

II

(Nelegislativní akty)

NAŘÍZENÍ

NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) č. 544/2011

ze dne 10. června 2011,

kterým se provádí nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1107/2009, pokud jde o požadavky na údaje o účinných látkách

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

a III směrnice Rady 91/414/EHS ze dne 15. července 1991 o uvádění přípravků na ochranu rostlin na trh ^(?).

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

- (2) Pro účely provádění nařízení (ES) č. 1107/2009 je proto nutné přijmout nařízení obsahující uvedené požadavky na údaje o účinných látkách. Toto nařízení nebude zahrnovat žádné podstatné změny,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1107/2009 ze dne 21. října 2009 o uvádění přípravků na ochranu rostlin na trh a o zrušení směrnic Rady 79/117/EHS a 91/414/EHS ⁽¹⁾, a zejména na čl. 8 odst. 4 první větu uvedeného nařízení,

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

po konzultaci se Stálým výborem pro potravinový řetězec a zdraví zvířat,

Článek 1

Požadavky na údaje pro účely schválení účinné látky podle čl. 8 odst. 1 písm. b) nařízení (ES) č. 1107/2009 jsou požadavky stanovené v příloze tohoto nařízení.

vzhledem k těmto důvodům:

Článek 2

- (1) Podle nařízení (ES) č. 1107/2009 má dokumentace předkládaná pro účely schválení účinné látky nebo povolení přípravku na ochranu rostlin splňovat stejné požadavky, pokud jde o údaje o přípravku na ochranu rostlin, jako podle dříve platných pravidel stanovených v přílohách II

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne 14. června 2011.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 10. června 2011.

Za Komisi

José Manuel BARROSO
předseda

⁽¹⁾ Úř. věst L 309, 24.11.2009, s. 1.

⁽²⁾ Úř. věst L 230, 19.8.1991, s. 1.

PŘÍLOHA

POŽADAVKY NA ÚDAJE O ÚČINNÝCH LÁTKÁCH PODLE ČL. 8 ODS. 1 PÍSM. B) NAŘÍZENÍ (ES)
Č. 1107/2009

ÚVOD

1. Požadované informace:
 - 1.1 musí zahrnovat technickou dokumentaci poskytující informace nezbytné pro hodnocení předvídatelných, bezprostředních nebo pozdějších, rizik, která může účinná látka představovat pro lidi, zvířata a životní prostředí, a obsahující alespoň níže zmíněné informace a výsledky studií;
 - 1.2 musí být případně získány v souladu s poslední přijatou verzí zkušebních metodik zmíněných nebo popsáných v této příloze; v případě studií zahájených před vstupem změny této přílohy v platnost musí být informace získány podle vhodných mezinárodně nebo vnitrostátně uznaných zkušebních metodik nebo, pokud takové neexistují, podle zkušebních metodik přijatých příslušným orgánem;
 - 1.3 musí v případě, že zkušební metodiky nejsou vyhovující nebo nejsou popsány, anebo byly použity jiné metodiky, než které jsou uvedeny v této příloze, obsahovat odůvodnění použitých zkušebních metodik, které je přijatelné pro příslušný orgán. Zejména odkazuje-li se v této příloze na metodu stanovenou v nařízení Komise (ES) č. 440/2008⁽¹⁾, která je přejatou metodou vypracovanou mezinárodní organizací (např. OECD), mohou členské státy akceptovat, aby požadované informace byly získány v souladu s poslední verzí příslušné metody, nebyla-li tato metoda podle nařízení (ES) č. 440/2008 do zahájení příslušných studií aktualizována;
 - 1.4 musí zahrnovat, je-li to požadováno příslušným orgánem, přesný popis použitých zkušebních metodik, kromě případů, kdy jsou uvedeny nebo popsány v této příloze, a přesný popis jakýchkoliv odchylek od těchto metodik včetně jejich odůvodnění, které je přijatelné pro příslušný orgán;
 - 1.5 musí zahrnovat úplnou a objektivní zprávu o provedených studiích a jejich přesný popis nebo odůvodnění, které je přijatelné pro příslušný orgán, pokud:
 - nejsou poskytnuty určité údaje nebo informace, které vzhledem k povaze přípravku nebo k jeho navrženým použitím nejsou považovány za nezbytné, nebo
 - není vědecky nutné nebo technicky možné informace a údaje poskytnout;
 - 1.6 musí být případně získány v souladu s požadavky směrnice Rady 86/609/EHS⁽²⁾.

2. Zkoušky a analýzy

- 2.1 Zkoušky a analýzy musí být provedeny v souladu se zásadami stanovenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES⁽³⁾, je-li jejich cílem získat údaje o vlastnostech a/nebo nezávadnosti s ohledem na zdraví lidí nebo zvířat či životní prostředí.
- 2.2 Odchylně od bodu 2.1 mohou členské státy stanovit, že zkoušky a analýzy prováděné na jejich území za účelem získání údajů o vlastnostech a/nebo nezávadnosti účinných látek s ohledem na včelu medonosnou a jiné užitečné členovce musí provádět úřední nebo úředně uznaná zkušební zařízení nebo instituce, které splňují alespoň požadavky stanovené v bodech 2.2 a 2.3 úvodu k příloze nařízení Komise (EU) č. 545/2011⁽⁴⁾.

Tato odchylka se vztahuje na pokusy fakticky zahájené nejpozději 31. prosince 1999.

- 2.3 Odchylně od bodu 2.1 mohou členské státy stanovit, že sledované pokusy týkající se reziduí prováděné na jejich území v souladu s oddílem 6 „Rezidua v ošetřených produktech, potravinách a krmivech nebo na nich“ s přípravky na ochranu rostlin obsahujícími účinné látky, které již byly na trhu v době uplynutí dvou let od oznámení směrnice 91/414/EHS, musí provádět úřední nebo úředně uznaná zkušební zařízení nebo instituce, které splňují alespoň požadavky stanovené v bodech 2.2 a 2.3 úvodu k příloze nařízení (EU) č. 545/2011.

Tato odchylka se vztahuje na sledované pokusy týkající se reziduí, které byly fakticky zahájeny nejpozději 31. prosince 1997.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 142, 31.5.2008, s. 1.

⁽²⁾ Úř. věst. L 358, 18.12.1986, s. 1.

⁽³⁾ Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 44.

⁽⁴⁾ Viz strana 67 v tomto čísle Úředního věstníku.

- 2.4 Odchylně od bodu 2.1 smějí zkoušky a analýzy prováděné za účelem získání údajů o vlastnostech a/nebo nezávadnosti účinných látek sestávajících z mikroorganismů nebo virů, pokud jde o jiné a. s.pekty než o lidské zdraví, provádět úřední nebo úředně uznaná zkušební zařízení nebo instituce, které splňují alespoň požadavky stanovené v bodech 2.2 a 2.3 úvodu k příloze nařízení (EU) č. 545/2011.

ČÁST A CHEMICKÉ LÁTKY

1. Identita účinné látky

Poskytnuté informace musí být dostatečné k tomu, aby bylo možné přesně identifikovat každou účinnou látku, definovat ji ve smyslu její specifikace a charakterizovat její povahu. Pokud není stanoveno jinak, jsou tyto informace a údaje požadovány pro všechny účinné látky.

1.1 Žadatel (jméno, adresa atd.)

Musí být poskytnuto jméno a adresa žadatele a jméno, funkce, číslo telefonu a faxu příslušné kontaktní osoby.

Jestliže má žadatel kromě toho kancelář, pracovníka nebo zástupce v členském státě, v němž je předložena žádost o schválení, a jestliže se tyto liší od kanceláře, pracovníka nebo zástupce v daném zpravodajském členském státě jmenovaném Komisí, musí být poskytnut také název a adresa místní kanceláře, jméno a adresa pracovníka nebo zástupce a jméno, funkce a číslo telefonu a faxu příslušné kontaktní osoby.

1.2 Výrobce (jméno, adresa, včetně umístění závodu)

Musí být poskytnuty jméno a adresa výrobce nebo výrobců účinné látky a název a adresa každého z výrobních závodů, v němž se účinná látka vyrábí. Dále musí být poskytnuto kontaktní místo (upřednostňuje se hlavní kontaktní místo, u něhož se uvede název a číslo telefonu a faxu) pro poskytování aktuálních informací a odpovědí na případné dotazy týkající se výrobní technologie, zpracování a jakosti výrobku (případně včetně jednotlivých šarží). Jestliže po schválení účinných látek nastanou změny v umístění nebo v počtu výrobců, musí být požadované informace znovu oznámeny Komisi a členským státům.

1.3 Obecný název navržený nebo přijatý ISO a synonyma

Musí být poskytnuty obecný název podle ISO nebo navržený obecný název podle ISO, případně další navržené nebo přijaté obecné názvy (synonyma) včetně názvu příslušné instituce odpovědné za názvosloví.

1.4 Chemický název (názvosloví IUPAC a CA)

Musí být poskytnut chemický název, jak je uveden v příloze VI nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 ⁽¹⁾, nebo není-li látka v uvedeném nařízení zahrnuta, chemický název podle názvosloví IUPAC a CA.

1.5 Vývojové kódové číslo (vývojová kódová čísla) výrobce

Musí být uvedena kódová čísla použitá v průběhu vývojových prací pro identifikaci účinné látky a případně přípravků obsahujících účinnou látku. U každého kódového čísla musí být uveden materiál, k němuž se vztahuje, doba, po kterou bylo číslo používáno, a členské státy nebo jiné země, ve kterých bylo a je používáno.

1.6 Číslo CAS, ES a CIPAC (jsou-li k dispozici)

Musí být uvedena čísla Chemical Abstracts, ES (Einecs nebo ELINCS) a CIPAC, pokud existují.

1.7 Molekulový a strukturní vzorec, molekulová hmotnost

Musí být poskytnut molekulový vzorec, molekulová hmotnost a strukturní vzorec účinné látky, případně strukturní vzorec každého ze stereo- a optických izomerů přítomných v účinné látce.

⁽¹⁾ Úř. věst L 353, 31.12.2008, s. 1.

1.8 *Metoda výroby (postup syntézy) účinné látky*

Pro každý z výrobních závodů musí být poskytnuta metoda výroby, tj. identifikace výchozích materiálů, použité chemické postupy a identita vedlejších produktů a nečistot přítomných v konečném výrobku. Obecně se nevyžadují procesní informace.

Jestliže se poskytnuté informace týkají poloprovozního výrobního systému, musí být požadované informace poskytnuty znovu po stabilizování metod výroby a postupů v provozním měřítku.

1.9 *Specifikace čistoty účinné látky v g/kg*

Musí být uveden minimální obsah čisté účinné látky (kromě neaktivních izomerů) v g/kg v technickém materiálu použitém pro výrobu formulovaných přípravků.

Jestliže se poskytnuté informace týkají poloprovozního výrobního systému, musí být požadované informace poskytnuty znovu Komisi a členským státům po stabilizování výrobních metod a postupů v provozním měřítku, jestliže mají změny výroby za následek změny ve specifikaci čistoty.

1.10 *Identita izomerů, nečistot a přísad (např. stabilizátorů) společně se strukturálním vzorcem a obsahem vyjádřeným v g/kg*

Musí být případně poskytnut maximální obsah neaktivních izomerů v g/kg a poměr obsahu izomerů/diastereoizomerů. Navíc musí být poskytnut maximální obsah každé z dalších složek jiných než přísad vyjádřený v g/kg, včetně vedlejších produktů a nečistot. Obsah přísad musí být vyjádřen v g/kg.

Pro každou složku přítomnou v množství 1 g/kg nebo větším musí být v případě potřeby poskytnuty následující informace:

- chemický název podle názvosloví IUPAC a CA,
- obecný název podle ISO nebo navržený obecný název, je-li k dispozici,
- číslo CAS, ES (Einecs nebo ELINCS) a CIPAC, jsou-li k dispozici,
- molekulový a strukturální vzorec,
- molekulová hmotnost a
- maximální obsah v g/kg.

Jestliže je výrobní postup takového charakteru, že by v účinné látce mohly být přítomny nečistoty a vedlejší produkty, které jsou zvláště nežádoucí pro své toxikologické a ekotoxikologické vlastnosti nebo vlastnosti týkající se životního prostředí, musí být stanoven a uveden obsah každé takové sloučeniny. V těchto případech musí být pro každou z dotýčných sloučenin uvedeny použité analytické metody a meze stanovitelnosti, které musí být dostatečně nízké. Navíc musí být v případě potřeby poskytnuty následující informace:

- chemický název podle názvosloví IUPAC a CA,
- obecný název podle ISO nebo navržený obecný název, je-li k dispozici,
- číslo CAS, ES (Einecs nebo ELINCS) a CIPAC, jsou-li k dispozici,
- molekulový a strukturální vzorec,
- molekulová hmotnost a
- maximální obsah v g/kg.

Jestliže se poskytnuté informace týkají poloprovozního výrobního systému, musí být požadované informace poskytnuty znovu po stabilizování výrobních metod a postupů v provozním měřítku, jestliže mají změny výroby za následek změny ve specifikaci čistoty.

Jestliže poskytnuté informace neidentifikují složku úplně, např. kondenzáty, musí být uvedeny podrobné informace o složení každé takové složky.

Musí být poskytnuty také obchodní názvy složek přidaných k účinné látce před výrobou formulovaného přípravku za účelem udržení jeho stability a usnadnění zacházení při používání, jsou-li použity. Navíc musí být o těchto přísadách v případě potřeby poskytnuty následující doplňkové informace:

- chemický název v souladu s názvoslovím IUPAC a CA,
- obecný název podle ISO nebo navržený obecný název, je-li k dispozici,
- číslo CAS, ES (Einecs nebo ELINCS) a CIPAC, jsou-li k dispozici,
- molekulový a strukturní vzorec,
- molekulová hmotnost a
- maximální obsah v g/kg.

U přidaných složek jiných než účinná látka a jiných než nečistoty plynoucí z výrobního postupu musí být uvedena funkce složky (přísady):

- odpěňovač,
- prostředek proti zamrznutí,
- pojivo,
- stabilizátor,
- pufr,
- dispergátor,
- jiná (musí být specifikováno).

1.11 Analytický profil šarží

U reprezentativních vzorků účinné látky musí být podle potřeby provedeny analýzy obsahu čisté účinné látky, neaktivních izomerů, nečistot a přísad. Vykázané výsledky analýz musí zahrnovat kvantitativní údaje o obsahu vyjádřeném v g/kg pro všechny složky přítomné v množství větším než 1 g/kg a obvykle musí postihovat nejméně 98 % analyzovaného materiálu. Musí být určen a uveden skutečný obsah složek, které jsou zvláště nežádoucí pro své toxikologické a ekotoxikologické vlastnosti nebo vlastnosti týkající se životního prostředí. Vykázané údaje musí zahrnovat výsledky analýz jednotlivých vzorků a souhrn těchto údajů a musí podle potřeby udávat nejnižší nebo nejvyšší a typický obsah každé z důležitých složek.

Jestliže byla účinná látka vyrobena v různých závodech, musí být tyto informace poskytnuty pro každý závod zvlášť.

Kromě toho musí být, pokud jsou k dispozici a je to důležité, analyzovány vzorky účinné látky vyrobené laboratorně nebo v poloprovozním výrobním systému, jestliže byl tento materiál použit pro získání toxikologických nebo ekotoxikologických údajů.

2. Fyzikální a chemické vlastnosti účinné látky

- i) Poskytnuté informace musí popisovat fyzikální a chemické vlastnosti účinných látek a společně s dalšími důležitými informacemi musí sloužit k jejich charakterizaci. Poskytnuté informace musí zejména umožnit:
 - identifikovat fyzikální, chemická a technická nebezpečí související s účinnými látkami,
 - klasifikovat účinnou látku s ohledem na její nebezpečnost,

- stanovit vhodná omezení a podmínky pro její povolení a
- specifikovat příslušné standardní věty o nebezpečnosti a pokyny pro bezpečné zacházení.

Uvedené informace a údaje jsou požadovány pro všechny účinné látky, pokud není stanoveno jinak.

- ii) Poskytnuté informace společně s poskytnutými informacemi týkajícími se příslušných přípravků musí umožnit identifikovat fyzikální, chemická a technická nebezpečí spojená s přípravky, umožnit klasifikovat přípravky a musí umožnit konstatovat, že přípravek lze použít bez zvláštních obtíží a že je takový, že expozice člověka, zvířat a životního prostředí je při příslušném způsobu použití minimalizována.
- iii) Musí být uvedeno, do jaké míry účinné látky, o jejichž schválení je žádáno, splňují příslušné specifikace FAO. Odchytky od specifikací FAO musí být podrobně popsány a odůvodněny.
- iv) V určitých specifikovaných případech musí být zkoušky provedeny s přečištěnou účinnou látkou dané specifikace. V těchto případech musí být uvedeny postupy, jakými byla účinná látka přečištěna. Musí být uvedena čistota tohoto zkušebního materiálu, která musí být nejvyšší možná při použití nejlepší dostupné technologie. V případech, kdy je dosažený stupeň čistoty nižší než 980 g/kg, musí být poskytnuto přesvědčivé odůvodnění.

Toto odůvodnění musí prokázat, že byly vyčerpány všechny technicky proveditelné a přijatelné možnosti pro výrobu čisté účinné látky.

