Este texto es exclusivamente un instrumento de documentación y no surte efecto jurídico. Las instituciones de la UE no asumen responsabilidad alguna por su contenido. Las versiones auténticas de los actos pertinentes, incluidos sus preámbulos, son las publicadas en el Diario Oficial de la Unión Europea, que pueden consultarse a través de EUR-Lex. Los textos oficiales son accesibles directamente mediante los enlaces integrados en este documento

►B

REGLAMENTO (UE) Nº 283/2013 DE LA COMISIÓN

de 1 de marzo de 2013

que establece los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios

(Texto pertinente a efectos del EEE)

(DO L 93 de 3.4.2013, p. 1)

Modificado por:

		Diario Oficial		
		nº	página	fecha
►M1	Reglamento (UE) nº 1136/2014 de la Comisión de 24 de octubre de 2014	L 307	26	28.10.2014

▼B

REGLAMENTO (UE) Nº 283/2013 DE LA COMISIÓN

de 1 de marzo de 2013

que establece los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios

(Texto pertinente a efectos del EEE)

Artículo 1

Requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas

Los requisitos sobre datos aplicables a una sustancia activa que se establecen en el artículo 8, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) nº 1107/2009 serán los que figuran en el anexo del presente Reglamento.

Artículo 2

Derogación

Queda derogado el Reglamento (UE) nº 544/2011.

Las referencias hechas al Reglamento derogado se entenderán hechas al presente Reglamento.

Artículo 3

Medidas transitorias respecto a los procedimientos relativos a las sustancias activas

Con respecto a las sustancias activas, seguirá siendo de aplicación el Reglamento (UE) nº 544/2011 en relación con lo siguiente:

a) los procedimientos de aprobación de una sustancia activa o de modificación de la aprobación de esa sustancia con arreglo al artículo 13 del Reglamento (CE) nº 1107/2009 para los que se hayan presentado los expedientes establecidos en el artículo 8, apartados 1 y 2, no más tarde del 31 de diciembre de 2013;

b) los procedimientos de renovación de la aprobación de una sustancia activa con arreglo al artículo 20 del Reglamento (CE) nº 1107/2009 para los que se hayan presentado los expedientes complementarios a los que se refiere el artículo 9 del Reglamento (UE) nº 1141/2010 de la Comisión ([1]) no más tarde del 31 de diciembre de 2013.

Artículo 4

Medidas transitorias respecto a los procedimientos relativos a los productos fitosanitarios

▼M1

1. En el caso de las solicitudes de autorización a que hace referencia el artículo 28 del Reglamento (CE) nº 1107/2009 y que tengan por objeto productos fitosanitarios que contengan una o más sustancias

([1]) DO L 322 de 8.12.2010, p. 10.

▼M1

activas para las cuales los expedientes se hayan presentado de conformidad con el artículo 3 o para las cuales no se haya renovado la aprobación de conformidad con el artículo 14 del Reglamento (CE) nº 1107/2009 y con arreglo al Reglamento de Ejecución (UE) nº 844/2012 de la Comisión [1], el Reglamento (UE) nº 544/2011 seguirá aplicándose a la presentación de datos relativos a esta(s) sustancia(s) activa(s).

▼B

2. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, a partir del 1 de enero de 2014 los solicitantes podrán optar por aplicar los requisitos sobre datos que figuran en el anexo del presente Reglamento. Esta elección deberá hacerse por escrito al presentar la solicitud, y será irrevocable.

Artículo 5

Entrada en vigor y fecha de aplicación

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

2. Con respecto a los procedimientos de renovación de la aprobación de sustancias activas cuya aprobación expire el 1 de enero de 2016 o con posterioridad, el presente Reglamento será aplicable desde su entrada en vigor.

Por lo que se refiere a los demás procedimientos, será aplicable desde el 1 de enero de 2014.

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

[1] Reglamento de Ejecución (UE) nº 844/2012 de la Comisión, de 18 de septiembre de 2012, por el que se establecen las disposiciones necesarias para la aplicación del procedimiento de renovación de las sustancias activas de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la comercialización de productos fitosanitarios (DO L 252 de 19.9.2012, p. 26).

▼B

ANEXO

INTRODUCCIÓN

Información que debe aportarse y generación y presentación de esa información

1. La información aportada deberá cumplir los siguientes requisitos:

1.1. Deberá ser suficiente para evaluar los riesgos previsibles, tanto inmediatos como a largo plazo, que pueda entrañar la sustancia activa para las personas, en especial los grupos vulnerables, los animales y el medio ambiente, y contener al menos los datos y los resultados de los estudios a los que se hace referencia en el presente anexo.

1.2. Deberá incluirse toda la información sobre los posibles efectos nocivos que la sustancia activa, sus metabolitos y sus impurezas puedan tener para la salud humana y animal y para las aguas subterráneas.

1.3. Deberá asimismo incluirse toda la información sobre los posibles efectos inaceptables que la sustancia activa, sus metabolitos y sus impurezas puedan tener para el medio ambiente, los vegetales y los productos vegetales.

1.4. La información deberá contener todo dato pertinente procedente de la literatura científica de acceso libre, publicada con arbitraje científico externo, relativo a la sustancia activa, sus metabolitos y sus productos de degradación o reacción y a los productos fitosanitarios que la contengan, y que se refiera a los efectos secundarios sobre la salud, el medio ambiente y las especies no objetivo. Deberá incluirse también un resumen de estos datos.

1.5. La información deberá incluir un informe completo y sin sesgo de los estudios realizados, así como una descripción completa de los mismos. No hará falta esa información si se cumple alguna de las condiciones siguientes:

a) no es necesaria debido a la naturaleza del producto o a los usos propuestos, o no lo es desde un punto de vista científico;

b) es técnicamente imposible aportarla.

En tal caso, deberá darse una justificación.

1.6. Deberá indicarse si la sustancia activa se emplea simultáneamente como biocida y como medicamento veterinario.

Si el solicitante en relación con la sustancia activa incluida en el producto fitosanitario es también el responsable de la notificación de dicha sustancia activa como biocida o como medicamento veterinario, deberá aportarse un resumen de todos los datos pertinentes presentados para la aprobación del biocida o el medicamento veterinario. En dicho resumen deberán figurar los valores de referencia toxicológicos y las propuestas de límites máximos de residuos, teniendo en cuenta la posible exposición acumulativa debida a los diferentes usos de la misma sustancia, sobre la base de métodos científicos aceptados por las autoridades europeas competentes, junto con un resumen de los datos sobre residuos y toxicológicos e información sobre el uso del producto.

Si el solicitante en relación con la sustancia activa incluida en el producto fitosanitario no es también el responsable de la notificación de dicha sustancia activa como biocida o como medicamento veterinario, deberá aportarse un resumen de todos los datos disponibles.

▼B

1.7. Cuando proceda, la información se generará utilizando métodos de ensayo que figuren en la lista a la que se refiere el punto 6. En ausencia de unas adecuadas directrices de ensayo validadas a nivel internacional o nacional, deberán seguirse directrices de ensayo aceptadas por la autoridad europea competente. Cualquier divergencia a este respecto deberá ser descrita y justificada.

1.8. La información deberá contener una descripción completa de los métodos de ensayo aplicados.

1.9. Asimismo, deberá incluir una lista de los criterios de valoración aplicables a la sustancia activa.

1.10. Cuando proceda, la información se generará de conformidad con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]).

1.11. La información sobre la sustancia activa, junto con la información relativa a uno o varios productos fitosanitarios que la contengan y con la información, si procede, relativa a los protectores, sinergistas y otros componentes del producto fitosanitario, deberá ser suficiente para:

a) permitir evaluar los riesgos para las personas asociados a la manipulación y el uso de productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa;

b) permitir evaluar los riesgos para la salud humana y animal derivados de los residuos de la sustancia activa y de sus metabolitos, impurezas y productos de degradación y reacción que quedan en el agua, la atmósfera, los alimentos y los piensos;

c) predecir la distribución, el destino y el comportamiento en el medio ambiente de la sustancia activa y los metabolitos y productos de degradación y reacción, cuando tengan importancia toxicológica o medioambiental, así como las evoluciones temporales correspondientes;

d) permitir evaluar los efectos en especies (de la flora y de la fauna) no objetivo —incluso en su comportamiento— que pueden estar expuestas a la sustancia activa, sus metabolitos y sus productos de degradación y reacción, cuando tengan importancia toxicológica o medioambiental; los efectos podrán ser el resultado de una exposición única, prolongada o repetida, y podrán ser directos o indirectos, reversibles o irreversibles;

e) evaluar sus efectos en la biodiversidad y en el ecosistema;

f) identificar las especies y poblaciones no objetivo que pueden correr peligro debido a una posible exposición;

g) permitir evaluar los riesgos a corto y largo plazo para especies, poblaciones, comunidades y procesos no objetivo;

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

▼B

h) clasificar la sustancia activa según su peligro, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]);

i) especificar los pictogramas y las palabras de advertencia, así como las indicaciones de peligro y los consejos de prudencia pertinentes, que deberán utilizarse en las etiquetas a fin de proteger a las personas, las especies no objetivo y el medio ambiente;

j) fijar, cuando proceda, la ingesta diaria admisible (IDA) para las personas;

k) fijar los niveles aceptables de exposición del operario (NAEO);

l) fijar, cuando proceda, la dosis aguda de referencia (DARf) para las personas;

m) determinar los primeros auxilios pertinentes y las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas que deberán aplicarse en caso de intoxicación humana;

n) establecer la composición isomérica y la posible conversión metabólica de los isómeros, cuando proceda;

o) establecer definiciones de residuo apropiadas para la evaluación del riesgo;

p) establecer definiciones de residuo apropiadas con fines de seguimiento y garantía de cumplimiento;

q) permitir evaluar los riesgos de la exposición de los consumidores, incluidos, cuando proceda, los riesgos acumulativos que se derivan de la exposición a más de una sustancia activa;

r) permitir estimar la exposición de operarios, trabajadores, residentes y circunstantes, incluida, cuando proceda, la exposición acumulativa a más de una sustancia activa;

s) establecer límites máximos de residuos y factores de concentración o dilución de conformidad con el Reglamento (CE) nº 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo ([2]);

t) permitir evaluar la naturaleza y el grado de los riesgos para las personas y los animales (especies habitualmente alimentadas y mantenidas por el ser humano, o animales productores de alimentos), así como los riesgos para otras especies de vertebrados no objetivo;

u) señalar las medidas necesarias para minimizar la contaminación ambiental y las consecuencias para las especies no objetivo;

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

▼B

v) decidir si la sustancia activa debe o no considerarse un contaminante orgánico persistente (COP), una sustancia persistente, bioacumulativa y tóxica (PBT) o una sustancia muy persistente y muy bioacumulativa (mPmB), de conformidad con los criterios establecidos en el anexo II del Reglamento (CE) nº 1107/2009;

w) decidir si la sustancia activa debe o no considerarse candidata a la sustitución, de conformidad con los criterios establecidos en el anexo II del Reglamento (CE) nº 1107/2009;

x) decidir si la sustancia activa debe o no considerarse de bajo riesgo, de conformidad con los criterios establecidos en el anexo II del Reglamento (CE) nº 1107/2009;

y) decidir si la sustancia activa ha de aprobarse o no;

z) especificar las condiciones o restricciones que han de ir unidas a la aprobación.

1.12. Cuando proceda, los ensayos deberán ser diseñados y los datos analizados utilizando métodos estadísticos apropiados.

1.13. Los cálculos de la exposición se remitirán a los métodos científicos aceptados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria («la Autoridad»), si están disponibles. La utilización de otros métodos deberá justificarse.

1.14. Con respecto a cada sección de los requisitos sobre datos deberá presentarse un resumen de todos los datos e informaciones y de la evaluación realizada. En este sentido deberá incluirse una evaluación detallada y crítica conforme a lo dispuesto en el artículo 4 del Reglamento (CE) nº 1107/2009.

2. Los requisitos expuestos en el presente Reglamento constituirán los datos mínimos que deberán presentarse. En circunstancias específicas, es decir, en situaciones concretas y con determinadas pautas de utilización distintas de las consideradas para la aprobación, pueden ser necesarios requisitos adicionales a nivel nacional. Cuando las autoridades competentes determinen y aprueben los ensayos, deberán atender especialmente a las condiciones medioambientales, climáticas y agronómicas.

3. **Buenas prácticas de laboratorio**

3.1. Los ensayos y análisis deberán realizarse con arreglo a los principios establecidos en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]), en los casos en que las pruebas se efectúen con el fin de obtener datos sobre las propiedades o la seguridad para la salud humana o animal o para el medio ambiente.

3.2. No obstante lo dispuesto en el punto 3.1:

3.2.1. En el caso de las sustancias activas consistentes en microorganismos o virus, los ensayos y análisis realizados para obtener datos sobre las propiedades o la seguridad con respecto a aspectos distintos de la salud humana podrán efectuarse en centros u organizaciones de ensayo

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

▼B

oficiales o reconocidos oficialmente que cumplan, como mínimo, los requisitos establecidos en los puntos 3.2 y 3.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013 de la Comisión ([1]).

3.2.2. En el caso de los ensayos y análisis efectuados para obtener los datos relativos a cultivos menores exigidos en los puntos 6.3 y 6.5.2 de la parte A:

— la fase de campo podrá haber sido realizada por centros u organizaciones de ensayo oficiales o reconocidos oficialmente que cumplan, como mínimo, los requisitos establecidos en los puntos 3.2 y 3.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013,

— la fase analítica, de no llevarse a cabo conforme a los requisitos de las buenas prácticas de laboratorio, deberá ser efectuada por laboratorios acreditados para el método pertinente conforme a la norma europea EN ISO/IEC 17025 «Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración».

3.2.3. Aunque no cumplan plenamente los requisitos de las buenas prácticas de laboratorio ni apliquen los actuales métodos de ensayo, los estudios realizados con anterioridad a la aplicación del presente Reglamento podrán integrarse en la evaluación si las autoridades competentes los aceptan como científicamente válidos, suprimiendo así la necesidad de repetir los ensayos con animales, especialmente en relación con los estudios de carcinogenicidad y toxicidad para la función reproductora. Esta excepción se aplica a los estudios sobre cualquier especie de vertebrados.

4. **Material de ensayo**

4.1. Deberá proporcionarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado. En los ensayos que se efectúen con la sustancia activa, el material utilizado deberá ajustarse a la especificación empleada en la fabricación de los productos fitosanitarios que vayan a autorizarse, excepto cuando se utilice material radiomarcado o la sustancia activa purificada.

4.2. Cuando los estudios se realicen utilizando una sustancia activa producida en el laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, deberán repetirse utilizando la sustancia activa tal como vaya a fabricarse, a menos que el solicitante demuestre que el material de ensayo empleado es esencialmente idéntico a efectos de ensayo y evaluación toxicológicos, ecotoxicológicos, medioambientales y de residuos. En caso de duda, deberán presentarse estudios de extrapolación que sirvan para decidir si es necesario repetir los estudios.

4.3. Cuando los estudios se realicen con una sustancia activa de pureza diferente o que contenga impurezas diferentes o niveles de impurezas diferentes con respecto a la especificación técnica, o cuando la sustancia activa sea una mezcla de componentes, la importancia de esas diferencias deberá abordarse con una argumentación fáctica o científica. En caso de duda, deberán presentarse estudios adecuados que utilicen la sustancia activa tal como vaya a ser fabricada para la producción comercial, de modo que sirvan de base para tomar una decisión.

4.4. En los estudios que requieran una administración prolongada del compuesto (por ejemplo, estudios de dosis repetidas), esta se realizará utilizando el mismo lote de sustancia activa, si su estabilidad lo permite. Cuando un estudio implique el uso de dosis diferentes, deberá indicarse la relación entre la dosis y los efectos adversos.

([1]) Véase la página 85 del presente Diario Oficial.

▼B

4.5. Cuando los ensayos vayan a realizarse con la sustancia activa purificada (≥ 980 g/kg) de la especificación declarada, la pureza de ese material de ensayo deberá ser la máxima que permita la mejor tecnología disponible, y deberá indicarse. Deberán justificarse los casos en los que el grado de pureza alcanzado sea inferior a 980 kg/kg. Tal justificación deberá demostrar que se han agotado todas las posibilidades razonables y viables desde el punto de vista técnico para la producción de la sustancia activa purificada.

4.6. Cuando se utilice material de ensayo radiomarcado, los radiomarcadores deberán colocarse en lugares (uno o más, según se considere necesario) que faciliten la localización de las vías metabólicas y de transformación y el estudio de la distribución de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de reacción y degradación.

5. **Ensayos con vertebrados**

5.1. Solo se llevarán a cabo ensayos con vertebrados cuando no se disponga de ningún otro método validado. Como métodos alternativos habrá que considerar los métodos *in vitro* y los métodos informáticos. También se fomentarán los métodos de reducción y refinamiento en los ensayos *in vivo*, a fin de reducir al mínimo el número de animales empleados.

5.2. Al diseñar los métodos de ensayo, deberán tenerse en cuenta los principios de sustitución, reducción y refinamiento de la experimentación con animales, sobre todo cuando se disponga de métodos validados adecuados para sustituir, reducir o refinar los ensayos con animales.

5.3. A efectos del presente Reglamento, no deberán realizarse ensayos que impliquen la administración deliberada de la sustancia activa o del producto fitosanitario a seres humanos u otros primates.

5.4. Por razones éticas, los estudios se diseñarán cuidadosamente, teniendo en cuenta el margen de reducción, refinamiento y sustitución de los ensayos con animales. Por ejemplo, si se incluyen uno o más grupos de dosis o momentos adicionales de extracción de sangre en un solo estudio, podrá evitarse la necesidad de realizar otro estudio.

6. A efectos de información y armonización, se publicará en el *Diario Oficial de la Unión Europea* la lista de métodos de ensayo y de documentos orientativos pertinentes para la ejecución del presente Reglamento. Esta lista se actualizará regularmente.

PARTE A

SUSTANCIAS ACTIVAS QUÍMICAS

ÍNDICE

SECCIÓN 1. ***Identidad de la sustancia activa***

1.1. Solicitante

1.2. Productor

1.3. Nombre común propuesto o aceptado por la ISO y sinónimos

1.4. Denominación química (nomenclatura IUPAC y CA)

1.5. Códigos de desarrollo asignados por el productor

▼B

1.6.	Números CAS, CE y CIPAC
1.7.	Fórmula molecular, fórmula estructural y peso molecular
1.8.	Método de fabricación (vía de síntesis) de la sustancia activa
1.9.	Especificación de la pureza de la sustancia activa en g/kg
1.10.	Identidad y contenido de los aditivos (por ejemplo estabilizadores) y las impurezas
1.10.1.	Aditivos
1.10.2.	Impurezas significativas
1.10.3.	Impurezas relevantes
1.11.	Perfil analítico de los lotes
SECCIÓN 2.	***Propiedades físicas y químicas de la sustancia activa***
2.1.	Punto de fusión y punto de ebullición
2.2.	Presión de vapor y volatilidad
2.3.	Aspecto (estado físico y color)
2.4.	Espectros (UV/VIS, IR, RMN, EM), extinción molar a longitudes de onda significativas y pureza óptica
2.5.	Solubilidad en agua
2.6.	Solubilidad en disolventes orgánicos
2.7.	Coeficiente de reparto n-octanol/agua
2.8.	Disociación en agua
2.9.	Inflamabilidad y autocalentamiento
2.10.	Punto de inflamación
2.11.	Propiedades explosivas
2.12.	Tensión superficial
2.13.	Propiedades comburentes
2.14.	Otros estudios
SECCIÓN 3.	***Más información sobre la sustancia activa***
3.1.	Uso de la sustancia activa
3.2.	Función
3.3.	Efectos en los organismos nocivos
3.4.	Ámbito de utilización previsto

▼B

3.5.	Organismos nocivos combatidos y cultivos o productos protegidos o tratados
3.6.	Modo de acción
3.7.	Información sobre la aparición o posible aparición de resistencias y diseño de estrategias de gestión adecuadas
3.8.	Métodos y precauciones para la manipulación, el almacenamiento o el transporte, o para caso de incendio
3.9.	Procedimientos de destrucción o descontaminación
3.10.	Medidas de emergencia en caso de accidente

SECCIÓN 4. ***Métodos analíticos***

Introducción

4.1.	Métodos empleados para generar datos previos a la aprobación
4.1.1.	Métodos para el análisis de la sustancia activa tal como se fabrique
4.1.2.	Métodos para la evaluación del riesgo
4.2.	Métodos de control posterior a la aprobación y con fines de seguimiento

SECCIÓN 5. ***Estudios toxicológicos y metabólicos***

Introducción

5.1.	Estudios sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción en mamíferos
5.1.1.	Absorción, distribución, metabolismo y excreción tras la exposición por vía oral
5.1.2.	Absorción, distribución, metabolismo y excreción tras la exposición por otras vías
5.2.	Toxicidad aguda
5.2.1.	Oral
5.2.2.	Cutánea
5.2.3.	Por inhalación
5.2.4.	Irritación cutánea
5.2.5.	Irritación ocular
5.2.6.	Sensibilización cutánea
5.2.7.	Fototoxicidad
5.3.	Toxicidad a corto plazo

▼B

5.3.1.	Estudio oral de veintiocho días
5.3.2.	Estudio oral de noventa días
5.3.3.	Otras vías
5.4.	Ensayos de genotoxicidad
5.4.1.	Estudios *in vitro*
5.4.2.	Estudios *in vivo* con células somáticas
5.4.3.	Estudios *in vivo* con células germinales
5.5.	Toxicidad y carcinogenicidad a largo plazo
5.6.	Toxicidad para la función reproductora
5.6.1.	Estudios generacionales
5.6.2.	Estudios de toxicidad para el desarrollo
5.7.	Estudios de neurotoxicidad
5.7.1.	Estudios de neurotoxicidad en roedores
5.7.2.	Estudios de polineuropatía retardada
5.8.	Otros estudios toxicológicos
5.8.1.	Estudios de toxicidad de los metabolitos
5.8.2.	Estudios suplementarios sobre la sustancia activa
5.8.3.	Propiedades de interferencia endocrina
5.9.	Datos médicos
5.9.1.	Vigilancia médica del personal de las fábricas y estudios de seguimiento
5.9.2.	Datos recogidos sobre seres humanos
5.9.3.	Observaciones directas
5.9.4.	Estudios epidemiológicos
5.9.5.	Diagnóstico de la intoxicación (determinación de la sustancia activa y sus metabolitos), signos específicos de intoxicación y ensayos clínicos
5.9.6.	Tratamiento propuesto: primeros auxilios, antídotos y tratamiento médico
5.9.7.	Efectos previstos de la intoxicación
SECCIÓN 6.	***Residuos en el interior o la superficie de los productos, alimentos y piensos tratados***
6.1.	Estabilidad de los residuos durante el almacenamiento
6.2.	Metabolismo, distribución y expresión de los residuos
6.2.1.	Vegetales
6.2.2.	Aves de corral

▼B

6.2.3.	Rumiantes lactantes
6.2.4.	Cerdos
6.2.5.	Peces
6.3.	Ensayos de la magnitud de los residuos en los vegetales
6.4.	Estudios sobre la alimentación animal
6.4.1.	Aves de corral
6.4.2.	Rumiantes
6.4.3.	Cerdos
6.4.4.	Peces
6.5.	Efectos de la transformación
6.5.1.	Naturaleza del residuo
6.5.2.	Distribución del residuo en la piel no comestible y la pulpa
6.5.3.	Magnitud de los residuos en los productos transformados
6.6.	Residuos en los cultivos rotatorios
6.6.1.	Metabolismo en los cultivos rotatorios
6.6.2.	Magnitud de los residuos en los cultivos rotatorios
6.7.	Definiciones de residuo y límites máximos de residuos (LMR) propuestos
6.7.1.	Definiciones de residuo propuestas
6.7.2.	LMR propuestos y justificación de la aceptabilidad de esos límites
6.7.3.	LMR propuestos y justificación de la aceptabilidad de esos límites para productos importados (tolerancia de importación)
6.8.	Intervalos de seguridad propuestos
6.9.	Estimación de la exposición potencial y real a través de la alimentación y otras fuentes
6.10.	Otros estudios
6.10.1.	Nivel de residuos en el polen y los productos apícolas
SECCIÓN 7.	***Destino y comportamiento en el medio ambiente***
7.1.	Destino y comportamiento en el suelo
7.1.1.	Vía de degradación en el suelo
7.1.1.1.	Degradación aerobia
7.1.1.2.	Degradación anaerobia
7.1.1.3.	Fotólisis en el suelo

▼B

7.1.2.	Índice de degradación en el suelo
7.1.2.1.	Estudios de laboratorio
7.1.2.1.1.	Degradación aerobia de la sustancia activa
7.1.2.1.2.	Degradación aerobia de los metabolitos y de los productos de degradación y reacción
7.1.2.1.3.	Degradación anaerobia de la sustancia activa
7.1.2.1.4.	Degradación anaerobia de los metabolitos y de los productos de degradación y reacción
7.1.2.2.	Estudios de campo
7.1.2.2.1.	Estudios de disipación en el suelo
7.1.2.2.2.	Estudios de acumulación en el suelo
7.1.3.	Adsorción y desorción en el suelo
7.1.3.1.	Adsorción y desorción
7.1.3.1.1.	Adsorción y desorción de la sustancia activa
7.1.3.1.2.	Adsorción y desorción de los metabolitos y los productos de degradación y reacción
7.1.3.2.	Sorción en función del tiempo
7.1.4.	Movilidad en el suelo
7.1.4.1.	Estudios de lixiviación en columna
7.1.4.1.1.	Lixiviación en columna de la sustancia activa
7.1.4.1.2.	Lixiviación en columna de los metabolitos y los productos de degradación y reacción
7.1.4.2.	Estudios con lisímetro
7.1.4.3.	Estudios de lixiviación sobre el terreno
7.2.	Destino y comportamiento en el agua y el sedimento
7.2.1.	Vía e índice de degradación en sistemas acuáticos (degradación química y fotoquímica)
7.2.1.1.	Degradación hidrolítica
7.2.1.2.	Degradación fotoquímica directa
7.2.1.3.	Degradación fotoquímica indirecta
7.2.2.	Vía e índice de degradación biológica en sistemas acuáticos
7.2.2.1.	«Biodegradabilidad fácil»
7.2.2.2.	Mineralización aerobia en aguas superficiales
7.2.2.3.	Estudio del agua y el sedimento

▼B

7.2.2.4.	Estudio del agua y el sedimento irradiados
7.2.3.	Degradación en la zona saturada
7.3.	Destino y comportamiento en la atmósfera
7.3.1.	Vía e índice de degradación en la atmósfera
7.3.2.	Transporte por la atmósfera
7.3.3.	Efectos locales y mundiales
7.4.	Definición de residuo
7.4.1.	Definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo
7.4.2.	Definición de residuo a efectos de seguimiento
7.5.	Datos de seguimiento
SECCIÓN 8.	***Estudios ecotoxicológicos***
Introducción	
8.1.	Efectos en las aves y otros vertebrados terrestres
8.1.1.	Efectos en las aves
8.1.1.1.	Toxicidad oral aguda
8.1.1.2.	Toxicidad alimentaria a corto plazo
8.1.1.3.	Toxicidad subcrónica y para la función reproductora
8.1.2.	Efectos en vertebrados terrestres distintos de las aves
8.1.2.1.	Toxicidad oral aguda en los mamíferos
8.1.2.2.	Toxicidad a largo plazo y para la función reproductora de los mamíferos
8.1.3.	Bioconcentración de la sustancia activa en aves y mamíferos cazados
8.1.4.	Efectos en la fauna vertebrada terrestre (aves, mamíferos, reptiles y anfibios)
8.1.5.	Propiedades de interferencia endocrina
8.2.	Efectos en los organismos acuáticos
8.2.1.	Toxicidad aguda en los peces
8.2.2.	Toxicidad a largo plazo y crónica en los peces
8.2.2.1.	Ensayo de toxicidad en las primeras fases de vida de los peces
8.2.2.2.	Ensayo sobre el ciclo vital completo de los peces
8.2.2.3.	Bioconcentración en los peces
8.2.3.	Propiedades de interferencia endocrina

▼B

8.2.4.	Toxicidad aguda en los invertebrados acuáticos
8.2.4.1.	Toxicidad aguda en *Daphnia magna*
8.2.4.2.	Toxicidad aguda en otra especie de invertebrados acuáticos
8.2.5.	Toxicidad a largo plazo y crónica en los invertebrados acuáticos
8.2.5.1.	Toxicidad para la función reproductora y el desarrollo de *Daphnia magna*
8.2.5.2.	Toxicidad para la función reproductora y el desarrollo de otra especie de invertebrados acuáticos
8.2.5.3.	Desarrollo y emergencia en *Chironomus riparius*
8.2.5.4.	Organismos bentónicos
8.2.6.	Efectos en el crecimiento de las algas
8.2.6.1.	Efectos en el crecimiento de las algas verdes
8.2.6.2.	Efectos en el crecimiento de otra especie de algas
8.2.7.	Efectos en los macrófitos acuáticos
8.2.8.	Otros ensayos con organismos acuáticos
8.3.	Efectos en los artrópodos
8.3.1.	Efectos en las abejas
8.3.1.1.	Toxicidad aguda en las abejas
8.3.1.1.1.	Toxicidad oral aguda
8.3.1.1.2.	Toxicidad por contacto aguda
8.3.1.2.	Toxicidad crónica en las abejas
8.3.1.3.	Efectos en la fase de desarrollo y otras fases de la vida de las abejas
8.3.1.4.	Efectos subletales
8.3.2.	Efectos en artrópodos no objetivo distintos de las abejas
8.3.2.1.	Efectos en *Aphidius rhopalosiphi*
8.3.2.2.	Efectos en *Typhlodromus pyri*
8.4.	Efectos en la mesofauna y la macrofauna del suelo no objetivo
8.4.1.	Lombrices: efectos subletales
8.4.2.	Efectos en la mesofauna y la macrofauna del suelo no objetivo (excepto lombrices)
8.4.2.1.	Ensayos a nivel de especie

▼B

8.5. Efectos en la transformación del nitrógeno del suelo

8.6. Efectos en plantas superiores terrestres no objetivo

8.6.1. Resumen de los datos de cribado

8.6.2. Ensayos con vegetales no objetivo

8.7. Efectos en otros organismos terrestres (flora y fauna)

8.8. Efectos en los métodos biológicos de tratamiento de aguas residuales

8.9. Datos de seguimiento

SECCIÓN 9. ***Datos bibliográficos***

SECCIÓN 10. ***Clasificación y etiquetado***

SECCIÓN 1

Identidad de la sustancia activa

La información facilitada deberá bastar para identificar con precisión cada sustancia activa y definirla con relación a su especificación y naturaleza.

1.1. **Solicitante**

Deberán indicarse el nombre y la dirección del solicitante, así como el nombre, cargo, números de teléfono y fax y dirección de correo electrónico de una persona de contacto.

1.2. **Productor**

Deberán indicarse el nombre y la dirección del productor de la sustancia activa, así como el nombre y la dirección de todas las fábricas en las que se elabore. Deberá facilitarse asimismo el nombre, números de teléfono y fax y dirección de correo electrónico de una persona de contacto. Si, tras la aprobación de las sustancias activas, se producen cambios en la ubicación o el número de productores, la información correspondiente deberá notificarse de nuevo a la Comisión, a la Autoridad y a los Estados miembros.

1.3. **Nombre común propuesto o aceptado por la ISO y sinónimos**

Se indicarán el nombre común ISO (Organización Internacional de Normalización), o el nombre común ISO propuesto y, en su caso, los demás nombres comunes propuestos o aceptados (sinónimos), incluyendo el nombre (título) de la autoridad de nomenclatura de que se trate.

1.4. **Denominación química (nomenclatura IUPAC y CA)**

Se proporcionará la denominación química indicada en la parte 3 del anexo VI del Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]), o, si no figura en dicho Reglamento, la denominación química de conformidad con la nomenclatura de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) y los *Chemical Abstracts* (CA), cuando sea aplicable.

1.5. **Códigos de desarrollo asignados por el productor**

Deberán indicarse los números de código empleados para identificar la sustancia activa y, si están disponibles, las fórmulas que contengan la sustancia activa durante la fase de experimentación. Por cada número de código comunicado se declarará el material al que se refiera, el período durante el cual se haya empleado y los Estados miembros u otros países en los que se haya empleado y se emplee actualmente.

([1]) DO L 353 de 31.12.2008, p. 1.

▼B

1.6. **Números CAS, CE y CIPAC**

Deberán indicarse los números CAS (Chemical Abstracts Service), CE (Comisión Europea) y CIPAC (Collaborative International Pesticides Analytical Council), si existen.

1.7. **Fórmula molecular, fórmula estructural y peso molecular**

Deberán indicarse la fórmula molecular, el peso molecular y la fórmula estructural de la sustancia activa y, en su caso, la fórmula estructural de cada isómero presente en ella.

En el caso de los extractos vegetales podrá adoptarse otro planteamiento si se justifica adecuadamente.

1.8. **Método de fabricación (vía de síntesis) de la sustancia activa**

En relación con cada fábrica deberá indicarse el método de fabricación, especificando la identidad (nombre, número CAS y fórmula estructural) y la pureza de los materiales de base y si están disponibles en el mercado, las rutas químicas utilizadas y la identidad de las impurezas presentes en el producto final. Deberá facilitarse información detallada sobre el origen de esas impurezas. Cada impureza deberá categorizarse como resultante de reacciones secundarias, impureza presente en el material de base, producto de reacción intermediario remanente o material de base. Deberá examinarse su importancia toxicológica, ecotoxicológica y medioambiental. En esta información deberán incluirse las impurezas que, aun no habiendo sido detectadas, podrían en teoría formarse. En general, no será necesario dar información sobre la técnica de fabricación.

Cuando la información exigida se facilite con relación a un sistema de producción en planta piloto, volverá a facilitarse una vez que se hayan estabilizado los métodos y procedimientos de producción a escala industrial. Si están disponibles, se proporcionarán datos relativos a la producción a escala industrial antes de la aprobación conforme al Reglamento (CE) nº 1107/2009. Si no se dispone de tales datos, deberá presentarse una justificación.

1.9. **Especificación de la pureza de la sustancia activa en g/kg**

Deberá indicarse, en g/kg, el contenido mínimo de sustancia activa pura incluido en el material fabricado que se emplee en la producción de productos fitosanitarios. El contenido mínimo propuesto en la especificación deberá justificarse, entre otras cosas con un análisis estadístico de los datos relativos a por lo menos cinco lotes representativos, según el punto 1.11. Podrán aportarse datos de apoyo adicionales para dar mayor justificación a la especificación técnica.

Cuando la información exigida se facilite con relación a un sistema de producción en planta piloto, volverá a facilitarse una vez que se hayan estabilizado los métodos y procedimientos de producción a escala industrial. Si están disponibles, se proporcionarán datos relativos a la producción a escala industrial antes de la aprobación conforme al Reglamento (CE) nº 1107/2009. Si no se dispone de tales datos, deberá presentarse una justificación.

Si la sustancia activa se fabrica como concentrado técnico, deberá indicarse el contenido mínimo y máximo de la sustancia activa pura, así como su proporción en el peso seco teórico del material.

Si la sustancia activa es una mezcla de isómeros, deberá indicarse la razón o el intervalo de razones del contenido de isómeros. Deberá indicarse la actividad biológica relativa de cada isómero, en cuanto a eficacia y en cuanto a toxicidad.

En el caso de los extractos vegetales podrá adoptarse otro planteamiento si se justifica adecuadamente.

▼B

1.10. **Identidad y contenido de los aditivos (por ejemplo estabilizadores) y las impurezas**

Deberá indicarse, en g/kg, el contenido mínimo y máximo de cada aditivo.

