acestuia, specificate introducerea de la punctul 7.1 din partea A. Dacă microorganismul testat urmează să fie utilizat în asociere alte medii, de exemplu, vată minerală bazaltică, acesta trebuie să fie inclus în teste.

7.1.2. *Apă*

Se prezintă informații cu privire la viabilitatea/dinamica populației în sistemele sediment/apă naturale atât în condiții de lumină, cât și de întuneric.

7.1.3. *Aer*

În situațiile în care expunerea operatorilor, a lucrătorilor sau a persoanelor neimplicate prezintă preocupări deosebite, ar putea să fie necesare informații cu privire la concentrațiile în aer.

7.2. **Mobilitate**

Se evaluează răspândirea posibilă a microorganismului și a produșilor de degradare ai acestuia în compartimentele relevante de mediu, cu excepția cazului în care se poate demonstra că expunerea anumitor compartimente de mediu la microorganism este improbabilă. În acest context, utilizarea preconizată (de exemplu, câmp sau seră, aplicare pe sol sau pe culturi), stadiile ciclului de viață, inclusiv apariția vectorilor, persistența și capacitatea organismului de colonizare a habitatelor adiacente, prezintă un interes deosebit.

Răspândirea, persistența și distanțele probabile de transport necesită o atenție specială dacă au fost raportate toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea sau dacă alte informații sugerează pericole potențiale pentru om, animale sau mediu. În această situație, autoritățile competente pot solicita studii similare cu cele prevăzute în partea A. Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul solicită acordul autorităților competente cu privire la tipul studiului care urmează să fie efectuat.

8. EFECTE ASUPRA ORGANISMELOR NEȚINTĂ

Introducere

(i) Informațiile cu privire la identitatea, proprietățile biologice și alte informații din secțiunile 1, 2, 3 și 7 sunt esențiale pentru evaluarea impactului asupra speciilor neținta. Informații suplimentare utile cu privire la soarta și comportamentul în mediu pot fi găsite în secțiunea 7, iar cu privire la concentrațiile de reziduuri în plante în secțiunea 6 care, împreună cu informațiile referitoare la natura preparatului și modul de utilizare al acestuia, definesc natura și gradul de expunere posibilă. Informațiile prezentate în conformitate cu secțiunea 5 vor fi esențiale în privința efectelor asupra mamiferelor și a mecanismelor implicate.

În mod normal se solicită date experimentale, cu excepția cazului în care se poate demonstra că evaluarea efectelor asupra organismelor neținta se poate realiza utilizând informațiile existente deja.

(ii) Alegerea organismelor neținta specifice pentru testarea efectelor asupra mediului se bazează pe identitatea microorganismului

▼B

(inclusiv specificitatea gazdei, modul de acțiune și ecologia organismului). Din aceste cunoștințe este posibilă alegerea organismelor testate adecvate, de exemplu, organismele strâns înrudite cu organismul țintă.

(iii) Informațiile oferite, împreună cu cele privind unul sau mai multe preparate care conțin microorganismul, sunt suficiente pentru a permite evaluarea impactului asupra speciilor nețintă (floră și faună), pentru care expunerea la microorganism ar putea să constituie un risc, dacă acestea prezintă o importanță pentru mediu. Impactul poate rezulta din expunerea unică, prelungită sau repetată și poate fi reversibil sau ireversibil.

(iv) În special informațiile oferite pentru microorganism, împreună cu alte informații relevante și cele prezentate pentru unul sau mai multe preparate care conțin microorganismul, sunt suficiente în special pentru:

— ►C1 a decide dacă microorganismul poate fi aprobat sau nu; ◄

— ►C1 a specifica condițiile sau restricțiile adecvate asociate oricărei aprobări; ◄

— a permite evaluarea riscurilor pe termen scurt sau lung pentru speciile nețintă — populații, comunități și procese — după caz;

— a clasifica microorganismul în funcție de pericolul biologic;

— a specifica precauțiile necesare pentru protecția speciilor nețintă; și

— a specifica pictogramele (după introducere), cuvintele de avertizare și frazele de pericol și de precauție relevante pentru protecția mediului care trebuie inscripționate pe ambalaje (recipiente).

(v) Este necesar să se prezinte toate efectele adverse potențiale asupra mediului descoperite în timpul investigațiilor de rutină, să se întreprindă și să se raporteze studii suplimentare care ar putea fi necesare pentru studierea mecanismelor posibile implicate și pentru evaluarea semnificației acestor efecte, dacă aceste studii sunt solicitate de autoritățile competente. Se prezintă toate datele și informațiile biologice relevante pentru evaluarea profilului ecologic al microorganismului.