2.1 Bod tání a bod varu

- 2.1.1 Bod tání nebo případně bod mrznutí nebo bod tuhnutí přečištěné účinné látky musí být stanoven a uveden v souladu s metodou A.1 podle nařízení (ES) č. 440/2008. Měření musí být prováděna až do 360 °C.
- 2.1.2 Bod varu přečištěných účinných látek musí být v příslušném případě stanoven a uveden v souladu s metodou A.2 podle nařízení (ES) č. 440/2008. Měření musí být prováděna až do 360 °C.
- 2.1.3 Nelze-li stanovit bod tání a/nebo bod varu kvůli rozkladu nebo sublimaci, musí být uvedena teplota, při níž dochází k rozkladu nebo sublimaci.

2.2 Relativní hustota

V případě, že je účinná látka kapalina nebo pevná látka, musí být relativní hustota přečištěné účinné látky stanovena a uvedena v souladu s metodou A.3 podle nařízení (ES) č. 440/2008.

2.3 Tlak par (v Pa), těkavost (např. Henryho konstanta)

- 2.3.1 Tlak par přečištěné účinné látky musí být uveden v souladu s metodou A.4 podle nařízení (ES) č. 440/2008. Jestliže je tlak par nižší než 10^{-5} Pa, může být tlak par při 20 nebo 25 °C odhadnut z křivky tlaku par.
- 2.3.2 V případě účinných látek, které jsou pevnými látkami nebo kapalinami, musí být těkavost (Henryho konstanta) přečištěné účinné látky stanovena nebo vypočtena na základě rozpustnosti ve vodě a tlaku par a musí být uvedena (v Pa \times m³ \times mol⁻¹).

2.4 Vzhled (fyzikální stav, barva a vůně nebo zápach; jsou-li známy)

- 2.4.1 Musí být poskytnut jak popis barvy, pokud má látka barvu, tak fyzikální stav technické účinné látky i přečištěné účinné látky.
- 2.4.2 Musí být uveden popis jakékoliv vůně nebo zápachu, které jsou spojeny s technickou účinnou látkou a přečištěnou účinnou látkou a jež byly zaznamenány při práci s látkami v laboratoři nebo ve výrobních závodech.

2.5 Spektra (UV/VIS, IR, NMR, MS), molekulární extinkce při relevantních vlnových délkách

- 2.5.1 Musí být uvedena a vykázána následující spektra včetně tabulky charakteristik signálu potřebné pro interpretaci: ultrafialové/viditelné (UV/VIS), infračervené (IR), nukleární magnetická rezonance (NMR) a hmotové spektrum (MS) přečištěné účinné látky a molekulární extinkce při relevantních vlnových délkách.

Musí být stanoveny a uvedeny vlnové délky, při nichž dochází k molekulární extinkci v UV/viditelné oblasti, a případně musí být uvedeno, při kterých vlnových délkách nad 290 nm dochází k největší absorpci.

V případě účinných látek sestávajících z optických izomerů musí být stanovena a uvedena jejich optická čistota.

2.5.2 Musí být určena a uvedena absorpční spektra v UV/viditelné oblasti, IR, NMR a MS spektra, jsou-li nezbytná pro identifikaci nečistot, považovaných za významné z toxikologického nebo ekotoxikologického hlediska nebo z hlediska životního prostředí.

2.6 *Rozpustnost ve vodě, včetně vlivu pH (4 až 10) na rozpustnost*

Rozpustnost přečištěných účinných látek ve vodě za atmosférického tlaku musí být stanovena a uvedena v souladu s metodou A.6 podle nařízení (ES) č. 440/2008. Tato stanovení rozpustnosti ve vodě musí být provedena v neutrálním prostředí (tj. v destilované vodě v rovnovážném stavu s atmosférickým oxidem uhličitým). Je-li účinná látka schopna tvořit ionty, musí být také provedeno a uvedeno stanovení v kyselém prostředí (rozsah pH 4 až 6) a v alkalickém prostředí (rozsah pH 8 až 10). Je-li stabilita účinné látky ve vodných prostředích taková, že rozpustnost ve vodě nelze stanovit, musí být poskytnuto odůvodnění založené na údajích ze zkoušek.

2.7 *Rozpustnost v organických rozpouštědlech*

Musí být stanovena a uvedena rozpustnost technických účinných látek v níže uvedených organických rozpouštědlech při teplotě 15 až 25 °C, jestliže je nižší než 250 g/kg; použitá teplota musí být specifikována:

- alifatický uhlovodík: pokud možno n-heptan,
- aromatický uhlovodík: pokud možno xylen,
- halogenovaný uhlovodík: pokud možno 1,2-dichlorethan,
- alkohol: pokud možno methanol nebo isopropylalkohol,
- keton: pokud možno aceton,
- ester: pokud možno octan ethylnatý.

Jestliže není pro danou účinnou látku jedno nebo více z těchto rozpouštědel vhodné (např. reaguje se zkoušeným materiálem), lze místo nich použít náhradní rozpouštědla. V těchto případech musí být volba odůvodněna z hlediska jejich struktury a polarity.

2.8 *Rozdělovací koeficient n-oktanol/voda, včetně vlivu pH (4 až 10)*

Rozdělovací koeficient n-oktanol/voda přečištěné účinné látky musí být stanoven a uveden v souladu s metodou A.8 podle nařízení (ES) č. 440/2008. Jestliže je látka kyselá nebo zásaditá povahy, což je definováno její hodnotou pKa (< 12 pro kyseliny, > 2 pro zásady), musí být zkoumán vliv pH (4 až 10).

2.9 *Stabilita ve vodě, rychlost hydrolyzy, fotochemické odbourávání, kvantová výtěžnost a identita rozkladných produktů, disociační konstanta, včetně vlivu pH (4 až 9)*

2.9.1 Rychlost hydrolyzy přečištěných účinných látek (obvykle účinné látky značené radioaktivním izotopem, čistota > 95 %) pro každou z hodnot pH 4, 7 a 9 za sterilních podmínek za nepřítomnosti světla musí být stanovena a uvedena v souladu s metodou C.7 podle nařízení (ES) č. 440/2008. U látek s nízkou rychlostí hydrolyzy lze rychlost stanovit při 50 °C nebo při jiné vhodné teplotě.

Jestliže je při 50 °C pozorováno odbourávání, musí být stanovena rychlost odbourávání při jiné teplotě a musí být sestrojen Arrheniův graf, aby bylo možno provést odhad hydrolyzy při 20 °C. Musí být uvedena identita vytvořených produktů hydrolyzy a rychlostní konstanta. Musí být také uvedena odhadnutá hodnota DT₅₀.

- 2.9.2 U sloučenin s molekulárním (dekadickým) absorpčním koeficientem (ϵ) > 10 ($l \times mol^{-1} \times cm^{-1}$) při vlnové délce $\lambda \geq 290$ nm musí být stanovena a uvedena přímá fototransformace přečištěné účinné látky, obvykle značené radioaktivním izotopem, v přečištěné (např. destilované) vodě při 20 až 25 °C za použití umělého světla a za sterilních podmínek, v případě potřeby za použití solubilizátoru. Jako solubilizátor nebo spolurozpouštědlo nesmí být použity senzibilizátory jako např. aceton. Zdroj světla musí simulovat sluneční světlo a musí být vybaven filtry pro odfiltrování části spektra o vlnové délce $\lambda < 290$ nm. Musí být uvedena identita rozkladných produktů, které se vytvoří v průběhu studie a které jsou kdykoliv během studie přítomny v množství $\geq 10\%$ přidané účinné látky, hmotnostní bilance minimálně 90 % použité radioaktivity a fotochemický poločas.
- 2.9.3 V případě, že je nezbytné zkoumat přímou fototransformaci, musí být stanoven a uvedena *kvantová výtěžnost přímé fotodegradace ve vodě*, společně s výpočty k odhadu teoretického poločasu účinné látky v horní vrstvě vodních systémů a skutečný poločas látky.
- Metoda je popsána v Revidovaných pokynech FAO o kritériích pro registraci pesticidů z hlediska životního prostředí⁽¹⁾.
- 2.9.4 Jestliže dochází k disociaci ve vodě, musí být v souladu se zkušební metodikou OECD č. 112 stanovena a uvedena disociační konstanta/konstanty (hodnoty pKa) přečištěné účinné látky. Musí být uvedena identita vytvořených produktů disociace založená na teoretických úvahách. Jestliže je účinnou látkou sůl, musí být uvedena hodnota pKa účinné formy.
- 2.10 *Stabilita v ovzduší, fotochemické odbourávání, identita rozkladného produktu (rozkladných produktů)*
Musí být předložen odhad fotochemického oxidačního odbourávání (nepřímé fototransformace) účinné látky.
- 2.11 *Hořlavost včetně samovolného vznícení*
- 2.11.1 Hořlavost technických účinných látek, které jsou pevnými nebo plynnými látkami nebo látkami uvolňujícími vysoce hořlavé plyny, musí být stanovena a uvedena v souladu s příslušnými metodami A.10, A.11 nebo A.12 podle nařízení (ES) č. 440/2008.
- 2.11.2 Samovolné vznícení technických účinných látek musí být stanoveno a uvedeno v souladu s příslušnou metodou A.15 nebo A.16 podle nařízení (ES) č. 440/2008 a/nebo, je-li to nutné, v souladu se zkouškou UN-Bowes-Cameron-Cage-Test (Doporučení OSN pro přepravu nebezpečného zboží, kapitola 14, č. 14.3.4).
- 2.12 *Bod vzplanutí*
Bod vzplanutí technických účinných látek s bodem tání nižším než 40 °C musí být stanoven a uveden v souladu s metodou A.9 podle nařízení (ES) č. 440/2008; musí být použity pouze metody uzavřeného kelímku.
- 2.13 *Výbušné vlastnosti*
Výbušné vlastnosti technických účinných látek musí být v nezbytných případech stanoveny a uvedeny v souladu s metodou A.14 podle nařízení (ES) č. 440/2008.
- 2.14 *Povrchové napětí*
Povrchové napětí musí být stanoveno a uvedeno v souladu s metodou A.5 podle nařízení (ES) č. 440/2008.
- 2.15 *Oxidační vlastnosti*
Oxidační vlastnosti technických účinných látek musí být stanoveny a uvedeny v souladu s metodou A.17 nařízení (ES) č. 440/2008 kromě případů, kdy lze ze zkoumání strukturního vzorce bez důvodné pochybnosti konstatovat, že účinná látka není schopna exotermně reagovat s hořlavým materiálem. V těchto případech je dostačující poskytnout tuto informaci jako odůvodnění, proč nebyly stanoveny oxidační vlastnosti účinné látky.

⁽¹⁾ Organizace OSN pro výživu a zemědělství, Řím – prosinec 1989, <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Code/Download/ENVICRI.pdf>.

3. Další informace o účinné látce

- i) Poskytnuté informace musí popisovat zamýšlené účely, pro něž jsou přípravky obsahující účinnou látku použity nebo mají být používány, a dávkování a způsob jejich použití nebo jejich navrženého použití.
- ii) Poskytnuté informace musí specifikovat obvyklé metody a bezpečnostní opatření, které mají být dodrženy při manipulaci, skladování a přepravě účinné látky.
- iii) Předložené studie, údaje a informace společně s dalšími důležitými studii, údaji a informacemi musí jak specifikovat, tak i odůvodnit metody a bezpečnostní opatření, které mají být dodrženy v případě požáru. Na základě chemické struktury a chemických a fyzikálních vlastností účinné látky musí být odhadnuty možné spaliny v případě požáru.
- iv) Předložené studie, údaje a informace společně s dalšími důležitými studii, údaji a informacemi musí prokázat vhodnost opatření navržených pro mimořádné situace.
- v) Uvedené informace a údaje jsou požadovány pro všechny účinné látky, pokud není stanoveno jinak.

3.1 *Funkce, např. fungicid, herbicid, insekticid, repelent, regulátor růstu*

Musí být uvedena některá z následujících funkcí:

- akaricid,
- baktericid,
- fungicid,
- herbicid,
- insekticid,
- moluskocid,
- nematocid,
- regulátor růstu rostlin,
- repelent,
- rodenticid,
- semiochemikálie,
- talpicid,
- viricid,
- jiná (musí být specifikováno).

3.2 *Účinky na škodlivé organismy, např. dotykový jed, inhalační jed, požerový jed, fungitoxický účinek atd., systémový nebo nesystémový v rostlinách*

3.2.1 Musí být uveden způsob účinků na škodlivé organismy:

- dotykový účinek,
- požerový účinek,
- inhalační účinek,
- fungitoxický účinek,
- fungistatický účinek,

- desikant,
 - inhibitor reprodukce,
 - jiný (musí být specifikováno).
- 3.2.2 Musí být uvedeno, zda je účinná látka v rostlinách translokována, či nikoliv, případně zda je tato translokace apoplastická, symplastická nebo obojí.
- 3.3 *Předpokládaná oblast použití, např. pole, plodiny v chráněném prostředí, sklad rostlinných produktů, zahrádkářství*
Stávající a navrhovaná oblast použití (oblasti použití) pro přípravky obsahující účinnou látku musí být specifikována z níže uvedených oblastí:
- polní použití, jako je zemědělství, zahrádkářství, lesnictví a vinohradnictví,
 - plodiny v chráněném prostředí,
 - okrasné trávničky,
 - hubení plevelů na neobdělávaných plochách,
 - zahrádkářství,
 - pokojové rostliny,
 - skladování rostlinných produktů,
 - jiné (musí být specifikováno).
- 3.4 *Regulované škodlivé organismy a chráněné nebo ošetřované plodiny nebo produkty*
- 3.4.1 Musí být poskytnuty podrobné údaje o stávajícím nebo plánovaném použití, tj. o plodinách, skupinách plodin, rostlinách nebo rostlinných produktech, které mají být ošetřeny, případně chráněny.
- 3.4.2 V případě potřeby musí být upřesněny škodlivé organismy, proti nimž je ochrana zaměřena.
- 3.4.3 V případě potřeby musí být uvedeny dosažené účinky, např. potlačení klíčení, zpomalení zrání, zkrácení délky stonku, zvýšení plodnosti atd.
- 3.5 *Způsob účinku*
- 3.5.1 V rozsahu, v jakém je znám, musí být poskytnut způsob účinku účinné látky, pokud jde o biochemický a fyziologický mechanismus (mechanismy) a biochemickou cestu (biochemické cesty). Musí být uvedeny výsledky příslušných experimentálních studií, jsou-li k dispozici.
- 3.5.2 Jestliže je známo, že má-li dojít k uplatnění určeného účinku, musí po aplikaci nebo použití přípravků obsahujících účinnou látku dojít k přeměně účinné látky na metabolit nebo rozkladný produkt, musí být, kde je to důležité, o aktivním metabolitu nebo rozkladném produktu poskytnuty následující informace, které jsou opatřeny odkazy na informace poskytnuté v souvislosti s odstavci 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 a 9 a které jsou na nich založeny:
- chemický název v souladu s názvoslovím IUPAC a CA,
 - obecný název podle ISO nebo navržený obecný název,
 - čísla CAS, ES (EINECS nebo ELINCS) a CIPAC, jsou-li k dispozici,
 - empirický a strukturální vzorec a
 - molekulová hmotnost.

3.5.3 Musí být poskytnuty dostupné informace o tvorbě aktivních metabolitů a produktů odbourávání zahrnující:

- procesy, mechanismy a reakce,
- kinetické údaje a další údaje týkající se rychlosti přeměny a, je-li znám, nejpomalejší krok přeměny,
- faktory prostředí a další faktory, které ovlivňují rychlost a rozsah přeměny.

3.6 *Informace o výskytu nebo možném výskytu vývoje rezistence a o vhodných postupech, jak jí čelit*

Jsou-li k dispozici, musí být poskytnuty informace o možném vývoji rezistence nebo křížové rezistence.

3.7 *Doporučené metody a bezpečnostní opatření týkající se manipulace, skladování, přepravy nebo požáru*

Pro všechny účinné látky musí být poskytnut bezpečnostní list podle článku 31 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1907/2006 ⁽¹⁾.

3.8 *Postupy pro likvidaci nebo dekontaminaci*

3.8.1 *Řízené spalování*

V mnoha případech je přednostním nebo jediným prostředkem pro bezpečnou likvidaci účinných látek, kontaminovaných materiálů nebo kontaminovaných obalů řízené spalování ve spalovnách, které mají oprávnění.

Jestliže je obsah halogenů v účinné látce vyšší než 60 %, musí být uvedeno pyrolytické chování účinné látky za řízených podmínek (včetně případného přívodu kyslíku a definované doby setrvání) při 800 °C a obsah polyhalogenovaných dibenzo-p-dioxinů a dibenzofuranů v produktech pyrolýzy. Žádost musí obsahovat podrobný návod pro bezpečnou likvidaci.

3.8.2 *Další postupy*

Jsou-li navrženy další metody pro likvidaci účinné látky, kontaminovaných obalů a kontaminovaných materiálů, musí být přesně popsány. U těchto metod musí být poskytnuty údaje pro stanovení jejich účinnosti a bezpečnosti.

3.9 *Mimořádná opatření v případě nehody*

Musí být poskytnuty postupy dekontaminace vody v případě nehody.

4. **Analytické metody**

Úvod

Ustanovení tohoto oddílu se vztahují pouze na analytické metody, které jsou požadovány pro účely kontroly a sledování po registraci.