También deberá indicarse, en g/kg, el contenido máximo de cada uno de los demás componentes que no sean aditivos.

Si la sustancia activa se fabrica como concentrado técnico, deberá indicarse el contenido máximo de cada impureza, así como su proporción en el peso seco teórico del material.

Los isómeros que no forman parte del nombre común ISO se consideran impurezas.

Si la información facilitada no basta para identificar totalmente un componente (por ejemplo, los condensados), se facilitará información detallada sobre la composición de cada uno de esos componentes.

Cuando la información exigida se facilite con relación a un sistema de producción en planta piloto, volverá a facilitarse una vez que se hayan estabilizado los métodos y procedimientos de producción a escala industrial. Si están disponibles, se proporcionarán datos relativos a la producción a escala industrial antes de la aprobación conforme al Reglamento (CE) nº 1107/2009. Si no se dispone de tales datos, deberá presentarse una justificación.

En el caso de los extractos vegetales podrá adoptarse otro planteamiento si se justifica adecuadamente.

1.10.1. *Aditivos*

También deberá indicarse el nombre comercial de los componentes añadidos a la sustancia activa, antes de fabricar el producto fitosanitario, con objeto de mantener su estabilidad y facilitar su manipulación, denominados en lo sucesivo «aditivos». Si procede, se proporcionará la siguiente información sobre dichos aditivos:

a) denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA;

b) nombre común propuesto o aceptado por la ISO, si está disponible;

c) número CAS y número CE;

d) fórmula molecular y fórmula estructural;

e) peso molecular;

f) contenido mínimo y máximo en g/kg, y

g) función (por ejemplo, estabilizante).

1.10.2. *Impurezas significativas*

Se considerarán significativas las impurezas presentes en cantidades iguales o superiores a 1 g/kg. Con respecto a las impurezas significativas deberá proporcionarse, si procede, la siguiente información:

a) denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA;

b) nombre común propuesto o aceptado por la ISO, si está disponible;

c) número CAS y número CE;

▼B

d) fórmula molecular y fórmula estructural;

e) peso molecular, y

f) contenido máximo en g/kg.

Deberá informarse del modo en que se determinó la identidad estructural de las impurezas.

1.10.3. *Impurezas relevantes*

Se considerarán relevantes las impurezas especialmente indeseables por sus propiedades toxicológicas, ecotoxicológicas o medioambientales. Con respecto a las impurezas relevantes deberá proporcionarse, si procede, la siguiente información:

a) denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA;

b) nombre común propuesto o aceptado por la ISO, si está disponible;

c) número CAS y número CE;

d) fórmula molecular y fórmula estructural;

e) peso molecular, y

f) contenido máximo en g/kg.

Deberá informarse del modo en que se determinó la identidad estructural de las impurezas.

1.11. **Perfil analítico de los lotes**

Deberán analizarse, como mínimo, cinco lotes representativos de una producción reciente y actual a escala industrial de la sustancia activa, a fin de determinar el contenido de sustancia activa pura, impurezas, aditivos y cada uno de los demás componentes que no sean aditivos, según proceda. Todos los lotes representativos deberán haberse fabricado en los últimos cinco años. Si no se dispone de datos sobre los últimos cinco años de producción, deberá proporcionarse una justificación. Los resultados analíticos comunicados deberán recoger datos cuantitativos, en g/kg de contenido, de todos los componentes presentes en cantidades iguales o superiores a 1 g/kg y, como norma general, conviene que representen al menos 980 g/kg del material analizado. En el caso de los extractos vegetales y las sustancias semioquímicas (como las feromonas) podrán hacerse excepciones justificadas. Deberá explicarse la base estadística del contenido propuesto en la especificación técnica (por ejemplo: nivel máximo que se encuentra en la práctica, media más tres desviaciones estándar de los niveles hallados en la práctica, etc.). Podrán aportarse datos de apoyo para dar mayor justificación a la especificación técnica. Deberá determinarse e indicarse el contenido real de los componentes que sean especialmente indeseables por sus propiedades toxicológicas, ecotoxicológicas o medioambientales, incluso aunque estén presentes en cantidades inferiores a 1 g/kg. Los datos facilitados deberán recoger los resultados de los análisis de muestras individuales y un resumen de dichos resultados, para mostrar el contenido mínimo, máximo y medio de cada uno de los componentes pertinentes.

En caso de que una sustancia activa se produzca en distintas plantas, la información indicada en el párrafo primero deberá facilitarse en relación con cada una de ellas.

Además, cuando proceda, deberán analizarse muestras de la sustancia activa producidas en laboratorio o en sistemas de producción piloto, si ese material se ha utilizado para generar datos toxicológicos o ecotoxicológicos. Si no se dispone de tales datos, deberá proporcionarse una justificación.

▼B

Cuando la información facilitada se refiera a un sistema de producción en planta piloto, volverá a facilitarse una vez que se hayan estabilizado los métodos y procedimientos de producción a escala industrial. Si están disponibles, se proporcionarán datos relativos a la producción a escala industrial antes de la aprobación conforme al Reglamento (CE) nº 1107/2009. Si no se dispone de tales datos, deberá presentarse una justificación.

SECCIÓN 2

Propiedades físicas y químicas de la sustancia activa

2.1. **Punto de fusión y punto de ebullición**

Deberán determinarse e indicarse el punto de fusión o, cuando proceda, el punto de congelación o solidificación, de la sustancia activa purificada. Las mediciones se efectuarán hasta los 360 °C.

Asimismo, deberá determinarse e indicarse el punto de ebullición de la sustancia activa purificada. Las mediciones se efectuarán hasta los 360 °C.

En caso de que no pueda determinarse el punto de fusión o de ebullición porque la sustancia se descompone o sublima, deberá indicarse la temperatura a la que se produce la descomposición o sublimación.

2.2. **Presión de vapor y volatilidad**

Deberá indicarse la presión de vapor de la sustancia activa purificada a 20 °C o 25 °C. Cuando sea inferior a 10^{-5} Pa a 20 °C, la presión de vapor a 20 °C o 25 °C se estimará mediante una curva de presión de vapor con mediciones a temperaturas más altas.

En el caso de sustancias activas sólidas o líquidas, la volatilidad (constante de la ley de Henry) de la sustancia activa purificada se determinará o calculará a partir de su solubilidad en agua y presión de vapor, y se indicará en Pa × m^3 × mol^{-1}.

2.3. **Aspecto (estado físico y color)**

Deberá proporcionarse una descripción del color, si lo tuviera, y del estado físico tanto de la sustancia activa tal como se fabrique, como de la sustancia activa purificada.

2.4. **Espectros (UV/VIS, IR, RMN, EM), extinción molar a longitudes de onda significativas y pureza óptica**

Deberán determinarse e indicarse los siguientes espectros, junto con un cuadro de las características de las señales necesarias para la interpretación: ultravioleta/visible (UV/VIS), infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM) de la sustancia activa purificada.

Deberá determinarse e indicarse la extinción molar a longitudes de onda significativas (e en L × mol^{-1} × cm^{-1}). Las longitudes de onda significativas incluyen todas las máximas del espectro de absorción UV/VIS, así como las que se encuentran en el intervalo de 290-700 nm.

En el caso de sustancias activas que consistan en isómeros ópticos resueltos, deberá medirse e indicarse su pureza óptica.

Cuando sea necesario para la identificación de las impurezas consideradas relevantes desde el punto de vista toxicológico, ecotoxicológico o medioambiental, deberán determinarse e indicarse los espectros de absorción UV/VIS y los espectros IR, RMN y EM.

▼B

2.5. **Solubilidad en agua**

Deberá determinarse la solubilidad en agua de las sustancias activas purificadas a presión atmosférica, indicando un valor correspondiente a 20 °C. La determinación de la hidrosolubilidad se realizará en un medio neutro (esto es, en agua destilada y equilibrada con dióxido de carbono atmosférico). Si el valor pKa se encuentra entre 2 y 12, la solubilidad en agua se determinará también en medios ácidos (pH de 4 a 5) y en medios alcalinos (pH de 9 a 10). En caso de que la estabilidad de la sustancia activa en medios acuosos sea tal que no pueda determinarse la solubilidad en agua, deberá proporcionarse una justificación basada en los datos de los ensayos.

2.6. **Solubilidad en disolventes orgánicos**

Si es inferior a 250 g/L, deberá determinarse e indicarse la solubilidad de las sustancias activas tal como se fabriquen, o como sustancias activas purificadas, en los disolventes orgánicos que se recogen a continuación, a temperaturas comprendidas entre 15 °C y 25 °C; deberá especificarse la temperatura aplicada. Los resultados se indicarán en g/L:

a) hidrocarburo alifático: preferentemente heptano;

b) hidrocarburo aromático: preferentemente tolueno;

c) hidrocarburo halogenado: preferentemente diclorometano;

d) alcohol: preferentemente metanol o alcohol isopropílico;

e) cetona: preferentemente acetona, y

f) éster: preferentemente acetato de etilo.

Si uno o más de estos disolventes es inadecuado para una sustancia activa concreta (por ejemplo, si reacciona con el material de ensayo), podrán utilizarse disolventes alternativos. En tales casos, deberá justificarse la selección de los disolventes en cuanto a su estructura y polaridad.

2.7. **Coeficiente de reparto n-octanol/agua**

Deberá determinarse e indicarse el coeficiente de reparto n-octanol/agua (K_{ow} o log P_{ow}) de la sustancia activa purificada y de todos los componentes de la definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo, a 20 °C o 25 °C. Se analizará el efecto del pH (de 4 a 10) cuando la sustancia activa tenga un valor pKa de 2 a 12.

2.8 **Disociación en agua**

En caso de producirse disociación en agua, deberán determinarse e indicarse las constantes de disociación (valores pKa) de la sustancia activa purificada a 20 °C. Se indicará la identidad de las especies disociadas formadas, a partir de consideraciones teóricas. Si la sustancia activa es una sal, se indicará el valor pKa de su forma no disociada.

2.9. **Inflamabilidad y autocalentamiento**

Deberán determinarse e indicarse la inflamabilidad y el autocalentamiento de las sustancias activas tal como se fabriquen. Se aceptará una estimación teórica basada en la estructura si cumple los criterios expuestos en el apéndice 6 del documento *Recomendaciones relativas al transporte de mercancías peligrosas. Manual de pruebas y criterios* ([1]) de las Naciones Unidas. En casos justificados podrán utilizarse datos correspondientes a la sustancia activa purificada.

([1]) Naciones Unidas, Nueva York y Ginebra (2009), ISBN 978-92-1-339044-3.

▼B

2.10. **Punto de inflamación**

Deberá determinarse e indicarse el punto de inflamación de las sustancias activas tal como se fabriquen cuyo punto de fusión sea inferior a 40 °C. En casos justificados podrán utilizarse datos correspondientes a la sustancia activa purificada.

2.11. **Propiedades explosivas**

Deberán determinarse e indicarse las propiedades explosivas de las sustancias activas tal como se fabriquen. Se aceptará una estimación teórica basada en la estructura si cumple los criterios expuestos en el apéndice 6 del documento *Recomendaciones relativas al transporte de mercancías peligrosas. Manual de pruebas y criterios* de las Naciones Unidas. En casos justificados podrán utilizarse datos correspondientes a la sustancia activa purificada.

2.12. **Tensión superficial**

Deberá determinarse e indicarse la tensión superficial de la sustancia activa purificada.

2.13. **Propiedades comburentes**

Deberán determinarse e indicarse las propiedades comburentes de las sustancias activas tal como se fabriquen. Se aceptará una estimación teórica basada en la estructura si cumple los criterios expuestos en el apéndice 6 del documento *Recomendaciones relativas al transporte de mercancías peligrosas. Manual de pruebas y criterios* de las Naciones Unidas. En casos justificados podrán utilizarse datos correspondientes a la sustancia activa purificada.

2.14. **Otros estudios**

Deberán realizarse los estudios suplementarios necesarios para clasificar la sustancia activa según su peligro, de conformidad con el Reglamento (CE) nº 1272/2008.

SECCIÓN 3

Más información sobre la sustancia activa

3.1. **Uso de la sustancia activa**

La información facilitada deberá especificar el uso que se haga o vaya a hacerse de los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa, así como la dosis y la forma de empleo actual o propuesta.

3.2. **Función**

Deberá especificarse de cuál de las funciones siguientes se trata:

a) acaricida;

b) bactericida;

c) fungicida;

d) herbicida;

e) insecticida;

f) molusquicida;

g) nematicida;

h) regulador del crecimiento vegetal;

i) repelente;

▼B

j) rodenticida;

k) semioquímico;

l) topicida;

m) viricida;

n) otro (el solicitante deberá especificarlo).

3.3. **Efectos en los organismos nocivos**

Deberá especificarse la naturaleza de los efectos en los organismos nocivos:

a) acción por contacto;

b) acción por ingestión;

c) acción por inhalación;

d) acción fungitóxica;

e) acción fungistática;

f) desecante;

g) inhibidor de la función reproductora;

h) otro (el solicitante deberá especificarlo).

Deberá especificarse si la sustancia activa se transloca en los vegetales y, si procede, si esa translocación es apoplástica, simplástica o de ambos tipos.

3.4. **Ámbito de utilización previsto**

Se especificarán los ámbitos de utilización, existentes o propuestos, de los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa, de entre los que se recogen a continuación:

a) utilización de campo, por ejemplo agricultura, horticultura, silvicultura y viticultura;

b) protección de cultivos;

c) servicios e instalaciones;

d) lucha contra malas hierbas en zonas no cultivadas;

e) jardinería doméstica;

f) plantas de interior;

g) almacenamiento de productos vegetales;

h) otro (el solicitante deberá especificarlo).

3.5. **Organismos nocivos combatidos y cultivos o productos protegidos o tratados**

Deberán darse detalles de los usos existentes y previstos en cuanto a cultivos, grupos de cultivos, vegetales o productos vegetales tratados o, en su caso, protegidos.

Deberán precisarse, en su caso, los organismos nocivos frente a los que se proporcione protección.

Cuando corresponda, deberán indicarse los efectos conseguidos, como supresión de brotes, retraso de la maduración, reducción de la longitud del tallo o mejora de la fertilización.

▼B

3.6. **Modo de acción**

En la medida en que se haya podido averiguar, deberá indicarse el modo de acción de la sustancia activa en relación, cuando proceda, con los mecanismos bioquímicos y fisiológicos y las rutas bioquímicas intervinientes. Si se dispone de ellos, deberán proporcionarse los resultados de los estudios experimentales pertinentes.

Cuando se sepa que, para ejercer su efecto previsto, la sustancia activa debe convertirse en un metabolito o un producto de degradación tras la aplicación o el uso de los productos fitosanitarios que la contienen, deberá proporcionarse la información que sigue en relación con el metabolito o los productos de degradación activos:

a) denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA;

b) nombre común propuesto o aceptado por la ISO;

c) número CAS y número CE;

d) fórmula molecular y fórmula estructural, y

e) peso molecular.

Cuando proceda, la información indicada en las letras a) a e) se basará en la suministrada conforme a las secciones 5 a 8, e incluirá referencias cruzadas a ella.

Deberá facilitarse la información disponible sobre la formación de metabolitos y productos de degradación activos. Dicha información deberá incluir:

— los procesos, mecanismos y reacciones que intervengan,

— datos cinéticos y de otra naturaleza relativos a la velocidad de conversión y, si se conoce, la fase limitante de esta velocidad, y

— los factores ambientales y de otro tipo que afecten a la velocidad y al grado de conversión.

3.7. **Información sobre la aparición o posible aparición de resistencias y diseño de estrategias de gestión adecuadas**

Si se dispone de ella, deberá proporcionarse información sobre la aparición o posible aparición de resistencias o resistencias cruzadas.

Deberán diseñarse estrategias de gestión del riesgo adecuadas para zonas nacionales o regionales.

3.8. **Métodos y precauciones para la manipulación, el almacenamiento o el transporte, o para caso de incendio**

Todas las sustancias activas irán acompañadas de su correspondiente ficha de datos de seguridad, de conformidad con el artículo 31 del Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]).

Los estudios, los datos y la información presentados, junto con otros estudios, datos e informaciones pertinentes, deberán especificar y justificar los métodos aplicables y las precauciones que deberán tomarse en caso de incendio. Deberá hacerse una estimación de los posibles productos de la combustión en caso de incendio, sobre la base de la estructura química y de las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa.

([1]) DO L 396 de 30.12.2006, p. 1.

▼B

3.9. **Procedimientos de destrucción o descontaminación**

En muchos casos, el único medio, o el más adecuado, para eliminar de manera segura las sustancias activas, los materiales contaminados o los envases contaminados es la incineración controlada en una incineradora autorizada. La incineración deberá realizarse conforme a los criterios expuestos en la Directiva 94/67/CE del Consejo ([1]).

Si se proponen otros métodos para eliminar la sustancia activa y los envases y materiales contaminados, deberán describirse con todo detalle. Deberán proporcionarse datos sobre dichos métodos, a fin de establecer su eficacia y seguridad.

3.10. **Medidas de emergencia en caso de accidente**

Deberán indicarse los procedimientos de descontaminación del agua y el suelo en caso de accidente.

Los estudios, datos e información presentados, junto con otros estudios, datos e informaciones pertinentes, deberán demostrar la adecuación de las medidas propuestas a las situaciones de emergencia.

SECCIÓN 4

Métodos analíticos

Introducción

Las disposiciones de la presente sección se refieren a los métodos analíticos empleados para generar los datos previos a la aprobación y necesarios a efectos del control y el seguimiento posteriores a la aprobación.

Deberán describirse los métodos, precisando el equipo y los materiales empleados y las condiciones aplicadas.

En caso de ser solicitadas, deberán facilitarse las muestras siguientes:

a) patrones analíticos de la sustancia activa purificada;

b) muestras de la sustancia activa tal como se fabrique;

c) patrones analíticos de los metabolitos relevantes y de todos los demás componentes incluidos en las definiciones de residuo a efectos de seguimiento;

d) muestras de sustancias de referencia de las impurezas relevantes.

Cuando sea posible, los patrones a los que se refieren las letras a) y c) deberán comercializarse y, si se solicita, deberá indicarse el nombre de la empresa distribuidora.

4.1. **Métodos empleados para generar datos previos a la aprobación**

4.1.1. *Métodos para el análisis de la sustancia activa tal como se fabrique*

Deberán aportarse y describirse con todo detalle los métodos empleados para determinar:

a) el contenido de sustancia activa pura de la sustancia activa tal como se fabrique especificado en el expediente presentado en apoyo de la aprobación conforme al Reglamento (CE) nº 1107/2009;

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

▼B

b) las impurezas significativas y relevantes y los aditivos (como los estabilizantes) que contenga la sustancia activa tal como se fabrique.

Deberá evaluarse e indicarse la aplicabilidad de los métodos CIPAC existentes. Si se utiliza un método CIPAC, no serán necesarios más datos de validación, pero deberán aportarse ejemplos de cromatogramas, si se dispone de ellos.

Deberá determinarse e indicarse la especificidad de los métodos. Además, deberá determinarse la amplitud de la interferencia debida a otras sustancias presentes en la sustancia activa tal como se fabrique (por ejemplo, impurezas o aditivos).

Deberá determinarse e indicarse la linealidad de los métodos. El intervalo de calibración deberá rebasar (al menos en un 20 %) el contenido nominal máximo y mínimo del analito en las soluciones analíticas pertinentes. Deberán realizarse o bien determinaciones duplicadas con tres o más concentraciones, o bien determinaciones únicas con cinco o más concentraciones. Deberán indicarse la ecuación de la línea de calibración y el coeficiente de correlación, y deberá proporcionarse una tabla característica de calibración. Si se utiliza una respuesta no lineal, el solicitante deberá justificarlo.

Deberá determinarse e indicarse la precisión (repetibilidad) de los métodos. Deberán realizarse, como mínimo, cinco determinaciones muestrales replicadas e indicarse la media, la desviación estándar relativa y el número de determinaciones.

Para determinar el contenido de sustancia activa, deberá estimarse la exactitud del método evaluando la interferencia y la precisión.

Por lo que se refiere a los aditivos y las impurezas significativas y relevantes:

— la exactitud de los métodos deberá determinarse con un mínimo de dos muestras representativas, a niveles que sean adecuados con respecto a los datos del lote y a la especificación del material; deberán indicarse la media y la desviación estándar relativa de los resultados,

— no será necesaria la determinación experimental del límite de cuantificación; no obstante, deberá demostrarse que los métodos son lo bastante precisos para analizar las impurezas significativas a niveles adecuados con respecto a la especificación del material y las impurezas relevantes con una concentración equivalente, como mínimo, al 20 % por debajo del límite de especificación.

4.1.2. *Métodos para la evaluación del riesgo*

Deberán presentarse métodos, descritos con todo detalle, para la determinación de los residuos sin marcado isotópico en todos los ámbitos del expediente, según se indica pormenorizadamente en los puntos que siguen:

a) en el suelo, el agua, el sedimento, la atmósfera y cualquier otra matriz que se emplee para documentar los estudios sobre el destino en el medio ambiente;

b) en el suelo, el agua y cualquier otra matriz que se emplee para documentar los estudios de eficacia;

c) en los piensos, los líquidos y tejidos corporales, la atmósfera y cualquier otra matriz que se emplee para documentar los estudios toxicológicos,

▼B

d) en los líquidos corporales, la atmósfera y cualquier otra matriz que se emplee para documentar los estudios sobre la exposición de los operarios, trabajadores, residentes y circunstantes;

e) en el interior o la superficie de los vegetales, productos vegetales, productos alimenticios transformados, alimentos de origen vegetal o animal, piensos y cualquier otra matriz que se emplee para documentar los estudios de residuos;

f) en el suelo, el agua, el sedimento, los piensos y cualquier otra matriz que se emplee para documentar los estudios ecotoxicológicos;

g) en el agua, soluciones tampón, disolventes orgánicos y cualquier otra matriz que se emplee en los ensayos de las propiedades físicas y químicas.

Deberá determinarse e indicarse la especificidad de los métodos. Si procede, deberán presentarse métodos confirmatorios validados.

Deberán determinarse e indicarse la linealidad, la recuperación y la precisión (repetibilidad) de los métodos.

Los datos se generarán dentro del límite de cuantificación y, o bien con los niveles de residuos probables, o bien tomando diez veces el límite de cuantificación. Cuando proceda, el límite de cuantificación deberá determinarse e indicarse en relación con cada analito.

4.2. **Métodos de control posterior a la aprobación y con fines de seguimiento**

Deberán presentarse y describirse con todo detalle los métodos empleados para:

a) la determinación de todos los componentes incluidos en la definición de residuo a efectos de seguimiento presentada conforme a lo dispuesto en el punto 6.7.1 para que los Estados miembros puedan comprobar el cumplimiento de los límites máximos de residuos (LMR) establecidos; se incluirán los residuos presentes en el interior o la superficie de los alimentos y los piensos de origen vegetal y animal;

b) la determinación de todos los componentes incluidos en las definiciones de residuo a efectos de seguimiento correspondientes al suelo y al agua presentadas conforme a lo dispuesto en el punto 7.4.2;

c) el análisis de la presencia en la atmósfera de la sustancia activa y los productos de degradación pertinentes formados durante o tras la aplicación, a menos que el solicitante demuestre que la exposición de los operarios, trabajadores, residentes y circunstantes es insignificante, y

d) el análisis de la presencia de las sustancias activas y los metabolitos relevantes en los líquidos y tejidos corporales.

En la medida en que sea viable, estos métodos deberán seguir el planteamiento más sencillo posible, tener un coste mínimo y requerir equipos que puedan obtenerse fácilmente.

Deberá determinarse e indicarse la especificidad de los métodos. Dicha especificidad deberá permitir determinar cada uno de los componentes incluidos en la definición de residuo a efectos de seguimiento. Si procede, deberán presentarse métodos confirmatorios validados.

Asimismo, deberán determinarse e indicarse la linealidad, la recuperación y la precisión (repetibilidad) de los métodos.

▼B

Los datos se generarán dentro del límite de cuantificación y, o bien con los niveles de residuos probables, o bien tomando diez veces el límite de cuantificación. El límite de cuantificación deberá determinarse e indicarse en relación con cada componente incluido en la definición de residuo a efectos de seguimiento.

En el caso de los residuos presentes en el interior o la superficie de alimentos y piensos de origen vegetal o animal y de los residuos presentes en el agua potable, la reproducibilidad del método deberá determinarse por medio de una validación de laboratorio independiente, y deberá indicarse.

SECCIÓN 5

Estudios toxicológicos y metabólicos

Introducción

1. Deberá estudiarse la pertinencia de generar datos toxicológicos en modelos animales con perfiles metabólicos distintos a los que se encuentran en los seres humanos, si tal información metabólica está disponible, y esos datos se tendrán en cuenta en el diseño de los estudios y en la evaluación del riesgo.

2. Deberán indicarse todos los posibles efectos adversos hallados en los estudios toxicológicos (en especial los efectos en órganos o sistemas como el inmunitario, el nervioso o el endocrino). Puede ser necesario realizar más estudios a fin de examinar los mecanismos que subyacen a los efectos que podrían resultar esenciales para la identificación de peligros o la evaluación del riesgo.

   Deberán suministrarse toda la información y todos los datos biológicos disponibles que sean pertinentes para la evaluación del perfil toxicológico de la sustancia activa sometida a ensayo, incluidos los modelos.

3. Si están disponibles, deberán proporcionarse regularmente datos históricos de control. Los datos presentados deberán corresponder a criterios de valoración que pudieran representar efectos adversos esenciales, y deberán ser específicos de una cepa y provenir del laboratorio que llevó a cabo el estudio de indexación. Deberán abarcar un período de cinco años, centrado lo más próximo posible a la fecha del estudio de indexación.

4. Al preparar el plan de estudio, deberán tenerse en cuenta los datos disponibles sobre la sustancia de ensayo, como son sus propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, la volatilidad), su pureza, su reactividad (como la velocidad de hidrólisis o la electrofilia) y las relaciones estructura-actividad de los análogos químicos.

5. En todos los estudios deberá indicarse la dosis real alcanzada en mg/kg de peso corporal, así como en cualquier otra unidad adecuada (como mg/L inhalado, mg/cm^2 de piel).

6. Los métodos analíticos que vayan a utilizarse en los estudios de toxicidad deberán ser específicos de la entidad que vaya a medirse y estar adecuadamente validados. El límite de cuantificación deberá ser adecuado para medir el intervalo de concentración previsto en la generación de los datos toxicocinéticos.

7. Cuando, como resultado del metabolismo u otros procesos en el interior o la superficie de los vegetales tratados, en el ganado, en el suelo, en las aguas subterráneas o al aire libre, o a consecuencia de la transformación de productos tratados, el residuo último al que estarán expuestos los seres humanos contenga una sustancia que no es la propia sustancia activa ni está identificada como metabolito significativo en los mamíferos, deberán llevarse a cabo, si es técnicamente posible, estudios de toxicidad sobre esa sustancia, a menos que pueda demostrarse que la exposición humana a la misma no constituye un riesgo importante para la salud.

▼B

Solo serán necesarios estudios toxicocinéticos y metabólicos de los metabolitos y de los productos de degradación si los resultados disponibles correspondientes a la sustancia activa no permiten evaluar los resultados relativos a la toxicidad del metabolito.

8. Si es factible, deberá emplearse siempre la vía oral. En los casos en que la exposición humana se produzca fundamentalmente en la fase gaseosa, puede ser más adecuado realizar algunos estudios por vía inhalatoria.

9. Para seleccionar la dosis, deberán tenerse en cuenta datos toxicocinéticos como la saturación de absorción medida por la disponibilidad sistémica de la sustancia o los metabolitos.

5.1. **Estudios sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción en mamíferos**

Deberán generarse datos sobre la concentración sanguínea y tisular de la sustancia activa y los metabolitos relevantes, por ejemplo acerca del tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}), en estudios a corto y largo plazo sobre las especies pertinentes, a fin de valorizar los datos toxicológicos generados para una mejor comprensión de los estudios de toxicidad.

El principal objetivo de los datos toxicocinéticos es describir la exposición sistémica que se alcanza en los animales y su relación con las dosis y la evolución temporal de los estudios de toxicidad.

Otros objetivos son:

a) relacionar la exposición alcanzada en los estudios de toxicidad con los resultados toxicológicos y contribuir a evaluar la importancia de estos resultados para la salud humana, con especial atención a los grupos vulnerables;

b) ayudar a diseñar un estudio de toxicidad (elección de la especie, régimen de tratamiento, selección de las dosis) en relación con la cinética y el metabolismo;

c) aportar información que, en relación con los resultados de los estudios de toxicidad, contribuya a diseñar estudios de toxicidad suplementarios según lo esbozado en el punto 5.8.2;

d) comparar el metabolismo de las ratas con el del ganado, según lo indicado en el punto 6.2.4.

5.1.1. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción tras la exposición por vía oral*

En lo que se refiere a la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción tras la exposición por vía oral, puede bastar con unos pocos datos limitados a una especie de ensayo *in vivo* (normalmente, ratas). Dichos datos pueden proporcionar información útil para la configuración e interpretación de los ensayos de toxicidad posteriores. No obstante, debe recordarse que la información sobre las diferencias entre especies es crucial para la extrapolación de los datos de animales al ser humano y que en la evaluación de los riesgos para las personas puede ser útil la información sobre el metabolismo tras la administración por otras vías.

No es posible especificar al detalle los datos necesarios en cada ámbito, pues las necesidades exactas dependerán de los resultados obtenidos con cada una de las sustancias examinadas.

Los estudios deberán ofrecer información suficiente sobre la cinética de la sustancia activa y de sus metabolitos en las especies pertinentes tras una exposición a lo siguiente:

▼B

a) una dosis oral única (dosis baja y alta);

b) una dosis intravenosa, preferiblemente, o, si está disponible, una dosis oral única, con evaluación de la excreción biliar (dosis baja), y

c) una dosis repetida.

Un parámetro clave es la biodisponibilidad sistémica (F), obtenida comparando el área bajo la curva tras la administración de las dosis oral e intravenosa.

Si no es factible la dosis intravenosa, deberá proporcionarse una justificación.

En el diseño de los estudios cinéticos necesarios deberá incluirse:

a) una evaluación de la velocidad y el grado de absorción oral, en especial la concentración plasmática máxima (C_{max}), el área bajo la curva, la T_{max} y otros parámetros apropiados, como la biodisponibilidad;

b) el potencial de bioacumulación;

c) las semividas plasmáticas;

d) la distribución por órganos y tejidos mayores;

e) información sobre la distribución en las células sanguíneas;

f) la estructura química y la cuantificación de los metabolitos en los líquidos y tejidos biológicos;

g) las diferentes vías metabólicas;

h) la vía y la evolución temporal de la excreción de la sustancia activa y los metabolitos;

i) estudios sobre si se produce, y en qué medida, circulación enterohepática.

Deberán realizarse estudios comparativos *in vitro* del metabolismo con especies animales, para utilizarlos en los estudios fundamentales, y con material humano (microsomas o sistemas celulares intactos), a fin de determinar la pertinencia de los datos toxicológicos animales y de orientar en la interpretación de los resultados y en la definición más precisa de la estrategia de ensayos.

Cuando se encuentre *in vitro* un metabolito en el material humano y no en la especie animal sometida a ensayo, deberá darse una explicación o deberán hacerse más ensayos.

5.1.2. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción tras la exposición por otras vías*

Deberán aportarse datos sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción tras la exposición por vía cutánea si la toxicidad tras esta exposición es preocupante en comparación con la que resulta de la exposición oral. Antes de analizar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción *in vivo* tras la exposición cutánea, deberá realizarse un estudio *in vitro* de la penetración por la piel a fin de estimar la magnitud y la velocidad probables de la biodisponiblidad cutánea.

La absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción tras la exposición por vía cutánea se examinarán sobre la base de la información antes indicada, a menos que la sustancia activa provoque irritación cutánea, lo cual pondría en peligro el resultado del estudio.

▼B

La estimación de la absorción cutánea a partir de los datos generados por estos estudios sobre la sustancia activa se someterá a examen crítico a fin de comprobar su pertinencia para los seres humanos. La medición de la absorción cutánea del producto fitosanitario se aborda específicamente en el punto 7.3 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013.

En el caso de las sustancias activas volátiles (presión de vapor > 10^{-2} Pa), los datos de absorción, distribución, metabolismo y excreción tras la exposición por vía inhalatoria pueden resultar útiles en las evaluaciones del riesgo para los seres humanos.

5.2. **Toxicidad aguda**

Los estudios, datos e información que se faciliten y evalúen deberán bastar para identificar los efectos de una sola exposición a la sustancia activa y, en particular, para determinar o indicar:

a) la toxicidad de la sustancia activa;

b) la evolución temporal y las características de los efectos, con datos completos de los cambios en el comportamiento, los signos clínicos, si son evidentes, y los eventuales resultados anatomopatológicos macroscópicos de la autopsia;

c) la posible necesidad de plantear el establecimiento de dosis agudas de referencia [DARf o NAEaO ([1])];

d) a ser posible, el modo de la acción tóxica;

e) los peligros relativos de las diferentes vías de exposición.

Aunque el énfasis se pondrá en estimar los diferentes grados de toxicidad, la información generada también deberá permitir la clasificación de la sustancia activa con arreglo al Reglamento (CE) nº 1272/2008. La información generada con los ensayos de toxicidad aguda tiene especial importancia para evaluar los peligros probables en caso de accidente.

5.2.1. *Oral*

Circunstancias en que se requiere

La toxicidad oral aguda de la sustancia activa deberá indicarse siempre.

5.2.2. *Cutánea*

Circunstancias en que se requiere

Deberá indicarse la toxicidad cutánea aguda de la sustancia activa, salvo que haya justificación científica para no hacerlo [por ejemplo, cuando la DL_{50} ([2]) sea mayor de 2 000 mg/kg]. Deberán analizarse tanto los efectos locales como los sistémicos.

En lugar de realizar un estudio de irritación específico, se utilizarán los resultados de una irritación cutánea grave (eritema o edema de grado 4) obtenidos en el estudio cutáneo.

5.2.3. *Por inhalación*

Circunstancias en que se requiere

Deberá indicarse la toxicidad aguda por inhalación de la sustancia activa cuando se aplique cualquiera de los siguientes factores:

([1]) Nivel aceptable de exposición aguda del operario.

([2]) DL_{50}, abreviación de «dosis letal, 50 %», es decir, la dosis necesaria para matar a la mitad de los miembros de una población de ensayo tras un período de ensayo determinado.

▼B

— la sustancia activa tiene una presión de vapor > 1×10^{-2} Pa a 20 °C,

— la sustancia activa es un polvo que contiene una proporción importante de partículas de diámetro < 50 μm (>1 % en peso),

— la sustancia activa se incluye en productos en polvo o aplicados por pulverización.

Se utilizará únicamente la exposición de la cabeza y la nariz, salvo que esté justificada la exposición del cuerpo entero.

5.2.4. *Irritación cutánea*

Los resultados del estudio deberán ofrecer información sobre la posible capacidad de irritación cutánea de la sustancia activa, incluida, cuando proceda, la posible reversibilidad de los efectos observados.

Antes de emprender estudios *in vivo* de la capacidad corrosiva o irritante de la sustancia activa, deberá analizarse el peso probatorio de los datos pertinentes existentes. Cuando los datos disponibles sean insuficientes, podrán obtenerse más datos realizando ensayos secuenciales.

La estrategia de ensayo deberá seguir un planteamiento por fases:

1) evaluación de la corrosividad cutánea mediante un método de ensayo *in vitro* validado;

2) evaluación de la irritación cutánea mediante un método de ensayo *in vitro* validado (por ejemplo, modelos de piel humana reconstituida);

3) estudio inicial *in vivo* de la irritación cutánea con un animal y, si no se observan efectos adversos,

4) ensayos confirmatorios con uno o dos animales más.