(vi) Pentru toate studiile, se raportează doza medie utilizată în CFU/kg corp, precum și în alte unități adecvate.

(vii) Ar putea fi necesară efectuarea unor studii separate pentru metaboliții relevanți (în special toxine), dacă aceste produse pot constitui un risc relevant pentru organismele nețintă și dacă efectele acestora nu pot fi evaluate cu ajutorul rezultatelor existente referitoare la microorganism. Înainte de efectuarea unor astfel de studii, solicitantul cere acordul autorităților competente cu privire la necesitatea efectuării studiilor și, în cazul în care obține acordul, cu privire la tipul acestora. Se ține seama de informațiile din secțiunile 5, 6 și 7.

▼B

(viii) Pentru a facilita evaluarea semnificației rezultatelor obținute la teste, se utilizează aceeași tulpină (sau origine înregistrată) din fiecare specie relevantă, dacă este posibil.

(ix) Se efectuează teste, cu excepția cazului în care se poate justifica că organismul nețintă nu va fi expus microorganismului. Dacă se demonstrează că microorganismul nu provoacă efecte toxice sau că nu este patogen sau infecțios pentru vertebrate sau plante, se investighează numai reacția față de organismele nețintă adecvate.

8.1. **Efecte asupra păsărilor**

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la păsări.

8.2. **Efecte asupra organismelor acvatice**

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la organisme acvatice.

8.2.1. *Efecte asupra peștilor*

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la pești.

8.2.2. *Efecte asupra nevertebratelor de apă dulce*

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la nevertebratele de apă dulce.

8.2.3. *Efecte asupra creșterii algelor*

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la efectele asupra creșterii algelor, asupra vitezei de creștere și asupra capacității de recuperare.

8.2.4. *Efecte asupra altor plante decât algele*

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la efectele asupra altor plante decât algele.

8.3. **Efecte asupra albinelor**

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la albine.

8.4. **Efecte asupra altor artropode decât albinele**

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la alte artropode decât albinele. Selectarea speciei testate ține seama de utilizarea potențială a produselor de protecție a plantelor (de

▼B

exemplu, aplicare pe frunze sau pe sol). O atenție deosebită se acordă organismelor utilizate pentru controlul biologic și organismelor care joacă un rol important în combaterea integrată a dăunătorilor.

8.5. **Efecte asupra râmelor**

Scopul testului

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea, infecțiozitatea și patogenitatea la râme.

8.6. **Efectele asupra microorganismelor nețintă din sol**

Se prezintă impactul asupra microorganismelor nețintă relevante și a prădătorilor acestora (de exemplu, protozoarele pentru agenții bacterieni de inoculare). Este necesară opinia experților cu privire la necesitatea unor studii suplimentare. Această decizie va ține seama de informațiile disponibile din prezenta secțiune și din alte secțiuni, în special de datele referitoare la specificitatea microorganismului și la expunerea preconizată. De asemenea, informații utile pot fi disponibile din observațiile efectuate în cursul testelor de eficacitate. Se acordă o atenție specială organismelor utilizate în gestionarea integrată a culturilor.

8.7. **Studii suplimentare**

Studiile suplimentare pot include alte studii acute cu privire la specii sau procese suplimentare (de exemplu, sistemele de canalizare) sau studii de nivel superior, de exemplu, studii cronice, subletale sau de reproducere efectuate pe organisme nețintă selectate.

Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul solicită acordul autorităților competente cu privire la tipul studiului care urmează să fie efectuat.

9. REZUMAT ȘI EVALUAREA IMPACTULUI ASUPRA MEDIULUI

Se elaborează un rezumat și o evaluare a tuturor datelor relevante cu privire la impactul asupra mediului, în conformitate cu indicațiile autorităților competente din statele membre privind formatul acestor rezumate și evaluări. Acesta include o evaluare detaliată și critică a datelor în cauză în contextul criteriilor de evaluare și de luare a deciziilor și a orientărilor relevante, subliniind, în special, riscurile asupra mediului și asupra speciilor nețintă care apar sau pot apărea, precum și amploarea, calitatea și fiabilitatea bazei de date. Se abordează în special la următoarele aspecte:

— distribuția și soarta în mediu și evoluțiile în timp implicate;

— identificarea speciilor și a populațiilor nețintă expuse riscurilor și măsura expunerii potențiale a acestora;

— identificarea precauțiilor necesare pentru evitarea sau minimizarea contaminării mediului și pentru protecția speciilor nețintă.