U analytických metod použitých pro získání údajů požadovaných v tomto nařízení nebo pro jiné účely musí žadatel odůvodnit oprávněnost použité metody; v případě potřeby budou pro tyto metody vypracovány zvláštní návody na základě stejných požadavků, jak jsou definovány u metod pro účely kontroly a sledování po registraci.

Musí být předložen popis metod, který musí obsahovat podrobné údaje o použitém zařízení, použitých materiálech a podmínkách.

Pokud je to prakticky možné, musí být tyto metody co nejjednodušší, musí vyžadovat co nejmenší náklady a běžně dostupné zařízení.

⁽¹⁾ Úř. věst L 396, 30.12.2006, s. 1.

Pro účely tohoto oddílu se použijí následující definice:

| | |
|---|--|
| Nečistoty, metabolity, relevantní (významné) metabolity | podle definice v nařízení (ES) č. 1107/2009 |
| Relevantní nečistoty | Nečistoty významné z hlediska toxicity a/nebo ekotoxicity hlediska nebo životního prostředí. |
| Významné nečistoty | Nečistoty, jejichž obsah v technické účinné látce je ≥ 1 g/kg. |

Na vyžádání musí být poskytnuty následující vzorky:

- i) analytické standardy čisté účinné látky,
- ii) vzorky technické účinné látky,
- iii) analytické standardy relevantních metabolitů a všech dalších složek spadajících do definice reziduí,
- iv) vzorky referenčních látek pro relevantní nečistoty, jsou-li k dispozici.

4.1 Metody pro analýzu technické účinné látky

V tomto bodu platí následující definice:

i) Specifičnost

Specifičnost je schopnost metody rozlišit mezi stanovovaným analytem a ostatními látkami.

ii) Linearita

Linearita je definována jako schopnost metody poskytnout v daném rozsahu přijatelnou lineární korelaci mezi výsledky a koncentrací analytu ve vzorku.

iii) Správnost

Správnost metody je definována jako stupeň, do jakého stanovená hodnota analytu ve vzorku odpovídá přijaté referenční hodnotě (například norma ISO 5725).

iv) Přesnost

Přesnost je definována jako těsnost shody mezi výsledky nezávislých zkoušek získanými za předepsaných podmínek.

Opakovatelnost: Přesnost za opakovatelných podmínek, tj. za podmínek, kdy jsou výsledky nezávislých zkoušek získány v krátkých časových intervalech stejnou metodou, se stejným zkušebním materiálem, ve stejné laboratoři, stejnou osobou za použití stejného zařízení.

Reprodukovatelnost není u technických účinných látek (definice reprodukovatelnosti viz norma ISO 5725) požadována.

4.1.1 Musí být poskytnuty a přesně popsány metody pro stanovení čisté účinné látky v technické účinné látce specifikované v předložené dokumentaci, která slouží jako podklad pro schválení účinné látky. Musí být uvedena použitelnost stávajících metod CIPAC.

4.1.2 Musí být rovněž poskytnuty metody pro stanovení významných a/nebo relevantních nečistot a přísad (např. stabilizátorů) v technické účinné látce.

4.1.3 Specifičnost, linearita, správnost a opakovatelnost

4.1.3.1 Musí být doložena a uvedena specifičnost předložených metod. Navíc musí být stanoven rozsah interference jiných látek přítomných v technické účinné látce (např. izomerů, nečistot nebo přísad).

Při posuzování správnosti navržených metod pro stanovení čisté účinné látky v technické účinné látce lze sice identifikovat interference způsobené jinými složkami jako systematické chyby, přesto však musí být poskytnuto vysvětlení u každé vzniklé interference, jejíž podíl na celkovém stanoveném množství je větší než $\pm 3\%$. Rovněž musí být doložena míra interference u metod ke stanovení nečistot.

- 4.1.3.2 Musí být stanovena a uvedena linearita navržených metod v příslušném rozsahu. Pro stanovení čisté účinné látky musí rozsah kalibrace přesahovat (alespoň o 20 %) nejvyšší a nejnižší nominální obsah analytu v příslušných analytických roztocích. Pro účely kalibrace musí být provedeno dvojí stanovení se třemi nebo více koncentracemi. Případně lze uzнат pět koncentrací, každou jako samostatné měření. Předložené zprávy musí obsahovat rovnici kalibrační křivky, korelační koeficient a reprezentativní a řádně označenou dokumentaci analýz, např. chromatogramů.
- 4.1.3.3 U metod pro stanovení čisté účinné látky a významných a/nebo relevantních nečistot v technické účinné látce je požadován údaj o správnosti.
- 4.1.3.4 Opakovatelnost při stanovení čisté účinné látky musí být určena v zásadě z minimálně pěti stanovení. Musí být uvedena relativní směrodatná odchylka (v %). Odlehlé hodnoty zjištěné vhodnou metodou (např. Dixonův nebo Grubbsův test) mohou být vyřazeny. Jestliže byly odlehlé hodnoty vyřazeny, musí být tato skutečnost zřetelně vyznačena. Musí být učiněn pokus vysvětlit důvod výskytu jednotlivých odlehklých hodnot.

4.2 Metody pro stanovení reziduí

Metody musí umožňovat stanovení účinné látky a/nebo relevantních metabolitů. Pro každou metodu a pro každou relevantní reprezentativní matici musí být experimentálně stanoveny a uvedeny specifická, přesnost, výtěžnost a mez stanovitelnosti.

V zásadě musí být navržené metody pro stanovení reziduí metodami multireziduálními; standardní multireziduální metoda musí být posouzena a uvedena z hlediska její vhodnosti pro stanovení reziduí. Jestliže navržené metody pro stanovení reziduí nejsou multireziduálními metodami nebo nejsou slučitelné s těmito metodami, musí být navržena alternativní metoda. Pokud má tento požadavek za následek příliš velký počet metod pro jednotlivé sloučeniny, lze akceptovat jednu metodu, která umožňuje stanovení společné části (nebo funkční skupiny) jednotlivých sloučenin.

V tomto oddíle platí následující definice:

i) Specifická

Specifická je schopnost metody rozlišit mezi stanovovaným analytem a ostatními látkami.

ii) Přesnost

Přesnost je definována jako těsnost shody mezi výsledky nezávislých zkoušek získanými za předepsaných podmínek.

Opakovatelnost: Přesnost za opakovatelných podmínek, tj. za podmínek, kdy jsou výsledky nezávislých zkoušek získány v krátkých časových intervalech stejnou metodou, se stejným zkušebním materiálem, ve stejné laboratoři, stejnou osobou za použití stejného zařízení.

Reprodukovatelnost: Vzhledem k tomu, že definice reprodukovatelnosti v příslušných publikacích (např. v normě ISO 5725) není obecně použitelná pro metody analýzy reziduí, je reprodukovatelnost, co se týče tohoto nařízení, definována jako ověření opakovatelnosti výtěžnosti u typických matic a na úrovních typických koncentrací alespoň v jedné laboratoři nezávislé na laboratoři, která původně ověřila studii (tato nezávislá laboratoř může patřit pod stejnou společnost) (ověření nezávislou laboratoří).

iii) Výtěžnost

Procenta z množství účinné látky nebo relevantního metabolitu původně přidaného ke vzorku vhodné matrice, který neobsahuje detekovatelné množství analytu.

iv) Mez stanovitelnosti

Mezi stanovitelnosti (často nazývána jako mez kvantifikace) se rozumí nejnižší zkoušená koncentrace, při které je dosaženo přijatelné střední hodnoty výtěžnosti (obvykle 70 až 110 % s relativní směrodatnou odchylkou nejlépe ≤ 20 %; v určitých oprávněných případech může být přijatelná i nižší nebo vyšší střední hodnota výtěžnosti i vyšší relativní směrodatné odchylky).

4.2.1 Rezidua v rostlinách, rostlinných produktech, potravinách (rostlinného a živočišného původu), krmivech a/nebo na nich

Předložené metody musí být vhodné pro stanovení všech složek zahrnutých do definice reziduí, jak byla předložena podle bodů 6.1 a 6.2, aby bylo členským státům umožněno zjistit soulad se stanovenými maximálními limity reziduí (MLR) nebo stanovit uvolnitelná rezidua.

Specifičnost metod musí umožnit stanovit všechny složky zahrnuté do definice reziduí, případně za pomoci další potvrzující (konfirmační) metody.

Musí být stanovena a uvedena opakovatelnost. Souběžné analytické vzorky pro zkoušku lze připravit z běžného vzorku z ošetřeného pole, který obsahuje vzniklá rezidua. Eventuálně lze souběžné analytické vzorky pro zkoušku připravit z běžného neošetřeného vzorku, jehož poměrné části jsou obohaceny na požadovanou úroveň (na požadované úrovni).

Musí být uvedeny výsledky ověřené nezávislou laboratoří.

Musí být stanovena a uvedena mez stanovitelnosti včetně jednotlivých výtěžností a průměrné výtěžnosti. Musí být experimentálně stanovena a uvedena relativní směrodatná odchylka souhrnné výtěžnosti i relativní směrodatné odchylky pro každou jednotlivou úroveň obohacení.

4.2.2 Rezidua v půdě

Musí být předloženy metody pro analýzu mateřské sloučeniny a/nebo relevantních metabolitů v půdě.

Specifičnost metod musí umožnit stanovit mateřskou sloučeninu a/nebo relevantní metabolity, případně za pomoci další potvrzující (konfirmační) metody.

Musí být stanoveny a uvedeny opakovatelnost, výtěžnost a mez stanovitelnosti, včetně jednotlivých výtěžností a průměrné výtěžnosti. Musí být experimentálně stanovena a uvedena relativní směrodatná odchylka souhrnné výtěžnosti i relativní směrodatné odchylky pro každou jednotlivou úroveň obohacení.

Navržená mez stanovitelnosti nesmí překročit koncentraci, která vzbuzuje obavy z hlediska expozice necílových organismů nebo kvůli fyto toxickým účinkům. Za obvyklých podmínek navržená mez stanovitelnosti nesmí přesáhnout 0,05 mg/kg.

4.2.3 Rezidua ve vodě (včetně pitné vody, podzemních a povrchových vod)

Musí být předloženy metody pro analýzu mateřské sloučeniny a/nebo relevantních metabolitů ve vodě.

Specifičnost metod musí umožnit stanovit mateřskou sloučeninu a/nebo relevantní metabolity, případně za pomoci další potvrzující (konfirmační) metody.

Musí být stanoveny a uvedeny opakovatelnost, výtěžnost a mez stanovitelnosti, včetně jednotlivých výtěžností a průměrné výtěžnosti. Musí být experimentálně stanovena a uvedena relativní směrodatná odchylka souhrnné výtěžnosti i relativní směrodatné odchylky pro každou jednotlivou úroveň obohacení.

U pitné vody nesmí navržená mez stanovitelnosti překročit 0,1 µg/l. U povrchových vod nesmí navržená mez stanovitelnosti překročit koncentraci, při níž se dopad na necílové organismy považuje za nepřijatelný v souladu s požadavky přílohy nařízení Komise (EU) č.546/2011 ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Viz strana 127 v tomto čísle Úředního věstníku.

4.2.4 Rezidua v ovzduší

Musí být předloženy metody pro analýzu účinné látky a/nebo relevantních metabolitů v ovzduší, které se vytvářejí při nebo krátce po aplikaci, pokud nelze prokázat, že expozice obsluhy, pracovníků nebo okolních osob není pravděpodobná.

Specifičnost metod musí umožnit stanovit mateřskou sloučeninu a/nebo relevantní metabolity, případně za pomoci další potvrzující (konfirmační) metody.

Musí být stanoveny a uvedeny opakovatelnost, výtěžnost a mez stanovitelnosti, včetně jednotlivých výtěžností a průměrné výtěžnosti. Musí být experimentálně stanovena a uvedena relativní směrodatná odchylka souhrnné výtěžnosti i relativní směrodatné odchylky pro každou jednotlivou úroveň obohacení.

Navržená mez stanovitelnosti musí zohledňovat relevantní mezní hodnoty založené na ochraně zdraví nebo relevantní úrovně expozice.

4.2.5 Rezidua v tělních tekutinách a tkáních

Jestliže je účinná látka klasifikována jako toxická nebo vysoce toxická, musí být předloženy vhodné analytické metody.

Specifičnost metod musí umožnit stanovit mateřskou sloučeninu a/nebo relevantní metabolity, případně za pomoci další potvrzující (konfirmační) metody.

Musí být stanoveny a uvedeny opakovatelnost, výtěžnost a mez stanovitelnosti, včetně jednotlivých výtěžností a průměrné výtěžnosti. Musí být experimentálně stanovena a uvedena relativní směrodatná odchylka souhrnné výtěžnosti i relativní směrodatné odchylky pro každou jednotlivou úroveň obohacení.

5. Toxikologické a metabolické studie

Úvod

i) Poskytnuté informace společně s informacemi poskytnutými o jednom nebo více přípravcích obsahujících příslušnou účinnou látku musí být dostatečné k tomu, aby umožnily provést vyhodnocení rizik pro člověka, která souvisejí s manipulací a používáním přípravků na ochranu rostlin obsahujících příslušnou účinnou látku, a rizik pro člověka vyplývajících ze stopového množství reziduí v potravinách a vodě. Poskytnuté informace musí být kromě toho dostatečné pro:

- umožnění přijmout rozhodnutí, zda je, či není možné účinnou látku schválit,
- specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny s jakýmkoli schválením,
- klasifikaci účinné látky podle nebezpečí,
- stanovení odpovídající úrovně přijatelného denního příjmu (ADI) pro člověka,
- stanovení přijatelné úrovně expozice obsluhy (AOEL),
- specifikaci výstražných symbolů, signálních slov, příslušných standardních vět o nebezpečnosti a pokynů pro bezpečné zacházení pro ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),
- identifikaci vhodných opatření první pomoci a rovněž vhodných diagnostických a terapeutických opatření, která mají být dodržena v případě otravy osob, a
- umožnění provést hodnocení povahy a rozsahu rizik pro člověka, zvířata (druhy obvykle krmené a chované nebo konzumované člověkem) a rizik pro jiné necílové druhy obratlovců.

ii) Je třeba zkoumat a uvést všechny potenciálně nepříznivé účinky zjištěné při základních toxikologických zkoumáních (včetně účinků na orgány a speciální systémy, jako jsou imunitoxicity a neurotoxicity) a provést a uvést doplňkové studie, které mohou být nezbytné pro zkoumání možných mechanismů těchto účinků, pro stanovení NOAEL (nepozorovatelných úrovní nepříznivých účinků) a pro posouzení významnosti těchto účinků. Musí být uvedeny všechny dostupné biologické údaje a informace, které jsou významné pro posouzení toxikologického profilu zkoušené látky.

- iii) V souvislosti s vlivem, který mohou mít nečistoty na toxikologické chování, je nezbytné, aby byl v každé předložené studii uveden podrobný popis (specifikace) použitého materiálu, jak je uvedeno v části A bodě 1.11. Zkoušky musí být provedeny s účinnou látkou takové specifikace, jaká bude použita při výrobě přípravků, jež mají být povoleny, s výjimkou případů, kdy je požadován nebo povolen materiál značený radioizotopy.
- iv) Jestliže jsou studie prováděny s laboratorně nebo poloprovozně vyrobenou účinnou látkou, musí se studie opakovat s technickou účinnou látkou, pokud nelze prokázat, že použitý zkušební materiál je pro účely toxikologického zkoušení a posouzení v podstatě stejný. V případě nejistoty musí být předloženy vhodné doplňovací studie sloužící jako základ pro rozhodnutí o možné potřebě studie opakovat.
- v) V případě studií, u nichž je dávkování rozloženo v určitém období, musí být k podávání použita nejlépe pouze jedna šarže účinné látky, pokud to dovoluje stabilita.
- vi) U všech studií musí být uvedena skutečná dosažená dávka v mg/kg tělesné hmotnosti a rovněž v jiných vhodných jednotkách. Jestliže je dávkování realizováno prostřednictvím stravy, musí být zkoušená sloučenina v potravě rovnoměrně rozptýlena.
- vii) Jestliže konečné reziduum (jemuž budou vystaveni spotřebitelé nebo pracovníci, jak jsou definováni v části A bodě 7.2.3 přílohy nařízení (EU) č. 545/2011 jako důsledek metabolismu nebo jiných procesů v ošetřených rostlinách nebo na nich nebo v důsledku zpracování ošetřených produktů obsahuje látku, která sama není účinnou látkou a není identifikována jako metabolit v savcích, bude nezbytné provést studie toxicity těchto složek konečného rezidua, pokud nelze prokázat, že expozice spotřebitelů nebo pracovníků těmto látkám nepředstavuje významné zdravotní riziko. Toxikokinetické studie a studie metabolismu týkající se metabolitů a produktů odbourávání se provedou pouze tehdy, jestliže zjištění o toxicitě metabolitů nelze zhodnotit pomocí dostupných výsledků týkajících se účinné látky.
- viii) Způsob podávání zkoušené látky závisí na hlavních expozičních vstupech. V případech, kdy jde převážně o expozici plynné fázi, může být vhodnější provést namísto studií orálního příjmu studie inhalace.