Circunstancias en que se requiere

El estudio de la irritación cutánea causada por la sustancia activa deberá facilitarse siempre. Cuando esté disponible, un estudio de toxicidad cutánea en el que se haya demostrado que la dosis límite de ensayo de 2 000 mg/kg de peso corporal no produce irritación en la piel servirá para eludir la necesidad de realizar estudios de irritación cutánea.

5.2.5. *Irritación ocular*

Los resultados del estudio deberán ofrecer información sobre la posible capacidad de irritación ocular de la sustancia activa, incluida, cuando proceda, la posible reversibilidad de los efectos observados.

Antes de emprender estudios *in vivo* de la capacidad corrosiva o irritante ocular de la sustancia activa, deberá analizarse el peso probatorio de los datos pertinentes existentes. Cuando los datos disponibles se consideren insuficientes, podrán obtenerse más datos realizando ensayos secuenciales.

La estrategia de ensayo deberá seguir un planteamiento por fases:

1) ensayo *in vitro* de irritación o corrosión cutánea para predecir la irritación o corrosión ocular;

2) estudio *in vitro* de irritación ocular validado o aceptado para identificar agentes irritantes o corrosivos oculares intensos (por ejemplo: prueba de opacidad y permeabilidad corneal en bovinos, prueba con ojo de

▼B

pollo aislado, prueba con ojo de conejo aislado o prueba con huevo de gallina y membrana corioalantoidea); si se obtienen resultados negativos, evaluación de la irritación ocular mediante un método de ensayo *in vitro* para identificar agentes irritantes o no irritantes y, si no está disponible,

3) estudio inicial *in vivo* de la irritación ocular con un animal y, si no se observan efectos adversos,

4) ensayos confirmatorios con uno o dos animales más.

Circunstancias en que se requiere

La irritación ocular de la sustancia activa deberá ensayarse siempre, a menos que sea probable la aparición de efectos graves en los ojos de acuerdo con los criterios enumerados en los métodos de ensayo.

5.2.6. *Sensibilización cutánea*

El estudio deberá proporcionar información suficiente para evaluar la capacidad de la sustancia activa para provocar reacciones de sensibilización cutánea.

Circunstancias en que se requiere

Este estudio deberá realizarse siempre, excepto cuando sean conocidos los efectos sensibilizantes de la sustancia. Deberá emplearse la prueba de ganglio linfático local, incluida, cuando proceda, su variante reducida. Si no pudiera realizarse dicho ensayo, deberá presentarse una justificación y efectuarse en su lugar el ensayo de maximización con cobaya. Si está disponible una prueba con cobaya (maximización o Buehler) que siga las directrices de la OCDE y ofrezca un resultado claro, no se harán más ensayos, por razones de bienestar animal.

Puesto que una sustancia activa que esté identificada como sensibilizante cutáneo puede inducir una reacción de hipersensibilidad, conviene tener en cuenta la posible sensibilización respiratoria cuando se disponga de ensayos adecuados o haya indicios de efectos de sensibilización respiratoria.

5.2.7. *Fototoxicidad*

El estudio deberá aportar información sobre la capacidad citotóxica de algunas sustancias activas en combinación con la luz, por ejemplo sustancias activas que sean fototóxicas *in vivo* tras la exposición sistémica y su distribución sistémica por la piel, así como otras que actúen como fotoirritantes tras su aplicación sobre la piel. Se tendrá en cuenta un resultado positivo cuando se analice una posible exposición humana.

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse el estudio *in vitro* cuando la sustancia activa absorba radiación electromagnética en el intervalo de 290-700 nm y pueda llegar a los ojos o a zonas de la piel expuestas a la luz, ya sea por contacto directo o por distribución sistémica.

Si el coeficiente de extinción/absorción molar ultravioleta/visible de la sustancia activa es inferior a 10 $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$, no será necesario realizar ensayos de toxicidad.

5.3. **Toxicidad a corto plazo**

Deberán diseñarse estudios de toxicidad a corto plazo para proporcionar información sobre la cantidad de sustancia activa que puede tolerarse sin efectos adversos en las condiciones del estudio y dilucidar los peligros para la salud a dosis más elevadas. Dichos estudios proporcionan datos útiles sobre los riesgos que corren las personas que manipulan y utilizan los productos fitosanitarios que contienen la sustancia activa, entre otros

▼B

posibles grupos expuestos. En particular, los estudios a corto plazo permiten percibir esencialmente la posible acción repetida de la sustancia activa y los riesgos para las personas que pueden estar expuestas. Además, los estudios a corto plazo aportan información útil para diseñar los estudios de toxicidad crónica.

Los estudios, datos e informaciones que han de proporcionarse y evaluarse deberán ser suficientes para poder identificar los efectos de una exposición repetida a la sustancia activa y, en particular, para establecer o indicar:

a) la relación entre la dosis y los efectos adversos;

b) la toxicidad de la sustancia activa, incluido, si es posible, el nivel sin efecto adverso observado;

c) los órganos afectados, cuando proceda (en particular los sistemas inmunitario, nervioso y endocrino);

d) la evolución temporal y las características de los efectos adversos, junto con datos completos de los cambios en el comportamiento y las eventuales observaciones anatomopatológicas de la autopsia;

e) los efectos adversos y los cambios anatomopatológicos específicos;

f) en su caso, la persistencia y reversibilidad de determinados efectos adversos observados, una vez interrumpida la administración;

g) a ser posible, el modo de la acción tóxica;

h) los peligros relativos de las diferentes vías de exposición, y

i) los criterios de valoración esenciales pertinentes en momentos apropiados para establecer valores de referencia, si es necesario.

En los estudios a corto plazo deberán incluirse datos toxicocinéticos (es decir, concentración en sangre). Para evitar el uso de más animales, los datos podrán derivarse de estudios de determinación del intervalo de dosis.

Si el sistema nervioso, el sistema inmunitario o el sistema endocrino constituyen un objetivo específico de los estudios a corto plazo a dosis que no producen una toxicidad evidente, deberán realizarse estudios suplementarios, incluidos ensayos funcionales (véase el punto 5.8.2).

5.3.1. *Estudio oral de veintiocho días*

Circunstancias en que se requiere

Si se dispone de ellos, deberán proporcionarse los resultados de los estudios de veintiocho días.

5.3.2. *Estudio oral de noventa días*

Circunstancias en que se requiere

Deberá indicarse siempre la toxicidad oral a corto plazo de la sustancia activa en roedores (noventa días), por lo general la rata —si se emplea otra especie, deberá justificarse—, y en no roedores (estudio de toxicidad de noventa días en perros).

En el estudio de noventa días se pondrá especial atención en los posibles efectos neurotóxicos e inmunotóxicos, en la genotoxicidad por formación de micronúcleos y en los efectos que puedan estar relacionados con cambios en el sistema hormonal.

▼B

5.3.3. *Otras vías*

Circunstancias en que se requieren

Con vistas a la evaluación de los riesgos para el ser humano, se planteará en cada caso concreto la posibilidad de realizar otros estudios cutáneos, salvo que la sustancia activa tenga un intenso poder irritante.

En relación con las sustancias activas volátiles (presión de vapor > 10^{-2} Pa), será necesario contar con una opinión experta (por ejemplo basándose en datos cinéticos específicos de una vía) para decidir si los estudios a corto plazo deben realizarse por exposición inhalatoria.

5.4. **Ensayos de genotoxicidad**

La finalidad de los ensayos de genotoxicidad será:

— predecir la posible capacidad genotóxica,

— identificar los carcinógenos genotóxicos en una fase temprana,

— esclarecer el mecanismo de acción de algunos carcinógenos.

En los análisis *in vitro* o *in vivo* se utilizarán las dosis apropiadas, en función de los requisitos de ensayo. Deberá adoptarse un planteamiento por fases, de modo que los ensayos afinados se seleccionen en función de la interpretación de los resultados obtenidos en cada fase.

La estructura de una molécula podrá indicar los requisitos de ensayo especiales relacionados con la fotomutagenicidad. Si el coeficiente de extinción/absorción molar ultravioleta/visible de la sustancia activa y sus principales metabolitos es inferior a 1 000 L × mol^{-1} × cm^{-1}, no será necesario realizar ensayos de fotomutagenicidad.

5.4.1. Estudios *in vitro*

Circunstancias en que se requieren

Deberán llevarse a cabo los siguientes ensayos de mutagenicidad *in vitro*: análisis bacteriano de mutación génica, ensayo combinado de anomalías en la estructura y el número de cromosomas en células de mamífero y ensayo de mutación génica en células de mamífero.

Sin embargo, si se detectan mutación génica y clastogenicidad o aneuploidia en una serie de ensayos de Ames y micronúcleos *in vitro*, no será necesario efectuar más ensayos *in vitro*.

Si en una prueba de micronúcleos *in vitro* hay indicios de formación de micronúcleos, deberán realizarse más ensayos con procedimientos de tinción apropiados para aclarar si existe una respuesta aneugénica o clastogénica. Puede considerarse la posibilidad de analizar más en profundidad la respuesta aneugénica para determinar si existen pruebas suficientes de que dicha respuesta (en particular la ausencia de disyunción) tiene un mecanismo y una concentración liminares.

Las sustancias activas que presenten propiedades muy bacteriostáticas, según se haya demostrado en un ensayo de determinación del intervalo de dosis, deberán someterse a dos ensayos *in vitro* diferentes con células de mamífero para detectar mutaciones génicas. Si no se realiza el ensayo de Ames, deberá justificarse.

En el caso de sustancias activas con alertas estructurales que hayan dado resultados negativos en la serie de ensayos estándar, podrán ser necesarios más ensayos si los ensayos estándar no han sido optimizados con respecto a esas alertas. La elección de realizar más estudios o de modificar el plan de estudios depende de la naturaleza química, la reactividad conocida y los datos metabólicos de la sustancia activa con alertas estructurales.

▼B

5.4.2. Estudios *in vivo* con células somáticas

Circunstancias en que se requieren

Si todos los resultados de los estudios *in vitro* son negativos, deberá efectuarse por lo menos un estudio *in vivo* con demostración de la exposición del tejido de ensayo (por ejemplo, toxicidad celular o datos toxicocinéticos), a menos que se generen en un estudio de dosis repetida datos válidos de micronúcleos *in vivo* y el ensayo de micronúcleos *in vivo* sea el adecuado para cumplir este requisito de información.

Un resultado negativo en el primer ensayo *in vivo* con células somáticas ofrecerá garantía suficiente con respecto a las sustancias activas que den negativo en los tres ensayos *in vitro*.

Tratándose de sustancias activas con las que en cualquiera de los ensayos *in vitro* se obtenga un resultado equívoco o positivo, la naturaleza de los ensayos adicionales que sean necesarios se examinará en cada caso particular teniendo en cuenta toda la información pertinente y atendiendo al mismo criterio de valoración que en el ensayo *in vitro*.

Si el resultado del ensayo de anomalía cromosómica *in vitro* con células de mamífero o del ensayo de micronúcleos *in vitro* es positivo en cuanto a la clastogenicidad, deberá realizarse un ensayo de clastogenicidad *in vivo* con células somáticas, como el análisis de la metafase de la médula ósea de roedor o el ensayo de micronúcleos en roedores.

Si el ensayo de micronúcleos *in vitro* para detectar anomalías en el número de cromosomas en células de mamífero da positivo, o si el ensayo de cromosomas de mamífero *in vitro* resulta positivo en cuanto a alteraciones en el número de cromosomas, deberá realizarse un ensayo de micronúcleos *in vivo*. Si la prueba de micronúcleos *in vivo* da positivo, deberá emplearse un procedimiento de tinción adecuado, como la hibridación *in situ* fluorescente, para detectar una respuesta aneugénica o clastogénica.

Si ninguno de los ensayos de mutación génica *in vitro* da positivo, deberá efectuarse un ensayo *in vivo* para examinar la inducción de mutaciones génicas, por ejemplo la prueba de mutación génica de células somáticas y germinales de roedor transgénico.

Al realizar los estudios de genotoxicidad *in vivo*, solo se emplearán las vías y los métodos de exposición pertinentes (*por ejemplo*, dosis en la comida o el agua potable, aplicación sobre la piel, inhalación o alimentación por sonda nasogástrica). Deberá haber pruebas convincentes de que con la vía de exposición y el método de aplicación escogidos se llegará al tejido pertinente. El empleo de otras técnicas de exposición (*por ejemplo*, inyección intraperitoneal o subcutánea) que puedan dar lugar a una cinética, una distribución o un metabolismo anormales deberá justificarse.

Deberá examinarse la posibilidad de realizar un estudio *in vivo* como parte de uno de los estudios de toxicidad a corto plazo descritos en el punto 5.3.

5.4.3. Estudios *in* vivo con células germinales

Circunstancias en que se requieren

La necesidad de llevar a cabo estos ensayos deberá decidirse caso por caso, teniendo en cuenta la información disponible sobre toxicocinética, uso y exposición prevista.

Con respecto a la mayoría de las sustancias activas reconocidas como mutágenos de células somáticas *in vivo* no serán necesarios más ensayos de genotoxicidad, pues se considerará que son carcinógenos genotóxicos potenciales y mutágenos de células germinales potenciales.

▼B

No obstante, en algunos casos concretos podrán emprenderse estudios de células germinales para demostrar si un mutágeno de célula somática es o no un mutágeno de célula germinal.

Al seleccionar la prueba adecuada, deberá tenerse en cuenta el tipo de mutación producida en estudios anteriores, a saber, mutación génica o alteración del número o la estructura de los cromosomas.

También podrá considerarse la posibilidad de realizar un estudio para detectar la presencia de compuestos de adición de ADN en las células reproductoras.

5.5. **Toxicidad y carcinogenicidad a largo plazo**

Los resultados de los estudios a largo plazo que se realicen y comuniquen, junto con otros datos e informaciones pertinentes sobre la sustancia activa, deberán ser suficientes para poder identificar los efectos de la exposición repetida a dicha sustancia y, concretamente:

— determinar los efectos adversos derivados de la exposición prolongada a la sustancia activa,

— en su caso, determinar los órganos afectados,

— establecer la relación dosis-respuesta,

— determinar el nivel sin efecto adverso observado y, si es necesario, otros puntos de referencia apropiados.

Del mismo modo, los estudios de carcinogenicidad, junto con otros datos e informaciones pertinentes sobre la sustancia activa, deberán ser suficientes para poder evaluar los peligros para el ser humano derivados de la exposición repetida a dicha sustancia y, concretamente:

a) determinar los efectos carcinogénicos derivados de la exposición prolongada a la sustancia activa;

b) establecer la especificidad de los tumores inducidos en cuanto a especie, sexo y órgano;

c) establecer la relación dosis-respuesta;

d) si es posible, determinar la dosis máxima sin efecto carcinogénico;

e) si es posible, determinar el modo de acción y la pertinencia para el ser humano de toda respuesta carcinogénica detectada.

Circunstancias en que se requiere

Deberá determinarse la toxicidad y la carcinogenicidad a largo plazo de todas las sustancias activas. Si en circunstancias excepcionales se alega que dichos ensayos son innecesarios, deberá darse una justificarse detallada.

Condiciones de ensayo

Deberá realizarse un estudio de toxicidad oral a largo plazo y otro de carcinogenicidad a largo plazo (dos años) de la sustancia activa utilizando la rata como especie de ensayo; cuando sea posible, estos estudios deberán combinarse.

▼B

Deberá efectuarse un segundo estudio de carcinogenicidad de la sustancia activa con el ratón como especie de ensayo, a menos que pueda justificarse científicamente que no es necesario. En esos casos, en lugar de un segundo estudio de carcinogenicidad podrán utilizarse modelos alternativos de carcinogenicidad científicamente validados.

Si los datos comparativos del metabolismo indican que la rata o el ratón son modelos inapropiados para evaluar el riesgo de cáncer en el ser humano, deberá examinarse la posibilidad de emplear otra especie.

Cuando el modo de acción relacionado con la carcinogenicidad se considere no genotóxico, deberán aportarse datos experimentales que esclarezcan el posible modo de acción y la pertinencia para el ser humano.

Cuando se presenten, los datos históricos de control deberán corresponder a la misma especie y cepa, mantenidas en condiciones similares en el mismo laboratorio, y deberán proceder de estudios contemporáneos. Podrán aportarse por separado, como información suplementaria, datos históricos de control adicionales procedentes de otros laboratorios.

Los datos históricos de control aportados deberán recoger:

a) la identificación de la especie y la cepa, el nombre del proveedor y la identificación de la colonia específica, si el proveedor cuenta con más de un emplazamiento geográfico;

b) el nombre del laboratorio y las fechas en las que se realizó el estudio;

c) la descripción de las condiciones generales en las que se mantuvo a los animales, incluido el tipo o la marca de los alimentos consumidos y, a ser posible, su cantidad;

d) la edad aproximada, en días, y el peso de los animales de referencia al comienzo del estudio y en el momento del sacrificio o la muerte;

e) la descripción del modelo de mortalidad del grupo de referencia observado durante el estudio o al final del mismo, y otras observaciones pertinentes (por ejemplo, enfermedades o infecciones);

f) el nombre del laboratorio y de los científicos responsables de la recopilación e interpretación de los datos anatomopatológicos del estudio, y

g) una indicación de la naturaleza de los tumores que pueden haber sido combinados para producir algunos de los datos de incidencia.

Los datos históricos de control deberán presentarse estudio por estudio, con valores absolutos y con valores porcentuales y relativos o transformados cuando estos sean útiles para la evaluación. Si se presentan datos combinados o resumidos, deberán informar del intervalo de valores y de la media, la mediana y, si es aplicable, la desviación estándar.

Las dosis ensayadas, incluida la dosis más alta, deberán seleccionarse a partir de los resultados de los ensayos a corto plazo y, si se dispone de ellos en el momento de la planificación de los estudios, a partir de los datos sobre metabolismo y toxicocinética. En la selección de la dosis conviene tener en cuenta datos toxicocinéticos como la saturación de absorción medida por la disponibilidad sistémica de la sustancia activa o los metabolitos.

▼B

Las dosis que causen una toxicidad excesiva no se considerarán pertinentes para las evaluaciones que han de realizarse. En los estudios a largo plazo se considerará la posibilidad de determinar la concentración en sangre de la sustancia activa (por ejemplo en torno a la T_{max}).

En la recopilación de datos y la elaboración de informes no se combinará la incidencia de tumores benignos y malignos. Los tumores distintos y no asociados, ya sean benignos o malignos, que aparezcan en el mismo órgano no se combinarán para elaborar los informes.

Para evitar confusiones, en la nomenclatura y en los informes sobre tumores deberá emplearse la terminología histopatológica convencional comúnmente utilizada durante el estudio, como la publicada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Deberá especificarse el sistema empleado.

El material biológico seleccionado para el examen histopatológico deberá incluir material seleccionado para proporcionar más información sobre las lesiones detectadas durante un examen anatomopatológico macroscópico. Cuando sirvan para aclarar el mecanismo de acción y estén disponibles, puede resultar útil aplicar técnicas histológicas (de tinción) especiales, técnicas histoquímicas y exámenes de microscopía electrónica; si se emplean, deberán indicarse.

5.6. **Toxicidad para la función reproductora**

Deberán examinarse e indicarse los posibles efectos sobre la fisiología reproductora y el desarrollo de la descendencia, en relación con los siguientes aspectos:

— alteración de la función o la capacidad reproductora masculina y femenina, por ejemplo por efectos en el ciclo estrual, el comportamiento sexual, cualquier aspecto de la espermatogénesis o la ovogénesis, la actividad hormonal o la respuesta fisiológica que puedan interferir en la capacidad fertilizadora, en el propio proceso de fertilización o en el desarrollo del huevo fecundado hasta la fase de implantación, incluida esta última,

— efectos nocivos sobre la descendencia, por ejemplo cualquiera que interfiera en el desarrollo normal, antes y después del nacimiento. Esto incluye malformaciones morfológicas como la distancia anogenital o la retención de los pezones y trastornos funcionales (tales como efectos sobre la función reproductora y neurológicos).

Deberán indicarse los efectos con intensificación generacional.

Cuando se observen o prevean efectos importantes en la descendencia (por ejemplo, a raíz de un estudio de determinación de las dosis), deberá medirse la presencia de la sustancia activa o sus metabolitos en la leche como estudio de segunda fase.

Deberán examinarse cuidadosamente e indicarse los posibles efectos neurotóxicos e inmunotóxicos, así como los efectos que puedan guardar relación con alteraciones en el sistema hormonal.

Los estudios deberán tener en cuenta todos los datos disponibles y pertinentes, incluidos los resultados de estudios de toxicidad generales, si contienen parámetros pertinentes (análisis del semen, ciclo estrual, histopatología de los órganos reproductores, etc.), y los conocimientos sobre análogos estructurales de la sustancia activa.

Aunque los puntos de referencia normalizados para evaluar las respuestas a un tratamiento son los datos de control simultáneos, los datos históricos de control pueden ser útiles para la interpretación de estudios de reproducción concretos. Cuando se presenten, los datos históricos de control deberán corresponder a la misma especie y cepa mantenidas en condiciones similares en el mismo laboratorio, y deberán proceder de estudios contemporáneos.

▼B

Los datos históricos de control aportados deberán recoger:

a) la identificación de la especie y la cepa, el nombre del proveedor y la identificación de la colonia específica, si el proveedor cuenta con más de un emplazamiento geográfico;

b) el nombre del laboratorio y las fechas en las que se realizó el estudio;

c) la descripción de las condiciones generales en las que se mantuvo a los animales, incluido el tipo o la marca de los alimentos consumidos y, a ser posible, su cantidad;

d) la edad aproximada, en días, y el peso de los animales de referencia al comienzo del estudio y en el momento del sacrificio o la muerte;

e) la descripción del modelo de mortalidad del grupo de referencia observado durante el estudio o al final del mismo, y otras observaciones pertinentes (por ejemplo, enfermedades o infecciones), y

f) el nombre del laboratorio y de los científicos responsables de la recopilación e interpretación de los datos anatomopatológicos del estudio.

Los datos históricos de control deberán presentarse estudio por estudio, con valores absolutos y con valores porcentuales y relativos o transformados cuando estos sean útiles para la evaluación. Si se presentan datos combinados o resumidos, deberán informar del intervalo de valores y de la media, la mediana y, si es aplicable, la desviación estándar.

Para proporcionar información útil en el diseño y la interpretación de los estudios de toxicidad para el desarrollo, en los estudios afinados podrán incluirse e indicarse datos sobre la concentración de la sustancia activa en la sangre de los progenitores y del feto o la descendencia.

5.6.1. *Estudios generacionales*

Los estudios generacionales que se aporten, junto con otros datos e informaciones pertinentes sobre la sustancia activa, deberán ser suficientes para poder identificar los efectos sobre la función reproductora derivados de la exposición repetida a la sustancia activa y, concretamente:

a) determinar los efectos directos e indirectos sobre la función reproductora derivados de la exposición a la sustancia activa;

b) determinar cualquier otro tipo de efecto adverso que aparezca con dosis más bajas en los ensayos de toxicidad a corto plazo y crónica, y

c) determinar los niveles sin efecto adverso observado correspondientes a la toxicidad parental, el resultado reproductor y el desarrollo de las crías.

Circunstancias en que se requieren

Deberá informarse de los resultados de un estudio de toxicidad para la función reproductora realizado, como mínimo, con dos generaciones de ratas.

Como alternativa al estudio plurigeneracional podrá efectuarse el estudio de toxicidad para la función reproductora unigeneracional ampliado de la OCDE.

▼B

Cuando se necesite para una mejor interpretación de los efectos sobre la función reproductora y no exista todavía información al respecto, podrá ser necesario realizar estudios suplementarios que proporcionen información sobre el sexo afectado y los posibles mecanismos.

5.6.2. *Estudios de toxicidad para el desarrollo*

Los estudios de toxicidad para el desarrollo que se aporten, junto con otros datos e informaciones pertinentes sobre la sustancia activa, deberán ser suficientes para poder evaluar los efectos sobre el desarrollo del embrión y del feto derivados de la exposición repetida a la sustancia activa y, concretamente:

a) determinar los efectos directos e indirectos en el desarrollo embrionario y fetal derivados de la exposición a la sustancia activa;

b) determinar toda toxicidad materna;

c) establecer la relación entre las respuestas observadas y la dosis, tanto en la hembra como en su descendencia;

d) determinar los niveles sin efecto adverso observado correspondientes a la toxicidad materna y al desarrollo de las crías;

e) aportar información adicional sobre la comparación de los efectos adversos en hembras gestantes y no gestantes, y

f) proporcionar información adicional sobre el aumento de los efectos tóxicos generales en hembras gestantes.

Circunstancias en que se requieren

Los estudios de toxicidad para el desarrollo deberán realizarse siempre.

Condiciones de ensayo

La toxicidad para el desarrollo deberá determinarse por vía oral en la rata y en el conejo; no será necesario realizar el estudio con ratas si la toxicidad para el desarrollo se ha evaluado adecuadamente como parte de un estudio de toxicidad para la función reproductora unigeneracional ampliado.

En la evaluación de los riesgos para el ser humano puede resultar útil emplear vías adicionales. Las malformaciones y variaciones deberán indicarse por separado y combinadas, de manera que se informe sucintamente de todas las alteraciones pertinentes que se observen en los patrones característicos de fetos individuales, o de aquellas que puedan considerarse representativas de diversos grados de gravedad del mismo tipo de alteración.

En el informe deberán exponerse los criterios diagnósticos de las malformaciones y variantes. Cuando sea posible, se empleará la terminología que está elaborando la Federación Internacional de Sociedades de Teratología.

Cuando las observaciones de otros estudios o el modo de acción de la sustancia ensayada lo indiquen, podrán ser necesarios estudios o datos suplementarios que aporten información sobre la manifestación posnatal de los efectos, como pueden ser los efectos tóxicos en el desarrollo del sistema nervioso.

▼B

5.7. **Estudios de neurotoxicidad**

5.7.1. *Estudios de neurotoxicidad en roedores*

Los estudios de neurotoxicidad en roedores deberán aportar datos suficientes para evaluar la neurotoxicidad que puede presentar la sustancia activa (efectos neuroconductuales y neuropatológicos) tras una exposición única y tras una exposición repetida.

Circunstancias en que se requieren

Deberán realizarse estos estudios con las sustancias activas que tengan estructuras similares o afines a aquellas capaces de inducir una neurotoxicidad, y con las sustancias activas que, en estudios de toxicidad con dosis no asociadas a una toxicidad general evidente, presenten indicios específicos de potencial neurotoxicidad, signos neurológicos o lesiones neuropatológicas. La eficacia de estos estudios se tomará también en consideración en relación con sustancias que tengan una acción pesticida de tipo neurotóxico.

Deberá examinarse la posibilidad de incluir los estudios de la neurotoxicidad en los estudios toxicológicos ordinarios.

5.7.2. *Estudios de polineuropatía retardada*

Estos estudios deberán proporcionar datos suficientes para poder evaluar si la sustancia activa puede provocar una polineuropatía retardada tras una exposición aguda o repetida. Podrá prescindirse de un estudio de exposición repetida, a menos que haya indicios de que el compuesto se acumula y de que en torno a la DL_{50} en gallinas, según se haya determinado en el ensayo de dosis única, se produce una inhibición significativa de la esterasa diana de la neuropatía o existen signos clínicos o histopatológicos de polineuropatía retardada.

Circunstancias en que se requieren

Deberán someterse a estos estudios las sustancias activas de estructuras similares o afines a aquellas capaces de inducir una polineuropatía retardada, como los compuestos organofosforados.

5.8. **Otros estudios toxicológicos**

5.8.1. *Estudios de toxicidad de los metabolitos*

No será necesario llevar a cabo de manera sistemática estudios suplementarios de sustancias distintas de la sustancia activa. La necesidad de llevar a cabo estudios suplementarios se decidirá caso por caso.

Si, como resultado del metabolismo u otro proceso, los metabolitos procedentes de vegetales o presentes en productos animales, el suelo, las aguas subterráneas o al aire libre son distintos de los presentes en los animales utilizados en los estudios toxicológicos o se detectan en proporciones reducidas en animales, deberán llevarse a cabo más ensayos según cada caso, teniendo en cuenta la cantidad de metabolito y su estructura química en comparación con la sustancia original.

5.8.2. *Estudios suplementarios sobre la sustancia activa*

Deberán realizarse estudios suplementarios cuando sea necesario para aclarar los efectos observados, teniendo en cuenta los resultados de los estudios toxicológicos y metabólicos disponibles y las vías de exposición más importantes. Podrá tratarse, por ejemplo, de los siguientes:

a) estudios de absorción, distribución, excreción y metabolismo con una segunda especie;

▼B

b) estudios sobre el potencial inmunotoxicológico;

c) un estudio específico de dosis única con el fin de calcular valores agudos de referencia adecuados (DARf, NAEaO);

d) estudios sobre otras vías de administración;

e) estudios sobre el potencial carcinogénico;

f) estudios sobre los efectos de mezclas.

Los estudios requeridos deberán diseñarse caso por caso a la vista de los parámetros concretos que vayan a analizarse y de los objetivos que deban alcanzarse.

5.8.3. *Propiedades de interferencia endocrina*

Si hay pruebas de que la sustancia activa puede tener propiedades de interferencia endocrina, serán necesarios información adicional o estudios específicos:

— para dilucidar el modo o mecanismo de acción, y

— para aportar pruebas suficientes sobre los efectos adversos pertinentes.

Los estudios requeridos deberán diseñarse caso por caso y teniendo en cuenta directrices acordadas a nivel de la Unión o a nivel internacional, a la vista de los parámetros concretos que vayan a analizarse y de los objetivos que deban alcanzarse.

5.9. **Datos médicos**

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 10 de la Directiva 98/24/CE del Consejo ([1]), y si están disponibles, deberán presentarse datos e información pertinentes para el reconocimiento de los signos de intoxicación y sobre la eficacia de los primeros auxilios y las medidas terapéuticas. Entre esos datos e informaciones deberá haber informes sobre los estudios de farmacología de antídotos o de seguridad. Cuando proceda, deberá examinarse la eficacia de los posibles antagonistas de la intoxicación, e informarse al respecto.

Los datos y la información sobre los efectos de la exposición humana, si están disponibles, se utilizarán para confirmar la validez de las extrapolaciones realizadas y las conclusiones extraídas con respecto a los órganos afectados, las relaciones dosis-respuesta y la reversibilidad de los efectos adversos. Este tipo de datos podrán generarse a raíz de exposiciones accidentales u ocupacionales o de incidentes de autointoxicación voluntaria y, si están disponibles, deberán comunicarse.

5.9.1. *Vigilancia médica del personal de las fábricas y estudios de seguimiento*

Deberán presentarse informes de programas de vigilancia de la salud laboral y de estudios de seguimiento, fundamentados con información detallada sobre la configuración del programa, el número de personas expuestas que se han incluido en él, la naturaleza de su exposición a la sustancia activa y su exposición a otros agentes potencialmente peligrosos. Cuando sea factible, dichos informes deberán incluir datos sobre el mecanismo de acción de la sustancia activa. Estos informes deberán incluir, si se dispone de ellos, datos de las personas expuestas en las fábricas, o expuestas durante o tras la aplicación de la sustancia activa (por ejemplo, datos de los estudios de seguimiento con operarios, trabajadores, residentes, circunstantes o víctimas de accidentes). Deberá proporcionarse la información disponible acerca de los efectos adversos sobre la salud —incluidas las respuestas alérgicas— de los trabajadores y otras personas

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

▼B

expuestas a la sustancia activa, incluyendo, si procede, los detalles de los incidentes que se hayan producido. La información proporcionada deberá incluir, si están disponibles, detalles de la frecuencia, el grado y la duración de la exposición, los signos observados y demás datos clínicos pertinentes.

5.9.2. *Datos recogidos sobre seres humanos*

Cuando se disponga de ellos, deberán presentarse informes de los estudios realizados con seres humanos, como ensayos de toxicocinética y metabolismo, o de irritación o sensibilización cutáneas.

En general, los valores de referencia se basarán en estudios con animales, pero, si se dispone de datos relativos a seres humanos, científicamente válidos y generados conforme a la ética, que muestren una mayor sensibilidad en las personas y den lugar a límites reglamentarios más bajos, estos datos tendrán preferencia sobre los datos relativos a animales.

5.9.3. *Observaciones directas*

Deberán presentarse, junto con los informes de todo estudio de seguimiento realizado, los informes relativos a casos clínicos e incidentes de intoxicación que se hayan hecho públicos en revistas con arbitraje científico externo o en informes oficiales. Dichos informes deberán recoger, cuando estén disponibles, descripciones completas de la naturaleza, el grado y la duración de la exposición, así como de los signos clínicos observados, los primeros auxilios y las medidas terapéuticas aplicados y las mediciones y observaciones realizadas.

Esa documentación, si contiene suficientes detalles, se utilizará para confirmar la validez de las extrapolaciones de los datos de animales al ser humano y para identificar efectos adversos inesperados que sean específicos de las personas.

5.9.4. *Estudios epidemiológicos*

Deberán presentarse los estudios epidemiológicos pertinentes, cuando estén disponibles.

5.9.5. *Diagnóstico de la intoxicación (determinación de la sustancia activa y sus metabolitos), signos específicos de intoxicación y ensayos clínicos*

Si está disponible, deberá proporcionarse una descripción detallada de los signos y síntomas clínicos de intoxicación, incluidos los primeros signos y síntomas, y todos los detalles de los ensayos clínicos útiles para el diagnóstico, con todos los datos relativos a la evolución temporal relacionada con la ingestión, la exposición cutánea o la inhalación de distintas cantidades de sustancia activa.

5.9.6. *Tratamiento propuesto: primeros auxilios, antídotos y tratamiento médico*

Deberán indicarse los primeros auxilios que deben proporcionarse en caso de intoxicación (real o presunta) y en caso de contaminación ocular. Deberán detallarse los tratamientos terapéuticos que deben utilizarse en caso de intoxicación o contaminación ocular, así como el empleo de antídotos, si están disponibles. Se proporcionará información basada en la experiencia práctica, si existe y está disponible, y, en los demás casos, información teórica sobre la eficacia de los tratamientos alternativos, en su caso. Deberán describirse las contraindicaciones asociadas con determinados tratamientos, especialmente las relacionadas con afecciones y «problemas médicos generales».

▼B

5.9.7. *Efectos previstos de la intoxicación*

Si se conocen, deberán describirse los efectos previstos de la intoxicación y su duración. En la descripción se expondrán las consecuencias que tendrán:

— el tipo, el grado y la duración de la exposición o la ingestión, y

— los distintos lapsos transcurridos entre la exposición o la ingestión y el comienzo del tratamiento.

SECCIÓN 6

Residuos en el interior o la superficie de los productos, alimentos y piensos tratados

6.1. **Estabilidad de los residuos durante el almacenamiento**

En los estudios sobre la estabilidad de los residuos durante el almacenamiento se examinará la estabilidad de los residuos en los vegetales, los productos vegetales y los productos de origen animal durante el almacenamiento previo al análisis.

Circunstancias en que se requieren

Siempre que las muestras se congelen dentro de las veinticuatro horas siguientes al muestreo, y a menos que se sepa que un compuesto es volátil o lábil, no se necesitarán datos de estabilidad en relación con muestras extraídas y analizadas en los treinta días siguientes a su obtención (seis meses en el caso de material radiomarcado).

Si los extractos no se analizan de inmediato, deberá examinarse su estabilidad.

Condiciones de ensayo

Los estudios con sustancias activas no radiomarcadas se llevarán a cabo con sustratos representativos. Podrán efectuarse o bien con muestras de cultivos o de animales tratados que contengan residuos, o bien mediante experimentos de enriquecimiento. En este último caso se utilizarán alícuotas de muestras de referencia preparadas que se enriquecerán con una cantidad conocida de producto químico antes de su almacenamiento en condiciones normales.

Los estudios atenderán a la estabilidad de cada componente de la definición de residuo que sea pertinente para la evaluación del riesgo, lo cual puede exigir el enriquecimiento de diversas muestras con distintos analitos. En el caso de objetivos analíticos distintos (por ejemplo, compuestos concretos o una fracción común), puede ser necesario más de un grupo de datos relativos a la estabilidad durante el almacenamiento.

La duración de los estudios de estabilidad deberá ser la adecuada con respecto al tiempo que las muestras o los extractos hayan estado almacenados en los estudios correspondientes.

Deberá suministrarse información detallada sobre la preparación de la muestra y sobre las condiciones de almacenamiento (temperatura y duración) de las muestras y los extractos. Si la degradación durante el almacenamiento es significativa (más del 30 %), deberá considerarse la posibilidad de modificar las condiciones de almacenamiento o de no almacenar las muestras antes del análisis. Todo estudio en el que las condiciones de almacenamiento no fueran satisfactorias deberá repetirse.

Deberán aportarse asimismo datos de estabilidad durante el almacenamiento utilizando extractos de muestras, salvo que estas se analicen en las veinticuatro horas siguientes a su obtención.

▼B

Los resultados se presentarán como valores absolutos en mg/kg sin ajuste por recuperación, y como porcentajes del valor nominal de enriquecimiento.

6.2. **Metabolismo, distribución y expresión de los residuos**

Deberán proporcionarse datos sobre el metabolismo representativos de las buenas prácticas agrícolas existentes o previstas, junto con un diagrama esquemático de las vías metabólicas en los vegetales y los animales, con una breve explicación de la distribución y las reacciones químicas implicadas. Estos estudios deberán efectuarse con una o más formas radiomarcadas de la sustancia activa y, si procede, con formas estereoisómeras de la sustancia activa y sus metabolitos. En el caso de los extractos vegetales podrá adoptarse otro planteamiento si se justifica adecuadamente.

Con respecto a los vegetales, los objetivos de estos estudios serán:

a) proporcionar una estimación de los residuos terminales totales en la parte pertinente de los cultivos en el momento de la recolección, después del tratamiento propuesto;

b) identificar los principales componentes de los residuos terminales totales;

c) indicar la distribución de los residuos entre las partes pertinentes del cultivo;

d) cuantificar los principales componentes de los residuos y mostrar la eficiencia de los procedimientos de extracción de estos componentes;

e) caracterizar y cuantificar los residuos conjugados y ligados; e

f) indicar los componentes que han de analizarse en los estudios de cuantificación de residuos (estudios de residuos en cultivos).

Con respecto a los animales productores de alimentos, los objetivos de estos estudios serán:

a) ofrecer una estimación de los residuos terminales totales en los productos animales comestibles;

b) identificar los principales componentes de los residuos terminales totales en los productos animales comestibles;

c) indicar la distribución de los residuos entre los productos animales comestibles pertinentes;

d) aportar pruebas sobre si un residuo ha de clasificarse o no como liposoluble;

e) cuantificar los residuos totales en determinados productos (leche o huevos) y excreciones animales;

f) cuantificar los principales componentes de los residuos y mostrar la eficiencia de los procedimientos de extracción de estos componentes;

g) caracterizar y cuantificar los residuos conjugados y ligados;

h) indicar los componentes que han de analizarse en los estudios de cuantificación de residuos (estudios sobre la alimentación del ganado);

▼B

i) generar datos a partir de los cuales pueda tomarse una decisión sobre la necesidad de efectuar estudios sobre la alimentación de los animales productores de alimentos.

Los resultados del estudio del metabolismo realizado con aves de corral, normalmente gallinas ponedoras, se extrapolarán a todas las aves de corral productoras de alimentos, mientras que los resultados del estudio del metabolismo realizado con rumiantes, normalmente cabras lactantes y, si es necesario, cerdos, se extrapolarán a todos los mamíferos productores de alimentos.

Los metabolitos no hallados en los estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción o que no puedan explicarse como intermediarios, pero que se detecten en estudios del metabolismo o la transformación (sobre vegetales, animales productores de alimentos, transformación y cultivos rotatorios), se considerarán pertinentes para la evaluación de los riesgos de los consumidores, a menos que pueda demostrarse con pruebas científicas (como la relación estructura-actividad o estudios toxicológicos de extrapolación) que, habida cuenta también de su concentración, no presentan riesgos potenciales para el consumidor.

6.2.1. *Vegetales*

Circunstancias en que se requieren

Deberán realizarse estudios con vegetales, a menos que no vaya a utilizarse parte alguna de los vegetales o productos vegetales como alimento o material para piensos, o salvo que se dé una situación de ausencia total de residuos (por ejemplo, en las aplicaciones como cebo).

Condiciones de ensayo

Al planificar los estudios del metabolismo, deberán tenerse en cuenta el método de aplicación previsto (tratamiento de las semillas, pulverización sobre el suelo o las hojas, inmersión o nebulización) y las propiedades de la sustancia activa (por ejemplo, propiedades sistémicas o volatilidad). Los estudios del metabolismo deberán incluir cultivos de diversas categorías en los que vayan a utilizarse productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa de que se trate. A tal fin, los cultivos se clasificarán en una de las categorías siguientes:

a) frutas (código F);

b) raíces y tubérculos (código R);

c) de hoja (código L);

d) cereales/herbáceos (código C/G);

e) legumbres y oleaginosas (código P/O), o

f) varios.

La categoría «varios» se utilizará únicamente en casos concretos.

Deberá presentarse un estudio del metabolismo en relación con cada grupo de cultivos para el que se proponga el uso. Para extrapolar los resultados de los estudios del metabolismo con una sustancia activa a todos los grupos de cultivos, deberán realizarse estudios con un mínimo de tres cultivos representativos (de los diversos grupos de cultivos, salvo los de la categoría «varios»). Si los resultados de estos tres estudios indican una vía metabólica comparable (cualitativa y, en menor medida, cuantitativamente), no serán necesarios más estudios. Si los resultados de los estudios disponibles con tres de estas categorías indican que la vía de degradación no es similar en las tres, deberán efectuarse estudios con el resto de las categorías, salvo la de «varios».

▼B

Si la autorización se solicita para un solo grupo de cultivos, bastarán los estudios del metabolismo con un cultivo de ese grupo, siempre y cuando sea realmente representativo de él y se esclarezca la vía metabólica.

En los estudios deberá indicarse el modo de empleo previsto de la sustancia activa, como puede ser tratamiento foliar, del suelo o de las semillas, o bien posterior a la cosecha. Si, por ejemplo, se han realizado tres estudios con aplicación foliar y más adelante se propone la aplicación en el suelo (como el tratamiento de las semillas, granulado o por inundación), deberá efectuarse por lo menos otro estudio en el que quede reflejada esta aplicación. El solicitante deberá discutir con las autoridades nacionales competentes la posible sustitución de un estudio de aplicación foliar por un estudio de aplicación poscosecha.

Deberá presentarse una evaluación de los resultados de los diferentes estudios, en la que se indiquen:

a) la vía de captación (por ejemplo, a través de las hojas o de las raíces);

b) la formación de metabolitos y productos de degradación;

c) la distribución de los residuos por las partes pertinentes del cultivo en el momento de la cosecha (con atención especial a los alimentos y los piensos), y

d) las vías metabólicas.

Si los estudios muestran que la sustancia activa o los metabolitos o productos de degradación relevantes no son captados por el cultivo, deberá exponerse el correspondiente razonamiento.

6.2.2. *Aves de corral*

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios del metabolismo con aves de corral cuando el producto fitosanitario vaya a utilizarse en cultivos cuyas partes o productos, incluso tras la transformación, se incluyan en la alimentación de estos animales, y si se espera que la ingesta supere los 0,004 mg/kg pc/día ([1]).

Condiciones de ensayo

Los estudios se llevarán a cabo con gallinas ponedoras.

Las dosis deberán ser equivalentes, como mínimo, a la exposición diaria máxima probable resultante de todos los usos previstos.

Si con dosis de 10 mg/kg de pienso (materia seca) no es posible la identificación de metabolitos, podrán emplearse dosis más altas.

Si no se realizan estudios sobre la alimentación animal, deberán demostrarse en el estudio del metabolismo los niveles de meseta en huevos, teniendo en cuenta que dichos niveles de meseta suelen aparecer, a lo sumo, a los catorce días de iniciarse la administración en las aves de corral ponedoras.

([1]) Miligramos de sustancia activa por kilogramo de peso corporal de la especie en cuestión al día.

▼B

6.2.3. *Rumiantes lactantes*

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios del metabolismo con rumiantes lactantes cuando el producto fitosanitario vaya a utilizarse en cultivos cuyas partes o productos, incluso tras la transformación, se incluyan en la alimentación de estos animales, y si se espera que la ingesta supere los 0,004 mg/kg pc/día.

Condiciones de ensayo

Los estudios deberán realizarse con cabras lactantes, si se dispone de ellas, o, alternativamente, vacas lactantes.

Las dosis deberán ser equivalentes, como mínimo, a la exposición diaria máxima probable resultante de todos los usos previstos.

Si con dosis de 10 mg/kg de pienso (materia seca) no es posible la identificación de los principales metabolitos, podrán emplearse dosis más altas.

Si no se realizan estudios sobre la alimentación animal, deberán demostrarse en el estudio del metabolismo los niveles de meseta en la leche, teniendo en cuenta que dichos niveles de meseta suelen aparecer de cinco a siete días después de iniciarse la administración en rumiantes lactantes.

6.2.4. *Cerdos*

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios del metabolismo con cerdos cuando el producto fitosanitario se utilice en cultivos cuyas partes o productos, incluso tras la transformación, se incluyan en la alimentación de estos animales, cuando sea evidente que las vías metabólicas difieren significativamente de la rata a los rumiantes y cuando se espere que la ingesta supere los 0,004 mg/kg pc/día.

Condiciones de ensayo

Los estudios se llevarán a cabo con cerdos.

Las dosis deberán ser equivalentes, como mínimo, a la exposición diaria máxima probable resultante de todos los usos previstos.

Si con dosis de 10 mg/kg de pienso (materia seca) no es posible la identificación de metabolitos, podrán emplearse dosis más altas.

Este estudio tendrá la misma duración que los dedicados a los rumiantes lactantes.

6.2.5. *Peces*

Circunstancias en que se requieren

Pueden ser necesarios estudios del metabolismo con peces cuando el producto fitosanitario se utilice en cultivos cuyas partes o productos, incluso tras la transformación, se incluyan en la alimentación de estos animales, y si los piensos pueden presentar residuos como consecuencia de los usos previstos.

Podrán utilizarse los resultados de los estudios establecidos en el punto 8.2.2.3 si puede demostrarse con pruebas científicas que pueden considerarse equivalentes. Se prestará una atención especial a las diferentes vías de ingestión.

▼B

6.3. **Ensayos de la magnitud de los residuos en los vegetales**

Estos ensayos tendrán como objetivos:

— cuantificar los niveles más altos de residuos de todos los componentes de las distintas definiciones de residuo que probablemente se encuentren en los cultivos tratados, en el momento de la cosecha o a la salida del almacén, de conformidad con las buenas prácticas agrícolas, y

— determinar, cuando proceda, el porcentaje de disipación de los residuos del producto fitosanitario en los vegetales.

Circunstancias en que se requieren

Estos estudios deberán efectuarse en todos los casos en que el producto fitosanitario vaya a ser aplicado a vegetales o a productos vegetales que se empleen como alimentos o piensos o en los casos en que dichos vegetales puedan captar residuos del suelo o de otros sustratos, excepto cuando sea posible la extrapolación de los datos adecuados relativos a otro cultivo.

Al planificar los ensayos de residuos, deberá tenerse presente que la información sobre los residuos en cultivos maduros o inmaduros puede ser de interés para la evaluación del riesgo en otros ámbitos, como la ecotoxicología o la seguridad de los trabajadores.

Condiciones de ensayo

Los ensayos de residuos supervisados deberán ajustarse a las buenas prácticas agrícolas esenciales propuestas. Las condiciones de ensayo [como el número máximo de aplicaciones propuestas, el intervalo mínimo entre aplicaciones, la tasa y la concentración máximas de aplicación y los intervalos de seguridad más importantes ([1]) con respecto a la exposición] deberán definirse de modo que se determinen los residuos máximos que pueden razonablemente aparecer y deberán ser representativas de las condiciones realistas que se den con las buenas prácticas agrícolas esenciales en las que se vaya a emplear la sustancia activa.

Al establecer un programa de ensayos de residuos supervisados, deberán tomarse en consideración factores como las principales zonas de crecimiento y la diversidad de condiciones que pueden darse en ellas.

Deberán tenerse en cuenta las diferencias en los métodos de producción agrícola (por ejemplo, uso en exteriores o en interiores), las temporadas de producción y los tipos de formulaciones.

Para evaluar el comportamiento de los residuos y fijar niveles máximos de residuos conforme al Reglamento (CE) nº 396/2005, la Unión se dividirá en dos zonas: Europa septentrional y Europa meridional. A efectos del uso en invernaderos, como tratamiento poscosecha y para el tratamiento de salas de almacenamiento vacías, se aplicará una sola zona de residuos.

Es difícil determinar el número de ensayos necesarios antes de evaluar sus resultados. Suponiendo que todas las demás variables que influyen en el nivel de residuos sean comparables, el número mínimo de ensayos variará para cada zona de residuos entre un mínimo de cuatro con respecto a un cultivo menor y un mínimo de ocho con respecto a un cultivo mayor.

([1]) En esta sección, los intervalos de seguridad hacen referencia a intervalos precosecha o, en el caso de tratamientos poscosecha, a períodos de retirada o de almacenamiento.

▼B

Sin embargo, si las buenas prácticas agrícolas son las mismas en ambas zonas de residuos, para un cultivo menor suelen ser suficientes seis ensayos repartidos a partes iguales por las zonas de crecimiento representativas.

Podrá reducirse el número de estudios si los ensayos de residuos muestran que los niveles detectados en vegetales y productos vegetales están por debajo del límite de cuantificación. El número mínimo de ensayos será de tres por zona para cultivos menores y de cuatro por zona para cultivos mayores.

Cuando, según estudios del metabolismo vegetal representativos, se prevea una situación de ausencia total de residuos, deberán realizarse tres ensayos con productos importantes en la alimentación. Con respecto a productos apenas presentes en la alimentación, no será necesario realizar ningún ensayo. Estará prevista una situación de ausencia total de residuos cuando en los estudios con tasas de aplicación exageradas en comparación con las previstas no aparezca ningún residuo detectable.

Si las condiciones son comparables y los ensayos se extienden ampliamente por diversas zonas, bastará con realizarlos a lo largo de un período vegetativo.

Parte de los ensayos podrán sustituirse por otros realizados fuera de la Unión, siempre que se ajusten a las buenas prácticas agrícolas esenciales y que las condiciones de producción (prácticas de cultivo, condiciones climáticas, etc.) sean comparables.

Los ensayos que muestren el comportamiento de los residuos en tratamientos poscosecha deberán realizarse en distintos lugares con diferentes variedades cultivadas. A menos que pueda identificarse claramente la peor situación en cuanto a residuos, deberá efectuarse un grupo de ensayos por cada método de aplicación y condición de almacenamiento.

Cuando un producto fitosanitario tenga un uso tanto en el campo como en interiores con la misma buena práctica agrícola, deberá presentarse un conjunto completo de datos con respecto a ambas situaciones, salvo que ya se acepte que uno de esos usos constituye la buena práctica agrícola esencial.

Deberá comprobarse caso por caso, teniendo en cuenta la morfología de la planta y las condiciones de aplicación, si es posible la extrapolación del cultivo utilizado en el estudio del metabolismo a otros cultivos pertenecientes al mismo grupo de cultivos.

Cuando, en el momento de la aplicación, esté presente una parte significativa del producto consumible, la mitad de los ensayos de residuos supervisados de los que se informe deberán incluir datos que muestren el efecto del tiempo sobre el nivel de residuos (estudios de disipación de residuos), a menos que la parte consumible no esté expuesta durante la aplicación del producto fitosanitario en las condiciones de utilización propuestas. En los cultivos cosechados tras la floración (como las frutas o las verduras frutales), está presente una parte significativa del cultivo consumible desde la plena floración (BBCH 65) en adelante. En el caso de la mayoría de los cultivos de los que se cosechan las hojas (por ejemplo, la lechuga), esta condición se cumple si seis hojas auténticas, seis pares de hojas o seis verticilos están desplegados (BBCH 16).

Tratándose de una sustancia activa para la que se haya calculado una DARf, podrá examinarse la distribución de residuos entre unidades por medio de estudios de variabilidad. Si se dispone de suficientes resultados, el factor de variabilidad por defecto podrá sustituirse por un factor específico deducido de estos estudios.

▼B

6.4. **Estudios sobre la alimentación animal**

El objetivo de estos estudios será determinar los residuos presentes en los productos de origen animal derivados de los residuos presentes en los piensos.

Los resultados de un estudio sobre la alimentación de gallinas ponedoras se extrapolarán a todas las aves de corral productoras de alimentos. Los resultados de un estudio sobre la alimentación de vacas lactantes y, si es necesario, de cerdos, se extrapolarán a todos los mamíferos productores de alimentos.

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios sobre la alimentación animal cuando los estudios del metabolismo indiquen que pueden aparecer residuos a niveles superiores a 0,01 mg/kg en tejidos animales comestibles, leche, huevos o pescado, teniendo en cuenta los niveles de residuos en posibles materiales de alimentación animal obtenidos a dosis de 1× y calculados en peso seco.

No serán necesarios estudios sobre la alimentación animal cuando la ingesta sea inferior a 0,004 mg/kg pc/día, salvo en casos en que el residuo, es decir, la sustancia activa o sus metabolitos o productos de degradación, según la definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo, tenga tendencia a acumularse.

6.4.1. *Aves de corral*

Los estudios sobre la alimentación de aves de corral se llevarán a cabo con gallinas ponedoras. En cada régimen de tratamiento aplicado conviene utilizar un mínimo de nueve gallinas.

En general, el pienso se administrará en tres dosis (primera dosis = nivel de residuos previsto). Las dosis se administrarán a los animales durante un mínimo de veintiocho días, o hasta que se alcance el nivel de meseta en los huevos.

6.4.2. *Rumiantes*

Los estudios sobre la alimentación de rumiantes se llevarán a cabo con vacas lactantes. En cada régimen de tratamiento aplicado deberá utilizarse un mínimo de tres vacas lecheras.

En general, el pienso se administrará en tres dosis (primera dosis = nivel de residuos previsto). Las dosis se administrarán a los animales durante un mínimo de veintiocho días, o hasta que se alcance el nivel de meseta en la leche.

6.4.3. *Cerdos*

Cuando los estudios del metabolismo indiquen que las vías metabólicas difieren significativamente del cerdo a los rumiantes, podrá realizarse un estudio sobre la alimentación de cerdos. En cada régimen de tratamiento aplicado deberá utilizarse un mínimo de tres cerdos.

En general, el pienso se administrará en tres dosis (primera dosis = nivel de residuos previsto). Las dosis se administrarán durante, como mínimo, el mismo tiempo que a los rumiantes.

6.4.4. *Peces*

Podrá ser necesario un estudio sobre la alimentación de los peces cuando quepa razonablemente esperar la presencia de residuos a niveles por encima de 0,01 mg/kg en los tejidos comestibles, de acuerdo con las conclusiones del estudio del metabolismo de los peces y con los niveles máximos de residuos estimados en los piensos para peces. Conviene prestar especial atención a las sustancias lipofílicas con tendencia intrínseca a acumularse.

▼B

6.5. **Efectos de la transformación**

6.5.1. *Naturaleza del residuo*

El objetivo de estos estudios será establecer si, durante la transformación, los residuos del producto agrícola en bruto generan productos de degradación o reacción que puedan requerir una evaluación del riesgo aparte.

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios sobre la naturaleza de los residuos en la transformación si en los productos de origen vegetal o animal sometidos a transformación pueden aparecer residuos con niveles iguales o superiores a 0,01 mg/kg (según la definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo relativa al producto en bruto). No serán necesarios estudios en los siguientes casos:

— cuando las sustancias tengan una hidrosolubilidad < 0,01 mg/L,

— cuando únicamente se realicen simples operaciones físicas que no conlleven cambios de temperatura del producto, como pueden ser el lavado, el cortado o el prensado, o

— cuando el único efecto de la transformación consista en la distribución de residuos entre la pulpa y la piel no comestible.

Condiciones de ensayo

Según el nivel y la naturaleza química previstos del residuo presente en el producto de origen vegetal o animal, deberán estudiarse, si procede, un conjunto de situaciones de hidrólisis representativas que simulen las operaciones de transformación pertinentes. También se tendrán presentes los efectos de procesos distintos de la hidrólisis y la posibilidad de que se formen productos de degradación de importancia toxicológica.

Los estudios deberán efectuarse con una o más formas radiomarcadas de la sustancia pertinente.

6.5.2. *Distribución del residuo en la piel no comestible y la pulpa*

Los objetivos de los estudios sobre la distribución del residuo en la piel no comestible y la pulpa serán:

— determinar la distribución cuantitativa de los residuos entre la piel no comestible y la pulpa,

— estimar los factores relacionados con la peladura, y

— permitir una estimación más realista de la ingesta alimentaria de residuos.

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estos estudios en relación con productos de piel no comestible (por ejemplo el melón o el plátano) o muy raramente ingerida en su totalidad por los consumidores (como la de los cítricos).

Condiciones de ensayo

Estos estudios se llevarán a cabo como parte de los ensayos de residuos supervisados, y el número de resultados notificado dependerá del número de ensayos de residuos realizados. Deberá prestarse una atención especial a la posible contaminación de la pulpa. Deberá actuarse con precaución para cuantificar un nivel máximo de residuos que sea realista.

▼B

6.5.3. *Magnitud de los residuos en los productos transformados*

Los principales objetivos de estos estudios serán:

— determinar la distribución cuantitativa de los residuos en los diversos productos transformados utilizados como alimentos o piensos,

— estimar los factores de la transformación, y

— permitir una estimación más realista de la ingesta alimentaria de residuos.

Circunstancias en que se requieren

Al decidir si es necesario realizar estudios de la transformación, deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

a) la importancia de un producto transformado en la alimentación humana (por ejemplo, las manzanas) o animal (por ejemplo, la pulpa de manzana);

b) el nivel de residuos en el vegetal o el producto vegetal que vaya a transformarse (normalmente ≥ 0,1 mg/kg);

c) las propiedades físicas y químicas de la sustancia activa y sus metabolitos relevantes (como la liposolubilidad, en el caso de la transformación de oleaginosas), y

d) la posibilidad de que puedan encontrarse productos de degradación de importancia toxicológica tras la transformación del vegetal o el producto vegetal.

Con un nivel de residuos inferior a 0,1 mg/kg, deberán realizarse estudios de la transformación si el aporte del producto en cuestión a la ingesta diaria máxima teórica es ≥ 10 % de la IDA, o si la ingesta diaria estimada es ≥ 10 % de la DARf en la alimentación de cualquier grupo de consumidores europeos.

No serán necesarios estudios de la transformación si los vegetales o productos vegetales se emplean exclusivamente en bruto (sin transformar) con fines de alimentación humana y animal.

En algunos casos, bastará con un simple cálculo para determinar el factor de transformación, como puede ser el factor de concentración por deshidratación o el factor de dilución, siempre que no se espere que el proceso examinado influya en la naturaleza de los residuos.

Transformación industrial

Si las propiedades de la sustancia activa, la impureza o el metabolito, según proceda, indican que podrían concentrarse en una fracción de transformación determinada, será preciso realizar un estudio de la transformación incluso cuando el nivel de residuos presente en el vegetal o el producto vegetal que vaya a transformarse sea inferior a 0,1 mg/kg. En esos casos, cuando sea necesario para obtener un residuo cuantificable en el vegetal o el producto vegetal que vaya a transformarse, se utilizarán tasas de aplicación exageradas, hasta quintuplicadas, o intervalos precosecha reducidos. No será necesario un estudio de la transformación si con tasas de aplicación exageradas (hasta quintuplicadas) no se consigue obtener un residuo cuantificable en el vegetal o el producto vegetal que vaya a transformarse. Al plantearse tratamientos con dosis exageradas, deberá tenerse presente la fitotoxicidad.

▼B

Transformación doméstica

En relación con los procesos domésticos o caseros y con procesos industriales menores, si en ensayos de campo supervisados llevados a cabo con la dosis máxima según la etiqueta y el intervalo precosecha mínimo no se encuentran en el producto agrícola en bruto, obtenido con las buenas prácticas agrícolas recomendadas, niveles de residuos iguales o superiores a 0,1 mg/kg, no será necesario ningún estudio de la transformación.

Condiciones de ensayo

Los estudios de la transformación se realizarán con preparados domésticos (por ejemplo, verduras cocinadas) o procesos industriales comerciales (por ejemplo, fabricación de zumo de manzana). Deberán efectuarse, como mínimo, con un cultivo representativo de un grupo de cultivos en el que esté prevista la utilización. Deberá justificarse y explicarse la elección del cultivo y del proceso.

La tecnología que se utilice en los estudios de la transformación deberá corresponder en lo posible a las condiciones reales aplicadas normalmente. Con respecto a cada cultivo que vaya a examinarse deberán realizarse dos estudios por proceso, a fin de determinar los factores de concentración y dilución en los productos transformados. Si se emplea más de un método de transformación, deberá escogerse aquel del que se espere que resulten más residuos en el producto transformado destinado al consumo humano. Los resultados se extrapolarán a todos los cultivos de un grupo que se sometan al mismo proceso.

Si los resultados (factor de transformación) de los dos estudios difieren en más de un 50 % en relación con los principales productos transformados, deberán aportarse más estudios para deducir un factor de transformación coherente.

Deberán realizarse estudios adicionales si, al aplicar factores de transformación calculados por extrapolación, la estimación de la ingesta alimentaria excede de la IDA o la DARf. Esos estudios se centrarán en los procesos y productos importantes que más contribuyan a la superación de la IDA/DARf.

6.6. **Residuos en los cultivos rotatorios**

Deberán realizarse estudios sobre los residuos presentes en los cultivos rotatorios para poder determinar la naturaleza y el grado de la posible acumulación por captación del suelo y la magnitud de tales residuos en condiciones de campo realistas.

No serán necesarios estudios de cultivos rotatorios en relación con los usos de productos fitosanitarios en cultivos permanentes (como cítricos y frutos de pepita), semipermanentes (como espárragos o piñas) o de setas, en los que la rotación sobre el mismo sustrato no es una práctica agrícola habitual.

6.6.1. *Metabolismo en los cultivos rotatorios*

Los objetivos de los estudios del metabolismo en los cultivos rotatorios serán:

a) proporcionar una estimación de los residuos terminales totales en la parte pertinente de los cultivos en el momento de la recolección, después del tratamiento propuesto del cultivo precedente;

b) identificar los principales componentes de los residuos terminales totales;

c) indicar la distribución de los residuos entre las partes pertinentes del cultivo;

▼B

d) cuantificar los principales componentes de los residuos;

e) indicar los componentes adicionales que han de analizarse en los estudios de cuantificación de residuos (estudios de campo de la rotación de cultivos);

f) decidir sobre las restricciones en la rotación de cultivos, y

g) decidir acerca de la necesidad de realizar ensayos de residuos sobre el terreno en cultivos rotatorios (estudios de campo limitados).

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios del metabolismo en cultivos rotatorios si el compuesto original o los metabolitos del suelo persisten en el suelo, o si las concentraciones de metabolitos en el suelo son significativas.

No serán necesarios estudios del metabolismo en cultivos rotatorios si las condiciones más desfavorables pueden representarse adecuadamente en otros estudios disponibles con cultivos tratados conforme al punto 6.2.1, en los que el producto fitosanitario se haya aplicado directamente en el suelo (por ejemplo, como tratamiento de preplantación o preemergencia).

Condiciones de ensayo

Los estudios del metabolismo deberán abarcar por lo menos tres cultivos de tres categorías diferentes: raíces y tubérculos, vegetales de hoja y cereales. Los datos de otros grupos de cultivos pueden ser útiles para fijar LMR. Estos cultivos deberán plantarse en suelos tratados con la tasa de aplicación máxima total recomendada para los cultivos precedentes tras un intervalo adecuado de espera que simule el malogro del cultivo en la fase temprana de vegetación, la rotación en el mismo período o año de vegetación y la rotación en el siguiente período o año de vegetación.

6.6.2. *Magnitud de los residuos en los cultivos rotatorios*

Los objetivos de los estudios de residuos en los cultivos rotatorios serán:

a) permitir evaluar la magnitud de los residuos en los cultivos rotatorios;

b) decidir sobre las restricciones en la rotación de cultivos;

c) proporcionar información que permita evaluar la importancia global de los residuos para la evaluación de los riesgos alimentarios, y

d) decidir sobre la necesidad de fijar LMR para los cultivos rotatorios.

Circunstancias en que se requieren

Si los estudios del metabolismo indican que pueden aparecer residuos de la sustancia activa o de los metabolitos o productos de degradación relevantes como consecuencia del metabolismo en la planta o en el suelo (> 0,01 mg/kg), deberán realizarse estudios de campo limitados y, si es necesario, ensayos de campo.

▼B

No serán necesarios estudios en los siguientes casos:

— no han de realizarse estudios del metabolismo en cultivos rotatorios, o

— los estudios del metabolismo en cultivos rotatorios muestran que no cabe esperar la presencia de residuos de interés en los cultivos rotatorios.

Condiciones de ensayo

Para cumplir los objetivos mencionados se adoptará un planteamiento por fases. En la primera fase deberán efectuarse estudios de campo limitados en dos puntos de zonas de crecimiento importantes. Deberá emplearse el producto fitosanitario cuya autorización se solicita, o una formulación muy similar.

No harán falta más estudios si, según los resultados de los estudios de la primera fase, cabe esperar la presencia de residuos no detectables (< 0,01 mg/kg) en los cultivos rotatorios, o si en los estudios del metabolismo no se observa ningún residuo que requiera una evaluación del riesgo.

Para la segunda fase deberán presentarse datos adicionales que permitan evaluar adecuadamente los riesgos alimentarios y fijar LMR. Estos estudios se basarán en la práctica común de rotación de cultivos. Deberán llevarse a cabo teniendo en cuenta los requisitos expuestos en el punto 6.3. Los ensayos deberán efectuarse de la manera más próxima a la práctica agrícola con cultivos representativos de los principales grupos. En un año deberán realizarse un mínimo de cuatro ensayos por cultivo en toda la Unión. Estos ensayos deberán tener lugar en las principales zonas de producción de la Unión, con la mayor tasa de aplicación para el cultivo precedente. Si las aplicaciones anuales de sustancias activas persistentes dan lugar a concentraciones de meseta en el suelo más elevadas que una sola aplicación, deberá tenerse en cuenta la concentración de meseta. Los datos necesarios de los ensayos de residuos se establecerán en consulta con las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros.

6.7. **Definiciones de residuo y límites máximos de residuos propuestos**

6.7.1. *Definiciones de residuo propuestas*

Al decidir qué componentes deben incluirse en la definición de residuo, deberán tenerse en cuenta los siguientes elementos:

— la importancia toxicológica de los compuestos,

— las cantidades que pueden estar presentes, y

— los métodos analíticos propuestos con fines de control y seguimiento tras la aprobación.

Pueden emplearse dos definiciones de residuo distintas: una con fines de garantía de cumplimiento, basada en el concepto de marcador, y otra con fines de evaluación del riesgo, teniendo en cuenta los compuestos de importancia toxicológica.

La labor analítica de los ensayos de residuos y de los estudios sobre la alimentación animal deberá abarcar todos los componentes de la definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo.

6.7.2. *LMR propuestos y justificación de la aceptabilidad de esos límites*

Deberá aportarse un límite máximo de residuos para cada producto de origen vegetal o animal incluido en el Reglamento (CE) nº 396/2005. En todos los demás casos de productos de origen vegetal o animal utilizados como alimentos o piensos, así como en el caso del tabaco y las hierbas

▼B

medicinales, deberá aportarse un nivel orientativo, es decir, un nivel deducido conforme a los mismos principios que se han aplicado para fijar el LMR.

Con respecto a los productos transformados deberán proporcionarse los factores de transformación, a menos que no sean necesarios estudios de la transformación.

Por otro lado, deberán calcularse tanto los valores medianos de residuos de ensayos supervisados como los valores máximos de residuos y, cuando se propongan factores de transformación, esos valores medianos y máximos combinados con dichos factores.

En casos excepcionales, si se cumplen las condiciones establecidas en el artículo 16, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 396/2005, podrán proponerse LMR basados en los datos de seguimiento. En esos casos, la propuesta deberá incluir el percentil 95 de la población de datos con un nivel de confianza del 95 %.

6.7.3. *LMR propuestos y justificación de la aceptabilidad de esos límites para productos importados (tolerancia de importación)*

El punto 6.7.2 será de aplicación a los LMR propuestos para productos importados (tolerancias de importación).

6.8. **Intervalos de seguridad propuestos**

Los intervalos de seguridad (es decir, intervalos precosecha para usos previstos o, en el caso de usos poscosecha, períodos de retirada o de almacenamiento) deberán fijarse teniendo en cuenta la plaga que deba combatirse y los resultados extraídos de los datos de los ensayos de residuos. Estos intervalos serán como mínimo de un día.

6.9. **Estimación de la exposición potencial y real a través de la alimentación y otras fuentes**

Al estimar la exposición, deberá tenerse presente que la evaluación del riesgo ha de atender a la definición de residuo establecida al efecto.

Cuando proceda, deberán tomarse en consideración la posible presencia de residuos de plaguicidas provenientes de otras fuentes distintas a los usos fitosanitarios actuales de las sustancias activas (por ejemplo, usos de las sustancias activas que den lugar a metabolitos comunes, o usos como biocida o como medicamento veterinario) y la exposición agregada a ellos. Además deberá atenderse, cuando proceda, a la exposición acumulativa a más de una sustancia activa.

6.10. **Otros estudios**

6.10.1. *Nivel de residuos en el polen y los productos apícolas*

El objetivo de estos estudios será determinar el nivel de residuos presentes en el polen y los productos apícolas destinados al consumo humano derivado de los residuos captados por las abejas en la floración de los cultivos.

El tipo y las condiciones de los estudios que deban llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

▼B

SECCIÓN 7

Destino y comportamiento en el medio ambiente

7.1. **Destino y comportamiento en el suelo**

Deberá aportarse toda la información pertinente sobre el tipo y las propiedades del suelo utilizado en los estudios, como son el pH, el contenido de carbono orgánico, la distribución granulométrica y la capacidad de retención de agua.

Deberá determinarse la biomasa microbiana de los suelos utilizados en los estudios de degradación en laboratorio, justo antes del inicio y al final del estudio.

Los suelos empleados en los estudios de degradación, adsorción y desorción o movilidad deberán ser representativos de la gama de suelos agrícolas típicos de diversas regiones de la Unión donde ya exista o se prevea el uso.

Los suelos deberán cumplir las siguientes condiciones:

— deberán abarcar toda una gama de contenidos de carbono orgánico, de distribución granulométrica y de valores del $pH_{(preferiblemente\ CaCl2)}$, y

— cuando, según otros datos, se espere que la degradación o la movilidad dependan del pH, por ejemplo los índices de solubilidad e hidrólisis (véanse los puntos 2.7 y 2.8), deberán abarcar los siguientes intervalos de $pH_{(preferiblemente\ CaCl2)}$: 5 a 6, 6 a 7 y 7 a 8.