5.1 Studie absorpce, distribuce, vylučování a metabolismu u savců

V této oblasti mohou být požadovány poměrně omezené údaje, jak je uvedeno níže, týkající se jen jednoho zkušebního druhu (obvykle potkan). Tyto údaje mohou poskytnout informace užitečné při navrhování a interpretaci následných zkoušek toxicity. Je však nutné připomenout, že informace o mezidruhových rozdílech mohou být rozhodující při extrapolaci údajů získaných u zvířat na člověka a informace o pronikání kůží, absorpci, distribuci, vylučování a metabolismu mohou být užitečné při posuzování rizika pro obsluhu. Není možné specifikovat podrobné požadavky na údaje pro všechny oblasti, neboť exaktní požadavky budou záviset na výsledcích získaných pro každou jednotlivou zkoušenou látku.

Účel zkoušky

Zkoušky musí poskytnout dostatečné údaje, které umožní:

- vyhodnocení rychlosti a míry absorpce,
- vyhodnocení distribuce v tkáních a rychlosti a míry vylučování zkoušené látky a relevantních metabolitů,
- identifikaci metabolitů a metabolických cest.

Musí být také zjištěno, jaký vliv má na tyto parametry úroveň dávky a zda se liší výsledky po jedné dávce oproti výsledkům po opakovaných dávkách.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Musí být provedena a popsána toxikokinetická studie na potkanech s jednou dávkou (orální podání) alespoň při dvou úrovních dávky a rovněž toxikokinetická studie na potkanech s opakovanou dávkou (orální podání) při jedné úrovni dávky. V určitých případech může být nezbytné provést doplňkové studie na dalším druhu (např. na kozách nebo slepicích).

Zkušební metodika

Nařízení (ES) č. 440/2008⁽¹⁾, metoda B.36, toxikokinetika.

5.2 *Akutní toxicita*

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků po jednorázové expozici účinné látky, a zejména aby umožnily stanovit nebo uvést:

- toxicitu účinné látky,
- časový průběh a charakteristiky účinků s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách chování a o možných postmortálních makroskopických patologických nálezech,
- pokud možno, způsob toxického účinku, a
- relativní nebezpečí spojené s různými expozičními vstupy.

Ačkoliv musí být kladen důraz na odhad stupňů toxicity, získané informace musí rovněž umožnit klasifikaci účinné látky podle nařízení (ES) č. 1272/2008. Informace získané při zkoušení akutní toxicity jsou cenné zejména při posuzování nebezpečí, které pravděpodobně nastane při nehodách.

5.2.1 *Orální*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Akutní orální toxicita účinné látky musí být uvedena vždy.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena metodou B.1.a nebo B.1.b podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.2.2 *Perkutánní*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Akutní perkutánní toxicita účinné látky musí být uvedena vždy.

Zkušební metodika

Musí být zkoumány lokální i systémové účinky. Zkouška musí být provedena metodou B.3 podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.2.3 *Inhalační*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Inhalační toxicita účinné látky musí být uvedena, jestliže účinná látka:

- je plyn nebo zkapalněný plyn,
- má být použita jako fumigant,
- má být obsažena v přípravku vyvíjejícím dým nebo aerosolovém přípravku nebo přípravku uvolňujícím páry,
- má být použita pomocí zařízení ke zmlžování,
- má tlak par $> 1 \times 10^{-2}$ Pa a má být obsažena v přípravcích, které mají být použity v uzavřených prostorách, jako jsou sklady nebo skleníky,
- má být obsažena v práškových přípravcích obsahujících významný podíl částic o průměru $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1 \%$ hmot.), nebo
- má být obsažena v přípravcích, které se aplikují způsobem, při němž se vytváří významný podíl částic nebo kapének o průměru $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1 \%$ hmot.).

⁽¹⁾ Úř. věst L 142, 31.5.2008, s. 1.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena metodou B.2 podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.2.4 Kožní dráždivost

Účel zkoušky

Zkouška umožní určit potenciál účinné látky dráždit kůži, včetně potenciální vratnosti pozorovaných účinků.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Schopnost dráždit kůži musí být určena vždy, kromě případů, kdy je podle zkušební metodiky pravděpodobné, že může dojít k vážným účinkům na kůži, nebo v případě, že lze tyto účinky vyloučit.

Zkušební metodika

Zkouška akutní kožní dráždivosti musí být provedena metodou B.4 podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.2.5 Oční dráždivost

Účel zkoušky

Zkouška umožní určit potenciál účinné látky dráždit oči, včetně potenciální vratnosti pozorovaných účinků.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkoušky oční dráždivosti musí být provedeny vždy, kromě případů, kdy je podle zkušební metodiky pravděpodobné, že může dojít k vážným účinkům na oči.

Zkušební metodika

Zkouška akutní oční dráždivosti musí být provedena metodou B.5 podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.2.6 Senzibilizace kůže

Účel zkoušky

Zkouška poskytne dostatečné informace pro posouzení potenciálu účinné látky vyvolat reakce senzibilizace kůže.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena vždy, kromě případů, kdy je látka známa jako senzibilátor.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena metodou B.6 podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.3 Krátkodobá toxicita

Studie krátkodobé toxicity musí být navrženy tak, aby poskytovaly informace o množství účinné látky, které lze tolerovat bez toxických účinků za podmínek studie. Tyto studie poskytují užitečné údaje o nebezpečí pro osoby, které zacházejí s přípravky obsahujícími danou účinnou látku nebo tyto přípravky používají. Zejména krátkodobé studie poskytují základní pohled na možné kumulativní účinky účinné látky a na rizika pro pracovníky, kteří jim mohou být intenzivně vystaveni. Kromě toho krátkodobé studie poskytují informace užitečné pro navrhování studií chronické toxicity.

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily zjištění účinků opakované expozice účinné látky, a zejména aby umožnily dále stanovit nebo uvést:

— vztah mezi dávkou a nepříznivými účinky,

— toxicitu účinné látky včetně NOAEL, je-li to možné,

- popřípadě cílové orgány,
- průběh a charakteristiky otrav s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách chování a o možných postmortálních patologických nálezech,
- specifické toxické účinky a vyvolané patologické změny,
- popřípadě přetrvávání a vratnost určitých pozorovaných toxických účinků po přerušení dávek,
- je-li to možné, způsob toxického účinku a
- relativní nebezpečí spojené s různými expozičními vstupy.

5.3.1 Studie orální toxicity – 28denní

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Ačkoliv není provedení 28denních krátkodobých studií povinné, tyto studie mohou být užitečné jako orientační zkoušky. Jestliže byly provedeny, musí být uvedeny, protože výsledky by mohly být cenné zejména při identifikaci adaptačních odpovědí, které mohou být ve studiích chronické toxicity maskovány.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena metodou B.7 podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008.

5.3.2 Studie orální toxicity – 90denní

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Vždy musí být uvedena krátkodobá (90denní) studie orální toxicity účinné látky jak pro potkany, tak i pro psy. Jestliže existují důkazy, že pes je významně citlivější, a jestliže je pravděpodobné, že tyto údaje budou významné při extrapolaci získaných výsledků pro člověka, musí být provedena a uvedena 12měsíční studie toxicity na psech.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena v souladu s přílohou nařízení (ES) č. 440/2008, metodami B.26 a B.27, 90denní opakovaná zkouška subchronické orální toxicity.

5.3.3 Další způsoby příjmu

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Pro posouzení expozice obsluhy mohou být užitečné další studie perkutánní toxicity.

U těkavých látek (tlak par $> 10^{-2}$ Pa) se vyžaduje odborný posudek, aby bylo možné rozhodnout, zda musí být provedeny krátkodobé studie orální nebo inhalační expozice.

Zkušební metodika

- 28denní studie dermální toxicity: příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.9, dermální toxicita (opakovaná aplikace),
- 90denní studie dermální toxicity: příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.28, studie subchronické dermální toxicity,
- 28denní studie inhalační toxicity: příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.8, inhalační toxicita (opakovaná aplikace),
- 90denní studie inhalační toxicity: příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.29, studie subchronické inhalační toxicity.

5.4 Zkoušky genotoxicity

Účel zkoušky

Tyto studie jsou cenné pro:

- předpověď potenciálu genotoxicity,

- včasnou identifikaci genotoxických karcinogenů,
- objasnění mechanismu účinku určitých karcinogenů.

Aby nedošlo k odpovědím, které jsou artefakty zkušebního systému, nesmí být ve zkouškách mutagenity *in vitro* nebo *in vivo* použity nadměrně toxické dávky. Tento přístup se považuje za hlavní zásadu. Je důležité zaujmout flexibilní přístup, s výběrem dalších zkoušek v závislosti na interpretaci výsledků v jednotlivých etapách.

5.4.1 Studie *in vitro*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkoušky mutagenity *in vitro* (zkouška na genové mutace s bakteriemi, zkouška klastogenity v buňkách savců a zkouška na genové mutace v buňkách savců) musí být provedeny vždy.

Zkušební metodika

Přijatelnými zkušebními metodikami jsou:

- příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.13/14 — zkouška na reverzní mutace s bakteriemi,
- příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.10 — zkouška na chromozomové aberace u savců *in vitro*,
- příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.17 — zkouška na genové mutace v buňkách savců *in vitro*,

5.4.2 Studie *in vivo* na somatických buňkách

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jsou-li všechny výsledky studií *in vitro* negativní, musí být provedeno další zkoušení s uvážením dalších dostupných důležitých informací (včetně údajů týkajících se toxikokinetiky, toxikodynamiky, fyzikálně-chemických údajů a údajů o analogických látkách). Těmito zkouškami mohou být studie *in vivo* nebo studie *in vitro* za použití metabolického systému odlišného od dříve použitého metabolického systému (metabolických systémů).

Jestliže je cytogenetická zkouška *in vitro* pozitivní, musí být provedena zkouška *in vivo* na somatických buňkách (analýza metafáze buněk kostní dřeně hlodavců nebo test mikrojader na hlodavcích).

Jestliže je některá ze zkoušek na genové mutace *in vitro* pozitivní, musí být provedena zkouška *in vivo* pro zjištění neplánované syntézy DNA nebo spot test na myších.

Zkušební metodika

Přípustné jsou tyto zkušební metodiky:

- příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.12 — zkouška savčích erytrocytárních mikrojader *in vivo*,
- příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.24 — spot test na myších,
- příloha nařízení (ES) č. 440/2008, metoda B.11 — zkouška na chromozomové aberace v buňkách kostní dřeně savců *in vivo*.

5.4.3 Studie *in vivo* na zárodečných buňkách

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jestliže je některý z výsledků studie na somatických buňkách *in vivo* pozitivní, může být odůvodněná zkouška účinků na zárodečných buňkách *in vivo*. Nezbytnost provést tyto zkoušky bude muset být zvážena pro každý jednotlivý případ na základě informací týkajících se toxikokinetiky, použití a předpokládané expozice. Vhodné zkoušky by musely zkoumat interakci s DNA (jako je zkouška dominantní letality), potenciál dědičných účinků a podle možnosti provést kvantitativní posouzení dědičných účinků. Uznává se, že s ohledem na jejich složitost by použití kvantitativních studií vyžadovalo pádné odůvodnění.

5.5 *Dlouhodobá toxicita a karcinogenita*

Účel zkoušky

Provedené a uvedené dlouhodobé studie společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků, k nimž dochází po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

- identifikaci nepříznivých účinků vyplývajících z expozice účinné látce,
- identifikaci případných cílových orgánů,
- stanovení vztahu mezi dávkou a odpovědí,
- identifikaci pozorovaných změn příznaků toxicity a jejich projevů a
- stanovení NOAEL.

Obdobně musí být studie karcinogenity společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce dostatečné k tomu, aby umožnily posouzení nebezpečí pro člověka po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

- identifikaci karcinogenních účinků vyplývajících z expozice účinné látce,
- stanovení druhové a orgánové specifčnosti vyvolaných novotvarů,
- stanovení vztahu mezi dávkou a odpovědí a
- identifikaci maximální dávky negenotoxických karcinogenů nevyvolávající nepříznivý účinek (prahová dávka).

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Studie dlouhodobé toxicity a karcinogenity musí být provedena u všech účinných látek. Jestliže je za výjimečných okolností konstatováno, že toto zkoušení není nezbytné, musí být toto konstatování plně odůvodněno, např. tím, že údaje týkající se toxikokinetiky ukazují, že nedochází k absorpci účinné látky ze střeva, kůží nebo dýchacím systémem.

Zkušební podmínky

Studie dlouhodobé orální toxicity a karcinogenity (dvouleté) účinné látky musí být provedeny na potkanech jako zkušebním druhu; tyto studie lze kombinovat.

Studie karcinogenity účinné látky musí být provedena také na myších jako zkušebním druhu.

Jestliže se předpokládá negenotoxický mechanismus karcinogenity, musí být uveden důkladný rozklad podložený relevantními experimentálními údaji včetně údajů nezbytných pro objasnění možného mechanismu.

Zatímco standardní referenční údaje pro odpovědi na ošetření jsou souběžně získané údaje kontrolních skupin, mohou být i historické kontrolní údaje užitečné při interpretaci jednotlivých studií karcinogenity. Jestliže jsou předloženy historické kontrolní údaje, musí být získané na stejném druhu a kmeni udržovaném za obdobných podmínek a musí pocházet ze soudobých studií. Uvedené informace o historických kontrolních údajích musí obsahovat:

- identifikaci druhu a kmene, jméno dodavatele a identifikaci specifické lokality, má-li dodavatel více než jedno sídlo,
- název laboratoře a data, kdy byla studie prováděna,
- popis obecných podmínek, za nichž byla zvířata chována, včetně typu nebo obchodní značky krmiva a, je-li to možné, spotřeby krmiva,
- přibližné stáří kontrolních zvířat ve dnech na počátku studie a v den jejich usmrcení nebo uhynutí,

- popis charakteru mortality kontrolní skupiny pozorované v průběhu nebo na konci studie a dalších souvisejících pozorování (např. nemocí, infekcí),
- název laboratoře a jména hodnotících odborníků odpovědných za shromáždění a interpretaci patologických dat ze studie a
- specifikaci charakteru nádorů, které pravděpodobně byly započteny do údajů o výskytu.

Zkoušené dávky včetně nejvyšší zkoušené dávky musí být zvoleny na základě výsledků krátkodobých zkoušek a na základě dat metabolismu a toxikokinetiky, pokud jsou při plánování dotyčných studií k dispozici. Nejvyšší úroveň dávky ve studii karcinogenity musí vyvolat příznaky minimální toxicity, jako je mírné snížení přírůstku tělesné hmotnosti (menší než 10 %), aniž by způsobila nekrózu tkáně nebo metabolickou saturaci a aniž by podstatně ovlivnila obvyklou délku života jinými účinky, než jsou nádory. Jestliže se dlouhodobá studie toxicity provádí odděleně, musí nejvyšší úroveň dávky vyvolat výrazné příznaky toxicity, aniž by způsobila nadměrný úhyn. Pro hodnocení se vyšší dávky způsobující nadměrnou toxicitu nepovažují za relevantní.

Při shromažďování údajů a sestavování zpráv se nesmí spojovat výskyt nezhoubných a zhoubných nádorů, pokud se jasně neprokáže, že se časem z nezhoubných nádorů vyvíjejí zhoubné nádory. Obdobně nesmějí být pro účely zprávy spojovány rozdílné neasociované nádory, zhoubné či nezhoubné, vyskytující se na témže orgánu. Aby nedošlo k záměně, musí být při pojmenování a popisování nádorů používána terminologie vypracovaná Americkou společností toxikologických patologů⁽¹⁾ nebo terminologie uvedená v Hannoverském registru nádorů (RENI). Musí být uveden použitý systém.

Podstatné je, aby zvolený biologický materiál pro histopatologické zkoumání zahrnoval materiál zvolený pro poskytnutí dalších informací o poškozeních identifikovaných při makropatologickém hodnocení. Pokud je to důležité pro objasnění mechanismu účinku a dostupné, musí být provedeny a uvedeny speciální histologické (barvicí) techniky, histochemické techniky a zkoumání elektronovým mikroskopem.

Zkušební metodika

Studie musí být provedeny v souladu s přílohou nařízení (ES) č. 440/2008, metodou B.30 Zkouška chronické toxicity, metodou B.32 Zkouška karcinogenity nebo metodou B.33 Kombinovaná zkouška chronické toxicity a karcinogenity.

5.6 Reprodukční toxicita

Nepříznivé účinky na reprodukci jsou dvojího typu:

- poškození samčí nebo samičí fertility a
- účinky na normální vývoj potomstva (vývojová toxicita).

Musí být prozkoumány a uvedeny možné účinky na všechny a. s.pekty fyziologie reprodukce samců i samic, stejně jako možné účinky na prenatální a postnatální vývoj. Jestliže je za výjimečných okolností konstatováno, že takové zkoušení není nezbytné, musí být toto konstatování plně odůvodněno.

Zatímco standardní referenční údaje pro odpovědi na ošetření jsou souběžně získané údaje kontrolních skupin, mohou být i historické kontrolní údaje užitečné při interpretaci jednotlivých studií reprodukce. Jestliže jsou předloženy historické kontrolní údaje, musí být získané na stejném druhu a kmene udržovaném za obdobných podmínek a musí pocházet ze soudobých studií. Poskytnuté informace o historických kontrolních údajích musí obsahovat:

- identifikaci druhu a kmene, jméno dodavatele a identifikaci specifické lokality, má-li dodavatel více než jedno sídlo,
- název laboratoře a data, kdy byla studie prováděna,

⁽¹⁾ Standardised System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.