Siempre que sea posible, deberán utilizarse muestras de suelo recién extraídas. Si es inevitable el uso de suelos almacenados, el almacenamiento deberá tener lugar durante un tiempo limitado (a lo sumo tres meses) y en condiciones definidas y consignadas, que sean adecuadas para mantener la viabilidad microbiana del suelo. Los suelos que hayan permanecido almacenados durante períodos más largos solo podrán utilizarse para estudios de adsorción y desorción.

No deberá utilizarse un suelo que presente características extremas con respecto a parámetros tales como la distribución granulométrica, el contenido de carbono orgánico y el pH.

Los estudios de campo deberán efectuarse en condiciones lo más cercanas posible a la práctica agrícola habitual, con una gama de suelos y condiciones climáticas representativos de las zonas de utilización. Cuando se realicen estudios de campo, deberán indicarse las condiciones meteorológicas.

7.1.1. *Vía de degradación en el suelo*

Los datos y la información suministrados, junto con otros datos e informaciones pertinentes, deberán ser suficientes para poder:

a) determinar, si es posible, la importancia relativa de los tipos de procesos que intervengan (equilibrio entre la degradación química y biológica);

b) identificar cada uno de los componentes presentes que en cualquier momento constituyan más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida, incluidos, si es posible, los residuos no extraíbles;

c) identificar, si es posible, cada uno de los componentes que, en por lo menos dos mediciones secuenciales, representen más del 5 % de la cantidad de sustancia activa añadida;

▼B

d) identificar, si es posible, cada uno de los componentes (> 5 %) que, al final del estudio, aún no hayan alcanzado su formación máxima;

e) identificar o caracterizar, si es posible, otros componentes concretos presentes;

f) establecer la proporción relativa de los componentes presentes (balance de masas), y

g) definir el residuo del suelo en cuestión al que estén o puedan estar expuestas especies no objetivo.

A efectos de la presente sección, se entenderá por residuos no extraíbles las especies químicas procedentes de sustancias activas contenidas en productos fitosanitarios utilizados conforme a las buenas prácticas agrícolas que no puedan extraerse con métodos que no modifiquen significativamente su propia naturaleza química o la naturaleza de la matriz de suelo. No se consideran residuos no extraíbles los fragmentos resultantes de vías metabólicas que den lugar a productos naturales.

7.1.1.1. Degradación aerobia

Circunstancias en que se requiere

Deberán indicarse la vía o vías de degradación aerobia, excepto cuando la naturaleza y el modo de empleo de los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de que se contamine el suelo, como son los usos en interiores para productos almacenados o los tratamientos con brocha para curar las heridas de los árboles.

Condiciones de ensayo

Deberán aportarse estudios de la vía o vías de degradación en relación, por lo menos, con un suelo. Los niveles de oxígeno deberán mantenerse de modo que no se restrinja la capacidad de metabolismo aerobio de los microorganismos. Si hay razones para creer que la vía de degradación depende de una o más propiedades del suelo, como el pH o el contenido de arcilla, deberá indicarse la vía de degradación, como mínimo, de otro suelo con propiedades diferentes.

Los resultados obtenidos deberán presentarse en dibujos esquemáticos que muestren las vías intervinientes y en balances que reflejen la distribución del radiomarcador, en función del tiempo, entre:

a) la sustancia activa,

b) el CO_2;

c) los compuestos volátiles distintos del CO_2;

d) cada uno de los productos de transformación detectados a los que se refiere el punto 7.1.1;

e) las sustancias extraíbles no identificadas, y

f) los residuos no extraíbles del suelo.

El examen de las vías de degradación deberá incluir todas las etapas posibles para la caracterización y la cuantificación de los residuos no extraíbles formados a los cien días, cuando excedan del 70 % de la

▼B

dosis de sustancia activa aplicada. Las técnicas y metodologías aplicadas deberán seleccionarse en función de cada caso particular. Deberá justificarse toda falta de caracterización de los compuestos.

La duración del estudio será, por lo general, de ciento veinte días, excepto cuando, tras un período más corto, los niveles alcanzados de residuos no extraíbles y de CO_2 permitan una extrapolación fiable a cien días. El estudio se prolongará cuando sea necesario para establecer la vía de degradación de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de degradación o reacción.

7.1.1.2. Degradación anaerobia

Circunstancias en que se requiere

Deberá presentarse un estudio de degradación anaerobia, a menos que el solicitante demuestre que, con los usos previstos, es improbable que los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa estén expuestos a condiciones anaerobias.

Condiciones de ensayo

Con respecto a las condiciones de ensayo será de aplicación el punto 7.1.1.1, excepto en lo que se refiere a los niveles de oxígeno, que deberán minimizarse para garantizar el metabolismo anaerobio de los microorganismos.

7.1.1.3. Fotólisis en el suelo

Circunstancias en que se requiere

Deberá presentarse un estudio sobre la fotólisis en el suelo, a menos que el solicitante demuestre que no es probable que la sustancia activa se deposite en la superficie del suelo o que no es de esperar que la fotólisis contribuya significativamente a la degradación de la sustancia activa en el suelo, por ejemplo debido a su reducida absorbancia de luz.

7.1.2. *Índice de degradación en el suelo*

7.1.2.1. Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio sobre la degradación en el suelo deberán proporcionar las mejores estimaciones posibles del tiempo necesario para la degradación del 50 % y el 90 % ($TDeg50_{lab}$ y $TDeg90_{lab}$) de la sustancia activa y sus metabolitos y productos de degradación y reacción en condiciones de laboratorio.

7.1.2.1.1. *Degradación aerobia de la sustancia activa*

Circunstancias en que se requiere

Deberá indicarse el índice de degradación en el suelo, excepto cuando la naturaleza y el modo de empleo de los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de contaminación del suelo, como son los usos en interiores para productos almacenados o los tratamientos con brocha para curar las heridas de los árboles.

Condiciones de ensayo

Deberá indicarse el índice de degradación aerobia de la sustancia activa en tres tipos de suelo, además del mencionado en el punto 7.1.1.1. Deberá disponerse de valores TDeg50 y 90 fiables para un mínimo de cuatro suelos diferentes.

La duración del ensayo será, como mínimo, de ciento veinte días. Se prolongará cuando sea necesario para establecer las fracciones de formación cinética de los metabolitos y los productos de degradación o reacción. El ensayo podrá durar menos si, antes de que finalice el período de ciento veinte días, se degrada más del 90 % de la sustancia activa.

▼B

Para estimar la influencia de la temperatura en la degradación, deberá realizarse un cálculo con un factor Q10 adecuado, o bien un número apropiado de estudios adicionales con un intervalo de temperaturas.

7.1.2.1.2. *Degradación aerobia de los metabolitos y de los productos de degradación y reacción*

Circunstancias en que se requiere

Deberá indicarse la degradación aerobia (con valores TDeg50 y 90) correspondiente a un mínimo de tres suelos diferentes, en relación con los metabolitos y los productos de degradación y reacción que aparecen en el suelo, si se cumple alguna de las condiciones siguientes:

a) representan más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida en cualquier momento durante los estudios;

b) representan más del 5 % de la cantidad de sustancia activa añadida en por lo menos dos mediciones secuenciales;

c) al final del estudio no se alcanza la formación máxima, pero constituyen, como mínimo, un 5 % de la sustancia activa en la medición final;

d) todos los metabolitos detectados en estudios con lisímetro con concentraciones medias anuales superan los 0,1 μg/L en el lixiviado.

No será necesario realizar estudios si pueden determinarse con fiabilidad tres valores TDeg50 y 90 a partir de los resultados de los estudios de degradación en los que la sustancia de ensayo es la sustancia activa.

Condiciones de ensayo

Las condiciones de ensayo serán las indicadas en el punto 7.1.2.1.1, con la salvedad de que la sustancia de ensayo utilizada será el metabolito o el producto de degradación o de reacción. Deberán aportarse estudios sobre los metabolitos o los productos de degradación o reacción cuando estos sean necesarios para obtener valores TDeg50 y 90 fiables con respecto a un mínimo de tres suelos diferentes.

7.1.2.1.3. *Degradación anaerobia de la sustancia activa*

Circunstancias en que se requiere

Deberá indicarse el índice de degradación anaerobia de la sustancia activa cuando sea preciso efectuar un estudio anaerobio con arreglo al punto 7.1.1.2.

Condiciones de ensayo

Para las condiciones de ensayo indicadas en el punto 7.1.1.2 son necesarios valores TDeg50 y 90 anaerobios de la sustancia activa.

7.1.2.1.4. *Degradación anaerobia de los metabolitos y de los productos de degradación y reacción*

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios de degradación en relación con los metabolitos y los productos de degradación y reacción que aparecen en el suelo si se cumple alguna de las condiciones siguientes:

a) en cualquier momento durante los estudios representan más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida;

b) representan más del 5 % de la cantidad de sustancia activa añadida en por lo menos dos mediciones secuenciales, si es factible;

▼B

c) al final del estudio no se alcanza la formación máxima, pero constituyen, como mínimo, un 5 % de la sustancia activa en la medición final, si es factible.

El solicitante podrá apartarse de este requisito demostrando que los valores TDeg50 de los metabolitos y los productos de degradación y reacción pueden determinarse con fiabilidad a partir de los resultados de los estudios de degradación anaerobia con la sustancia activa.

Condiciones de ensayo

Para las condiciones de ensayo indicadas en el punto 7.1.1.2 deberán aportarse estudios sobre los metabolitos y los productos de degradación y reacción en relación, como mínimo, con un suelo.

7.1.2.2. Estudios de campo

7.1.2.2.1. *Estudios de disipación en el suelo*

Los estudios de disipación en el suelo deberán proporcionar estimaciones del tiempo necesario para la disipación del 50 % y el 90 % ($TDis50_{campo}$ y $TDis90_{campo}$) de la sustancia activa y, si es posible, del tiempo necesario para la degradación del 50 % y el 90 % ($TDeg50_{campo}$ y $TDeg90_{campo}$) de la sustancia activa en condiciones de campo. Cuando proceda, deberá aportarse información sobre los metabolitos y los productos de degradación y reacción.

Circunstancias en que se requieren

Deberán realizarse esos estudios en relación con la sustancia activa y sus metabolitos y productos de degradación y reacción si se cumple alguna de las condiciones siguientes:

a) los valores $TDeg50_{lab}$, para la sustancia activa, y $TDeg50_{lab}$ o $TDis50_{lab}$, para los metabolitos o los productos de degradación y reacción, en uno o más suelos, determinados a 20 °C y con un contenido de humedad del suelo relacionado con un valor pF de 2 (presión de succión), son superiores a sesenta días, o

b) los valores $TDeg90_{lab}$, para la sustancia activa, y $TDeg90_{lab}$ o $TDis90_{lab}$, para los metabolitos o los productos de degradación y reacción, en uno o más suelos, determinados a 20 °C y con un contenido de humedad del suelo relacionado con un valor pF de 2 (presión de succión), son superiores a doscientos días.

Sin embargo, si los productos fitosanitarios que contienen la sustancia activa están destinados a ser utilizados en condiciones climáticas frías, deberán realizarse los estudios si se cumple alguna de las condiciones siguientes:

a) los valores $TDeg50_{lab}$, para la sustancia activa, y $TDeg50_{lab}$ o $TDis50_{lab}$, para los metabolitos o los productos de degradación y reacción, determinados a 10 °C y con un contenido de humedad del suelo relacionado con un valor pF de 2 (presión de succión), son superiores a noventa días, o

b) los valores $TDeg90_{lab}$, para la sustancia activa, y $TDeg90_{lab}$ o $TDis90_{lab}$, para los metabolitos o los productos de degradación y reacción, en uno o más suelos, determinados a 10 °C y con un contenido de humedad del suelo relacionado con un valor pF de 2 (presión de succión), son superiores a trescientos días.

Si, en los estudios de campo, los metabolitos y los productos de degradación y reacción que están presentes en los estudios de laboratorio se encuentran por debajo del límite de cuantificación más bajo técnicamente viable, que no superará el equivalente al 5 % (base molar) de la concentración nominal del principio activo aplicado, no será necesario aportar información adicional sobre el destino y el comportamiento de estos compuestos. En esos casos, deberá proporcionarse una justificación científicamente válida de las posibles discrepancias entre la ocurrencia de metabolitos en el laboratorio y en el campo.

▼B

Condiciones de ensayo

Deberán seguir efectuándose estudios con una gama de suelos representativos (en general, un mínimo de cuatro tipos en diversas ubicaciones geográficas) hasta que por lo menos el 90 % de la cantidad aplicada se haya disipado del suelo o transformado en sustancias que no sean objeto del estudio.

7.1.2.2.2. *Estudios de acumulación en el suelo*

Estos estudios deberán aportar suficiente información para evaluar las posibilidades de acumulación de residuos de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de degradación y reacción. Los estudios de acumulación en el suelo deberán proporcionar estimaciones del tiempo necesario para la disipación del 50 % y el 90 % ($TDis50_{campo}$ y $TDis90_{campo}$) y, si es posible, del tiempo necesario para la degradación del 50 % y el 90 % ($TDeg50_{campo}$ y $TDeg90_{campo}$) de la sustancia activa en condiciones de campo.

Circunstancias en que se requieren

Cuando, a partir de los estudios de disipación en el suelo, se determine que el valor $TDis90_{campo}$, en uno o más suelos, es superior a un año y esté previsto repetir las aplicaciones, ya sea durante el mismo período vegetativo o en años sucesivos, deberá examinarse la posibilidad de acumulación de residuos en el suelo y el nivel en que se alcanza la concentración de meseta, excepto cuando pueda facilitarse información fidedigna mediante un modelo de cálculo o cualquier otro procedimiento de evaluación adecuado.

Condiciones de ensayo

Deberán llevarse a cabo estudios de campo a largo plazo con un mínimo de dos suelos significativos en ubicaciones geográficas distintas y con numerosas aplicaciones.

Si en la lista a la que se refiere el punto 6 de la introducción no se incluye ningún documento orientativo, el tipo y las condiciones del estudio que deba realizarse se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

7.1.3. *Adsorción y desorción en el suelo*

7.1.3.1. Adsorción y desorción

La información proporcionada, junto con otros datos pertinentes, deberá ser suficiente para poder determinar el coeficiente de adsorción de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de degradación y reacción.

7.1.3.1.1. *Adsorción y desorción de la sustancia activa*

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios sobre la adsorción y la desorción, excepto cuando la naturaleza y el modo de empleo de los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de contaminación del suelo, como son los usos en interiores para productos almacenados o los tratamientos con brocha para curar las heridas de los árboles.

Condiciones de ensayo

Deberán aportarse estudios sobre la sustancia activa en relación, como mínimo, con cuatro suelos.

Cuando no pueda aplicarse el método de equilibrio por lotes debido a una rápida degradación, se considerarán como posibles alternativas métodos tales como los estudios con períodos breves de equilibrado, la relación cuantitativa estructura-propiedad o la cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Cuando el método de equilibrio por lotes no pueda aplicarse debido a una adsorción débil, se considerarán como alternativa los estudios de lixiviación en columna (véase el punto 7.1.4.1).

▼B

7.1.3.1.2. *Adsorción y desorción de los metabolitos y los productos de degradación y reacción*

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios sobre la adsorción y la desorción en relación con todos aquellos metabolitos y productos de degradación y reacción con respecto a los cuales se cumpla alguna de las condiciones siguientes en los estudios de degradación en el suelo:

a) representan más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida en cualquier momento durante los estudios;

b) representan más del 5 % de la cantidad de sustancia activa añadida en por lo menos dos mediciones secuenciales;

c) al final del estudio no se alcanza la formación máxima, pero constituyen, como mínimo, un 5 % de la sustancia activa en la medición final;

d) todos los metabolitos se detectan en estudios con lisímetro con concentraciones medias anuales superiores a 0,1 µg/L en el lixiviado.

Condiciones de ensayo

Deberán aportarse estudios sobre los metabolitos y los productos de degradación y reacción en relación, como mínimo, con tres suelos.

Cuando no pueda aplicarse el método de equilibrio por lotes debido a una rápida degradación, se considerarán como alternativas métodos tales como los estudios con períodos breves de equilibrado, la relación cuantitativa estructura-propiedad o la cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Cuando el método de equilibrio por lotes no pueda aplicarse debido a una adsorción débil, se considerarán como alternativa los estudios de lixiviación en columna (véase el punto 7.1.4.1).

7.1.3.2. Sorción en función del tiempo

Como opción de afinamiento podrá aportarse información sobre la sorción en función del tiempo.

Circunstancias en que se requiere

La necesidad de llevar a cabo un estudio sobre la sorción en función del tiempo se discutirá con las autoridades nacionales competentes.

Condiciones de ensayo

Si en la lista a la que se refiere el punto 6 de la introducción no se incluye ningún documento orientativo, el tipo y las condiciones del estudio que deba realizarse se discutirán con las autoridades nacionales competentes. También se tomará en consideración la influencia en el índice de degradación. Los datos sobre la sorción en función del tiempo deberán ser compatibles con el modelo en el que vayan a utilizarse esos valores.

7.1.4. *Movilidad en el suelo*

7.1.4.1. Estudios de lixiviación en columna

7.1.4.1.1. *Lixiviación en columna de la sustancia activa*

Los estudios de lixiviación en columna deberán proporcionar datos suficientes para evaluar la movilidad y el potencial de lixiviación de la sustancia activa.

▼B

Circunstancias en que se requieren

Deberán efectuarse estudios con por lo menos cuatro suelos cuando los estudios de adsorción y desorción que se indican en el punto 7.1.2 no permitan obtener coeficientes de adsorción fiables debido a una adsorción débil (por ejemplo, K_{oc} < 25 L/kg).

7.1.4.1.2. *Lixiviación en columna de los metabolitos y los productos de degradación y reacción*

El ensayo deberá proporcionar datos suficientes para evaluar la movilidad y el potencial de lixiviación de los metabolitos y los productos de degradación y reacción.

Circunstancias en que se requieren

Deberán efectuarse estudios por lo menos con tres suelos cuando los estudios de adsorción y desorción que se indican en el punto 7.1.2 no permitan obtener coeficientes de adsorción fiables debido a una adsorción débil (por ejemplo, K_{oc} < 25 L/kg).

7.1.4.2. Estudios con lisímetro

Deberán realizarse estudios con lisímetro, si es necesario, para aportar información sobre:

— la movilidad en el suelo,

— el potencial de lixiviación a las aguas subterráneas,

— la posible distribución en el suelo.

Circunstancias en que se requieren

Al decidir si se realizan o no estudios con lisímetro, por ejemplo un estudio experimental en exteriores en el marco de una evaluación por fases de la lixiviación, deberán tenerse en cuenta los resultados de los estudios de la degradación y otros estudios sobre la movilidad, así como las concentraciones ambientales previstas en las aguas subterráneas (CAP_{ASUB}), calculadas conforme a lo dispuesto en la sección 9 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013. El tipo y las condiciones del estudio que deba llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

Condiciones de ensayo

Los estudios deberán incluir la hipótesis realista más desfavorable y el tiempo necesario para observar la posible lixiviación, teniendo en cuenta el tipo de suelo y las condiciones climáticas, así como la tasa, la frecuencia y el período de aplicación.

El agua percolada de las columnas de suelo deberá analizarse a intervalos apropiados, mientras que los residuos en el material vegetal deberán determinarse en el momento de la cosecha. Al término de las labores experimentales, deberán determinarse los residuos presentes en por lo menos cinco capas del perfil de suelo. Deberá evitarse la toma intermedia de muestras, dado que la remoción de los vegetales (excepto para su cosecha de acuerdo con las prácticas agrícolas habituales) y del suelo influye en el proceso de lixiviación.

Deberán registrarse a intervalos regulares, por lo menos cada semana, las precipitaciones y las temperaturas del suelo y de la atmósfera.

La profundidad mínima de los lisímetros será de 100 cm. Los núcleos de suelo deberán hallarse intactos. Las temperaturas del suelo deberán ser similares a las registradas sobre el terreno. Cuando sea necesario, se aportará un riego suplementario para garantizar el crecimiento óptimo de los vegetales y unas cantidades de agua percolada similares a

▼B

las de las regiones para las que se solicite la autorización. Cuando, durante el estudio, el suelo haya de ser alterado con fines agrícolas, deberá dejarse intacto a partir de los 25 cm de profundidad.

7.1.4.3. Estudios de lixiviación sobre el terreno

Deberán realizarse estudios de lixiviación sobre el terreno, si es necesario, para aportar información sobre:

— la movilidad en el suelo,

— el potencial de lixiviación a las aguas subterráneas,

— la posible distribución en el suelo.

Circunstancias en que se requieren

Al decidir si se realizan o no estudios de lixiviación sobre el terreno, por ejemplo un estudio experimental en exteriores en el marco de una evaluación por fases de la lixiviación, deberán tenerse en cuenta los resultados de los estudios de la degradación y otros estudios sobre la movilidad, así como las concentraciones ambientales previstas en las aguas subterráneas, calculadas conforme a lo dispuesto en la sección 9 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013. El tipo y las condiciones del estudio que deba llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

Condiciones de ensayo

Los estudios deberán incluir la hipótesis realista más desfavorable, teniendo en cuenta el tipo de suelo y las condiciones climáticas, así como la tasa, la frecuencia y el período de aplicación.

Deberá analizarse el agua a intervalos adecuados. Al término de las labores experimentales, deberán determinarse los residuos presentes en por lo menos cinco capas del perfil de suelo. Deberá evitarse la toma intermedia de muestras de material vegetal y del suelo (excepto para la cosecha de acuerdo con las prácticas agrícolas habituales), dado que la remoción de los vegetales y del suelo influye en el proceso de lixiviación.

Deberán registrarse a intervalos regulares (por lo menos cada semana) las precipitaciones y las temperaturas del suelo y de la atmósfera.

Deberá suministrarse información sobre las capas freáticas de los terrenos de experimentación. Dependiendo del diseño experimental, deberá hacerse una caracterización hidrológica detallada del campo de ensayo. Si el suelo se agrieta durante el estudio, el proceso de agrietamiento deberá describirse detalladamente.

Deberá prestarse atención al número de colectores de agua y su localización. La colocación de dichos dispositivos en el suelo no deberá generar vías preferentes de flujo.

7.2. **Destino y comportamiento en el agua y el sedimento**

La información suministrada, junto con la relativa a uno o más productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa y otros datos pertinentes, deberá ser suficiente para determinar o poder estimar:

▼B

a) la persistencia en los sistemas acuáticos (sedimento de fondo y agua, incluidas las partículas en suspensión);

b) el grado de riesgo para los organismos acuáticos y bentónicos, y

c) las posibilidades de contaminación de las aguas superficiales y subterráneas.

7.2.1. *Vía e índice de degradación en sistemas acuáticos (degradación química y fotoquímica)*

Los datos y la información suministrados, junto con otros datos e informaciones pertinentes, deberán ser suficientes para poder:

a) determinar la importancia relativa de los tipos de procesos que intervengan (equilibrio entre la degradación química y biológica);

b) cuando sea posible, identificar cada uno de los componentes presentes;

c) determinar las proporciones relativas de cada componente y su distribución entre el agua, incluidas las partículas en suspensión, y el sedimento, y

d) definir el residuo en cuestión al que estén o puedan estar expuestas especies no objetivo.

7.2.1.1. Degradación hidrolítica

Circunstancias en que se requiere

Deberá determinarse e indicarse, a 20 °C o 25 °C, la velocidad de hidrólisis de las sustancias activas purificadas. También deberán realizarse estudios sobre la degradación hidrolítica con respecto a los productos de degradación y reacción que representen en cualquier momento más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida en el estudio de hidrólisis, excepto si el ensayo efectuado con la sustancia activa proporciona datos suficientes sobre su degradación. No será necesaria más información sobre la hidrólisis de los productos de degradación si se considera que son estables en el agua.

Condiciones de ensayo

Deberá determinarse e indicarse, a 20 °C o 25 °C, la velocidad de hidrólisis con un pH de 4, 7 y 9, en condiciones estériles y en ausencia de luz. En relación con las sustancias activas que sean estables o tengan una velocidad de hidrólisis baja a 20-25 °C, dicha velocidad podrá determinarse a 50 °C u otra temperatura más alta. Si se observa degradación a 50 °C o más, deberá determinarse el índice de degradación con por lo menos otras tres temperaturas y se construirá un gráfico de Arrhenius para poder estimar la velocidad de hidrólisis a 20 °C y 25 °C. Deberán indicarse la identidad de los productos de hidrólisis formados y las constantes de velocidad observadas. Deberán indicarse los valores TDeg50 estimados con temperaturas de 20 °C o 25 °C.

7.2.1.2. Degradación fotoquímica directa

Circunstancias en que se requiere

Con respecto a los compuestos con un coeficiente de absorción molar (decimal) (ε) > 10 L × mol^{-1} × cm^{-1}, con una longitud de onda (λ) ≥ 295 nm, deberá determinarse e indicarse la fototransformación directa de las sustancias activas purificadas, a menos que el solicitante demuestre que no habrá contaminación de las aguas superficiales.

▼B

También deberán realizarse estudios sobre la degradación fotoquímica directa en relación con los metabolitos y los productos de degradación y reacción que representen en cualquier momento más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida en el estudio de fotólisis, excepto si el ensayo efectuado con la sustancia activa proporciona datos suficientes sobre su degradación.

No será necesaria más información sobre la fotólisis de los productos de degradación si se considera que son estables en condiciones fotolíticas.

Condiciones de ensayo

Deberá determinarse e indicarse la fototransformación directa en agua purificada (por ejemplo destilada) tamponada, utilizando luz artificial en condiciones estériles, si es necesario con un solubilizador. En la primera etapa teórica deberá estimarse la mayor velocidad de fotólisis posible, partiendo del coeficiente de extinción molar de la sustancia activa. Si se considera que la fotólisis es una posible vía importante de degradación, deberán realizarse experimentos de fotólisis para determinar el intervalo de dosis (fase 2). Deberán determinarse el rendimiento cuántico y la vía y la velocidad de fotólisis directa (fases 3 y 4) con respecto a sustancias activas que en la fase 2 hayan presentado una fotólisis significativa. Deberán indicarse la identidad de los productos de degradación formados que en cualquier momento del estudio constituyan más del 10 % de la sustancia activa añadida y un balance de masas que represente al menos el 90 % de la radiactividad aplicada, así como la semivida fotoquímica (TD50).

7.2.1.3. Degradación fotoquímica indirecta

Circunstancias en que se requieren

Podrán presentarse estudios sobre la degradación fotoquímica indirecta cuando otros datos disponibles indiquen que la fotodegradación indirecta puede influir significativamente en la vía y el índice de degradación en la fase acuosa.

Condiciones de ensayo

Los estudios deberán realizarse con un sistema acuoso que contenga compuestos orgánicos (sustancias húmicas) e inorgánicos (sales) en una proporción que sea típica de las aguas superficiales naturales.

7.2.2. *Vía e índice de degradación biológica en sistemas acuáticos*

7.2.2.1. «Biodegradabilidad fácil»

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse el ensayo de «biodegradabilidad fácil». En ausencia de este ensayo, se considerará por defecto que la sustancia activa no es «fácilmente biodegradable».

7.2.2.2. Mineralización aerobia en aguas superficiales

Los datos y la información suministrados, junto con otros datos e informaciones pertinentes, deberán ser suficientes para poder:

a) identificar cada uno de los componentes presentes que en cualquier momento constituyan más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida, incluidos, si es posible, los residuos no extraíbles;

b) identificar, si es posible, cada uno de los componentes que, en por lo menos dos mediciones secuenciales, representen más del 5 % de la cantidad de sustancia activa añadida;

▼B

c) identificar, si es posible, cada uno de los componentes (> 5 %) que, al final del estudio, aún no hayan alcanzado su formación máxima;

d) identificar o caracterizar, si es posible, otros componentes concretos;

e) establecer, si procede, la proporción relativa de los componentes (balance de masas), y

f) definir, si procede, el residuo sedimentario en cuestión al que estén o puedan estar expuestas especies no objetivo.

Circunstancias en que se requieren

Deberán aportarse estudios sobre la mineralización aerobia en aguas superficiales a menos que el solicitante demuestre que no habrá contaminación de estas aguas (agua dulce, de estuario o marina).

Condiciones de ensayo

Deberán indicarse el índice y la vía o vías de degradación, ya sea en un sistema de ensayo «pelágico», ya en un sistema de «sedimento en suspensión». Cuando proceda, deberán emplearse sistemas de ensayo adicionales que difieran en cuanto al contenido de carbono orgánico, la textura o el pH.

Los resultados obtenidos deberán presentarse en dibujos esquemáticos que muestren las vías intervinientes y en balances que reflejen la distribución del radiomarcador en función del tiempo, en el agua y, si procede, en el sedimento, entre:

a) la sustancia activa,

b) el CO_2;

c) los compuestos volátiles distintos del CO_2, y

d) los productos de transformación identificados.

El ensayo no durará más de sesenta días, salvo que se siga el procedimiento semicontinuo con renovación periódica de la suspensión de ensayo. Sin embargo, si la sustancia activa comienza a degradarse en los primeros sesenta días, la duración del ensayo por lotes podrá ampliarse hasta un máximo de noventa días.

7.2.2.3. Estudio del agua y el sedimento

La información suministrada, junto con otras informaciones pertinentes, deberán ser suficientes para poder:

a) identificar cada uno de los componentes presentes que en cualquier momento constituyan más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida, incluidos, si es posible, los residuos no extraíbles;

b) identificar, si es posible, cada uno de los componentes que, en por lo menos dos mediciones secuenciales, representen más del 5 % de la cantidad de sustancia activa añadida;

c) identificar, si es posible, cada uno de los componentes (> 5 %) que, al final del estudio, aún no hayan alcanzado su formación máxima;

▼B

d) identificar o caracterizar, si es posible, otros componentes concretos presentes;

e) establecer la proporción relativa de los componentes (balance de masas), y

f) definir el residuo sedimentario en cuestión al que estén o puedan estar expuestas especies no objetivo.

Por residuos no extraíbles se entenderá las especies químicas procedentes de sustancias activas empleadas conforme a las buenas prácticas agrícolas que no puedan extraerse con métodos que no modifiquen significativamente su propia naturaleza química o la naturaleza de la matriz de sedimento. No se consideran incluidos en estos residuos no extraíbles los fragmentos resultantes de vías metabólicas que den lugar a productos naturales.

Circunstancias en que se requiere

El estudio del agua y el sedimento deberá aportarse a menos que el solicitante demuestre que no habrá contaminación de las aguas superficiales.

Condiciones de ensayo

Deberán indicarse la vía o vías de degradación de dos sistemas de agua y sedimento. Los dos sedimentos escogidos deberán ser distintos en cuanto a contenido de carbono orgánico y textura y, si procede, con respecto al pH.

Los resultados obtenidos deberán presentarse en dibujos esquemáticos que muestren las vías intervinientes y en balances que reflejen la distribución del radiomarcador en función del tiempo, en el agua y el sedimento, entre:

a) la sustancia activa,

b) el CO_2;

c) los compuestos volátiles distintos del CO_2;

d) los productos de transformación identificados;

e) las sustancias extraíbles no identificadas, y

f) los residuos no extraíbles del sedimento.

La duración del ensayo será, como mínimo, de cien días. Se prolongará cuando sea necesario para establecer la vía de degradación y el modo de distribución de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de degradación o reacción en el agua y el sedimento. El ensayo podrá durar menos si, antes de que finalice el período de cien días, se degrada más del 90 % de la sustancia activa.

Deberá establecerse el modo de degradación de los metabolitos potencialmente relevantes que aparezcan en el estudio del agua y el sedimento, ya sea ampliando el estudio relativo a la sustancia activa, ya realizando un estudio aparte centrado en los metabolitos potencialmente relevantes.

7.2.2.4. Estudio del agua y el sedimento irradiados

Se aplican las mismas disposiciones generales del punto 7.2.2.3.

▼B

Circunstancias en que se requiere

Si la degradación fotoquímica es importante, podrá aportarse también un estudio del agua y el sedimento bajo un régimen de luz y oscuridad.

Condiciones de ensayo

El tipo y las condiciones del estudio que deba llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

7.2.3. *Degradación en la zona saturada*

El tipo y las condiciones del estudio que deba llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

7.3. **Destino y comportamiento en la atmósfera**

7.3.1. *Vía e índice de degradación en la atmósfera*

Deberá indicarse la presión de vapor de la sustancia activa purificada conforme a lo dispuesto en el punto 2.2. Deberá hacerse e indicarse una estimación de la semivida en la atmósfera superior de la sustancia activa y de cualquier metabolito o producto de degradación o reacción volátil formado en el suelo o en un sistema acuático natural.

También se harán estimaciones de las semividas de la sustancia activa en la atmósfera superior partiendo de datos de seguimiento, si se dispone de datos de seguimiento que permitan hacer esos cálculos.

7.3.2. *Transporte por la atmósfera*

El tipo y las condiciones del estudio que deba llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

Circunstancias en que se requiere

Si se supera el valor desencadenante de la volatilización, Vp = 10^{-5} Pa (vegetal) o 10^{-4} Pa (suelo) a una temperatura de 20 °C, y son necesarias medidas de mitigación (de la deriva), podrán aportarse datos de experimentos en espacios cerrados.

Si es necesario, podrán aportarse experimentos destinados a determinar la deposición tras la volatilización.

Deberá consultarse a las autoridades nacionales competentes si es necesaria esta información.

7.3.3. *Efectos locales y mundiales*

Con respecto a las sustancias que se apliquen en grandes cantidades, deberán considerarse los siguientes efectos:

— el potencial de calentamiento mundial,

— el potencial de agotamiento del ozono,

— el potencial de formación fotoquímica de ozono,

— la acumulación en la troposfera,

— el potencial de acidificación y

— el potencial de eutrofización.

▼B

7.4. **Definición de residuo**

7.4.1. *Definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo*

Deberá establecerse la definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo correspondiente a cada compartimento, de modo que incluya todos los componentes (sustancia activa, metabolitos y productos de degradación y reacción) detectados conforme a los criterios mencionados en la presente sección.

Deberá tenerse en cuenta la composición química de los residuos presentes en el suelo, las aguas subterráneas, las aguas superficiales (agua dulce, de estuario y marina), el sedimento y la atmósfera, resultantes de la utilización o la utilización propuesta de un producto fitosanitario que contenga la sustancia activa.

7.4.2. *Definición de residuo a efectos de seguimiento*

Atendiendo a los resultados de los ensayos toxicológicos y ecotoxicológicos, el residuo con fines de seguimiento deberá definirse de modo que incluya aquellos componentes de la definición de residuo a efectos de evaluación del riesgo que se consideren importantes al evaluar los resultados de esos ensayos.

7.5. **Datos de seguimiento**

Deberán facilitarse los datos de seguimiento disponibles relativos al destino y el comportamiento de la sustancia activa, los metabolitos relevantes y los productos de degradación y reacción presentes en el suelo, las aguas subterráneas, las aguas superficiales, el sedimento y la atmósfera.

SECCIÓN 8

Estudios ecotoxicológicos

Introducción

1. Deberán aportarse todos los datos e información biológicos disponibles que sean pertinentes para evaluar el perfil ecotoxicológico de la sustancia activa. A este respecto se incluirán todos los efectos potencialmente adversos detectados en los estudios ecotoxicológicos ordinarios. Cuando así lo requieran las autoridades nacionales competentes, deberán realizarse y comunicarse los estudios adicionales necesarios para examinar los mecanismos intervinientes probables y evaluar la importancia de los efectos.

2. La evaluación ecotoxicológica deberá basarse en el riesgo que supone para los organismos no objetivo el uso de la sustancia activa propuesta en un producto fitosanitario. Al realizar la evaluación del riesgo, deberá compararse la toxicidad con la exposición. El término general para el resultado de esa comparación es «cociente de riesgo». El cociente de riesgo puede expresarse de diversas formas, por ejemplo como la razón toxicidad-exposición o como cociente de peligro. El solicitante deberá tener en cuenta la información contenida en las secciones 2, 5, 6, 7 y 8.

3. Puede ser necesario realizar estudios aparte acerca de los metabolitos y los productos de degradación o reacción derivados de la sustancia activa cuando puedan estar expuestos organismos no objetivo y cuando sus efectos no puedan evaluarse a partir de los resultados disponibles correspondientes a la sustancia activa. Antes de realizar tales estudios, el solicitante deberá tener en cuenta la información de las secciones 5, 6 y 7.

Los estudios realizados deberán permitir determinar si los metabolitos y los productos de degradación o reacción son importantes o no, y reflejar la naturaleza y el alcance de los efectos que se consideren probables.

▼B

4. En determinado tipo de estudios puede ser más apropiado utilizar un producto fitosanitario representativo en lugar de la sustancia activa tal como se fabrique, por ejemplo en ensayos con artrópodos no objetivo o abejas, o en ensayos sobre la reproducción de las lombrices, la microflora del suelo o vegetales terrestres no objetivo. En el caso de algunos tipos de productos fitosanitarios (por ejemplo, suspensión en cápsulas), los ensayos con el producto fitosanitario son más apropiados que los realizados con la sustancia activa cuando dichos organismos van a estar expuestos al propio producto fitosanitario. En relación con productos fitosanitarios cuya sustancia activa siempre vaya a utilizarse con una sustancia protectora o sinérgica, o junto con otras sustancias activas, deberán emplearse siempre productos fitosanitarios que contengan estas sustancias adicionales.

5. Deberá atenderse a las posibles repercusiones de la sustancia activa en la biodiversidad y el ecosistema, incluidos los posibles efectos indirectos provocados por alteraciones de la red alimentaria.

6. Con respecto a las directrices según las cuales el estudio puede diseñarse de modo que se determine una concentración eficaz (CE_x), el estudio se realizará para determinar concentraciones CE_{10}, CE_{20} y CE_{50}, cuando sea necesario, junto con los correspondientes intervalos de confianza del 95 %. Aunque vaya a adoptarse el enfoque de CE_x, deberá determinarse una concentración sin efecto observado.

No será necesario repetir estudios aceptables ya existentes que se hayan diseñados para generar un valor de concentración sin efecto observado. Deberá evaluarse la potencia estadística de la concentración sin efecto observado derivada de esos estudios.

7. Al elaborar una propuesta de norma de calidad ambiental (media anual, concentración máxima admisible) deberán emplearse todos los datos de toxicidad acuática. La metodología para calcular estos criterios de valoración se esboza en el documento *Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards* («Orientación técnica para el cálculo de normas de calidad ambiental») ([1]), en el contexto de la Directiva marco sobre el agua [Directiva 2000/60/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([2])].

8. Para que sea más fácil evaluar la significación de los resultados obtenidos en los ensayos, incluida la estimación de la toxicidad intrínseca y los factores que afectan a la toxicidad, en los diversos ensayos de toxicidad especificados deberá usarse, siempre que sea posible, la misma cepa (u origen registrado) de cada especie pertinente.

9. Para concebir los estudios afinados y analizar los datos deberán aplicarse métodos estadísticos apropiados. Deberán facilitarse datos completos de los métodos estadísticos. Cuando proceda y sea necesario, los estudios afinados deberán apoyarse en análisis químicos para verificar que la exposición ha tenido lugar a un nivel adecuado.

10. En espera de que se validen y adopten nuevos estudios y un nuevo plan de evaluación del riesgo, deberán emplearse los protocolos existentes en el examen del riesgo agudo y crónico para las abejas, incluidos la supervivencia y el desarrollo de las colonias, y para la identificación y medición de los efectos subletales pertinentes en la evaluación del riesgo.

8.1. **Efectos en las aves y otros vertebrados terrestres**

En todos los estudios de alimentación de aves y mamíferos deberá indicarse la dosis media obtenida y, cuando sea posible, la dosis en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal. Cuando la administración del compuesto se realice a través de la alimentación, la sustancia activa deberá distribuirse en ella de manera uniforme.

([1]) Publicación de las Comunidades Europeas (2011), ISBN: 978-92-79-16228-2.
([2]) DO L 327 de 22.12.2000, p. 1.

▼B

8.1.1. *Efectos en las aves*

8.1.1.1. Toxicidad oral aguda

Deberá determinarse la toxicidad oral aguda de la sustancia activa en las aves.

Circunstancias en que se requiere

Deberán estudiarse los efectos de la sustancia activa en las aves, a menos que la sustancia se incluya en productos fitosanitarios que se utilicen, por ejemplo, en espacios cerrados y en tratamientos curativos de heridas, en cuyo caso las aves no estarán sometidas a una exposición ni directa ni secundaria.

Condiciones de ensayo

Deberá aportarse un estudio que establezca la toxicidad oral aguda (DL_{50}) de la sustancia activa. Si está disponible, el estudio se realizará con una especie de codorniz (japonesa, *Coturnix coturnix japonica*, o americana, *Colinus virginianus*), ya que en estos animales es rara la regurgitación. Si es posible, el estudio deberá aportar valores DL_{50}. Deberán indicarse la dosis letal liminar, la evolución temporal de la respuesta y la recuperación y los valores DL_{10} y DL_{20}, junto con el nivel sin efecto observado y los resultados anatomopatológicos macroscópicos. Cuando no puedan estimarse los valores DL_{10} y DL_{20}, deberá darse una explicación. El diseño del estudio se optimizará para obtener una DL_{50} exacta.

Aunque la dosis máxima utilizada en los ensayos no deberá exceder de 2 000 mg de sustancia por kilogramo de peso corporal, podrán ser necesarias dosis más altas en función de los niveles de exposición esperados sobre el terreno con el uso previsto del compuesto.

8.1.1.2. Toxicidad alimentaria a corto plazo

Deberá aportarse un estudio que establezca la toxicidad alimentaria a corto plazo en las aves. En él deberán indicarse los valores CL_{50}, la concentración letal mínima, si es posible, las concentraciones sin efecto observado, la evolución temporal de la respuesta y la recuperación y los resultados anatomopatológicos. Los valores CL_{50} y de concentración sin efecto observado deberán convertirse en dosis alimentaria diaria (DL_{50}), expresada en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y día, y en nivel sin efecto observado, expresado en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y día.

Circunstancias en que se requiere

Solo será necesario un estudio sobre la toxicidad alimentaria (cinco días) de la sustancia activa en las aves cuando el modo de acción o los resultados de los estudios con mamíferos indiquen que la DL_{50} alimentaria medida por el estudio de toxicidad alimentaria a corto plazo puede ser inferior a la DL_{50} basada en un estudio de toxicidad oral aguda. El ensayo de toxicidad alimentaria a corto plazo no se realizará con otro fin que el de determinar la toxicidad intrínseca a través de la exposición alimentaria, salvo que se justifique la necesidad de efectuarlo con otro propósito.

Condiciones de ensayo

La especie de ensayo será la misma que la del punto 8.1.1.1.

8.1.1.3. Toxicidad subcrónica y para la función reproductora

Deberá aportarse un estudio que establezca la toxicidad subcrónica y para la función reproductora de la sustancia en las aves. Deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20}. Cuando no puedan estimarse, deberá darse una explicación e indicarse la concentración sin efecto observado en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y día.

▼B

Circunstancias en que se requiere

Deberá estudiarse la toxicidad subcrónica y para la función reproductora de la sustancia activa en las aves a menos que el solicitante demuestre que no es probable la exposición de los adultos ni de los nidales durante la época de cría. Tal justificación deberá apoyarse en información que demuestre que durante la época de cría no habrá exposición ni se producirán efectos retardados.

Condiciones de ensayo

La especie de ensayo será la misma que la del punto 8.1.1.1.

8.1.2. *Efectos en vertebrados terrestres distintos de las aves*

La siguiente información deberá derivarse de la evaluación de la toxicidad en mamíferos basada en los estudios a los que se refiere la sección 5.

8.1.2.1. Toxicidad oral aguda en los mamíferos

Deberá determinarse la toxicidad oral aguda de la sustancia activa en los mamíferos, expresando la DL_{50} en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y día.

Circunstancias en que se requiere

Deberán estudiarse los efectos de la sustancia activa en los mamíferos a menos que la sustancia se incluya en productos fitosanitarios que se utilicen, por ejemplo, en espacios cerrados y en tratamientos curativos de heridas, en cuyo caso los mamíferos no estarán sometidos a una exposición ni directa ni secundaria.

8.1.2.2. Toxicidad a largo plazo y para la función reproductora de los mamíferos

Circunstancias en que se requiere

Deberá estudiarse la toxicidad de la sustancia activa para la función reproductora de los mamíferos a menos que el solicitante aporte una justificación que demuestre que no es probable la exposición de los adultos durante la época de cría. Tal justificación deberá apoyarse en información que demuestre que durante la época de cría no habrá exposición ni se producirán efectos retardados.

Deberá indicarse el criterio de valoración más sensible de la toxicidad a largo plazo en mamíferos que tenga importancia ecotoxicológica (nivel sin efecto adverso observado), expresado en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y día. Deberán asimismo indicarse los valores CE_{10} y CE_{20} y la concentración sin efecto observado, en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal y día. Cuando no puedan estimarse los valores CE_{10} y CE_{20}, deberá darse una explicación.

8.1.3. *Bioconcentración de la sustancia activa en aves y mamíferos cazados*

En relación con sustancias activas con un log $P_{ow} > 3$, deberá aportarse una evaluación del riesgo que supone la bioconcentración de la sustancia en las aves y los mamíferos cazados.

8.1.4. *Efectos en la fauna vertebrada terrestre (aves, mamíferos, reptiles y anfibios)*

Deberán presentarse y tenerse en cuenta en la evaluación del riesgo los datos disponibles y pertinentes, incluidos los procedentes de publicaciones de acceso libre sobre la sustancia activa preocupante, relativos a los posibles efectos en las aves, los mamíferos, los reptiles y los anfibios (véase el punto 8.2.3).

▼B

8.1.5. *Propiedades de interferencia endocrina*

Deberá examinarse si la sustancia activa puede tener capacidad de interferencia endocrina según las directrices de la Unión o acordadas a nivel internacional. Este aspecto puede analizarse consultando la sección sobre toxicología en los mamíferos (véase la sección 5). También se tendrán en cuenta otras informaciones sobre el perfil toxicológico y el modo de acción. Si, como resultado de este examen, se considera que la sustancia activa puede tener capacidad de interferencia endocrina, el tipo y las condiciones del estudio que deba realizarse se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

8.2. **Efectos en los organismos acuáticos**

Deberán presentarse informes de los ensayos a los que se refieren los puntos 8.2.1, 8.2.4 y 8.2.6 en relación con cada sustancia activa, apoyados con datos analíticos de las concentraciones de la sustancia en los medios de ensayo.

Cuando se lleven a cabo ensayos de toxicidad acuática con una sustancia poco soluble, podrán ser aceptables concentraciones máximas de menos de 100 mg de sustancia por litro, pero deberá evitarse que la sustancia precipite en el medio de ensayo y utilizarse, cuando proceda, un solubilizante, un disolvente auxiliar o un agente dispersor. Si, con el límite de solubilidad de la sustancia activa, no se producen efectos biológicos, las autoridades nacionales competentes podrán exigir ensayos con el producto fitosanitario.

Los criterios de valoración de la toxicidad (como CL_{50}, CE_{10}, CE_{20}, CE_{50} y concentración sin efecto observado) deberán calcularse sobre la base de las concentraciones nominales o las concentraciones medias o iniciales medidas.

8.2.1. *Toxicidad aguda en los peces*

Deberá aportarse un estudio sobre la toxicidad aguda en los peces (CL_{50}), junto con detalles de los efectos observados.

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse un ensayo con trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*).

Condiciones de ensayo

Deberá determinarse la toxicidad aguda de la sustancia activa en los peces. Con respecto a estos ensayos deberá adoptarse un planteamiento liminar, a fin de minimizar el número de animales sometidos a ensayo. Deberá realizarse un ensayo de límites de toxicidad aguda en los peces con 100 mg de sustancia por litro, o con la concentración apropiada que se seleccione a partir de los criterios de valoración acuáticos (véanse los puntos 8.2.4, 8.2.6 u 8.2.7) tras el examen de la exposición liminar. Cuando en el ensayo de límites con peces se detecte mortalidad, será necesario realizar un estudio dosis-respuesta de toxicidad aguda en los peces para determinar el valor CL_{50} que va a utilizarse en la evaluación del riesgo efectuada conforme al correspondiente análisis del cociente de riesgo (véase el punto 2 de la introducción de la presente sección).

8.2.2. *Toxicidad a largo plazo y crónica en los peces*

Circunstancias en que se requiere

Deberá aportarse un estudio de toxicidad a largo plazo o crónica en los peces en relación con todas las sustancias activas, cuando sea probable la exposición de las aguas superficiales y se considere que la sustancia es estable en el agua, es decir, que durante veinticuatro horas se pierde por hidrólisis menos del 90 % de la sustancia original (véase el punto 7.2.1.1). En tales circunstancias, deberá aportarse un estudio sobre las primeras fases de vida de los peces. Este último estudio no será necesario si se aporta un estudio sobre el ciclo vital completo de los peces.

▼B

8.2.2.1. Ensayo de toxicidad en las primeras fases de vida de los peces

El ensayo deberá determinar los efectos en el desarrollo, el crecimiento y el comportamiento, y aportar detalles de los efectos observados en las primeras fases de vida de los peces. Deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20}, junto con la concentración sin efecto observado. Cuando no puedan estimarse los valores CE_{10} y CE_{20}, deberá darse una explicación.

8.2.2.2. Ensayo sobre el ciclo vital completo de los peces

El ensayo deberá proporcionar información sobre los efectos en la función reproductora de la generación parental y la viabilidad de la generación filial. Deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20}, junto con la concentración sin efecto observado.

Con respecto a sustancias activas consideradas sin capacidad de interferencia endocrina, puede ser necesario un estudio sobre el ciclo vital completo de los peces dependiendo de la persistencia y el potencial bioacumulativo de la sustancia.

En relación con sustancias activas que cumplan los criterios de cribado en cualquiera de las pruebas de cribado con peces, o con respecto a las cuales existan otros indicios de interferencia endocrina (véase el punto 8.2.3), deberán incluirse en el ensayo otros criterios de valoración adecuados, que deberán discutirse con las autoridades nacionales competentes.

Condiciones de ensayo

Los estudios deberán diseñarse de modo que plasmen las cuestiones preocupantes detectadas en los ensayos de fases anteriores, en los estudios de la toxicidad en mamíferos y aves y en otro tipo de información. El régimen de exposición se escogerá en consecuencia, teniendo en cuenta las tasas de aplicación propuestas.

8.2.2.3. Bioconcentración en los peces

El ensayo de bioconcentración en los peces deberá proporcionar los factores de bioconcentración estacionaria, las constantes del índice de captación y del índice de depuración, la excreción incompleta, los metabolitos formados en los peces y, si está disponible, información sobre la acumulación en órganos concretos.

Todos los datos deberán indicarse con los límites de confianza correspondientes a cada sustancia de ensayo. Los factores de bioconcentración deberán expresarse en función del peso húmedo total y del contenido lipídico del pez.

Al abordar este punto deberán tenerse en cuenta, si procede, los datos aportados conforme al punto 6.2.5.

Circunstancias en que se requiere

Deberá evaluarse la bioconcentración de la sustancia si:

— el log P_{ow} es superior a 3 (véase el punto 2.7) o hay otros indicios de bioconcentración, y

— la sustancia se considera estable, es decir, durante veinticuatro horas se pierde por hidrólisis menos del 90 % de la sustancia original (véase el punto 7.2.1.1).

8.2.3. *Propiedades de interferencia endocrina*

Deberá examinarse si la sustancia activa puede tener capacidad de interferencia endocrina en organismos acuáticos no objetivo, según las directrices de la Unión o acordadas a nivel internacional. También se tendrán en cuenta otras informaciones sobre el perfil toxicológico y

▼B

el modo de acción. Si, como resultado de este examen, se considera que la sustancia activa puede tener capacidad de interferencia endocrina, el tipo y las condiciones de los estudios que deban realizarse se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

8.2.4. *Toxicidad aguda en los invertebrados acuáticos*

Circunstancias en que se requiere

La toxicidad aguda deberá determinarse en el género *Daphnia* (preferentemente *Daphnia magna*). Con respecto a sustancias activas con modo de acción insecticida o que muestren actividad insecticida, deberá someterse a ensayo una segunda especie, por ejemplo larvas de quironómidos o camarones misidáceos (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. Toxicidad aguda en *Daphnia magna*

Deberá aportarse un ensayo de la toxicidad aguda de la sustancia activa en *Daphnia magna* en veinticuatro y cuarenta y ocho horas, expresada como la concentración efectiva mediana (CE_{50}) necesaria para que se produzca inmovilización y, cuando sea posible, la concentración más alta que no cause inmovilización.

Condiciones de ensayo

Deberán someterse a ensayo concentraciones de hasta 100 mg de sustancia por litro. Podrá realizarse un ensayo de límites con 100 mg de sustancia por litro cuando los resultados de un ensayo de determinación del intervalo de dosis indiquen que no cabe esperar efecto alguno.

8.2.4.2. Toxicidad aguda en otra especie de invertebrados acuáticos

Deberá aportarse un ensayo de la toxicidad aguda de la sustancia activa en otra especie de invertebrados acuáticos en veinticuatro y cuarenta y ocho horas, expresada como la concentración efectiva mediana (CE_{50}) necesaria para que se produzca inmovilización y, cuando sea posible, la concentración más alta que no cause inmovilización.

Condiciones de ensayo

Se aplicarán las condiciones del punto 8.2.4.1.

8.2.5. *Toxicidad a largo plazo y crónica en los invertebrados acuáticos*

Circunstancias en que se requiere

Deberá aportarse un estudio de toxicidad a largo plazo o crónica en los invertebrados acuáticos en relación con todas las sustancias activas, cuando sea probable la exposición de las aguas superficiales y se considere que la sustancia es estable en el agua, es decir, que durante veinticuatro horas se pierde por hidrólisis menos del 90 % de la sustancia original (véase el punto 7.2.1.1).

Deberá presentarse asimismo un estudio de toxicidad crónica en una especie de invertebrados acuáticos. Si se han llevado a cabo ensayos de toxicidad aguda en dos especies de invertebrados acuáticos, los criterios de valoración agudos (véase el punto 8.2.4) deberán tenerse en cuenta para determinar la especie adecuada que debe someterse a ensayo en el estudio de toxicidad crónica.

Si la sustancia activa es un regulador del crecimiento de los insectos, deberá realizarse otro estudio sobre la toxicidad crónica utilizando especies no crustáceas, por ejemplo del género *Chironomus*.

8.2.5.1. Toxicidad para la función reproductora y el desarrollo de *Daphnia magna*

La finalidad del ensayo de la toxicidad para la función reproductora y el desarrollo de *Daphnia magna* será medir efectos adversos tales como la inmovilización y la pérdida de capacidad reproductora y

▼B

aportar detalles de los efectos observados. Deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20}, junto con la concentración sin efecto observado. Cuando no puedan estimarse los valores CE_{10} y CE_{20}, deberá darse una explicación.

8.2.5.2. Toxicidad para la función reproductora y el desarrollo de otra especie de invertebrados acuáticos

El ensayo de la toxicidad para la función reproductora y el desarrollo de otra especie de invertebrados acuáticos deberá medir efectos adversos tales como la inmovilización y la pérdida de capacidad reproductora y aportar detalles de los efectos observados. Deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20}, junto con la concentración sin efecto observado. Cuando no puedan estimarse los valores CE_{10} y CE_{20}, deberá darse una explicación.

8.2.5.3. Desarrollo y emergencia en *Chironomus riparius*

Se aplicará la sustancia activa al agua que recubre el sedimento y se medirán los efectos sobre la supervivencia y el desarrollo de *Chironomus riparius*, incluidos los efectos sobre la emergencia de adultos, a fin de proporcionar criterios de valoración para las sustancias que se considere que interfieren con las hormonas de la muda de los insectos o que tienen otros efectos en el crecimiento y el desarrollo de estos animales. Deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20}, junto con la concentración sin efecto observado.

Condiciones de ensayo

Deberán medirse las concentraciones de sustancia activa en el sedimento y en el agua que lo recubre, a fin de establecer los valores CE_{10} y CE_{20} y la concentración sin efecto observado. La medición de la sustancia activa deberá efectuarse con la frecuencia suficiente para poder calcular criterios de valoración con fines de ensayo basados en concentraciones nominales y en concentraciones medias ponderadas en el tiempo.

8.2.5.4. Organismos bentónicos

Si los estudios del destino medioambiental indican o predicen la acumulación de una sustancia activa en el sedimento acuático, deberá evaluarse el impacto sobre un organismo bentónico. Así pues, deberá determinarse el riesgo crónico para *Chironomus riparius* o el género *Lumbriculus*. Podrá utilizarse otra especie de ensayo adecuada si se dispone de una directriz reconocida. La sustancia activa se aplicará o bien a la fase acuosa, o bien a la fase sedimentaria de un sistema de agua y sedimento y en el ensayo se tendrá en cuenta la principal vía de exposición. El criterio de valoración clave del estudio deberá presentarse en miligramos de sustancia por kilogramo de sedimento seco y en miligramos de sustancia por litro de agua, y deberán indicarse los valores CE_{10} y CE_{20} y la concentración sin efecto observado.

Condiciones de ensayo

Deberán medirse las concentraciones de sustancia activa en el sedimento y en el agua que lo recubre, a fin de establecer los valores CE_{10} y CE_{20} y la concentración sin efecto observado.

8.2.6. *Efectos en el crecimiento de las algas*

Circunstancias en que se requiere

Los ensayos se llevarán a cabo con un alga verde (por ejemplo, *Pseudokirchneriella subcapitata*, sinónimo *Selenastrum capricornutum*).

Con respecto a las sustancias activas que muestren actividad herbicida, deberá realizarse un ensayo con una segunda especie de otro grupo taxonómico, por ejemplo diatomeas y, más concretamente, *Navicula pelliculosa*.

Deberán indicarse los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} y la correspondiente concentración sin efecto observado.

▼B

8.2.6.1. Efectos en el crecimiento de las algas verdes

Deberá realizarse un ensayo que establezca los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} para las algas verdes y las correspondientes concentraciones sin efecto observado en relación con la velocidad de crecimiento y el rendimiento de las algas, sobre la base de mediciones de la biomasa o de variables de medición subrogadas.

Condiciones de ensayo

Deberán someterse a ensayo concentraciones de hasta 100 mg de sustancia por litro. Podrá realizarse un ensayo de límites con 100 mg de sustancia por litro cuando los resultados de un ensayo de determinación del intervalo de dosis indiquen que no cabe esperar efecto alguno con concentraciones menores.

8.2.6.2. Efectos en el crecimiento de otra especie de algas

Deberá realizarse un ensayo que establezca los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} para otra especie de algas y las correspondientes concentraciones sin efecto observado en relación con la velocidad de crecimiento y el rendimiento de las algas, sobre la base de mediciones de la biomasa (o variables de medición subrogadas).

Condiciones de ensayo

Se aplicarán las condiciones de ensayo del punto 8.2.6.1.

8.2.7. *Efectos en los macrófitos acuáticos*

Deberá realizarse un ensayo que establezca los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} y las correspondientes concentraciones sin efecto observado en relación con la velocidad de crecimiento y el rendimiento del género *Lemna*, sobre la base de mediciones del número de frondas y por lo menos una variable más de medición (peso seco, peso fresco o superficie de las frondas).

Con respecto a otros géneros de macrófitos acuáticos, el ensayo deberá aportar suficiente información para evaluar el impacto en las plantas acuáticas e indicar los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50}, así como las correspondientes concentraciones sin efecto observado, conforme a la medición de los parámetros de la biomasa adecuados.

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse un ensayo de laboratorio con el género *Lemna* en el caso de los herbicidas y reguladores del crecimiento vegetal y en el de sustancias de ensayo que, según la información presentada conforme al punto 8.6 de la parte A del presente anexo o el punto 10.6 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013, tengan actividad herbicida. Las autoridades nacionales competentes podrán exigir otros ensayos con otros géneros de macrófitos dependiendo del modo de acción de la sustancia, o si los ensayos de eficacia o los ensayos con vegetales terrestres no objetivo [véanse el punto 8.6 de la parte A del presente anexo y el punto 10.6 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013] ofrecen indicios claros de una toxicidad mayor en dicotiledóneas (por ejemplo, inhibidores de la auxina o herbicidas para vegetales de hoja ancha) u otras monocotiledóneas (por ejemplo, herbicidas para plantas herbáceas).

Podrán realizarse otros ensayos sobre macrófitos acuáticos con dicotiledóneas, como *Myriophyllum spicatum* o *Myriophyllum aquaticum*, o monocotiledóneas, como la hierba acuática *Glyceria maxima*, según proceda. La necesidad de efectuar tales estudios se discutirá con las autoridades nacionales competentes.

Condiciones de ensayo

Deberán someterse a ensayo concentraciones de hasta 100 mg de sustancia por litro. Podrá realizarse un ensayo de límites con 100 mg de sustancia por litro cuando los resultados de un ensayo de determinación del intervalo de dosis indiquen que no cabe esperar efecto alguno.

▼B

8.2.8. *Otros ensayos con organismos acuáticos*

Podrán llevarse a cabo más estudios de organismos acuáticos para afinar la identificación del riesgo, estudios que deberán aportar información y datos suficientes para evaluar el posible impacto en dichos organismos en condiciones de campo.

Los estudios realizados podrán consistir en ensayos con otras especies, ensayos con una exposición modificada o estudios de microcosmos o mesocosmos.

Circunstancias en que se requieren

La necesidad de efectuar tales estudios se discutirá con las autoridades nacionales competentes.

Condiciones de ensayo

El tipo y las condiciones del estudio que deba llevarse a cabo se discutirán con las autoridades nacionales competentes.

8.3. **Efectos en los artrópodos**

8.3.1. *Efectos en las abejas*

Deberán estimarse los efectos en las abejas y deberá evaluarse el riesgo, en especial el derivado de los residuos de la sustancia activa o sus metabolitos presentes en el néctar, el polen y el agua, incluida la gutación. Deberán presentarse informes de los ensayos a los que se refieren los puntos 8.3.1.1, 8.3.1.2 y 8.3.1.3, a menos que los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa vayan a utilizarse exclusivamente en situaciones en las que no es probable que las abejas se vean expuestas, como:

a) almacenamiento de alimentos en espacios cerrados;

b) preparados no sistémicos para la aplicación en el suelo, salvo en gránulos;

c) tratamientos por inmersión no sistémicos para cultivos y bulbos trasplantados;

d) cierre de heridas y tratamientos curativos;

e) cebos rodenticidas no sistémicos, o

f) uso en invernaderos sin abejas como vehículos polinizadores.

En los tratamientos de semillas deberá tenerse en cuenta el riesgo de deriva del polvo durante la perforación de la semilla tratada. En cuanto a los gránulos y las pellas molusquicidas, deberá tenerse en cuenta el riesgo de deriva del polvo generado durante su aplicación. Si una sustancia activa es sistémica y va a emplearse en semillas, bulbos o raíces, aplicada directamente en el suelo o el agua de riego o directamente en la superficie o el interior del vegetal, por ejemplo mediante pulverización o inyección en el tallo, deberá evaluarse el riesgo para las abejas que pecoreen en esos vegetales, en especial el riesgo derivado de los residuos del producto fitosanitario presentes en el néctar, el polen y el agua, incluida la gutación.

Si es probable la exposición de las abejas, deberán efectuarse ensayos de toxicidad aguda (oral y por contacto) y crónica, incluidos los efectos subletales.

Cuando sea posible la exposición de las abejas a los residuos presentes en el néctar, el polen o el agua a consecuencia de las propiedades sistémicas de la sustancia activa, y cuando la toxicidad oral aguda sea < 100 mg/abeja o se dé una toxicidad considerable en las larvas, deberán indicarse las concentraciones de residuos en estas matrices y

▼B

la evaluación del riesgo deberá basarse en una comparación del criterio de valoración pertinente con esas concentraciones de residuos. Si tal comparación indica que no puede descartarse la exposición a niveles tóxicos, deberán estudiarse los efectos realizando ensayos afinados.

8.3.1.1. Toxicidad aguda en las abejas

Si es probable la exposición de las abejas, deberán realizarse ensayos de toxicidad aguda oral y por contacto.

8.3.1.1.1. *Toxicidad oral aguda*

Deberá aportarse un estudio de la toxicidad oral aguda que establezca los valores DL_{50} agudos y la concentración sin efecto observado. Si se observan efectos subletales, deberán indicarse.

Condiciones de ensayo

El ensayo deberá realizarse con la sustancia activa. Los resultados se presentarán en microgramos de sustancia activa por abeja.

8.3.1.1.2. *Toxicidad por contacto aguda*

Deberá aportarse un estudio de la toxicidad por contacto aguda que establezca los valores DL_{50} agudos y la concentración sin efecto observado. Si se observan efectos subletales, deberán indicarse.

Condiciones de ensayo

El ensayo deberá realizarse con la sustancia activa. Los resultados se presentarán en microgramos de sustancia activa por abeja.

8.3.1.2. Toxicidad crónica en las abejas

Deberá realizarse un ensayo de toxicidad crónica en las abejas que establezca los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} orales crónicos y la concentración sin efecto observado. Cuando no puedan estimarse los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} orales crónicos, deberá darse una explicación. Si se observan efectos subletales, deberán indicarse.

Circunstancias en que se requieren

El ensayo deberá realizarse si es probable la exposición de las abejas.

Condiciones de ensayo

El ensayo deberá realizarse con la sustancia activa. Los resultados se presentarán en microgramos de sustancia activa por abeja.

8.3.1.3. Efectos en la fase de desarrollo y otras fases de la vida de las abejas

Deberá realizarse un estudio de crías de abeja para determinar los efectos sobre el desarrollo de las abejas y la actividad de cría. Ese estudio deberá proporcionar información suficiente para evaluar los posibles riesgos de la sustancia activa para las larvas de abeja.

El ensayo deberá proporcionar los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50} correspondientes a las abejas adultas, si es posible, y las larvas, junto con la concentración sin efecto observado. Cuando no puedan estimarse los valores CE_{10}, CE_{20} y CE_{50}, deberá darse una explicación. Si se observan efectos subletales, deberán indicarse.

▼B

Circunstancias en que se requiere

El ensayo deberá realizarse en relación con sustancias activas que puedan tener efectos subletales en el crecimiento o el desarrollo, a menos que el solicitante demuestre la imposibilidad de que las crías de abeja se vean expuestas a la sustancia activa en cuestión.

8.3.1.4. Efectos subletales

Podrán ser necesarios ensayos que examinen los efectos subletales en las abejas y, si es aplicable, en las colonias, como los que atañen al comportamiento y a la función reproductora.

8.3.2. *Efectos en artrópodos no objetivo distintos de las abejas*

Circunstancias en que se requiere

Los efectos en artrópodos terrestres no objetivo deberán estudiarse en relación con todas las sustancias activas, excepto cuando los productos fitosanitarios que las contengan vayan a utilizarse exclusivamente en situaciones en las que los artrópodos no objetivo no estén expuestos, tales como:

— almacenamiento de alimentos en espacios cerrados que hacen imposible la exposición,

— cierre de heridas y tratamientos curativos,

— espacios cerrados con cebos rodenticidas.

Deberán siempre someterse a ensayo dos especies indicadoras: el parasitoide de áfidos cerealísticos *Aphidius rhopalosiphi* (*Hymenoptera*: *Braconidae*) y el ácaro predador *Typhlodromus pyri* (*Acari*: *Phytoseiidae*). Deberán realizarse ensayos iniciales con placas de vidrio y deberá indicarse la mortalidad (así como los efectos sobre la función reproductora, si se evalúan). Los ensayos deberán determinar la relación tasa-respuesta y deberán indicarse los criterios de valoración TL_{50} ([1]), TE_{50} ([2]) y concentración sin efecto observado, a fin de evaluar el riesgo para estas especies conforme al correspondiente análisis del cociente de riesgo. Si estos estudios permiten predecir claramente la aparición de efectos adversos, podrán ser necesarios ensayos afinados [véanse más detalles en el punto 10.3 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 284/2013].

En relación con sustancias sospechosas de tener un modo de acción especial (por ejemplo, reguladoras del crecimiento de los insectos o inhibidoras de su alimentación), las autoridades nacionales competentes podrán exigir más ensayos que abarquen las fases sensibles de la vida, vías de captación especiales u otras modificaciones. Deberá motivarse la elección de la especie utilizada en el ensayo.

8.3.2.1. Efectos en *Aphidius rhopalosiphi*

Deberá realizarse un ensayo que aporte información suficiente para evaluar la toxicidad de la sustancia activa en *Aphidius rhopalosiphi* en cuanto a TL_{50} y en cuanto a concentración sin efecto observado.

Condiciones de ensayo

Los ensayos iniciales deberán realizarse con placas de vidrio.

([1]) TL_{50}, abreviación de «tasa letal, 50 %», es decir, la tasa de aplicación necesaria para matar a la mitad de los miembros de una población de ensayo tras un período de ensayo determinado.

([2]) TE_{50}, abreviación de «tasa de efecto, 50 %», es decir, la tasa de aplicación necesaria para causar un efecto en la mitad de los miembros de una población de ensayo tras un período de ensayo determinado.

▼B

8.3.2.2. Efectos en *Typhlodromus pyri*

Deberá realizarse un ensayo que aporte información suficiente para evaluar la toxicidad de la sustancia activa en *Typhlodromus pyri* en cuanto a TL_{50} y en cuanto a concentración sin efecto observado.

Condiciones de ensayo

Los ensayos iniciales deberán realizarse con placas de vidrio.

8.4. **Efectos en la mesofauna y la macrofauna del suelo no objetivo**

8.4.1. *Lombrices: efectos subletales*

Deberá realizarse un ensayo que aporte información sobre los efectos en el crecimiento, la función reproductora y el comportamiento de las lombrices.

Circunstancias en que se requiere

Deberán estudiarse los efectos subletales en las lombrices cuando la sustancia activa pueda contaminar el suelo.

Condiciones de ensayo

Los ensayos deberán determinar la relación dosis-respuesta, y los valores CE_{10}, CE_{20} y de concentración sin efecto observado deberán permitir evaluar el riesgo conforme al correspondiente análisis del cociente de riesgo, teniendo en cuenta la exposición probable, el contenido de carbono orgánico (f_{oc}) del medio de ensayo y las propiedades lipofílicas (K_{ow}) de la sustancia de ensayo. Esta deberá incorporarse al suelo de manera que se obtenga en él una concentración homogénea. Podrán evitarse los ensayos con metabolitos del suelo si existen pruebas analíticas que indiquen la presencia del metabolito en una concentración y con una duración adecuadas en el estudio realizado con la sustancia activa original.

8.4.2. *Efectos en la mesofauna y la macrofauna del suelo no objetivo (excepto lombrices)*

Circunstancias en que se requiere

Deberán estudiarse los efectos en los organismos del suelo, distintos de las lombrices, en relación con todas las sustancias de ensayo, salvo en situaciones en las que dichos organismos no se vean expuestos, tales como:

a) almacenamiento de alimentos en espacios cerrados que hacen imposible la exposición;

b) cierre de heridas y tratamientos curativos;

c) espacios cerrados con cebos rodenticidas.