- popis obecných podmínek, za nichž byla zvířata chována, včetně typu nebo obchodní značky krmiva a, je-li to možné, spotřeby krmiva,
- přibližné stáří kontrolních zvířat ve dnech na počátku studie a v den jejich usmrcení nebo uhynutí,
- popis charakteru mortality kontrolní skupiny pozorované v průběhu nebo na konci studie a dalších souvisejících pozorování (např. nemoci, infekce) a
- název laboratoře a jména hodnotících odborníků odpovědných za shromáždění a interpretaci toxikologických dat ze studie.

5.6.1 Vícegenerační studie

Účel zkoušky

Uvedené studie společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků na reprodukci, k nimž dochází po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

- identifikaci přímých a nepřímých účinků na reprodukci vyplývajících z expozice účinné látce,
- identifikaci jakéhokoliv zvýšení obecných toxických účinků (zaznamenaných při zkoušení krátkodobé a chronické toxicity),
- stanovení vztahu mezi dávkou a odpovědí,
- identifikaci pozorovaných změn příznaků toxicity a pozorovaných projevů a
- stanovení NOAEL.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Studie reprodukční toxicity na potkanech po dobu nejméně dvou generací musí být uvedena vždy.

Zkušební metodika

Zkoušky musí být provedeny v souladu s přílohou nařízení (ES) č. 440/2008, metodou B.35 Dvougenerační studie reprodukční toxicity. Rovněž musí být uvedena hmotnost reprodukčních orgánů.

Doplňkové studie

Jestliže to je nezbytné pro lepší interpretaci účinků na reprodukci a pokud nejsou tyto informace dosud k dispozici, může být nezbytné provést doplňkové studie s cílem poskytnout následující informace:

- oddělené studie na samcích a samicích,
- studie ve třech etapách (segmentech),
- zkouška dominantní letality samčí fertility,
- křížení ošetřených samců s neošetřenými samicemi a naopak,
- účinky na spermatogenezi,
- účinky na ovogenezi,
- účinky na motilitu, mobilitu a morfologii spermií a
- zkoumání hormonální aktivity.

5.6.2 Studie vývojové toxicity

Účel zkoušky

Uvedené studie společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce musí být dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit účinky na vývoj embrya a plodu, k nimž dochází po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

- identifikaci přímých a nepřímých účinků na vývoj embrya a plodu vyplývajících z expozice účinné látce,
- identifikaci jakékoliv toxicity pro matku,
- stanovení vztahu mezi pozorovanými odpověďmi a dávkou jak u matky, tak u potomstva,
- identifikaci pozorovaných změn příznaků toxicity a pozorovaných projevů a
- stanovení NOAEL.

Dále musí zkoušky poskytnout dodatečné informace o jakémkoliv zvýšení obecných toxických účinků na březí zvířata.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Tyto zkoušky musí být provedeny vždy.

Zkušební podmínky

Vývojová toxicita musí být stanovena na potkanech i na králících po orálním expozičním vstupu. Malformace a variace musí být uvedeny odděleně. Ve zprávě musí být uveden terminologický slovník a diagnostické zásady pro malformace a variace.

Zkušební metodika

Zkoušky musí být provedeny v souladu s přílohou nařízení (ES) č. 440/2008, metodou B.31 Studie prenatalní vývojové toxicity.

5.7 Studie opožděné neurotoxicity

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout dostatečné údaje pro vyhodnocení, zda po akutní expozici může účinná látka vyvolat opožděnou neurotoxicitu.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Těmto studiím musí být podrobeny látky, které mají podobnou nebo příbuznou strukturu jako látky, které jsou schopny vyvolat opožděnou neurotoxicitu, např. organofosfáty.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena v souladu s metodikou OECD č. 418.

5.8 Jiné toxikologické studie

5.8.1 Studie toxicity metabolitů podle bodu vii) v úvodu

Doplňkové studie, které se vztahují k jiným látkám, než je účinná látka, nejsou běžně požadovány.

Rozhodnutí o potřebě provést doplňkové studie musí být učiněna jednotlivě pro každý případ.

5.8.2 Doplnkové studie účinné látky

V určitých případech může být nezbytné provést doplňkové studie za účelem dalšího objasnění pozorovaných účinků. Tyto studie mohou zahrnovat:

- studie absorpce, distribuce, vylučování a metabolismu,
- studie potenciálu neurotoxicity,
- studie imunotoxikologického potenciálu,
- studie jiných způsobů podání.

Rozhodnutí o potřebě provést doplňkové studie musí být učiněna jednotlivě pro každý případ při zvážení výsledků dostupných toxikologických studií a studií metabolismu a nejdůležitějších expozičních vstupů.

Požadované studie musí být navrženy jednotlivě s ohledem na specifické parametry, které mají být zkoumány, a cíle, jichž má být dosaženo.

5.9 Lékařské údaje

Aniž je dotčen článek 10 směrnice Rady 98/24/ES ⁽¹⁾, musí být předloženy praktické údaje a informace důležité pro rozeznání symptomů otravy a údaje o účinnosti první pomoci a o terapeutických opatřeních, jsou-li k dispozici. Musí být poskytnuty specifitější odkazy na farmakologický výzkum protijedů nebo výzkum farmakologické bezpečnosti na zvířatech. Jestliže je to důležité, musí být zkoumána a popsána účinnost potenciálních protijedů.

Údaje a informace o účincích expozice na člověka, pokud jsou dostupné a pokud mají potřebnou kvalitu, jsou cenné zejména při potvrzení platnosti provedených extrapolací a dosažených závěrů, pokud jde o cílové orgány, vztahy mezi dávkou a odpovědí a vratnost toxických účinků. Tyto údaje lze získat po expozici při nehodě nebo po pracovní expozici.

5.9.1 Lékařský dohled nad pracovníky výrobního závodu

Musí být předloženy zprávy o programech dohledu nad zdravím pracovníků podložené podrobnými informacemi o koncepci programu, o expozici účinné látce a expozici dalším chemickým látkám. Tyto zprávy musí, je-li to možné, obsahovat údaje týkající se mechanismu působení účinné látky. Tyto zprávy musí, pokud jsou k dispozici, zahrnovat dostupné údaje získané u osob exponovaných ve výrobních závodech nebo po aplikaci účinné látky (např. při pokusech zjišťování účinnosti).

Musí být poskytnuty dostupné informace o senzibilizaci včetně alergické odpovědi u pracovníků a jiných osob vystavených účinné látce a tyto informace musí obsahovat případné podrobné údaje o jakémkoliv výskytu hypersenzibility. Poskytnuté informace musí zahrnovat podrobné údaje o četnosti, úrovni a délce trvání expozice, o pozorovaných příznacích a další významné klinické informace.

5.9.2 Přímá pozorování, např. klinické případy a výskyt otrav

Musí být předloženy dostupné zprávy z literatury, které se týkají klinických případů a výskytů otrav, pokud jsou uvedeny v odborných časopisech nebo oficiálních zprávách, spolu se zprávami o všech provedených následných studiích. Tyto zprávy musí obsahovat úplný popis povahy, úrovně a délky trvání expozice a rovněž pozorovaných klinických symptomů, poskytnuté první pomoci a provedených terapeutických opatření a provedených měření a pozorování. Shrnutí a stručné informace nejsou dostačující.

Jestliže je tato dokumentace podložena nezbytnými podrobnostmi, může být cenná zejména při potvrzení platnosti extrapolací údajů získaných u zvířat pro člověka a při identifikaci neočekávaných nepříznivých účinků specifických pro člověka.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 131, 5.5.1998, s. 11.

- 5.9.3 **Pozorování týkající se expozice celkové populace a případně epidemiologické studie**
Jestliže existují epidemiologické studie a jestliže jsou podloženy údaji o úrovních a délce trvání expozice a jsou provedeny v souladu s uznanými standardy ⁽¹⁾, jsou velmi cenné a musí být předloženy.
- 5.9.4 **Diagnostika otrav (stanovení účinné látky, metabolitů), specifické příznaky otrav, klinické zkoušky**
Jestliže je k dispozici, musí být uveden podrobný popis klinických příznaků a symptomů otrav včetně počátečních příznaků a symptomů a veškeré podrobnosti klinických zkoušek užitečné pro diagnostické účely; popis musí zahrnovat veškeré podrobnosti včetně časových průběhů při požití, dermální expozici nebo inhalaci různých množství účinné látky.
- 5.9.5 **Navržené ošetření: opatření první pomoci, protijedy, lékařské ošetření**
Musí být uvedena opatření první pomoci, která mají být učiněna v případě otravy (skutečné nebo při podezření) a v případě zasažení očí.

Musí být podrobně popsány terapeutické režimy pro případ otravy nebo zasažení očí včetně použití dostupných protijedů. Musí být poskytnuty informace o praktických zkušenostech, pokud existují a jsou k dispozici, v ostatních případech informace o teoretických poznatcích, týkajících se účinnosti alternativních léčebných režimů, pokud jsou důležité. Musí být popsány kontraindikace spojené s konkrétními režimy, zejména kontraindikace týkající se „obecných lékařských problémů“ a podmínek.
- 5.9.6 **Očekávané účinky otravy**
Jsou-li známy, musí být popsány očekávané účinky a délka trvání těchto účinků otravy a musí být zahrnuty tyto a. s.pekty:

— povaha, úroveň a délka trvání expozice nebo požití a

— různé časové úseky mezi expozicí nebo požitím a zahájením ošetření.
- 5.10 **Shrnutí údajů o toxicitě pro savce a celkové vyhodnocení**
Musí být předloženo shrnutí všech údajů a informací poskytnutých podle bodů 5.1 až 5.10 včetně podrobného a kritického posouzení těchto údajů na základě relevantních kritérií a metodik pro hodnocení a rozhodování, zejména pokud jde o rizika pro člověka a zvířata, k nimž může dojít nebo dochází, a o rozsah, kvalitu a spolehlivost souboru údajů.

Kde je to důležité, musí být ve světle poznatků na základě analytického profilu šarží účinné látky (bod 1.11) a všech provedených doplňovacích studií (bod iv) úvodu oddílu 5) odůvodněn význam údajů předložených pro posouzení toxikologického profilu technické účinné látky.

Na základě posouzení souboru údajů a relevantních kritérií a metodik pro rozhodování musí být u každé relevantní studie předloženo odůvodnění navržených hodnot NOAEL.

Na základě těchto údajů musí být předloženy vědecky odůvodněné návrhy na stanovení hodnot ADI a AOEL pro příslušnou účinnou látku.
- 6. Rezidua v ošetřených produktech, potravinách a krmivech nebo na nich**

Úvod

- i) Poskytnuté informace společně s informacemi poskytnutými pro jeden nebo více přípravků obsahujících účinnou látku musí být dostatečné k tomu, aby umožnily provést vyhodnocení, pokud jde o rizika pro člověka, která představují rezidua účinné látky a relevantní metabolity, produkty odbourávání a reakční produkty zůstávající v potravinách. Poskytnuté informace musí být kromě toho dostatečné:
- k tomu, aby umožnily učinit rozhodnutí, zda je, či není možné účinnou látku schválit,
 - pro specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny s každým schválením.

⁽¹⁾ *Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, a. s. part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991.*

- ii) Musí být poskytnut podrobný popis (specifikace) použitého materiálu podle bodu 1.11.
- iii) Studie musí být provedeny v souladu s pokyny EU pro získávání údajů o reziduích ⁽¹⁾.
- iv) Údaje musí být případně analyzovány pomocí vhodných statistických metod. Musí být uvedeny veškeré podrobnosti o statistické analýze.
- v) Stabilita reziduí během skladování

Může být potřeba provést studie stability reziduí během skladování. Odebrané vzorky se obvykle do 24 hodin od odebrání zmrazí, a pokud není z jiného hlediska o sloučenině známo, že je těkavá nebo nestálá, údaje se obvykle nepožadují pro vzorky extrahované a analyzované do 30 dnů od odebrání vzorku (šest měsíců v případě materiálu značeného radioaktivními izotopy).

Studie látek, které nejsou značeny radioaktivními izotopy, musí být provedeny na reprezentativních substrátech, a nejlépe na vzorcích ošetřených plodin nebo zvířat se vzniklými rezidui. Jestliže to není možné, napustí se poměrné části připravených kontrolních vzorků před skladováním za normálních skladovacích podmínek injekčně známým množstvím chemické látky.

Jestliže dochází během skladování k významnému odbourávání (většímu než 30 %), může být nezbytné změnit skladovací podmínky nebo před analýzou vzorky neskladovat a opakovat všechny studie, při nichž byly použity neuspokojivé skladovací podmínky.

Musí být předloženy podrobné informace o přípravě vzorku a skladovacích podmínkách (teplota a délka skladování) vzorků a extraktů. Rovněž budou požadovány údaje o stabilitě extraktů vzorků během skladování, pokud nejsou vzorky analyzovány do 24 hodin po extrakci.

6.1 *Metabolismus, distribuce a vyjádření reziduí v rostlinách*

Účel zkoušek

Cílem těchto studií je:

- poskytnout odhad celkových konečných reziduí v relevantní části plodin při sklizni po navrženém ošetření,
- identifikovat hlavní složky celkových konečných reziduí,
- určit distribuci reziduí mezi relevantními částmi plodin,
- kvantifikovat hlavní složky reziduí a stanovit účinnost postupů extrakce těchto složek,
- rozhodnout o definici a vyjádření reziduí.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Tyto studie musí být provedeny vždy, pokud nelze prokázat, že na rostlinách nebo rostlinných produktech používaných jako potravina nebo krmivo nezůstávají žádná rezidua.

Zkušební podmínky

Studie metabolismu musí zahrnovat plodiny nebo kategorie plodin, na nichž se budou připravky na ochranu rostlin obsahující dotyčnou účinnou látku používat. Jestliže se předpokládá široký rozsah použití pro různé kategorie plodin nebo pro kategorii ovoce, musí být studie provedeny nejméně na třech plodinách, pokud nelze prokázat, že není pravděpodobné, že by docházelo k rozdílnému metabolismu. V případě, kdy se předpokládá použití pro různé kategorie plodin, musí být studie pro tyto kategorie reprezentativní. Pro tyto účely lze plodiny rozdělit do pěti kategorií: kořenová zelenina, listové plodiny, ovoce, luštěniny a olejnatá semena, obiloviny. Jestliže jsou k dispozici studie pro plodiny ze tří z uvedených kategorií a výsledky ukazují, že způsob odbourávání je u všech tří kategorií obdobný, pak není pravděpodobné, že budou potřebné další studie, pokud nelze očekávat, že dojde k rozdílnému metabolismu. Studie metabolismu musí také zohlednit rozdílné vlastnosti účinné látky a zamýšlenou metodu aplikace.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/publications_en.htm#residues

Musí být předloženo hodnocení výsledků různých studií týkajících se místa a cesty příjmu (např. listy nebo kořeny) a distribuce reziduí mezi relevantními částmi plodiny při sklizni (se zvláštním důrazem na části určené k lidské potravě nebo krmení zvířat). Jestliže účinná látka nebo relevantní metabolity nepřecházejí do plodiny, musí být tato skutečnost vysvětlena. Pro posouzení údajů získaných v pokusech mohou být užitečné informace o způsobu působení a o fyzikálně-chemických vlastnostech účinné látky.

6.2 *Metabolismus, distribuce a vyjádření reziduí u hospodářských zvířat*

Účel zkoušek

Cílem těchto studií je:

- identifikovat hlavní složky celkových konečných reziduí v jedlých produktech živočišného původu,
- stanovit rychlost odbourávání celkových reziduí v některých produktech živočišného původu (mléko nebo vejce) a rychlost vyměšování ve výkalech,
- určit distribuci reziduí mezi relevantními jedlými produkty živočišného původu,
- kvantifikovat hlavní složky reziduí a stanovit účinnost postupů extrakce těchto složek,
- získat údaje, na základě kterých lze rozhodnout o potřebě krmných studií na hospodářských zvířatech podle bodu 6.4,
- rozhodnout o definici a vyjádření reziduí.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Studie metabolismu na zvířatech, jako jsou přežvýkavci produkující mléko (např. koza nebo kráva) nebo nosná drůbež, jsou požadovány pouze tehdy, jestliže použití pesticidu může vést k významným reziduíům v krmivu hospodářských zvířat ($\geq 0,1$ mg/kg celkového přijatého krmiva, kromě speciálních případů, např. účinných látek, které se akumulují). Jestliže se ukazuje, že se podstatně liší metabolické cesty u potkanů ve srovnání s přežvýkavci, musí být provedena studie na prasatech, pokud není očekávaný příjem u prasat nevýznamný.

6.3 *Pokusy týkající se reziduí*

Účel zkoušek

Cílem těchto studií je:

- kvantifikovat nejvyšší pravděpodobné hladiny reziduí v ošetřených plodinách při sklizni nebo vyskladnění podle navržené správné zemědělské praxe a
- případně stanovit rychlost úbytku deponovaného přípravku na ochranu rostlin.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Tyto studie musí být provedeny vždy, jestliže se bude přípravek na ochranu rostlin aplikovat na rostliny/rostlinné produkty, které se používají jako potraviny nebo krmiva, nebo jestliže mohou být těmito rostlinami přijímána rezidua z půdy nebo jiných substrátů kromě případů, kdy je možné provést extrapolaci z odpovídajících údajů pro jinou plodinu.