Con respecto a los productos fitosanitarios que se pulverizan sobre las hojas, las autoridades nacionales competentes podrán exigir datos relativos a *Folsomia candida* y a *Hypoaspis aculeifer*. Si se dispone de datos sobre *Aphidius rhopalosiphi* y sobre *Typhlodromus pyri*, podrán utilizarse en una evaluación inicial del riesgo. Si cualquiera de las especies ensayadas conforme al punto 8.3.2 resulta preocupante, deberán aportarse datos relativos a *Folsomia candida* y a *Hypoaspis aculeifer*.

Si no se dispone de datos sobre *Aphidius rhopalosiphi* y *Typhlodromus pyri*, deberán aportarse los datos expuestos en el punto 8.4.2.1.

▼B

En relación con productos fitosanitarios que, como tratamientos de suelo, se apliquen directamente en este, ya sea pulverizados o como formulación sólida, deberán llevarse a cabo ensayos con *Folsomia candida* y con *Hypoaspis aculeifer* (véase el punto 8.4.2.1).

8.4.2.1. Ensayos a nivel de especie

Deberá realizarse un ensayo que aporte suficiente información para evaluar la toxicidad de la sustancia activa en las especies indicadoras de invertebrados del suelo *Folsomia candida* e *Hypoaspis aculeifer*.

Condiciones de ensayo

Los ensayos deberán determinar la relación dosis-respuesta, y los valores CE_{10}, CE_{20} y de concentración sin efecto observado deberán permitir evaluar el riesgo conforme al correspondiente análisis del cociente de riesgo, teniendo en cuenta la exposición probable, el contenido de carbono orgánico (f_{oc}) del medio de ensayo y las propiedades lipofílicas (K_{ow}) de la sustancia de ensayo. Esta deberá incorporarse al suelo de manera que se obtenga en él una concentración homogénea. Podrán evitarse los ensayos con metabolitos del suelo si existen pruebas analíticas que indiquen la presencia del metabolito en una concentración y con una duración adecuadas en el estudio realizado con la sustancia activa original.

8.5. **Efectos en la transformación del nitrógeno del suelo**

El ensayo deberá proporcionar datos suficientes para evaluar los efectos de la sustancia activa en la actividad microbiana del suelo, en lo relativo a la transformación del nitrógeno.

Circunstancias en que se requiere

El ensayo deberá realizarse cuando los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa se apliquen en el suelo o puedan contaminarlo en las condiciones prácticas de utilización. En el caso de sustancias activas que vayan a utilizarse en productos fitosanitarios para la esterilización del suelo, los estudios deberán diseñarse de modo que se midan los índices de recuperación tras el tratamiento.

Condiciones de ensayo

Los suelos utilizados deberán proceder de muestras de suelos agrícolas tomadas recientemente. Las zonas de donde se tome el suelo no deberán haber sido tratadas durante los dos años anteriores con ninguna sustancia que pueda alterar considerablemente la diversidad y los niveles de poblaciones microbianas presentes, excepto de manera transitoria.

8.6. **Efectos en plantas superiores terrestres no objetivo**

8.6.1. *Resumen de los datos de cribado*

La información facilitada deberá ser suficiente para poder evaluar los efectos de la sustancia activa en vegetales no objetivo.

Circunstancias en que se requiere

Los datos de cribado deberán determinar si las sustancias de ensayo muestran una actividad herbicida o reguladora del crecimiento vegetal. Los datos deberán proceder de ensayos con por lo menos seis especies vegetales de seis familias distintas, tanto monocotiledóneas como dicotiledóneas. Las concentraciones y las tasas empleadas en los ensayos deberán ser iguales o superiores a la tasa de aplicación máxima recomendada, con una tasa que simule el modo de uso en condiciones de campo, realizando los ensayos tras el último tratamiento, o aplicada directamente teniendo en cuenta la acumulación de residuos tras múltiples aplicaciones del producto fitosanitario. Si los estudios de cribado no abarcan la gama de especies especificada ni las concentraciones y tasas necesarias, deberán llevarse a cabo ensayos conforme al punto 8.6.2.

▼B

No se emplearán datos de cribado para la evaluación de sustancias activas con actividad herbicida o reguladora del crecimiento vegetal. Será de aplicación el punto 8.6.2.

Condiciones de ensayo

Deberá facilitarse un resumen de los datos disponibles procedentes de ensayos utilizados para evaluar la actividad biológica y de estudios de determinación del intervalo de dosis, tanto positivos como negativos, que puedan proporcionar información con respecto a los posibles efectos en otras especies de la flora no objetivo, junto con una evaluación de los posibles efectos en especies vegetales no objetivo.

Estos datos se complementarán con más información resumida sobre los efectos observados en los vegetales durante los ensayos de campo, concretamente estudios de campo sobre la eficacia, los residuos, el destino medioambiental y la ecotoxicidad.

8.6.2. *Ensayos con vegetales no objetivo*

Deberá realizarse un ensayo que determine los valores TE_{50} de la sustancia activa en los vegetales no objetivo.

Circunstancias en que se requiere

En relación con sustancias activas que muestren actividad herbicida o reguladora del crecimiento vegetal, deberán aportarse ensayos de concentración-respuesta relativos al vigor vegetativo y a la emergencia de plántulas con un mínimo de seis especies representativas de familias en las que se haya encontrado una acción herbicida o reguladora del crecimiento vegetal. Cuando el modo de acción permita establecer con claridad que solo se producen efectos o bien en la emergencia de plántulas, o bien en el vigor vegetativo, no será necesario realizar más que el estudio pertinente.

No serán necesarios datos cuando la exposición sea insignificante, por ejemplo en el caso de rodenticidas, sustancias activas utilizadas para proteger heridas o tratar semillas, o sustancias activas empleadas en productos almacenados o en invernaderos donde se hace imposible la exposición.

Condiciones de ensayo

Deberán realizarse ensayos con una selección de seis a diez especies monocotiledóneas y dicotiledóneas representativas del mayor número posible de grupos taxonómicos.

8.7. **Efectos en otros organismos terrestres (flora y fauna)**

Deberá presentarse todo dato disponible sobre los efectos del producto en otros organismos terrestres.

8.8. **Efectos en los métodos biológicos de tratamiento de aguas residuales**

Deberá realizarse un ensayo que indique la capacidad de la sustancia activa de afectar a los sistemas biológicos de tratamiento de aguas residuales.

Circunstancias en que se requiere

Deberán indicarse los efectos en los métodos biológicos de tratamiento de aguas residuales cuando el empleo de productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa pueda producir efectos adversos en las depuradoras.

8.9. **Datos de seguimiento**

Deberán aportarse los datos de seguimiento disponibles relativos a los efectos adversos de la sustancia activa en organismos no objetivo.

▼B

SECCIÓN 9

Datos bibliográficos

Deberá presentarse un resumen de los datos pertinentes procedentes de la literatura científica de acceso libre publicada con arbitraje científico externo acerca de la sustancia activa y de sus metabolitos y productos de degradación o reacción y acerca de los productos fitosanitarios que la contengan.

SECCIÓN 10

Clasificación y etiquetado

Deberán presentarse, con la correspondiente justificación, propuestas de clasificación y etiquetado de la sustancia activa con arreglo al Reglamento (CE) nº 1272/2008, que incluyan:

— pictogramas,

— palabras de advertencia,

— indicaciones de peligro, y

— consejos de prudencia.

PARTE B

MICROORGANISMOS, INCLUIDOS VIRUS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. IDENTIFIDAD DEL MICROORGANISMO

1.1. Solicitante

1.2. Productor

1.3. Nombre y descripción de la especie y caracterización de la cepa

1.4. Especificación del material utilizado en la fabricación de productos formulados

1.4.1. Contenido del microorganismo

1.4.2. Contenido de impurezas, aditivos y microorganismos contaminantes, e identidad de los mismos

1.4.3. Perfil analítico de los lotes

2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL MICROORGANISMO

2.1. Historia del microorganismo y su utilización. Presencia natural y distribución geográfica

2.1.1. Antecedentes

2.1.2. Origen y presencia natural

2.2. Información sobre el organismo u organismos objetivo

▼B

2.2.1. Descripción del organismo u organismos objetivo

2.2.2. Modo de acción

2.3. Gama de especificidad de hospedadores y efectos en especies distintas del organismo nocivo objetivo

2.4. Fases de desarrollo o ciclo vital del microorganismo

2.5. Infecciosidad y capacidad de dispersión y de colonización

2.6. Relaciones con patógenos vegetales, animales o humanos conocidos

2.7. Estabilidad genética y factores de la misma

2.8. Información sobre la producción de metabolitos (especialmente toxinas)

2.9. Antibióticos y otros agentes antimicrobianos

3. OTROS DATOS SOBRE EL MICROORGANISMO

3.1. Función

3.2. Ámbito de utilización previsto

3.3. Cultivos o productos protegidos o tratados

3.4. Método de producción y control de calidad

3.5. Información sobre la aparición o posible aparición de resistencias en los organismos objetivo

3.6. Métodos para evitar la pérdida de virulencia de los inóculos del microorganismo

3.7. Métodos y precauciones recomendadas para la manipulación, el almacenamiento o el transporte, o en caso de incendio

3.8. Procedimientos de destrucción o descontaminación

3.9. Medidas en caso de accidente

4. MÉTODOS ANALÍTICOS

4.1. Métodos de análisis del microorganismo elaborado

4.2. Métodos para detectar y cuantificar los residuos (viables o inviables)

▼B

5. EFECTOS SOBRE LA SALUD HUMANA

5.1. Información básica

5.1.1. Datos médicos

5.1.2. Control médico del personal de las fábricas

5.1.3. Observaciones de la sensibilización o alergenicidad, cuando corresponda

5.1.4. Observación directa, por ejemplo casos clínicos

5.2. Estudios básicos

5.2.1. Sensibilización

5.2.2. Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas

5.2.2.1. Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas por vía oral

5.2.2.2. Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas por inhalación

5.2.2.3. Administración única intraperitoneal o subcutánea

5.2.3. Ensayos de genotoxicidad

5.2.3.1. Estudios *in vitro*

5.2.4. Estudio con cultivos celulares

5.2.5. Información sobre la toxicidad y patogenicidad a corto plazo

5.2.5.1. Efectos sobre la salud tras una exposición repetida por inhalación

5.2.6. Tratamiento propuesto: medidas de primeros auxilios y tratamiento médico

5.3. Estudios específicos de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad

5.4. Estudios *in vivo* con células somáticas

5.5. Genotoxicidad: estudios *in vivo* con células germinales

5.6. Resumen de la toxicidad, patogenicidad e infecciosidad en mamíferos y evaluación global

6. RESIDUOS EN EL INTERIOR O LA SUPERFICIE DE LOS PRODUCTOS, ALIMENTOS Y PIENSOS TRATADOS

6.1. Persistencia y probabilidad de la multiplicación en el interior o la superficie de cultivos, piensos o alimentos

▼B

6.2. Información adicional necesaria

6.2.1. Residuos inviables

6.2.2. Residuos viables

6.3. Resumen y evaluación del comportamiento de los residuos, a partir de los datos presentados conforme a los puntos 6.1 y 6.2

7. DESTINO Y COMPORTAMIENTO EN EL MEDIO AMBIENTE

7.1. Persistencia y multiplicación

7.1.1. Suelo

7.1.2. Agua

7.1.3. Atmósfera

7.2. Movilidad

8. EFECTOS EN LOS ORGANISMOS NO OBJETIVO

8.1. Efectos en las aves

8.2. Efectos en los organismos acuáticos

8.2.1. Efectos en los peces

8.2.2. Efectos en invertebrados de agua dulce

8.2.3. Efectos en el crecimiento de las algas

8.2.4. Efectos en plantas distintas de las algas

8.3. Efectos en las abejas

8.4. Efectos en artrópodos distintos de las abejas

8.5. Efectos en las lombrices

8.6. Efectos en microorganismos del suelo no objetivo

8.7. Estudios adicionales

9. RESUMEN Y EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS EN EL MEDIO AMBIENTE

Introducción

i) Las sustancias activas se definen en el artículo 2, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 1107/2009 y comprenden sustancias químicas y microorganismos, virus incluidos.

La presente parte contempla los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas consistentes en microorganismos, virus incluidos.

El término «microorganismo», tal como se define en el artículo 3 del Reglamento (CE) nº 1107/2009, se aplica a bacterias, hongos, protozoos, virus y viroides, aunque no se limita a ellos.

▼B

ii) Conviene presentar todos los datos pertinentes disponibles, así como la información bibliográfica, respecto a todos los microorganismos que sean objeto de la solicitud.

La información más importante e instructiva se obtiene con la caracterización y la identificación del microorganismo. Dicha información se encuentra en las secciones 1 a 3 (identificación, propiedades biológicas y otros datos), que constituyen la base de la evaluación de los efectos sobre la salud humana y el medio ambiente.

Normalmente es necesario presentar datos recientemente obtenidos de experimentos toxicológicos o patológicos convencionales con animales de laboratorio, salvo que el solicitante pueda justificar, basándose en la información anterior, que el uso del microorganismo en las condiciones propuestas carece de efectos nocivos sobre la salud humana o animal y sobre las aguas subterráneas, así como de una incidencia inaceptable sobre el medio ambiente.

iii) A falta de la aceptación de directrices específicas a nivel internacional, la información requerida se obtendrá aplicando las directrices de ensayo disponibles aceptadas por la autoridad competente (por ejemplo, las directrices de la U. S. EPA ([1])); en caso necesario, conviene adaptar las directrices de ensayo descritas en la parte A del presente anexo de forma que sean adecuadas para los microorganismos. Los ensayos deberán incluir microorganismos viables y, cuando proceda, inviables, así como un testigo en blanco.

iv) En caso de realización de ensayos, debe presentarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado y sus impurezas, de conformidad con el punto 1.4. El material utilizado deberá corresponder a la especificación aplicable a la fabricación de los preparados cuya autorización se solicita.

Cuando se realicen estudios utilizando microorganismos producidos en un laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, los estudios deberán repetirse utilizando microorganismos elaborados, a menos que pueda demostrarse que el material de ensayo empleado es esencialmente el mismo, a efectos de los ensayos y la evaluación.

v) Cuando se trate de un organismo modificado genéticamente, se presentará una copia de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, de acuerdo con el artículo 48 del Reglamento (CE) nº 1107/2009.

vi) Cuando proceda, los datos se analizarán utilizando métodos estadísticos apropiados. Deberán comunicarse todos los detalles del análisis estadístico (por ejemplo, todas las estimaciones puntuales deberán indicarse con intervalos de confianza, y es conveniente dar los valores p exactos, más que indicar si son significativos o no significativos).

vii) Los estudios que requieran una administración prolongada se realizarán preferentemente utilizando un único lote del microorganismo, si su estabilidad lo permite.

Si los estudios no se realizan con un único lote del microorganismo, deberá indicarse la similitud de los diferentes lotes.

Cuando un estudio implique el uso de dosis diferentes, deberá comunicarse la relación entre la dosis y los efectos adversos.

([1]) *U..S. EPA Microbial Pesticide Test Guidelines* (Directrices de la Enviromental Protection Agency de los Estados Unidos sobre ensayos de plaguicidas microbianos), OPPTS Series 885, febrero de 1996.

▼B

viii) Si se sabe que la acción fitosanitaria se debe al efecto residual de una toxina o un metabolito, o si son de prever residuos significativos de toxinas o metabolitos sin relación con el efecto de la sustancia activa, se deberá presentar un expediente de las toxinas o los metabolitos, de acuerdo con los requisitos de la parte A del presente anexo.

1. IDENTIFIDAD DEL MICROORGANISMO

La identificación, junto con la caracterización del microorganismo, proporciona la información más importante y es clave para la toma de decisiones.

1.1. **Solicitante**

Se indicarán el nombre y la dirección del solicitante, así como el nombre, cargo y números de teléfono y fax de la persona de contacto correspondiente.

Si, además, el solicitante cuenta con una oficina, un agente o un representante en el Estado miembro en el que se presente la solicitud de aprobación y, si es diferente, en el Estado miembro ponente nombrado por la Comisión, se indicarán su nombre y dirección, así como el nombre, cargo y números de teléfono y fax de la persona de contacto correspondiente.

1.2. **Productor**

Debe facilitarse el nombre y la dirección del productor o productores del microorganismo, así como el nombre y la dirección de cada una de las instalaciones en que se produzca. Debe facilitarse un punto de contacto (preferentemente un punto central de contacto, con inclusión del nombre y del número de teléfono y de fax), a fin de proporcionar información actualizada y responder a las cuestiones que surjan en relación con el proceso y la tecnología de producción, así como la calidad del producto (en su caso, en relación con los distintos lotes). Si, tras la aprobación de la sustancia, se produjeran cambios en la ubicación o el número de productores, la información correspondiente deberá notificarse de nuevo a la Comisión y a los Estados miembros.

1.3. **Nombre y descripción de la especie y caracterización de la cepa**

i) Conviene que el microorganismo esté depositado en una colección de cultivos reconocida internacionalmente, en la que se le dé un número de entrada, y estos datos deberán indicarse.

ii) Cada microorganismo objeto de la solicitud se identificará con el nombre de la especie. Se indicarán el nombre científico y la clasificación taxonómica, es decir, familia, género, especie, cepa, serotipo, patovar o cualquier otra denominación pertinente del microorganismo.

Se especificará si el microorganismo:

— es o no indígena, a nivel de especie, en la zona prevista de aplicación,

— es un tipo silvestre,

— es un mutante espontáneo o inducido,

— se ha modificado mediante las técnicas descritas en la parte 2 del anexo IA y en el anexo IB de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([1]).

([1]) DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

▼B

En los dos últimos casos, deberán comunicarse todas las diferencias conocidas entre el microorganismo modificado y la cepa silvestre parental.

iii) Deberá utilizarse la mejor tecnología disponible para identificar y caracterizar el microorganismo a nivel de cepa. Deberán comunicarse los métodos apropiados de ensayo y los criterios utilizados en la identificación (por ejemplo, morfología, bioquímica, serología, identificación molecular, etc.).

iv) Deberán indicarse los eventuales nombres comunes o alternativos y desusados, así como los códigos utilizados durante la fase de desarrollo.

v) Deberán indicarse las relaciones con patógenos conocidos.

1.4. **Especificación del material utilizado en la fabricación de productos formulados**

1.4.1. *Contenido del microorganismo*

Deberá indicarse el contenido mínimo y máximo del microorganismo en el material utilizado para la fabricación de los productos formulados. El contenido deberá expresarse en términos adecuados, como el número de unidades activas por volumen o peso, o de cualquier otra forma que sea pertinente para el microorganismo.

Cuando la información facilitada se refiera a un sistema de producción en planta piloto, la información requerida se facilitará de nuevo a la Comisión y los Estados miembros una vez estabilizados los métodos y procedimientos de producción a escala industrial, si los cambios habidos en la producción tienen como resultado una modificación de la especificación de la pureza.

1.4.2. *Contenido de impurezas, aditivos y microorganismos contaminantes, e identidad de los mismos*

Es conveniente tener un producto fitosanitario exento de contaminantes (incluidos los microorganismos contaminantes) en la medida de lo posible. La autoridad competente deberá pronunciarse sobre el nivel y la naturaleza de los contaminantes aceptables desde el punto de vista de la evaluación de riesgos.

Cuando sea posible y pertinente, deberá indicarse la identidad y el contenido máximo de todos los microorganismos contaminantes, expresados en la unidad adecuada. La información sobre la identidad deberá proporcionarse, en la medida de lo posible, según se indica en el punto 1.3 de la parte B del presente anexo.

Los metabolitos relevantes (es decir, que puedan afectar a la salud humana o al medio ambiente) que se sepa que forma el microorganismo deberán identificarse y caracterizarse en las diferentes fases de crecimiento o estados del microorganismo [véase el inciso viii) de la presente introducción].

Cuando sea pertinente, deberá proporcionarse información pormenorizada sobre todos los componentes, como condensados, medio de cultivo, etc.

En caso de presencia de impurezas químicas que sean relevantes para la salud humana o el medio ambiente, deberá indicarse su identidad y su contenido máximo, expresado en términos apropiados.

En caso de presencia de aditivos, deberá indicarse su identidad y su contenido en g/kg.

▼B

La información sobre la identidad de las sustancias químicas, como los aditivos, deberá proporcionarse según se indica en el punto 1.10 de la parte A del presente anexo.

1.4.3. *Perfil analítico de los lotes*

Cuando proceda, se indicarán los mismos datos considerados en el punto 1.11 de la parte A del presente anexo, utilizando las unidades apropiadas.

2. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL MICROORGANISMO

2.1. **Historia del microorganismo y su utilización. Presencia natural y distribución geográfica**

Deberá indicarse la familiaridad, entendida como la disponibilidad de datos pertinentes sobre el microorganismo.

2.1.1. *Antecedentes*

Deben indicarse los antecedentes del microorganismo y su utilización (ensayos, proyectos de investigación o utilización comercial).

2.1.2. *Origen y presencia natural*

Deben señalarse la región geográfica y el lugar del ecosistema (por ejemplo, vegetal hospedador, animal hospedador o suelo del que se haya aislado el microorganismo). Deberá indicarse el método de aislamiento del microorganismo. La presencia natural del microorganismo en el entorno correspondiente se indicará, a ser posible, a nivel de cepa.

En caso de un mutante, o de un organismo modificado genéticamente, se presentará información pormenorizada sobre su producción y aislamiento y sobre los medios por los que pueda distinguirse claramente de la cepa silvestre parental.

2.2. **Información sobre el organismo u organismos objetivo**

2.2.1. *Descripción del organismo u organismos objetivo*

Se facilitarán, en su caso, detalles de los organismos nocivos frente a los que se proporcione protección.

2.2.2. *Modo de acción*

Deberá indicarse el principal modo de acción. En relación con el modo de acción, deberá indicarse asimismo si el microorganismo produce alguna toxina con efecto residual en el organismo objetivo. En tal caso, deberá describirse el modo de acción de dicha toxina.

Cuando proceda, se dará información sobre el lugar de infección, el modo de entrada en el organismo objetivo y las fases sensibles de este. Se recogerán los resultados de los eventuales estudios experimentales.

Deberá indicarse de qué manera (por ejemplo, por contacto, ingestión o inhalación) puede producirse la captación del microorganismo o de sus metabolitos (especialmente las toxinas). Debe indicarse asimismo si el microorganismo o sus metabolitos se translocan en los vegetales y, en su caso, cómo tiene lugar esta translocación.

En caso de efecto patogénico sobre el organismo objetivo, se indicará la dosis infecciosa (dosis necesaria para causar infección con el efecto previsto en una especie objetivo) y la transmisibilidad (posibilidad de propagación del microorganismo en la población objetivo, pero también de una especie objetivo a otra especie, ya sea objetivo o no) tras la aplicación en las condiciones de uso propuestas.

▼B

2.3. **Gama de especificidad de hospedadores y efectos en especies distintas del organismo nocivo objetivo**

Se presentará toda la información disponible sobre los efectos en organismos no objetivo dentro de la zona a la que se pueda propagar el microorganismo. Se señalará la presencia de organismos no objetivo que estén estrechamente relacionados con la especie objetivo o que puedan exponerse especialmente.

Se indicará toda experiencia sobre el efecto tóxico de la sustancia activa o sus productos metabólicos en personas o animales, sobre si el organismo es capaz de colonizar o invadir a unas u otros (incluidos los individuos inmunodeprimidos) y sobre si es patógeno. También se indicará toda experiencia sobre si la sustancia activa o sus productos pueden irritar la piel, los ojos o los órganos respiratorios de las personas o los animales, y sobre si son alérgenos en contacto con la piel o por inhalación.

2.4. **Fases de desarrollo o ciclo vital del microorganismo**

Debe presentarse información sobre el ciclo vital del microorganismo y sobre sus posibles simbiosis, parasitismos, competidores, predadores, etc., incluidos los organismos hospedadores, así como los vectores de los virus.

Se indicarán el tiempo de generación y el tipo de reproducción del microorganismo.

Se dará información sobre la presencia de formas de resistencia y su tiempo de supervivencia, virulencia y potencial de infección.

Se indicará la capacidad del microorganismo para producir metabolitos, incluidas las toxinas que sean importantes para la salud humana o el medio ambiente, en sus diferentes fases de desarrollo tras la liberación.

2.5. **Infecciosidad y capacidad de dispersión y de colonización**

Deberá indicarse la persistencia del microorganismo y se dará información sobre su ciclo vital en las condiciones ambientales típicas de utilización. Además, se señalará toda sensibilidad particular del microorganismo a determinados aspectos del medio ambiente (por ejemplo, luz ultravioleta, suelo o agua).

Se indicarán los requisitos ambientales (temperatura, pH, humedad, nutrientes, etc.) para la supervivencia, reproducción, colonización, producción de daños (incluidos los tejidos humanos) y eficacia del microorganismo. Deberá indicarse la presencia de factores específicos de virulencia.

Se determinará el intervalo de temperaturas a las que crece el microorganismo, con inclusión de las temperaturas mínima, máxima y óptima. Esta información tiene valor especial como base para emprender estudios de efectos sobre la salud humana (sección 5).

Debe indicarse asimismo el posible efecto de factores tales como la temperatura, la luz ultravioleta, el pH y la presencia de determinadas sustancias sobre la estabilidad de las toxinas relevantes.

Debe darse información sobre las posibles vías de dispersión del microorganismo (por el aire como partículas de polvo o aerosoles, con organismos hospedadores como vectores, etc.) en las condiciones ambientales típicas de utilización.

▼B

2.6. **Relaciones con patógenos vegetales, animales o humanos conocidos**

Se indicará la posible existencia de una o más especies del género del microorganismo activo o, cuando corresponda, de los microorganismos contaminantes que sean patógenas para personas, animales, cultivos u otras especies no objetivo, así como el tipo de enfermedad causada. Se señalará si es posible distinguir claramente el microorganismo activo de las especies patógenas y, en caso afirmativo, de qué forma.

2.7. **Estabilidad genética y factores de la misma**

Cuando sea pertinente, se proporcionará información sobre la estabilidad genética (por ejemplo, tasa de mutación de rasgos relacionados con el modo de acción o captación de material genético exógeno) en las condiciones ambientales del uso propuesto.

También deberá proporcionarse información sobre la capacidad del microorganismo para transferir material genético a otros organismos, así como sobre su capacidad de ser patógeno para personas, animales o plantas. Si el microorganismo tiene elementos genéticos adicionales de relevancia, se indicará la estabilidad de los rasgos codificados.

2.8. **Información sobre la producción de metabolitos (especialmente toxinas)**

Si se sabe que otras cepas pertenecientes a la misma especie microbiana que la cepa objeto de la aplicación producen metabolitos (especialmente toxinas) con efectos inaceptables sobre la salud humana o el medio ambiente durante o tras la aplicación, se especificará la naturaleza y la estructura de esta sustancia, su presencia dentro o fuera de la célula y su estabilidad, así como su modo de acción (incluidos los factores internos y externos del microorganismo necesarios para la acción) y su efecto sobre personas, animales u otras especies no objetivo.

Se deben describir las condiciones en que el microorganismo produce los metabolitos (especialmente las toxinas).

Se presentará toda la información disponible sobre el mecanismo por el que los microorganismos regulen la producción de estos metabolitos.

Se dará toda la información disponible respecto a la influencia de los metabolitos producidos sobre el modo de acción del microorganismo.

2.9. **Antibióticos y otros agentes antimicrobianos**

Muchos microorganismos producen ciertas sustancias antibióticas. En todas las fases del desarrollo de un producto fitosanitario microbiano deberá evitarse la interferencia con el uso de antibióticos en medicina o veterinaria.

Deberá darse información sobre la resistencia o sensibilidad del microorganismo a los antibióticos u otros agentes antimicrobianos, especialmente la estabilidad de los genes que codifiquen la resistencia a los antibióticos, salvo que pueda justificarse que el microorganismo carece de efectos nocivos sobre la salud humana o animal, o que no puede transferir su resistencia a los antibióticos u otros agentes antimicrobianos.

3. OTROS DATOS SOBRE EL MICROORGANISMO

Introducción

i) Los datos facilitados deberán especificar la finalidad prevista de las utilizaciones que se hagan o se vayan a hacer de los preparados que contengan el microorganismo, así como la dosis y la forma de empleo actual o propuesto.

▼B

ii) Los datos facilitados especificarán los métodos y las precauciones normales que deban aplicarse para la manipulación, el almacenamiento y el transporte del microorganismo.

iii) Los estudios y datos presentados deberán demostrar la adecuación de las medidas propuestas para situaciones de emergencia.

iv) Será necesario presentar los datos referidos en relación con todos los microorganismos, a menos que se especifique lo contrario.

3.1. **Función**

Se especificará la función biológica de entre las recogidas a continuación:

— lucha contra bacterias,

— lucha contra hongos,

— lucha contra insectos,

— lucha contra ácaros,

— lucha contra moluscos,

— lucha contra nematodos,

— lucha contra malas hierbas,

— otro tipo (especifíquese).

3.2. **Ámbito de utilización previsto**

Se especificarán el o los ámbitos de utilización, actuales o propuestos, de los preparados que contengan el microorganismo, de entre los que se recogen a continuación:

— utilización de campo, como agricultura, horticultura, silvicultura y viticultura,

— cultivos protegidos (por ejemplo, en invernaderos),

— servicios e instalaciones,

— lucha contra malas hierbas en zonas no cultivadas,

— jardinería doméstica,

— plantas de interior,

— productos almacenados,

— otros (especifíquense).

3.3. **Cultivos o productos protegidos o tratados**

Se ofrecerán detalles de las utilizaciones actuales y previstas en términos de cultivos, grupos de cultivos, vegetales o productos vegetales protegidos.

▼B

3.4. **Método de producción y control de calidad**

Se proporcionará toda la información sobre cómo se produce el microorganismo a granel.

Tanto el proceso y los métodos de producción como el producto serán objeto de un control continuo de la calidad por parte del solicitante. En particular, se debe vigilar la aparición de cambios espontáneos en las características principales del microorganismo, así como la ausencia o presencia de contaminantes significativos. Se presentarán los criterios de aseguramiento de la calidad de la producción.

Se describirán y especificarán las técnicas aplicadas para garantizar la uniformidad del producto, así como los métodos de ensayo relativos a la normalización, el mantenimiento y la pureza del microorganismo (por ejemplo, el análisis de peligros y puntos de control crítico o APPCC).

3.5. **Información sobre la aparición o posible aparición de resistencias en los organismos objetivo**

Se deberá proporcionar la información de que se disponga sobre la posible aparición de resistencia o resistencia cruzada en los organismos objetivo. Cuando sea posible, se describirán las estrategias de gestión adecuadas.

3.6. **Métodos para evitar la pérdida de virulencia de los inóculos del microorganismo**

Se presentarán métodos para evitar la pérdida de virulencia de los cultivos de inicio.

Además, se describirán todos los métodos disponibles que puedan impedir la pérdida de los efectos del microorganismo sobre la especie objetivo.

3.7. **Métodos y precauciones recomendadas para la manipulación, el almacenamiento o el transporte, o en caso de incendio**

Cada microorganismo irá acompañado de su correspondiente ficha de datos de seguridad, de conformidad con el artículo 31 del Reglamento (CE) n^{o} 1907/2006.

3.8. **Procedimientos de destrucción o descontaminación**

En muchos casos, el único medio o el más adecuado para eliminar de manera segura los microorganismos, los materiales contaminados o los envases contaminados es la incineración controlada en una incineradora autorizada.

Deben describirse completamente los métodos para eliminar con seguridad el microorganismo o, en caso necesario, matarlo antes de la eliminación, así como los métodos para eliminar los envases y materiales contaminados. Se proporcionarán datos sobre dichos métodos para establecer su eficacia y seguridad.

3.9. **Medidas en caso de accidente**

Debe darse información sobre los métodos para conseguir que el microorganismo sea inocuo en el medio ambiente (por ejemplo, en el agua o el suelo) en caso de accidente.

4. MÉTODOS ANALÍTICOS

Introducción

Las disposiciones de la presente sección solo serán aplicables a los métodos analíticos necesarios para el control y el seguimiento posteriores al registro.

▼B

Podría considerarse realizar un seguimiento posterior a la aprobación respecto a todas las áreas de la evaluación de riesgos. Esto es especialmente así en relación con la aprobación de (cepas de) microorganismos que no son indígenas de la zona prevista de aplicación. Los solicitantes deberán justificar los métodos analíticos utilizados para obtener los datos exigidos en el presente Reglamento o para otros fines; si es preciso, se establecerán orientaciones aparte para esos métodos según los mismos requisitos impuestos en el caso de los métodos para el control y el seguimiento posteriores al registro.

Deberán describirse los métodos, precisando el equipo y los materiales empleados y las condiciones aplicadas. Deberá informarse sobre la aplicabilidad de los eventuales métodos reconocidos internacionalmente.

En la medida de lo posible, dichos métodos deberán basarse en las técnicas más sencillas, costar lo menos posible y utilizar material que pueda obtenerse fácilmente.

También será necesario presentar datos sobre la especificidad, la linealidad, la exactitud y la repetibilidad, según se definen en los puntos 4.1 y 4.2 de la parte A del presente anexo, en relación con los métodos utilizados para analizar los microorganismos y sus residuos.

A efectos de la presente sección, se entenderá por:

Impurezas, metabolitos, metabolitos relevantes y residuos	Lo definido en el Reglamento (CE) nº 1107/2009
Impurezas relevantes	Impurezas, según se definen más arriba, de importancia para la salud humana o animal o para el medio ambiente

En caso de ser solicitadas, deberán facilitarse las muestras siguientes:

i) muestras del microorganismo elaborado,

ii) patrones analíticos de los metabolitos relevantes (especialmente toxinas) y de todos los demás componentes incluidos en la definición de residuo,

iii) si están disponibles, muestras de sustancias de referencia de las impurezas relevantes.

4.1. **Métodos de análisis del microorganismo elaborado**

— métodos de identificación del microorganismo,

— métodos de presentación de información sobre la posible variabilidad del inóculo o del microorganismo activo,

— métodos para diferenciar un mutante del microorganismo respecto a la cepa silvestre parental,

— métodos de determinación de la pureza del inóculo a partir del cual se producen los lotes y métodos de consecución de dicha pureza,

▼B

— métodos de determinación del contenido del microorganismo en el material fabricado utilizado para la producción de productos formulados y métodos para demostrar que los microorganismos contaminantes se mantienen a un nivel aceptable,

— métodos de determinación de impurezas relevantes en el material fabricado,

— métodos para establecer la ausencia y cuantificar (con los límites apropiados de determinación) la posible presencia de todo patógeno para seres humanos y otros mamíferos,

— métodos para determinar la estabilidad durante el almacenamiento y la vida útil del microorganismo, cuando corresponda.

4.2. **Métodos para detectar y cuantificar los residuos (viables o inviables)**

De:

— los microorganismos activos, y

— los metabolitos relevantes (especialmente las toxinas),

en el interior o en la superficie de las plantas cultivadas, en alimentos y piensos, en tejidos y líquidos corporales animales y humanos, en el suelo, en el agua (con inclusión del agua potable, las aguas subterráneas y las aguas superficiales) y en la atmósfera, cuando corresponda.

Deberán incluirse asimismo métodos analíticos relativos a la cantidad o la actividad de productos proteínicos, como el ensayo de cultivos exponenciales y sobrenadantes de cultivos en un bioensayo con células animales.

5. EFECTOS SOBRE LA SALUD HUMANA

Introducción

i) La información disponible basada en las propiedades del microorganismo y de los organismos correspondientes (secciones 1 a 3), con inclusión de los informes sanitarios y médicos, puede ser suficiente para decidir si el microorganismo es capaz o no de causar efectos (infecciosos, patógenos o tóxicos) sobre la salud humana.

ii) La información presentada, junto a la proporcionada en relación con uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para evaluar los riesgos que comporta para las personas, directa o indirectamente, la manipulación y utilización de los productos fitosanitarios que contengan dicho microorganismo, los riesgos para los manipuladores de los productos tratados y los riesgos para el ser humano derivados de las trazas o los contaminantes residuales que permanezcan en los alimentos y en el agua. Además, la información proporcionada será suficiente para:

— poder tomar la decisión de aprobar o no el microorganismo,

— especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,

— especificar las frases de riesgo y seguridad (una vez introducidas) para la protección de las personas, los animales y el medio ambiente que deben figurar en el envase (recipientes),

▼B

— determinar los primeros auxilios pertinentes y las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas que deberán aplicarse en caso de infección u otro efecto adverso en el ser humano.

iii) Deberán comunicarse todos los efectos observados durante las investigaciones. Se realizarán asimismo las investigaciones que puedan ser necesarias para evaluar el mecanismo probable y el significado de estos efectos.

iv) En todos los estudios deberá indicarse la dosis real alcanzada en unidades formadoras de colonias por kg de peso corporal (ufc/kg), así como en cualquier otra unidad adecuada.

v) La evaluación del microorganismo deberá realizarse por etapas.

La primera etapa (etapa I) incluye la información básica disponible y los estudios básicos que deben realizarse con todos los microorganismos. Será necesario disponer de la opinión de expertos para decidir sobre el programa de ensayos apropiado en cada caso. Normalmente es necesario presentar datos recientemente obtenidos de experimentos toxicológicos o patológicos convencionales con animales de laboratorio, salvo que el solicitante pueda justificar, basándose en la información anterior, que el uso del microorganismo en las condiciones propuestas carece de efectos nocivos sobre la salud humana y animal. A falta de la aceptación de directrices específicas a nivel internacional, la información requerida se obtendrá aplicando directrices de ensayo disponibles (por ejemplo, las directrices OPPTS de la U. S. EPA).

En caso de que los ensayos realizados en la etapa I hayan mostrado efectos adversos sobre la salud, se llevarán a cabo estudios de la etapa II. El tipo de estudio que deba realizarse dependerá de los efectos observados en los estudios de la etapa I. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

ETAPA I

5.1. **Información básica**

Se requiere información básica sobre el potencial de los microorganismos para producir efectos adversos, como la capacidad de colonizar, de causar daño y de producir toxinas y otros metabolitos relevantes.

5.1.1. *Datos médicos*

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 10 de la Directiva 98/24/CE del Consejo, deberán presentarse datos e información de carácter práctico sobre el reconocimiento de los signos de intoxicación, cuando se disponga de ellos, y sobre la eficacia de los primeros auxilios y las medidas terapéuticas. En su caso, se deberá investigar y notificar la eficacia de los posibles antagonistas. Cuando corresponda, se deberán indicar los métodos para matar al microorganismo o hacer que pierda su infecciosidad (véase el punto 3.8).

Cuando se dispone de ellos y son de la calidad necesaria, los datos y la información sobre los efectos de la exposición humana son especialmente valiosos para confirmar la validez de las extrapolaciones realizadas y las conclusiones extraídas con respecto a los órganos afectados, la virulencia y la reversibilidad de los efectos adversos. Dichos datos pueden obtenerse tras una exposición accidental o profesional.

5.1.2. *Control médico del personal de las fábricas*

Se deberán presentar los informes disponibles de los programas de vigilancia de la salud profesional, avalados por información detallada de la configuración del programa y la exposición al microorganismo. Cuando sea posible, dichos informes deberán incluir datos relevantes

▼B

sobre el mecanismo de acción del microorganismo. Cuando se disponga de ellos, dichos informes deberán incluir datos de las personas expuestas en las fábricas o tras la aplicación del microorganismo (por ejemplo, en los ensayos de eficacia).

Deberá prestarse especial atención a las personas cuya sensibilidad pueda estar afectada, por ejemplo debido a una enfermedad preexistente o por medicación, inmunodepresión, embarazo o lactancia.

5.1.3. *Observaciones de la sensibilización o alergenicidad, cuando corresponda*

Se proporcionará la información disponible sobre sensibilización y respuesta alergénica de los trabajadores, incluidos los trabajadores de las fábricas, de la agricultura y de la investigación, así como otras personas expuestas al microorganismo, y se deberán recoger todos los datos relevantes sobre cualquier caso de hipersensibilidad y sensibilización crónica. La información proporcionada incluirá detalles sobre frecuencia, nivel y duración de la exposición, signos observados y demás observaciones clínicas pertinentes. Se indicará si los trabajadores se han sometido a ensayos de alergia o si se les ha preguntado si tienen síntomas de alergia.

5.1.4. *Observación directa, por ejemplo casos clínicos*

Se deberán presentar, junto con los informes de todo estudio de seguimiento llevado a cabo, los informes existentes en la documentación publicada sobre el microorganismo o sobre miembros muy próximos del mismo grupo taxonómico (en relación con casos clínicos), si son de revistas de referencia o de informes oficiales. Dichos informes son muy valiosos y deberán recoger descripciones completas de la naturaleza, el nivel y la duración de la exposición, así como de los signos clínicos observados, los primeros auxilios y las medidas terapéuticas aplicadas y las mediciones y observaciones realizadas. La información sinóptica y los resúmenes tienen un valor limitado.

Cuando se hayan realizado estudios con animales, los informes relativos a los casos clínicos pueden ser especialmente valiosos para confirmar la validez de las extrapolaciones de los datos sobre animales a las personas y para identificar efectos adversos inesperados que sean específicos del ser humano.

5.2. **Estudios básicos**

A fin de interpretar correctamente los resultados obtenidos, tiene extrema importancia que los métodos de ensayo sugeridos sean apropiados respecto a la sensibilidad de las especies, la vía de administración, etc., así como desde el punto de vista biológico y toxicológico. La forma de administración del microorganismo de ensayo depende de las principales vías de exposición del ser humano.

A fin de evaluar los efectos a medio y largo plazo tras una exposición aguda, subaguda o semicrónica a los microorganismos, es necesario utilizar las opciones que establecen las directrices de la OCDE, para ampliar los estudios correspondientes con un período de recuperación (tras el cual se debe realizar un estudio anatomopatológico completo, microscópico y macroscópico, incluida la búsqueda de microorganismos en los tejidos y órganos). Así se facilita la interpretación de determinados efectos y se ofrece la posibilidad de reconocer la infecciosidad o la patogenicidad, lo que a su vez ayuda a tomar decisiones sobre otros asuntos, tales como la necesidad de realizar estudios a largo plazo (carcinogenicidad, etc.; véase el punto 5.3) o la conveniencia de realizar o no estudios de residuos (véase el punto 6.2).

▼B

5.2.1. *Sensibilización* ([1])

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar información suficiente para evaluar la capacidad del microorganismo de provocar reacciones de sensibilización por inhalación y con una exposición cutánea. Deberá hacerse un ensayo con exposición maximizada.

Circunstancias en que se requiere ([2])

Deberá presentarse información sobre la sensibilización.

5.2.2. *Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas*

Los estudios, datos e información proporcionados y evaluados serán suficientes para identificar los efectos derivados de una sola exposición al microorganismo y, en particular, para establecer o indicar:

— la toxicidad, patogenicidad e infecciosidad del microorganismo,

— la evolución temporal y las características de los efectos, con datos completos de los cambios en el comportamiento y los eventuales resultados anatomopatológicos macroscópicos de la autopsia,

— a ser posible, el modo de la acción tóxica,

— los peligros relativos de las diferentes vías de exposición, y

— los análisis de sangre a lo largo de los estudios para evaluar la eliminación del microorganismo.

Los efectos tóxicos o patogénicos agudos pueden ir acompañados de infecciosidad o efectos a más largo plazo que no es posible observar inmediatamente. Por tanto, con vistas a la evaluación sanitaria, es necesario llevar a cabo estudios sobre la capacidad de infectar mamíferos de ensayo en relación con la ingesta oral, la inhalación y la inyección intraperitoneal o subcutánea.

Durante los estudios de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas, deberá efectuarse una estimación de la eliminación del microorganismo o la toxina activa por los órganos considerados importantes para el examen microbiano (por ejemplo, hígado, riñones, bazo, pulmones, cerebro, sangre y punto de administración).

Las observaciones que se hagan deberán reflejar la opinión de científicos expertos y podrán incluir el recuento de microorganismos en todos los tejidos que puedan verse afectados (por ejemplo, que presenten lesiones) y en los órganos principales: riñones, cerebro, hígado, pulmones, bazo, vejiga, sangre, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, timo y lesiones en el punto de inoculación de animales muertos o moribundos, así como de animales sacrificados a lo largo del estudio y al final del mismo.

La información generada a partir de los ensayos de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas tiene especial importancia para la evaluación de los peligros que pueden surgir en caso de accidente y de los riesgos que pueden afectar al consumidor debido a la exposición a los posibles residuos.

([1]) No es adecuado aplicar a los microorganismos los métodos disponibles de ensayo de la sensibilización cutánea. Muy probablemente, la sensibilización por inhalación supone un problema mucho mayor que la exposición cutánea a los microorganismos, pero, por ahora, se carece de métodos de ensayo validados. Por tanto, es de suma importancia desarrollar este tipo de métodos. Hasta ese momento, todos los microorganismos deberían considerarse sensibilizantes potenciales. Este punto de vista tiene también en cuenta la existencia de individuos inmunodeprimidos o con otro tipo de sensibilidad (por ejemplo, mujeres embarazadas, recién nacidos o ancianos).

([2]) Debido a la ausencia de métodos adecuados de ensayo, todos los microorganismos se considerarán sensibilizantes potenciales, salvo que el solicitante desee demostrar la ausencia de este potencial sensibilizante presentando los datos correspondientes. Por tanto, esta exigencia de datos no debe considerarse, provisionalmente, obligatoria, sino optativa.

▼B

5.2.2.1. Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas por vía oral

Circunstancias en que se requiere

Deberán presentarse informes sobre la toxicidad, la patogenicidad y la infecciosidad agudas del microorganismo por vía oral.

5.2.2.2. Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas por inhalación

Circunstancias en que se requiere

Deberán presentarse informes sobre la toxicidad, la patogenicidad y la infecciosidad agudas del microorganismo por inhalación ([1]).

5.2.2.3. Administración única intraperitoneal o subcutánea

El ensayo intraperitoneal/subcutáneo se considera muy sensible para estudiar en especial la infecciosidad.

Circunstancias en que se requiere

La inyección intraperitoneal se precisa siempre para todos los microorganismos, pero podrá acudirse a la opinión de expertos para evaluar si es preferible la inyección subcutánea a la intraperitoneal si la temperatura máxima de crecimiento y proliferación es inferior a 37 °C.

5.2.3. *Ensayos de genotoxicidad*

Circunstancias en que se requieren

Si el microorganismo produce exotoxinas, según se expone en el punto 2.8, es necesario estudiar también la genotoxicidad de estas toxinas y demás metabolitos relevantes presentes en el medio de cultivo. Estos ensayos con las toxinas y metabolitos deberán hacerse, siempre que sea posible, con la sustancia química purificada.

Si los estudios básicos no indican la formación de metabolitos tóxicos, se considerará la necesidad de hacer estudios del propio microorganismo, según la opinión de expertos sobre la pertinencia y validez de los datos básicos. En el caso de los virus, deberá tratarse el riesgo de mutagénesis por inserción en células de mamífero o el riesgo de carcinogenicidad.

Objetivo del ensayo

Estos estudios son útiles para:

— prever el potencial genotóxico,

— detectar precozmente los carcinógenos genotóxicos,

— esclarecer el mecanismo de acción de determinados carcinógenos.

Es importante adoptar un enfoque flexible, de modo que la selección de nuevos ensayos se efectúe en función de la interpretación de los resultados obtenidos en cada fase.

([1]) El estudio de inhalación podrá sustituirse por un estudio intratraqueal.

▼B

Condiciones de ensayo([1])

La genotoxicidad de los microorganismos celulares se estudiará después de romper las células, siempre que sea posible. Deberá justificarse el método utilizado para preparar la muestra.

La genotoxicidad de los virus se estudiará en cepas aisladas infectocontagiosas.

5.2.3.1. Estudios *in vitro*

Circunstancias en que se requieren

Deberán presentarse resultados de ensayos de mutagenicidad *in vitro* (ensayo bacteriano de mutación génica y ensayos de clastogenicidad y de mutación génica en células de mamífero).

5.2.4. *Estudio con cultivos celulares*

Esta información deberá darse en relación con los microorganismos que se repliquen intracelularmente, como virus, viroides o ciertas bacterias y protozoos, salvo que los datos de las secciones 1 a 3 demuestren claramente que el microorganismo no se replica en animales de sangre caliente. Deberá realizarse un estudio con cultivos celulares o tisulares de diferentes órganos humanos. La selección podrá basarse en los órganos diana previsibles tras la infección. Si no se dispone de cultivos celulares o tisulares de determinados órganos humanos, podrán utilizarse otros cultivos celulares y tisulares de mamífero. Respecto a los virus, es fundamental considerar la capacidad de interacción con el genoma humano.

5.2.5. *Información sobre la toxicidad y patogenicidad a corto plazo*

Objetivo de los ensayos

Deberán diseñarse estudios de toxicidad a corto plazo para proporcionar información sobre la cantidad de microorganismo que puede tolerarse sin efectos tóxicos en las condiciones del estudio. Dichos estudios deberán proporcionar datos útiles sobre los riesgos que corren las personas que manipulan y utilizan los preparados que contengan el microorganismo. Concretamente, los estudios a corto plazo proporcionan información fundamental sobre el posible efecto acumulativo del microorganismo y los riesgos que corren los trabajadores que puedan estar expuestos intensamente a él. Además, los estudios a corto plazo aportan información útil para diseñar los estudios de toxicidad crónica.

Los estudios, datos e informaciones que deberán proporcionarse y evaluarse habrán de ser suficientes para permitir la detección de los efectos de la exposición repetida al microorganismo y, en particular, establecer o indicar:

— la relación entre la dosis y los efectos adversos,

— la toxicidad del microorganismo, incluyendo en caso necesario el nivel sin efecto adverso observado de las toxinas,

— los órganos diana, cuando sea pertinente,

— la evolución temporal y las características de los efectos, con datos completos de los cambios en el comportamiento y los eventuales resultados anatomopatológicos macroscópicos de la autopsia,

— los efectos tóxicos y cambios anatomopatológicos específicos,

— en su caso, la persistencia y reversibilidad de determinados efectos tóxicos observados, una vez interrumpida la administración,

([1]) Como los métodos actuales de ensayo están concebidos para realizarse con productos químicos solubles, es necesario desarrollar métodos que puedan aplicarse a los microorganismos.

▼B

— a ser posible, el modo de la acción tóxica, y

— los peligros relativos de las diferentes vías de exposición.

Durante el estudio de toxicidad a corto plazo, deberá realizarse una estimación de la eliminación del microorganismo por los órganos principales.

Deberán incluirse estudios sobre los criterios de valoración de la patogenicidad y la infecciosidad.

Circunstancias en que se requieren

Deben presentarse informes sobre la toxicidad a corto plazo (mínimo de veintiocho días) del microorganismo.

Ha de justificarse la selección de las especies sometidas a ensayo. La duración del estudio dependerá de los datos sobre toxicidad aguda y eliminación.

Es necesaria la opinión de expertos para decidir cuál es la vía preferible de administración.

5.2.5.1. Efectos sobre la salud tras una exposición repetida por inhalación

Se considera necesario presentar información relativa a los efectos sobre la salud tras una exposición repetida por inhalación, especialmente a efectos de la evaluación del riesgo profesional. La repetición de la exposición puede influir en la capacidad de eliminación del microorganismo (por ejemplo, resistencia) por parte del hospedador (humanos). Por otra parte, para una adecuada evaluación de riesgos es necesario tratar la toxicidad tras la exposición repetida a contaminantes, medio de cultivo, coformulantes y microorganismos. No ha de olvidarse que los coformulantes de los productos fitosanitarios pueden influir en la toxicidad e infecciosidad de los microorganismos.

Circunstancias en que se requieren

Es necesario presentar información sobre la infecciosidad, patogenicidad y toxicidad a corto plazo (por vía respiratoria) de un microorganismo, salvo que la información presentada anteriormente sea suficiente para evaluar los efectos sobre la salud humana. Así puede ocurrir cuando se haya demostrado que el material de ensayo no tiene ninguna fracción inhalable, o cuando no se prevea una exposición repetida.

5.2.6. *Tratamiento propuesto: medidas de primeros auxilios y tratamiento médico*

Se deberán indicar los primeros auxilios que hayan de aplicarse en caso de infección y en caso de contaminación de los ojos.

Se describirán en detalle los tratamientos terapéuticos que se deban utilizar en caso de ingestión o contaminación de los ojos y la piel. Se proporcionará información basada en la experiencia práctica, si existe y se dispone de ella, y, en los demás casos, información teórica sobre la eficacia de los tratamientos alternativos, en su caso.

Se dará información sobre la resistencia a los antibióticos.

(FIN DE LA ETAPA I)

▼B

ETAPA II

5.3. **Estudios específicos de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad**

En algunos casos puede ser necesario llevar a cabo estudios adicionales para aclarar los efectos adversos observados en las personas.

En particular, deberán realizarse estudios sobre la toxicidad, la patogenicidad y la infecciosidad crónicas y sobre la carcinogenicidad y la toxicidad para la función reproductora, si de estudios anteriores se deduce que el microorganismo puede tener efectos a largo plazo sobre la salud. Por otra parte, en caso de producción de toxinas, se deberán llevar a cabo estudios cinéticos.

Los estudios requeridos deberán diseñarse caso por caso a la vista de los parámetros concretos que se vayan a investigar y de los objetivos que se deban alcanzar. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

5.4. **Estudios *in vivo* con células somáticas**

Circunstancias en que se requieren

Si todos los resultados de los estudios *in vitro* son negativos, se deberán realizar ensayos adicionales, teniendo en cuenta el resto de información pertinente de que se disponga. El ensayo podrá ser un estudio *in vivo* o un estudio *in vitro* en que se utilice un sistema de metabolización distinto de los utilizados anteriormente.

Si el resultado del ensayo citogenético *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* utilizando células somáticas (análisis de la metafase de la médula ósea de roedor o ensayo de micronúcleos en roedores).

Si alguno de los ensayos de mutación génica *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* para investigar la síntesis del ADN no programada o llevar a cabo un ensayo de manchas en ratones.

5.5. **Genotoxicidad: estudios *in vivo* con células germinales**

Objetivo del ensayo y condiciones de ensayo

Véase el punto 5.4 de la parte A.

Circunstancias en que se requieren

Cuando algún resultado de los estudios *in vivo* en células somáticas sea positivo, puede estar justificado llevar a cabo ensayos *in vivo* para determinar los efectos sobre las células germinales. La necesidad de llevar a cabo estos ensayos deberá evaluarse en cada caso a partir del resto de la información pertinente de que se disponga, con inclusión de la utilización y la exposición prevista. Sería necesario examinar la interacción con el ADN mediante ensayos apropiados (tales como el ensayo de letalidad dominante) para estudiar la potencialidad de producir efectos hereditarios y, si fuera posible, realizar una valoración cuantitativa de dichos efectos. Se reconoce que, dada la complejidad de los estudios cuantitativos, su utilización debería estar muy justificada.

(FIN DE LA ETAPA II)

5.6. **Resumen de la toxicidad, patogenicidad e infecciosidad en mamíferos y evaluación global**

Se deberá presentar un resumen de todos los datos e información proporcionados con arreglo a los puntos 5.1 a 5.5, y se incluirá una evaluación detallada y crítica de dichos datos en el contexto de los criterios y directrices relevantes de evaluación y toma de decisiones, con particular referencia a los riesgos que surjan o puedan surgir para personas y animales, y a la amplitud, calidad y fiabilidad de la base de datos.

▼B

Deberá explicarse si la exposición de los animales o personas afecta a la vacunación o al seguimiento serológico.

6. RESIDUOS EN EL INTERIOR O LA SUPERFICIE DE LOS PRODUCTOS, ALIMENTOS Y PIENSOS TRATADOS

Introducción

i) La información presentada, junto con la correspondiente a uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para poder realizar una evaluación del riesgo que representa para las personas o los animales la exposición al microorganismo y a sus trazas y metabolitos (toxinas) residuales que permanezcan en la superficie o en el interior de los vegetales o productos vegetales.

ii) Además, la información proporcionada será suficiente para:

— poder tomar la decisión de aprobar o no el microorganismo,

— especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación.

— en su caso, establecer límites máximos de residuos, intervalos previos a la cosecha para proteger a los consumidores y períodos de espera, a fin de proteger a los trabajadores que manipulen los cultivos y productos tratados.

iii) Para la evaluación del riesgo derivado de los residuos, podrá no ser necesario presentar datos experimentales sobre los niveles de exposición al residuo cuando pueda justificarse que el microorganismo y sus metabolitos no son peligrosos para el ser humano con las concentraciones que se podrían dar como resultado del uso autorizado. Esta justificación podrá basarse en la bibliografía publicada, en la experiencia práctica y en la información presentada en las secciones 1 a 3 y 5.

6.1. **Persistencia y probabilidad de la multiplicación en el interior o la superficie de cultivos, piensos o alimentos**

Deberá presentarse una estimación justificada de la persistencia o competitividad del microorganismo y sus metabolitos secundarios relevantes (especialmente las toxinas) en el interior o la superficie de los cultivos en las condiciones ambientales reinantes durante y tras el uso previsto, teniendo en cuenta especialmente la información aportada en la sección 2.

Por otra parte, en la solicitud se hará constar en qué medida y con qué base se considera que el microorganismo puede o no multiplicarse en el interior o en la superficie del vegetal o producto vegetal, o durante la transformación de las materias primas.

6.2. **Información adicional necesaria**

Los consumidores pueden estar expuestos a los microorganismos durante un plazo considerable debido al consumo de productos alimentarios tratados; por tanto, deberán evaluarse los posibles efectos sobre los consumidores a partir de estudios crónicos o semicrónicos, de manera que pueda establecerse, a efectos de gestión del riesgo, un criterio de valoración toxicológico, como la ingesta diaria admisible (IDA).

6.2.1. *Residuos inviables*

Un microorganismo inviable es un microorganismo incapaz de replicarse o de transferir material genético.

▼B

Si en los puntos 2.4 y 2.5 se ha visto que son persistentes cantidades significativas del microorganismo o de los metabolitos que produce, especialmente toxinas, será necesario presentar datos experimentales completos sobre los residuos según se contempla en la sección 6 de la parte A del presente anexo, si se prevé que vayan a darse concentraciones del microorganismo o sus toxinas en el interior o la superficie de los alimentos o piensos tratados que sean superiores a las concentraciones en condiciones naturales, o de fenotipo diferente.

De acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1107/2009, la conclusión sobre la diferencia entre las concentraciones naturales y una concentración elevada debida al tratamiento con el microorganismo debe basarse en datos obtenidos experimentalmente, y no en extrapolaciones o cálculos a partir de modelos.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

6.2.2. *Residuos viables*

Si la información presentada con arreglo al punto 6.1 indica la persistencia de cantidades importantes de microorganismos en el interior o la superficie de los productos, alimentos o piensos tratados, habrán de investigarse los posibles efectos sobre personas o animales, salvo que pueda justificarse, sobre la base de la sección 5, que el microorganismo y sus metabolitos o productos de degradación no son peligrosos para el ser humano con las concentraciones y en la forma que pudieran darse como resultado del uso autorizado.

De acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1107/2009, la conclusión sobre la diferencia entre las concentraciones naturales y una concentración elevada debida al tratamiento con el microorganismo debe basarse en datos obtenidos experimentalmente, y no en extrapolaciones o cálculos a partir de modelos.

Debe prestarse especial atención a la persistencia de residuos viables si en los puntos 2.3 y 2.5 o en la sección 5 se ha encontrado infecciosidad o poder patógeno respecto a los mamíferos, o si de alguna otra información se deduce que puede haber peligro para los consumidores o los trabajadores. En tal caso, las autoridades competentes podrán exigir estudios similares a los contemplados en la parte A.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

6.3. **Resumen y evaluación del comportamiento de los residuos, a partir de los datos presentados conforme a los puntos 6.1 y 6.2**

7. DESTINO Y COMPORTAMIENTO EN EL MEDIO AMBIENTE

Introducción

i) La base de la evaluación del destino y el comportamiento en el medio ambiente está constituida por información sobre el origen, las propiedades y la supervivencia del microorganismo y sus metabolitos residuales, así como por su uso previsto.

Normalmente es necesario aportar datos experimentales, salvo que pueda justificarse la posibilidad de evaluar el destino y comportamiento en el medio ambiente con la información ya disponible. Esta justificación puede basarse en la bibliografía publicada, en la experiencia práctica y en la información presentada en las secciones 1 a 6. Reviste un interés particular la función del microorganismo en los procesos ambientales.

ii) La información presentada, junto con el resto de la información pertinente, y la correspondiente a uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para que pueda evaluarse su destino y comportamiento, así como los de sus trazas y toxinas residuales, en caso de que sean relevantes para la salud humana o el medio ambiente.

▼B

iii) En particular, la información proporcionada será suficiente para:

— decidir si el microorganismo puede aprobarse o no,

— especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,

— especificar los pictogramas (una vez introducidos), las palabras de advertencia y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección del medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes),

— predecir la distribución, destino y comportamiento en el medio ambiente del microorganismo y sus metabolitos, así como la evolución temporal prevista,

— señalar las medidas necesarias para minimizar la contaminación ambiental y el impacto en las especies no objetivo.

iv) Deberán caracterizarse todos los metabolitos relevantes (es decir, de interés para la salud humana o el medio ambiente) formados por el organismo de ensayo en todas las condiciones ambientales pertinentes. Si hay metabolitos relevantes presentes en el microorganismo o producidos por él, podrá exigirse la presentación de datos según se indica en la sección 7 de la parte A del presente anexo, si se cumple la totalidad de las condiciones siguientes:

— el metabolito relevante es estable fuera del microorganismo (véase el punto 2.8),

— el efecto tóxico del metabolito relevante es independiente de la presencia del microorganismo, y

— se espera que el metabolito relevante esté presente en el ambiente en concentraciones considerablemente superiores a las que habría en condiciones naturales.

v) Deberá tenerse en cuenta la información disponible sobre la relación con microorganismos silvestres afines que se encuentren en la naturaleza.

vi) Antes de realizar los estudios contemplados más abajo, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre si es necesario llevar a cabo los estudios y, en caso afirmativo, para el tipo de estudios que deban realizarse. Habrá de tenerse en cuenta asimismo la información procedente de las demás secciones.

7.1. **Persistencia y multiplicación**

Cuando sea apropiado, deberá aportarse información adecuada sobre la persistencia y multiplicación del microorganismo en todos los compartimentos ambientales, salvo que pueda justificarse la improbabilidad de que se dé una exposición al microorganismo en un compartimento ambiental concreto. Se concederá especial atención a los aspectos siguientes:

— competitividad en las condiciones ambientales reinantes durante y tras el uso previsto, y

— dinámica de la población en climas regional o estacionalmente extremos (sobre todo, verano cálido, invierno frío y lluvia) y en relación con las prácticas agrícolas aplicadas tras el uso previsto.

▼B

Se indicará la evolución temporal de los niveles estimados del microorganismo especificado tras el uso del producto en las condiciones propuestas.

7.1.1. *Suelo*

Se dará información sobre la viabilidad o la dinámica de la población en varios suelos, cultivados y sin cultivar, representativos de suelos típicos de las diversas regiones de la UE donde se prevea o se dé el uso. Deberán seguirse las disposiciones sobre la selección de suelos y su recogida y manipulación, según se contemplan en la introducción del punto 7.1. de la parte A. Si el organismo de ensayo va a utilizarse en asociación con otros medios, como, por ejemplo, lana mineral, estos deberán incluirse en la serie ensayada.

7.1.2. *Agua*

Deberá proporcionarse información sobre la viabilidad o la dinámica de la población en sistemas naturales de sedimento y agua, en condiciones tanto de oscuridad como de iluminación.

7.1.3. *Atmósfera*

En caso de preocupación especial por una exposición de los operarios, los trabajadores o los circunstantes, podrá ser necesario aportar información sobre las concentraciones en la atmósfera.

7.2. **Movilidad**

Deberá evaluarse la posible propagación del microorganismo y de sus productos de degradación en los compartimentos ambientales pertinentes, salvo que pueda justificarse la improbabilidad de que se dé una exposición al microorganismo en compartimentos ambientales concretos. En este contexto, son especialmente interesantes los aspectos siguientes: el uso previsto (por ejemplo, en campo o invernadero, aplicación al suelo o a los cultivos), las fases del ciclo vital, con inclusión de la presencia de vectores, la persistencia y la capacidad del organismo de colonizar hábitats adyacentes.

Es necesario atender especialmente a la propagación, la persistencia y las distancias probables de transporte, si se han comunicado indicios de toxicidad, infecciosidad o patogenicidad, o si alguna otra información sugiere un posible peligro para personas, animales o el medio ambiente. En tal caso, las autoridades competentes podrán exigir estudios similares a los contemplados en la parte A. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

8. EFECTOS EN LOS ORGANISMOS NO OBJETIVO

Introducción

i) La información sobre la identidad, las propiedades biológicas y otros datos de las secciones 1 a 3 y 7 constituye la base para la evaluación del efecto sobre las especies no objetivo. Puede encontrarse información adicional útil sobre el destino y el comportamiento en el medio ambiente en la sección 7, y sobre los niveles de residuos en los vegetales en la sección 6, información que, junto con la relativa a la naturaleza del preparado y a su modo de empleo, define la naturaleza y la amplitud de la posible exposición. La información presentada de acuerdo con la sección 5 aportará datos esenciales respecto a los efectos sobre los mamíferos y los mecanismos implicados.

Normalmente es necesario aportar datos experimentales, salvo que pueda justificarse la posibilidad de evaluar los efectos sobre organismos no objetivo con la información ya disponible.

ii) La selección de los organismos no objetivo adecuados para los ensayos de los efectos ambientales deberá basarse en la identidad del microorganismo (con inclusión de la especificidad del hospedador, el modo de acción y la ecología del organismo). A

▼B

partir de estos datos debería ser posible seleccionar los organismos de ensayo adecuados, como pueden ser los organismos estrechamente relacionados con el organismo objetivo.

iii) La información proporcionada, junto a la relativa a uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para permitir evaluar el impacto en especies (flora y fauna) no objetivo que posean importancia medioambiental y que probablemente corran el riesgo de estar expuestas al microorganismo. Los efectos podrán ser el resultado de una exposición única, prolongada o repetida, y podrán ser reversibles o irreversibles.

iv) En particular, la información proporcionada sobre el microorganismo, junto con otros datos relevantes, y la referente a uno o más preparados que lo contengan deberán ser suficientes para:

— decidir si el microorganismo puede aprobarse o no,

— especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,

— permitir una evaluación de los riesgos a corto y largo plazo para especies no objetivo (poblaciones, comunidades y procesos), según convenga,

— clasificar el microorganismo según el peligro biológico,

— especificar las precauciones necesarias para la protección de especies no objetivo, y

— especificar los pictogramas (una vez introducidos), las palabras de advertencia y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección del medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes).

v) Será necesario informar de todos los efectos potencialmente adversos descubiertos durante las investigaciones ambientales corrientes, realizar y dar a conocer, cuando lo soliciten las autoridades competentes, los estudios adicionales que puedan ser necesarios para investigar los posibles mecanismos implicados y evaluar la importancia de dichos efectos. Se deberá informar de todos los datos biológicos de que se disponga que sean pertinentes para la evaluación del perfil ecológico del microorganismo.

vi) En todos los estudios deberá indicarse la dosis media alcanzada en ufc/kg de peso corporal, así como en cualquier otra unidad adecuada.

vii) Podría ser necesario realizar estudios separados de los metabolitos relevantes (especialmente toxinas), cuando dichos productos puedan constituir un riesgo importante para organismos no objetivo y cuando sus efectos no puedan evaluarse a partir de los resultados disponibles correspondientes al microorganismo. Antes de realizar tales estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre si es necesario llevarlos a cabo y, en caso afirmativo, para el tipo de estudios que deba realizarse. Habrá de tenerse en cuenta asimismo la información procedente de las secciones 5 y 7.

▼B

viii) Para facilitar la evaluación de la significación de los resultados obtenidos en los ensayos, siempre que sea posible deberá utilizarse la misma cepa (o el mismo origen registrado) de cada una de las especies relevantes en los diferentes ensayos especificados.

ix) Los ensayos deberán realizarse salvo que pueda justificarse que el organismo no objetivo no va a estar expuesto al microorganismo. Si se justifica que el microorganismo no provoca efectos tóxicos o no es patógeno o infeccioso respecto a los vertebrados o los vegetales, solo será necesario investigar la reacción con los organismos no objetivo adecuados.

8.1. **Efectos en las aves**

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para las aves.

8.2. **Efectos en los organismos acuáticos**

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los organismos acuáticos.

8.2.1. *Efectos en los peces*

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los peces.

8.2.2. *Efectos en invertebrados de agua dulce*

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los invertebrados de agua dulce.

8.2.3. *Efectos en el crecimiento de las algas*

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre efectos en el crecimiento, la tasa de crecimiento y la capacidad de recuperación de las algas.

8.2.4. *Efectos en plantas distintas de las algas*

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre efectos en plantas distintas de las algas.

8.3. **Efectos en las abejas**

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para las abejas.

8.4. **Efectos en artrópodos distintos de las abejas**

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los artrópodos distintos de las abejas. La selección de las especies de ensayo estará basada en el uso posible de los

▼B

productos fitosanitarios (por ejemplo, aplicación foliar o en el suelo). Deberá prestarse especial atención a los organismos utilizados en la lucha biológica y a los que intervengan de forma importante en la gestión integrada de plagas.

8.5. **Efectos en las lombrices**

Objetivo de los ensayos

Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para las lombrices.

8.6. **Efectos en microorganismos del suelo no objetivo**

Deberá darse información sobre los efectos en los microorganismos no objetivo pertinentes y en sus predadores (por ejemplo, protozoos, en caso de inóculos bacterianos). Deberá recabarse la opinión de expertos para decidir si es necesario realizar estudios adicionales. Tal decisión tendrá en cuenta la información disponible conforme a la presente y otras secciones, particularmente los datos sobre la especificidad del microorganismo y la exposición prevista. Asimismo, podrá obtenerse información útil a partir de las observaciones realizadas en los ensayos de eficacia. Deberá prestarse especial atención a los organismos utilizados en la gestión integrada de cultivos.

8.7. **Estudios adicionales**

Adicionalmente se podrán incluir más estudios de efectos agudos sobre otras especies o procesos (como sistemas de aguas residuales) o estudios afinados, como estudios de toxicidad crónica, subletal o para la función reproductora en organismos no objetivo seleccionados.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

9. RESUMEN Y EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS EN EL MEDIO AMBIENTE

Deberán hacerse un resumen y una evaluación de todos los datos relativos a las repercusiones sobre el medio ambiente, de acuerdo con las orientaciones elaboradas por las autoridades competentes de los Estados miembros respecto a la presentación de tales resúmenes y evaluaciones. Deberá incluirse una evaluación detallada y crítica de esos datos en el contexto de los criterios y directrices relativos a la evaluación y a la toma de decisiones, haciendo especial hincapié en los riesgos, reales o posibles, para el medio ambiente y las especies no objetivo, así como en la amplitud, calidad y fiabilidad de la base de datos. Deberán tratarse, en particular, los aspectos siguientes:

— distribución y destino en el medio ambiente y evolución temporal correspondiente,

— identificación de poblaciones y especies no objetivo en situación de riesgo e importancia de su posible exposición,

— presentación de las precauciones necesarias para evitar o minimizar la contaminación del medio ambiente y para proteger las especies no objetivo.