Údaje z pokusů týkajících se reziduí musí být předloženy v dokumentačním souboru údajů pro ta použití přípravků na ochranu rostlin, o jejichž povolení se žádá v den předložení dokumentačního souboru údajů pro schválení dané účinné látky.

Zkušební podmínky

Sledované pokusy musí odpovídat navržené kritické správné zemědělské praxi. Zkušební podmínky musí zohlednit nejvyšší množství reziduí, která mohou celkově vzniknout (např. maximální počet navržených aplikací, použití nejvyššího předpokládaného množství, nejkratší intervaly před sklizní, ochranné lhůty nebo lhůty vyskladnění), které však zůstávají reprezentativní pro realistické nejhorší podmínky, za nichž by mohla být účinná látka použita.

Musí být získány a předloženy dostatečné údaje k tomu, aby potvrdily, že zjištěná schémata platí pro dané oblasti a pro škálu podmínek, které se pravděpodobně v dotyčných oblastech vyskytnou a pro něž je použito doporučeno.

Při plánování programu sledovaných pokusů musí být zohledněny faktory, jako jsou klimatické rozdíly mezi oblastmi pěstování, rozdíly ve způsobech pěstování plodin (např. použití venku oproti použití ve skleníku), období pěstování plodin, typy přípravků atd.

Obecně musí pokusy probíhat po dobu minimálně dvou vegetačních období, aby bylo možné srovnat série podmínek. Všechny výjimky musí být plně odůvodněny.

Před předběžným vyhodnocením výsledků pokusů je obtížné stanovit přesný počet nezbytných pokusů. Minimální požadavky na údaje platí pouze v případě, kdy lze konstatovat, že oblasti pěstování jsou srovnatelné, např. z hlediska klimatu, způsobů a období pěstování plodin atd. Za předpokladu, že všechny ostatní proměnné faktory (klima atd.) jsou srovnatelné, je pro hlavní plodiny požadováno minimálně osm pokusů, které jsou pro navrženou oblast pěstování reprezentativní. Pro plodiny menšího významu jsou požadovány obvykle čtyři pokusy, které jsou pro navrženou oblast pěstování reprezentativní.

Vzhledem k přirozeně vyšší úrovni homogenity reziduí vznikajících následkem posklizňového ošetření nebo z plodin v chráněném prostředí jsou přijatelné pokusy z jednoho vegetačního období. Pro posklizňová ošetření jsou v zásadě požadovány minimálně čtyři pokusy, prováděné nejlépe na různých lokalitách na různých kultivarech. Jestliže nelze jasně identifikovat nejhorší možnou situaci, pokud jde o rezidua, musí být provedena série pokusů pro každou aplikační metodu a druh skladování.

Počet studií, které se mají uskutečnit v jednom vegetačním období, lze snížit, jestliže lze prokázat, že budou hladiny reziduí v rostlinách/rostlinných produktech nižší, než je mez stanovitelnosti.

Jestliže v době aplikace existuje významná část konzumovatelné plodiny, musí zprávy z poloviny sledovaných pokusů týkajících se reziduí obsahovat údaje, které ukazují vliv času na hladinu přítomných reziduí (studie snížení reziduí), pokud nelze prokázat, že konzumovatelná plodina není za navrhovaných podmínek použití aplikací příslušného přípravku na ochranu rostlin ovlivněna.

6.4 *Krmné studie na hospodářských zvířatech*

Účel zkoušek

Cílem těchto studií je stanovit rezidua v produktech živočišného původu, která vzniknou z reziduí v krmivech nebo krmných plodinách.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Krmné studie jsou požadovány pouze v případě:

- výskytu významných reziduí ($\geq 0,1$ mg/kg celkového příjmu krmiva, kromě zvláštních případů, jako jsou účinné látky, které se akumulují) v plodinách nebo částech plodin (např. odřezky, odpad) používaných ke krmení hospodářských zvířat a
- jestliže studie metabolismu ukazují, že se mohou v jakékoli tkáni zvířat vyskytovat významná rezidua (0,01 mg/kg nebo nad mez stanovitelnosti, je-li tato mez vyšší než 0,01 mg/kg), přičemž se berou v úvahu hladiny reziduí v potenciálních krmivech získané při podání jedné dávky.

Je-li třeba, musí být předloženy samostatné krmné studie na přežvýkavcích produkujících mléko a/nebo na nosné drůbeži. Jestliže studie metabolismu předložené v souladu s bodem 6.2 ukazují, že se podstatně liší metabolické cesty u prasat ve srovnání s přežvýkavci, musí být provedena studie na prasatech, pokud není očekávaný příjem u prasat nevýznamný.

Zkušební podmínky

Obvykle se krmivo podává ve třech dávkách (s očekávanou hladinou reziduí, s tří až pětinasobkem očekávané hladiny a s desetinásobkem očekávané hladiny). Při stanovení jedné dávky se vychází z teoretického denního příjmu krmiva.

6.5 *Vliv průmyslového zpracování a/nebo domácí úpravy*

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Rozhodnutí, zda je nezbytné provést studie zpracování, závisí na:

- významu zpracovaného produktu ve výživě člověka nebo zvířat,
- hladině reziduí v rostlině nebo rostlinném produktu, které mají být zpracovány,

- fyzikálně-chemických vlastnostech účinné látky nebo relevantních metabolitů a
- možnosti, že lze produkty odbourávání toxikologického významu nalézt po zpracování rostliny nebo rostlinného produktu.

Studie zpracování obvykle nejsou nutné, pokud se v rostlině nebo rostlinném produktu, které má být zpracovány, nevyskytují významná nebo analyticky stanovitelná rezidua nebo jestliže je celkový teoretický maximální denní příjem (TMDI) menší než 10 % ADI. Kromě toho nejsou studie zpracování obvykle požadovány pro rostliny nebo rostlinné produkty, které se jedí hlavně v syrovém stavu, kromě rostlin nebo rostlinných produktů s nejedlými částmi, jako jsou citrusové plody, banány nebo plody kiwi, u nichž mohou být požadovány údaje o distribuci reziduí mezi slupkou a dužinou.

„Významnými reziduí“ se obvykle označují rezidua v množství vyšším než 0,1 mg/kg. Jestliže má dotčený pesticid vysokou akutní toxicitu a/nebo nízkou hodnotu ADI, musí být zvaženo provedení studií zpracování pro stanovitelná rezidua v množství pod 0,1 mg/kg.

Studie o účincích na povahu reziduí nejsou obvykle požadovány, jestliže zpracování zahrnuje pouze jednoduché fyzikální operace, při kterých nedochází ke změně teploty rostliny nebo rostlinného produktu, jako je omývání, řezání nebo lisování.

6.5.1 Účinky na povahu reziduí

Účel zkoušek

Cílem těchto studií je stanovit, zda z reziduí v syrových produktech během zpracování vznikají nebo nevznikají rozkladné nebo reakční produkty, které by vyžadovaly samostatné posouzení rizika.

Zkušební podmínky

V závislosti na hladině a chemické povaze reziduí v syrové komoditě musí být podle vhodnosti zkoumána řada reprezentativních situací hydrolyz (simulujících příslušné operace zpracování). Kromě hydrolyzy může být nezbytné rovněž zkoumat další účinky, jestliže vlastnosti účinné látky nebo metabolitů naznačují, že v důsledku těchto procesů může dojít ke vzniku toxikologicky významných produktů odbourávání. Tyto studie se obvykle provádějí s účinnou látkou značenou radioaktivním izotopem.

6.5.2 Účinky na hladiny reziduí

Účel zkoušek

Hlavním cílem těchto studií je:

- stanovit kvantitativní distribuci reziduí v různých meziproduktech a ve finálních produktech a odhadnout faktory přenosu,
- umožnit provést realističtější odhad příjmu reziduí stravou.

Zkušební podmínky

Studie zpracování musí reprezentovat domácí zpracování a/nebo skutečná průmyslová zpracování.

Nejdříve je obvykle nezbytné provést pouze základní soubor „bilančních studií“, které reprezentují obecná zpracování relevantní pro rostliny nebo rostlinné produkty obsahující významná rezidua. Provedení výběr reprezentativního (reprezentativních) zpracování musí být odůvodněn. Technologie, které mají být použity při studiích zpracování, musí vždy co možná nejvíce odpovídat skutečným podmínkám, které se obvykle používají v praxi. Musí být sestavena bilance, která udává hmotnostní bilanci reziduí ve všech meziproduktech a finálních produktech. Při sestavování této bilance lze identifikovat každou koncentraci reziduí nebo její snížení v jednotlivých produktech a lze také stanovit příslušné faktory přenosu.

Jestliže hrají zpracované rostlinné produkty důležitou roli ve výživě a jestliže „bilanční studie“ ukazuje, že by mohlo dojít k významnému přenosu reziduí do zpracovaných produktů, pak musí být provedeny tři „následné studie“ za účelem stanovení koncentrace reziduí nebo faktorů ředění.

6.6 Rezidua v následných plodinách

Účel zkoušek

Cílem těchto studií je umožnit hodnocení možných reziduí v následných plodinách.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Jestliže údaje získané v souladu s bodem 7.1 této přílohy nebo v souladu s bodem 9.1 přílohy nařízení (EU) č. 545/2011 ukazují, že v půdě nebo rostlinných materiálech, jako je sláma nebo organický materiál, zůstávají až do doby výsevu nebo výsadby možných následných plodin významná rezidua (> 10 % aplikované účinné látky v nezměněné formě, jejích relevantních metabolitů nebo produktů odbourávání), což může vést v následných plodinách při sklizni k hladinám reziduí nad mez stanovitelnosti, musí být tato situace ohledně reziduí vzata v úvahu. Musí být také zohledněna povaha reziduí v následných plodinách a musí být proveden alespoň teoretický odhad hladin těchto reziduí. Jestliže nelze vyloučit možnost výskytu reziduí v následných plodinách, provedou se studie metabolismu a distribuce, v případě potřeby následované polními pokusy.

Zkušební podmínky

Jestliže byl proveden teoretický odhad reziduí v následných plodinách, musí být uvedeny veškeré podrobnosti a odůvodnění.

V případě potřeby musí být provedeny studie metabolismu a distribuce a polní pokusy na reprezentativních plodinách zvolených tak, aby reprezentovaly obvyklou zemědělskou praxi.

6.7 Navržené maximální limity reziduí (MLR) a definice reziduí

Musí být uvedeno vyčerpávající odůvodnění navržených MLR, v případě potřeby včetně veškerých podrobných údajů o použité statistické analýze.

Při rozhodování, které sloučeniny mají být zahrnuty do definice reziduí, musí být zohledněna toxikologická významnost sloučenin, množství, ve kterých budou pravděpodobně přítomny, a použitelnost analytických metod navržených pro účely kontroly a sledování po registraci.

6.8 Navržené intervaly před sklizní pro předpokládaná použití nebo ochranné lhůty nebo lhůty vyskladnění v případě posklizňového použití

Musí být uvedeno vyčerpávající odůvodnění návrhů.

6.9 Odhad potenciální a skutečné expozice stravou a jinými cestami

Musí být věnována pozornost výpočtu realistické předpovědi příjmu stravou. Lze toho dosáhnout postupně, přičemž se zvyšuje reálnost předpovědi příjmu. Je-li to relevantní, musí být zváženy jiné zdroje expozice, jako jsou např. rezidua z použití léčiv v humánní medicíně nebo veterinárních léčiv.

6.10 Shrnutí a vyhodnocení chování reziduí

Shrnutí a vyhodnocení všech údajů uvedených v tomto oddíle musí být provedeno v souladu s pokyny příslušných orgánů členských států týkajícími se formy těchto shrnutí a vyhodnocení. Musí zahrnovat podrobné a kritické posouzení těchto údajů na základě relevantních kritérií a metodik pro hodnocení a rozhodování, zejména pokud jde o rizika pro člověka a zvířata, k nimž může dojít nebo dochází, a o rozsah, kvalitu a spolehlivost souboru údajů.

Zejména musí být věnována pozornost toxikologické významnosti všech metabolitů v jiných živočiších než savcích.

Musí být sestaven názorný diagram metabolických cest v rostlinách a zvířatech se stručným vysvětlením distribuce a chemických změn.

7. Osud a chování v životním prostředí

Úvod

- i) Poskytnuté informace společně s informacemi poskytnutými pro jeden nebo více přípravků obsahujících účinnou látku musí být dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit osud a chování účinné látky v životním prostředí a riziko pro necílové druhy, kterému mohou být vystaveny z důvodu expozice účinné látky, jejím metabolitům, produktům odbourávání a reakčním produktům, jestliže jsou významné z hlediska toxikologie nebo z hlediska životního prostředí.

ii) Poskytnuté informace o účinné látce, společně s jinými relevantními informacemi a s poskytnutými informacemi o jednom nebo více přípravcích, které ji obsahují, musí být dostatečně zejména pro:

- rozhodnutí, zda účinnou látku lze či nelze schválit,
- specifikaci vhodných podmínek nebo omezení spojených s každým schválením,
- klasifikaci účinné látky podle nebezpečnosti,
- specifikaci výstražných symbolů, signálních slov, příslušných standardních vět o nebezpečnosti a pokynů pro bezpečné zacházení pro ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),
- předpověď distribuce, osudu a chování účinné látky a relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů v životním prostředí a předpověď příslušných časových průběhů,
- identifikaci necílových druhů a populací, které jsou kvůli možné expozici ohroženy, a
- identifikaci opatření nezbytných pro minimalizaci kontaminace životního prostředí a dopadu na necílové druhy.

iii) Musí být poskytnut podrobný popis (specifikace) použitého materiálu podle bodu 1.11. Jestliže jsou zkoušky prováděny s účinnou látkou, musí být použitý materiál též specifikace, jaká bude použita při výrobě přípravků, jež mají být povoleny, s výjimkou případů, kdy je použit materiál značený radioizotopy.

Jestliže jsou studie prováděny s laboratorně nebo poloprodučně vyrobenou účinnou látkou, musí se studie opakovat s technickou účinnou látkou, pokud nelze prokázat, že použitý zkušební materiál je pro účely zkoušení v životním prostředí a pro posouzení v podstatě stejný.

iv) Jestliže je použit zkušební materiál značený radioizotopy, musí být značení radioizotopy provedeno (na jednom nebo více místech podle potřeby) tak, aby usnadnilo objasnění cest metabolismu a odbourávání a usnadnilo zkoumání distribuce účinné látky a jejích metabolitů, reakčních produktů a produktů odbourávání v životním prostředí.

v) Může být nezbytné provést samostatné studie pro metabolity, produkty odbourávání nebo reakční produkty, jestliže mohou tyto produkty znamenat relevantní riziko pro necílové organismy nebo pro kvalitu vody, půdy a ovzduší a nelze-li jejich účinky vyhodnotit z dostupných výsledků týkajících se účinné látky. Před provedením těchto studií musí být vzaty v úvahu informace uvedené v oddílech 5 a 6.

vi) Pokud je to relevantní, musí být zkoušky navrženy a údaje analyzovány za pomoci vhodných statistických metod.

Statistická analýza musí být popsána vyčerpávajícím způsobem (např. ke všem bodovým odhadům musí být uvedeny intervaly spolehlivosti, musí být uvedeny přesné hodnoty pravděpodobnosti, namísto konstatování údaj významný/nevýznamný).

7.1 Osud a chování v půdě

Všechny podstatné informace o typu a vlastnostech půdy použité ke studiím, včetně pH, obsahu organického uhlíku, kationtové výměnné kapacity, distribuce velikosti částic a vodní kapacity při $pF = 0$ a $pF = 2,5$ musí být uvedeny v souladu s příslušnými mezinárodními normami ISO nebo jinými mezinárodními normami.

Mikrobiální biomasa půd použitých pro laboratorní studie odbourávání musí být stanovena těsně před začátkem studie a na konci studie.

Doporučuje se použít, pokud je to možné, stejné půdy v průběhu všech laboratorních studií půdy.

Půdy použité pro studie odbourávání nebo mobility musí být vybrány tak, aby byly reprezentativní pro rozsah půd typický pro různé oblasti EU, v nichž je látka používána nebo se její použití očekává, a musí být takové, aby:

- pokrývaly rozsah obsahu organického uhlíku, distribuci velikosti částic a hodnot pH a

— v případě, že je na základě dalších informací očekávána závislost odbourávání nebo mobility na pH (např. rozpustnost a rychlost hydrolyzy – body 2.7 a 2.8), pokrývaly následující rozsahy pH:

— 4,5 až 5,5

— 6 až 7 a

— 8 (přibližně).

Kdykoliv je to možné, musí být vzorky použitých půd čerstvě odebrané. Jestliže je nevyhnutelné použití skladovaných vzorků půd, musí být vzorky skladovány správně po omezenou dobu za definovaných a uvedených podmínek. Půdy skladované po delší časová období lze použít pouze pro studie adsorpce/desorpce.

Půda zvolená pro zahájení studie nesmí mít extrémní charakteristiky, pokud jde o takové parametry, jako je distribuce velikosti částic, obsah organického uhlíku a pH.

Půdy musí být odebrané a musí se s nimi zacházet v souladu s normou ISO 10381-6 (*Kvalita půdy — Odběr vzorků — Pokyny pro odběr, manipulaci a uchování půdních vzorků určených pro studium mikrobiálních procesů v laboratoři*). Každá odchylka musí být uvedena a odůvodněna.

Polní studie musí být provedeny za podmínek, které se co nejvíce blíží obvyklé zemědělské praxi, na souboru typů půd a za klimatických podmínek, které jsou reprezentativní pro příslušnou oblast (oblasti) použití. V případě polních studií musí být uvedeny povětrnostní podmínky.

7.1.1 Způsob a rychlost odbourávání

7.1.1.1 Způsob odbourávání

Účel zkoušek

Poskytnuté údaje a informace společně s jinými relevantními údaji a informacemi musí být dostatečné pro:

— případnou identifikaci relativního významu typů procesů, ke kterým dochází (rovnováha mezi chemickým a biologickým odbouráváním),

— identifikaci jednotlivých přítomných složek, které v každém okamžiku odpovídají množství většímu než 10 % přidané účinné látky, případně včetně neextrahovatelných reziduí,

— případnou identifikaci také jednotlivých přítomných složek, které odpovídají množství menšímu než 10 % přidané účinné látky,

— stanovení relativních podílů přítomných složek (hmotnostní bilance) a

— umožnění definovat příslušné reziduum v půdě, kterému jsou nebo by mohly být vystaveny necílové druhy.

Kde je uveden odkaz na neextrahovatelná rezidua, jsou tato rezidua definována jako chemické látky, které pocházejí z pesticidů použitých v souladu se správnou zemědělskou praxí a které nelze extrahovat metodami, které významně nemění chemickou povahu těchto reziduí. Mezi neextrahovatelná rezidua se nezahrnují fragmenty vznikající metabolickými cestami vedoucími ke vzniku látek vyskytujících se v přírodě.

7.1.1.1.1 Aerobní odbourávání

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Cesta nebo cesty odbourávání musí být uvedeny vždy kromě případů, kdy povaha a způsob použití přípravků obsahujících danou účinnou látku, jako je použití na skladované produkty nebo ošetření poranění stromů, předem vylučují kontaminaci půdy.

Zkušební podmínky

Musí být uvedena cesta nebo cesty odbourávání pro jednu půdu.

Získané výsledky musí být uvedeny ve formě schematických nákresů, které ukazují cesty odbourávání, a ve formě bilance, která ukazuje distribuci radioizotopově označeného prvku jako funkci času mezi:

- účinnou látku,
- CO₂,
- těkavé sloučeniny kromě CO₂,
- jednotlivé identifikované produkty transformace,
- neidentifikované extrahovatelné látky a
- neextrahovatelná rezidua v půdě.

Zkoumání cest odbourávání musí zahrnovat všechny možné kroky pro charakterizování a kvantifikaci neextrahovatelných reziduí vytvořených po 100 dnech, jestliže překračují 70 % aplikované dávky účinné látky. Použité techniky a metodiky mají být voleny nejlépe pro jednotlivé případy. Není-li uvedena charakteristika příslušných sloučenin, musí být uvedeno odůvodnění.

Studie obvykle trvá 120 dnů kromě případů, kdy jsou po kratší době hladiny neextrahovatelných reziduí a CO₂ takové, že lze spolehlivým způsobem provést extrapolaci pro 100 dnů.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity⁽¹⁾.

7.1.1.1.2 Doplnkové studie

— Anaerobní odbourávání

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Studie anaerobního odbourávání musí být uvedena, pokud nelze prokázat, že je expozice přípravků na ochranu rostlin obsahujících účinnou látku anaerobním podmínkám nepravděpodobná.

Zkušební podmínky a zkušební metodika

Platí stejná ustanovení, jaká jsou uvedena v příslušných odstavcích bodu 7.1.1.1.1.

— Fotolýza na povrchu půdy

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Studie fotolýzy v půdě musí být uvedena, pokud nelze prokázat, že je depozice účinné látky na půdní povrch nepravděpodobná.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

7.1.1.2 Rychlost odbourávání

7.1.1.2.1 Laboratorní studie

Účel zkoušek

Studie odbourávání v půdě musí poskytnout nejlepší možné odhady doby potřebné pro odbourání 50 % a 90 % účinné látky (DT_{50lab} a DT_{90lab}) a relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů za laboratorních podmínek.

⁽¹⁾ Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC), 1995. *Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides*, ISBN 90-5607-002-9.

— *Aerobní odbourávání*

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Rychlost odbourávání v půdě musí být uvedena vždy kromě případů, kdy povaha a způsob použití přípravků na ochranu rostlin obsahujících danou účinnou látku, jako je použití na skladované produkty nebo ošetření poranění stromů, předem vylučují kontaminaci půdy.

Zkušební podmínky

Musí být uvedena rychlost aerobního odbourávání účinné látky ve třech typech půdy odlišných od typu zmíněného v bodě 7.1.1.1.1.

Dokud nebude k dispozici ověřený výpočetní model EU pro extrapolaci rychlostí odbourávání za nízkých teplot, musí být provedena doplňková studie při 10 °C na jedné z půd použitých pro zkoumání odbourávání při 20 °C, aby byl zjištěn vliv teploty na odbourávání.

Studie obvykle trvá 120 dnů kromě případů, kdy k odbourání více než 90 % účinné látky dojde před uplynutím této doby.

Musí být uvedeny podobné studie provedené na třech typech půd pro všechny relevantní metabolity, produkty odbourávání a reakční produkty, které se nacházejí v půdě a v každém okamžiku během studie odpovídají množství většímu než 10 % přidané účinné látky, kromě případů, kdy bylo možné jejich hodnoty DT_{50} stanovit z výsledků studií odbourávání účinné látky.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

— *Anaerobní odbourávání*

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Rychlost anaerobního odbourávání účinné látky musí být uvedena v případě, že musí být v souladu s bodem 7.1.1.1.2 provedena studie za anaerobních podmínek.

Zkušební podmínky

Rychlost anaerobního odbourávání účinné látky musí být stanovena v půdě použité ve studii za anaerobních podmínek provedené v souladu s bodem 7.1.1.1.2.

Studie obvykle trvá 120 dnů kromě případů, kdy k odbourání více než 90 % účinné látky dojde před uplynutím této doby.

Podobné studie musí být uvedeny na jednom typu půdy pro všechny relevantní metabolity, produkty odbourávání a reakční produkty, které se nacházejí v půdě a v každém okamžiku během studie odpovídají množství většímu než 10 % přidané účinné látky, kromě případů, kdy bylo možné jejich hodnoty DT_{50} stanovit z výsledků studií odbourávání účinné látky.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

7.1.1.2.2 Polní studie

— *Studie rozptylu v půdě*

Účel zkoušek

Studie rozptylu v půdě musí poskytnout odhady doby potřebné pro rozptyl 50 % a 90 % účinné látky (DT_{50f} a DT_{90f}) v polních podmínkách. Podle potřeby musí být uvedeny informace o relevantních metabolitech, produktech odbourávání a reakčních produktech.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Zkoušky musí být provedeny za takových podmínek, kdy je hodnota DT_{50lab} stanovená při 20 °C a při vlhkosti půdy odpovídající hodnotě pF 2 až 2,5 (sací tlak) větší než 60 dnů.

Jestliže jsou přípravky na ochranu rostlin obsahující účinnou látku určeny k použití v chladných klimatických podmínkách, musí být zkoušky provedeny v případech, kdy je hodnota DT_{50lab} stanovená při 10 °C a při vlhkosti půdy odpovídající hodnotě pF 2 až 2,5 (sací tlak) větší než 90 dnů.

Zkušební podmínky

Jednotlivé studie na souboru reprezentativních půd (obvykle čtyři různé typy) musí pokračovat tak dlouho, dokud se nerozptýlí více než 90 % aplikovaného množství. Studie trvají maximálně 24 měsíců.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

— Studie reziduí v půdě

Účel zkoušek

Studie reziduí v půdě musí poskytnout odhady hladin reziduí v půdě v době sklizně nebo v době výsevu nebo výsadby následných plodin.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Studie reziduí v půdě musí být uvedeny, jestliže je hodnota DT_{50lab} větší než jedna třetina doby mezi aplikací a sklizní a jestliže je absorpce reziduí následnou plodinou možná, pokud nelze obsah reziduí v půdě při výsevu nebo výsadbě následné plodiny spolehlivě odhadnout z údajů studií rozptylu v půdě nebo nelze prokázat, že tato rezidua nemohou být pro následné plodiny fytotoxická nebo nezanechávají v následných plodinách nepřijatelná rezidua.

Zkušební podmínky

Jednotlivé studie musí probíhat až do sklizně nebo do okamžiku výsevu nebo výsadby následných plodin, dokud se nerozptýlí více než 90 % aplikovaného množství.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

— Studie akumulace v půdě

Účel zkoušek

Zkoušky musí poskytnout dostatečné údaje pro vyhodnocení možnosti akumulace reziduí účinné látky a relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Jestliže je na základě studií rozptylu v půdě zjištěno, že $DT_{90f} >$ jeden rok a jestliže je předpokládána opakovaná aplikace, buď ve stejném vegetačním období nebo v následujících letech, musí být prozkoumána možnost akumulace reziduí v půdě a hladina, při které je dosaženo stabilní hladiny koncentrace, kromě případů, kdy lze věrohodné informace získat z modelového výpočtu nebo jiným vhodným posouzením.

Zkušební podmínky

Dlouhodobé polní studie musí být provedeny na dvou relevantních půdách a při několikanásobných aplikacích.

Před provedením těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

7.1.2 Adsorpce a desorpce

Účel zkoušky

Poskytnuté údaje a informace společně s jinými relevantními údaji a informacemi by měly být dostatečné pro stanovení adsorpčního koeficientu účinné látky a relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Studie musí být uvedeny vždy kromě případů, kdy povaha a způsob použití přípravků obsahujících danou účinnou látku, jako je použití na skladované produkty nebo ošetření poranění stromů, předem vylučují kontaminaci půdy.

Zkušební podmínky

Studie s účinnou látkou musí být uvedeny pro čtyři typy půd.

Musí být uvedeny podobné studie alespoň na třech typech půd pro všechny relevantní metabolity, produkty odbourávání a reakční produkty, které ve studiích odbourávání v půdě v každém okamžiku odpovídají množství většímu než 10 % přidané účinné látky.

Zkušební metodika

Pokyny OECD č. 106

7.1.3 *Mobilita v půdě*7.1.3.1 *Studie vyplavování v kolonách**Účel zkoušky*

Zkouška musí poskytnout dostatečné údaje pro hodnocení mobility a potenciálu vyplavování účinné látky a případně relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů.

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Jestliže nelze ze studií adsorpce a desorpce podle bodu 7.1.2 získat spolehlivé hodnoty adsorpčního koeficientu, musí být provedeny studie u čtyř typů půd.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

7.1.3.2 *Vyplavování „vystárnutých“ reziduí na kolonách**Účel zkoušky*

Zkouška musí poskytnout dostatečné údaje pro odhad mobility a potenciálu vyplavování relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Studie musí být provedeny kromě případů, kdy

- povaha a způsob použití přípravků obsahujících účinnou látku, jako je použití na skladované produkty nebo ošetření poranění stromů, předem vylučují kontaminaci půdy nebo
- byla provedena samostatná studie metabolitů, produktů odbourávání nebo reakčních produktů v souladu s bodem 7.1.2 nebo 7.1.3.1.

Zkušební podmínky

Dobu (doby) stárnutí je nutné stanovit na základě zkoumání způsobů odbourávání účinné látky a metabolitů, aby bylo zajištěno, že bude při vyplavování přítomno odpovídající spektrum metabolitů.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

7.1.3.3 *Lysimetrické studie nebo studie vyplavování v polních podmínkách**Účel zkoušek*

Zkoušky musí poskytnout údaje o:

- mobilitě v půdě,

— potenciálu vyplavování do podzemních vod,

— potenciální distribuci v půdě.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

K rozhodnutí, zda musí být provedeny lysimetrické studie nebo studie vyplavování v polních podmínkách, bude nezbytný odborný posudek s přihlédnutím k výsledkům studií odbourávání a dalších studií mobility a dále k předpokládaným koncentracím v podzemních vodách (PEC_{GW}) vypočteným v souladu s oddílem 9 přílohy nařízení (EU) č. 545/2011. Typ a podmínky studie, která má být provedena, musí být projednány s příslušnými orgány.

Zkušební podmínky

Velkou péčí je nutno věnovat jak uspořádání experimentálních zařízení, tak uspořádání jednotlivých studií, aby bylo zajištěno, že získané výsledky lze použít pro účely posouzení. Studie musí pokrývat realistickou nejhorsí situaci s přihlédnutím k typu půdy, klimatickým podmínkám, aplikační dávce a četnosti a období aplikace.

Voda jímáná po průchodu půdními sloupci musí být analyzována ve vhodných intervalech, zatímco rezidua v rostlinném materiálu musí být stanovena při jeho sklizni. Při ukončování experimentálních prací musí být stanovena rezidua nejméně v pěti vrstvách půdního profilu. Mezi stanovenými termíny odběru nesmějí být odebírány vzorky, neboť odstranění rostlin (kromě sklizně v souladu s obvyklou zemědělskou praxí) a výřezy půdy ovlivňují proces vyplavování.

V pravidelných intervalech musí být zaznamenávány srážky, teplota půdy a teplota vzduchu (alespoň jednou za týden).

— *Lysimetrické studie*

Zkušební podmínky

Minimální hloubka lysimetrů musí být 100 cm; jejich maximální hloubka musí být 130 cm. Výřez půdy musí být neporušený. Teplota půdy musí být podobná, jako je teplota půdy na poli. V případě potřeby musí být provedeno doplňkové zavlažování, aby se zajistil optimální růst rostlin a aby bylo množství infiltrované vody podobné jako v oblastech, pro které je požadováno povolení. Jestliže musí být v průběhu studie půda z agrotechnických důvodů narušena, nesmí být narušena do větší hloubky než 25 cm.

— *Studie vyplavování v polních podmínkách*

Zkušební podmínky

Musí být předloženy informace o hladině podzemní vody na pokusných polích. Jestliže jsou v průběhu studie pozorovány trhliny půdy, musí být přesně popsány.

Velká pozornost musí být věnována počtu a umístění zařízení pro jímání vody. Umístění těchto zařízení v půdě nesmí způsobit preferenční průsakové cesty.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

7.2 Osud a chování ve vodě a v ovzduší

Účel zkoušek

Poskytnuté informace a údaje společně s poskytnutými informacemi a údaji o jednom nebo více přípravcích obsahujících účinnou látku a jinými relevantními informacemi musí být dostatečné pro stanovení nebo umožnění odhadu

— perzistence ve vodních systémech (sediment na dně a voda, včetně suspendovaných částic),

— rozsahu rizika, kterému jsou vystaveny voda, organismy v sedimentu a ovzduší,

— potenciálu kontaminace povrchových a podzemních vod.

7.2.1 Způsob a rychlost odbourávání ve vodních systémech (pokud nejsou uvedeny v bodě 2.9)

Účel zkoušek

Poskytnuté údaje a informace společně s jinými relevantními údaji a informacemi musí být dostatečné pro:

- identifikaci relativní závažnosti typů procesů (rovnováha mezi chemickým a biologickým odbouráváním),
- případnou identifikaci jednotlivých přítomných složek,
- stanovení relativních poměrů přítomných složek a jejich distribuce mezi vodu, včetně suspendovaných částic, a sediment a
- umožnění definovat příslušné reziduum, kterému jsou nebo by mohly být vystaveny necílové druhy.

7.2.1.1 *Hydrolytické odbourávání*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být vždy provedena pro relevantní metabolity, produkty odbourávání a reakční produkty, které v každém okamžiku odpovídají množství většímu než 10 % přidané účinné látky, pokud nejsou k dispozici dostatečné informace o jejich odbourávání ze zkoušky provedené podle bodu 2.9.1.

Zkušební podmínky a zkušební metodika

Platí stejná ustanovení jako v příslušných odstavcích bodu 2.9.1.

7.2.1.2 *Fotochemické odbourávání*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být vždy provedena pro relevantní metabolity, produkty odbourávání a reakční produkty, které v každém okamžiku odpovídají množství většímu než 10 % přidané účinné látky, pokud nejsou k dispozici dostatečné informace o jejich odbourávání ze zkoušky provedené podle bodů 2.9.2 a 2.9.3.

Zkušební podmínky a zkušební metodika

Platí stejná ustanovení jako v příslušných odstavcích bodů 2.9.2 a 2.9.3.

7.2.1.3 *Biologické odbourávání*

7.2.1.3.1 „Snadné biologické odbourávání“ („ready biodegradability“)

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena vždy, s výjimkou případů, kdy podle části 4 přílohy I nařízení (ES) č. 1272/2008 není požadována.

Zkušební metodika

Metoda C.4 nařízení (ES) č. 440/2008.

7.2.1.3.2 Studie voda/sediment

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být uvedena, pokud nelze prokázat, že ke kontaminaci povrchových vod nedojde.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

7.2.1.4 *Odbourávání v nasycené zóně*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Rychlosti přeměny účinných látek a relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů v nasycené zóně mohou poskytnout užitečné informace o osudu těchto látek v podzemních vodách.

Zkušební podmínky

K rozhodnutí o nezbytnosti těchto informací je nutný odborný posudek. Před provedením těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

7.2.2 Způsob a rychlost odbourávání v ovzduší (pokud nejsou uvedeny v bodě 2.10)

Vhodné pokyny jsou obsaženy ve zprávě vypracované pracovní skupinou pro pesticidy v ovzduší (FOCUS⁽¹⁾): „PESTICIDES IN AIR: CONSIDERATIONS FOR EXPOSURE ASSESSMENT (Pesticidy v ovzduší: hlediska pro posouzení expozice)“ (2008)

7.3 Definice rezidua

Na základě chemického složení reziduí, která se nacházejí v půdě, ve vodě nebo v ovzduší v důsledku použití nebo navrhovaného použití přípravku na ochranu rostlin obsahujícího účinnou látku, musí být předložen návrh definice rezidua, přičemž se berou v úvahu jak jejich zjištěné hladiny, tak i jejich význam z hlediska toxikologie a životního prostředí.

7.4 Údaje ze sledování

Musí být uvedeny dostupné údaje ze sledování týkajícího se osudu a chování účinné látky a relevantních metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů.

8. Ekotoxikologické studie

Úvod

- i) Poskytnuté informace, společně s informacemi o jednom nebo více přípravcích, které tuto účinnou látku obsahují, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit dopad na necílové druhy (flóru a faunu), které mohou být vystaveny riziku plynoucímu z expozice účinné látky, jejím metabolitům, produktům odbourávání a reakčním produktům, jestliže jsou významné z hlediska životního prostředí. Dopad může být výsledkem jednorázové, prodloužené nebo opakované expozice a může být vratný nebo nevratný.
- ii) Poskytnuté informace o účinné látce společně s dalšími relevantními informacemi a informace o jednom nebo více přípravcích, které ji obsahují, musí být dostatečné zejména pro:
 - rozhodnutí, zda účinnou látku lze či nelze schválit,
 - specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být se schválením spojeny,
 - vyhodnocení krátkodobých a dlouhodobých rizik pro necílové druhy – populace, společenstva a procesy, je-li to zapotřebí,
 - klasifikaci účinné látky podle nebezpečnosti,
 - specifikaci bezpečnostních opatření nezbytných pro ochranu necílových druhů a
 - specifikaci výstražných symbolů, signálních slov, příslušných standardních vět o nebezpečnosti a pokynů pro bezpečné zacházení pro ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),
- iii) Je třeba uvést všechny potenciálně nepříznivé účinky zjištěné při základních ekotoxikologických zkoumáních a provést a uvést, pokud je to požadováno příslušnými orgány, doplňkové studie, které mohou být nezbytné pro zkoumání pravděpodobných mechanismů těchto účinků a pro posouzení významnosti těchto účinků. Musí být uvedeny všechny dostupné biologické údaje a informace, které jsou významné pro posouzení ekotoxikologického profilu účinné látky.
- iv) Informace o osudu a chování v životním prostředí, získané a předložené podle bodů 7.1 až 7.4, a informace o hladinách reziduí v rostlinách, získané a předložené podle oddílu 6, mají pro posouzení dopadu na necílové druhy zásadní význam, neboť společně s informacemi o povaze přípravku a způsobu jeho použití charakterizují povahu a rozsah potenciální expozice. Toxikokinetické a toxikologické studie a informace předložené podle bodů 5.1 až 5.8 poskytují důležité informace o toxicitě pro druhy obratlovců a o mechanismech toxického účinku.

⁽¹⁾ FORum for the Co-ordination of pesticide fate models and their Use (Fórum pro koordinaci modelů osudu a jejich používání).

- v) Pokud je to relevantní, musí být zkoušky navrženy a údaje analyzovány za pomoci vhodných statistických metod. Statistická analýza musí být popsána vyčerpávajícím způsobem (např. ke všem bodovým odhadům musí být uvedeny intervaly spolehlivosti, měly by se uvádět přesné hodnoty pravděpodobnosti, namísto konstatování údaj významný/nevýznamný).

Zkoušená látka

- vi) Musí být poskytnut podrobný popis (specifikace) použitého materiálu podle bodu 1.11. Jestliže jsou zkoušky prováděny s účinnou látkou, musí být použitý materiál též specifikace, jaká bude použita při výrobě přípravků, jež mají být povoleny, s výjimkou případů, kdy je použit materiál značený radioizotopy.
- vii) Jestliže jsou studie prováděny s laboratorně nebo poloprovozně vyrobenou účinnou látkou, musí se opakovat s technickou účinnou látkou, pokud nelze prokázat, že použitý zkušební materiál je pro účely ekotoxikologického zkoušení a posouzení v podstatě stejný. V případě nejistoty musí být předloženy vhodné doplňovací studie sloužící jako základ pro rozhodnutí o možné potřebě studie opakovat.
- viii) V případě studií, u nichž je dávkování rozloženo v určitém období, musí být k podávání použita nejlépe pouze jedna šarže účinné látky, pokud to dovoluje stabilita.

Předpokládá-li se ve studii použití různých dávek, musí být uveden vztah mezi dávkou a nepříznivým účinkem.

- ix) U všech krmných studií musí být uvedena průměrná dosažená dávka, pokud možno včetně dávky v mg/kg tělesné hmotnosti. Jestliže je dávkování realizováno prostřednictvím krmiva, musí být zkoušená sloučenina v krmivu rovnoměrně rozptýlena.
- x) Někdy je nezbytné provést samostatné studie s metabolity, produkty odbourávání nebo reakčními produkty, jestliže u nich hrozí relevantní riziko pro necílové organismy a jejich účinky nelze vyhodnotit z dostupných výsledků vztahujících se k účinné látce. Před provedením těchto studií musí být zohledněny informace z oddílů 5, 6 a 7.

Zkoušené organismy

- xi) Pro snadnější posouzení významnosti výsledků zkoušek, včetně odhadu vlastní toxicity a faktorů, které ji ovlivňují, se musí, je-li to možné, použít v různých specifikovaných zkouškách toxicity u každého relevantního druhu jedinci stejného kmene (nebo zaznamenaného původu).

8.1 Účinky na ptáky

8.1.1 Akutní orální toxicita

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout, pokud je to možné, hodnoty LD₅₀, letální prahovou dávku, průběh odpovědi a zotavení v čase a hodnotu NOEL a musí také obsahovat popis relevantních makroskopických patologických nálezů.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Možné účinky účinné látky na ptáky musí být zkoumány vždy, kromě případů, kdy je účinná látka určena výhradně pro použití v přípravcích aplikovaných výlučně v uzavřených prostorách (např. ve sklenících nebo při skladování potravin).

Zkušební podmínky

Musí být stanovena akutní orální toxicita účinné látky pro jeden z druhů křepelky: křepelku japonskou (*Coturnix coturnix japonica*) nebo křepelku viržinskou (*Colinus virginianus*), nebo pro kachnu divokou (*Anas platyrhynchos*). Nejvyšší ve zkouškách použitá dávka nesmí přesáhnout 2 000 mg/kg tělesné hmotnosti.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

8.1.2 Krátkodobá dietární toxicita

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout údaje o krátkodobé dietární toxicitě (hodnoty LC₅₀, nejnižší letální koncentrace (LLC), a je-li to možné, koncentrace, při kterých nejsou pozorovány účinky (NOEC) a průběh odpovědi a zotavení v čase) a musí také obsahovat popis relevantních makroskopických patologických nálezů.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Dietární (pětidenní) toxicita účinné látky pro ptáky musí být zkoumána vždy na jednom druhu, kromě případů, kdy je předložena studie podle bodu 8.1.3. Jestliže je akutní orální NOEL \leq 500 mg/kg tělesné hmotnosti nebo krátkodobá NOEC $<$ 500 mg/kg krmiva, musí být zkouška provedena na dalším druhu.

Zkušební podmínky

Prvním zkoušeným druhem musí být buď křepelka, nebo kachna divoká. Jestliže je třeba provést zkoušku s dalším druhem, nesmí být příbuzný prvnímu zkoušenému druhu.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle metody OECD č. 205.

8.1.3 Subchronická toxicita a reprodukce

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout údaje o subchronické a reprodukční toxicitě účinné látky pro ptáky.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Subchronická a reprodukční toxicita účinné látky pro ptáky musí být zkoumána vždy, pokud nelze prokázat, že nepřetržitá nebo opakovaná expozice dospělých ptáků nebo expozice hnízdišť v období rozmnožování není pravděpodobná.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle metody OECD č. 206.

8.2 Účinky na vodní organismy

Údaje ze zkoušek uvedených v bodech 8.2.1, 8.2.4 a 8.2.6 musí být předloženy pro všechny účinné látky, i když se neočekává, že by při navrhovaných podmínkách použití mohly přípravky na ochranu rostlin, které danou látku/dané látky obsahují, zasáhnout povrchové vody. Tyto údaje jsou požadovány podle části 4 přílohy I nařízení (ES) č.1272/2008.

Uvedené údaje musí být podloženy údaji z analýz uvádějícími koncentraci zkoušené látky ve zkoušeném roztoku.

8.2.1 Akutní toxicita pro ryby

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout hodnotu akutní toxicity (LC₅₀) a podrobné údaje o pozorovaných účincích.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena vždy.

Zkušební podmínky

Akutní toxicita účinné látky musí být stanovena na pstruhu duhovém (*Oncorhynchus mykiss*) a teplomilném druhu ryb. Jestliže je třeba provést zkoušky metabolitů, produktů odbourávání nebo reakčních produktů, musí se použít ten z obou zkoušených druhů, který je k účinné látce citlivější.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008, metody C.1.

8.2.2 Chronická toxicita pro ryby

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Studie chronické toxicity musí být provedena vždy, pokud nelze prokázat, že nepřetržitá nebo opakovaná expozice ryb je nepravděpodobná, nebo pokud není k dispozici vhodná studie mikrokosmu nebo mesokosmu.

O tom, kterou zkoušku je třeba provést, musí být rozhodnuto odborným posudkem. Zejména v případě účinné látky, pro niž existují zvláště závažné údaje (týkající se toxicity účinné látky pro ryby nebo jejich možné expozice), si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem zkoušky, která má být provedena.

Zkouška toxicity na rybách v raném stadiu života může být vhodná, jestliže biokoncentrační faktory (BCF) spadají mezi 100 a 1 000 nebo je EC₅₀ účinné látky < 0,1 mg/l.

Zkouška toxicity během životního cyklu ryb může být vhodná v případech, kdy:

- je biokoncentrační faktor větší než 1 000 a eliminace účinné látky během čtrnáctidenní pročišťovací fáze je menší než 95 % nebo
- je látka je stabilní ve vodě nebo v sedimentu (DT₉₀ > 100 dní).

Zkoušku chronické toxicity na juvenilních rybách není nutno provádět, jestliže byla provedena zkouška toxicity na rybách v raném stadiu života nebo zkouška toxicity během životního cyklu ryb; obdobně není potřeba provádět zkoušku toxicity na rybách v raném stadiu života, jestliže byla provedena zkouška toxicity během životního cyklu ryb.

8.2.2.1 Zkouška chronické toxicity na juvenilních rybách

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout údaje o účincích na růst ryb, prahové hodnoty pro letální účinky a pro pozorované účinky, hodnotu NOEC a podrobné údaje o pozorovaných účincích.

Zkušební podmínky

Zkouška musí být provedena na juvenilním pstruhu duhovém, vystaveném 28denní expozici účinné látky. Musí poskytnout údaje o účincích na růst a chování ryb.

8.2.2.2 Zkouška toxicity na rybách v raném stadiu života

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout údaje o účincích na vývoj, růst a chování ryb, hodnotu NOEC a podrobné údaje o pozorovaných účincích na ryby v raných stádiích života.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle metody OECD č. 210.

8.2.2.3 Zkouška toxicity během životního cyklu ryb

Účel zkoušky

Zkouška poskytne údaje o účincích na reprodukci rodičovské generace a na životaschopnost následné generace.

Zkušební podmínky

Před provedením těchto studií si žadatel musí vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem a podmínkami studie, která má být provedena.

8.2.3 Biokoncentrace v rybách

Účel zkoušky

Studie musí poskytnout biokoncentrační faktory v ustáleném stavu a rychlostní konstanty přijímání a vylučování, vypočtené pro každou zkoušenou sloučeninu, a dále příslušné intervaly spolehlivosti.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Biokoncentrační potenciál účinných látek, metabolitů, produktů odbourávání a reakčních produktů, které mohou přecházet do tukových tkání ($\log p_{ow} \geq 3$ – viz bod 2.8 nebo jiné relevantní údaje o biokoncentraci), musí být zkoumán a uveden vždy, pokud nelze prokázat, že je expozice vedoucí k biokoncentraci nepravděpodobná.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle metody OECD č. 305E.

8.2.4 Akutní toxicita pro vodní bezobratlé

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout hodnotu akutní toxicity účinné látky za 24 a 48 hodin, vyjádřenou jako medián efektivní koncentrace (EC_{50}) způsobující imobilizaci zkoušených živočichů, a pokud je to možné, nejvyšší koncentraci, při níž k imobilizaci nedochází.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Vždy musí být stanovena akutní toxicita pro *Daphnia* sp. (nejlépe pro *Daphnia magna*). Jestliže jsou přípravky na ochranu rostlin obsahující danou účinnou látku určeny k přímému použití do povrchových vod, musí být uvedeny doplňkové údaje nejméně o jednom reprezentativním druhu z každé z těchto skupin: vodní hmyz, vodní korýši (druhy nepatřící do rodu *Daphnia*) a vodní plži.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008, metody C.2.

8.2.5 Chronická toxicita pro vodní bezobratlé

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout, pokud je to možné, hodnoty EC_{50} pro účinky, jako je imobilizace a reprodukce, dále hodnotu nejvyšší koncentrace, při níž nedochází k žádnému účinku na mortalitu ani reprodukci (NOEC), a podrobné údaje o pozorovaných účincích.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena s *Daphnia* sp. a alespoň jedním reprezentativním druhem vodního hmyzu a druhem vodního plže, pokud nelze prokázat, že nepřetržitá nebo opakovaná expozice není pravděpodobná.

Zkušební podmínky

Zkouška s *Daphnia* sp. musí trvat 21 dnů.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle metody OECD č. 202, část II.

8.2.6 Účinky na růst řas

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout hodnoty EC_{50} pro růst a rychlost růstu, hodnoty NOEC a podrobné údaje o pozorovaných účincích.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Možné účinky účinné látky na růst řas musí být uvedeny vždy.

U herbicidů je třeba provést také zkoušku s dalším druhem řasy z jiné systematické skupiny.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008, metody C.3.

8.2.7 Účinky na organismy žijící v sedimentu

Účel zkoušky

Zkouška poskytne údaje o účincích na přežití a vývoj (včetně účinků na líhnutí dospělců pakomárů rodu *Chironomus*), odpovídající hodnoty EC_{50} a hodnoty NOEC.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jestliže se dá na základě údajů o osudu a chování účinné látky v životním prostředí, požadovaných v oddíle 7, předpokládat, že účinná látka přechází do vodních sedimentů a přetrvává v nich, musí být odborným posudkem rozhodnuto, zda je třeba provést zkoušku akutní nebo chronické toxicity pro organismy žijící v sedimentu. V tomto odborném posudku se zváží, zda lze na základě srovnání toxicity EC_{50} pro vodní bezobratlé podle bodů 8.2.4 a 8.2.5 s předpokládanými koncentracemi účinné látky v sedimentu podle oddílu 9 přílohy nařízení (EU) č. 545/2011 očekávat účinky na bezobratlé žijící v sedimentu.

Zkušební podmínky

Před provedením těchto studií si žadatel musí vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem a podmínkami studie, která má být provedena.

8.2.8 Vodní rostliny

Zkouška na vodních rostlinách je povinná u herbicidů.

Před provedením těchto studií si žadatel musí vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem a podmínkami studie, která má být provedena.

8.3 Účinky na členovce

8.3.1 Včely

8.3.1.1 Akutní toxicita

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout hodnotu LD_{50} účinné látky při akutní orální a kontaktní expozici.

Okolnosti, za kterých je studie požadována

Potenciální dopad na včely musí být zkoumán vždy, kromě případů, kdy jsou přípravky obsahující danou účinnou látku určeny výlučně pro použití v situacích, v nichž je expozice včel nepravděpodobná, jako například:

- při skladování potravin v uzavřených prostorách,
- při moření osiva nesystémovými přípravky,
- při aplikaci nesystémových přípravků na půdu,
- při ošetření cibulí, hlíz a přesazovaných sazenic namáčením v nesystémových přípravcích,
- při ošetření a hojení ran,
- u návnad pro hlodavce,
- při používání ve sklenících bez opylovačů.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle pokynů EPP0 č. 170.

8.3.1.2 Krmná zkouška na včelím plodu

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout dostatečné informace pro hodnocení možných rizik přípravku na ochranu rostlin pro larvy včely medonosné.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena, působí-li účinná látka jako regulátor růstu hmyzu a nelze prokázat, že je expozice včelího plodu nepravděpodobná.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle metody ICPBR (např. P. A. Oomen, A. de Riufter a J. van der Steen. Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides. *EPPO Bulletin*, svazek 22, s. 613 až 616, 1992).

8.3.2 Jiní členovci

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout dostatečné informace pro hodnocení toxicity (vlivu na mortalitu a subletálních účinků) účinné látky pro zvolené druhy členovců.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Musí být prozkoumány účinky na necílové suchozemské členovce (např. predátory nebo parazitoidy škodlivých organismů). Informace získané pro tyto druhy lze také použít k odhadu toxicity pro jiné necílové druhy obývající stejné prostředí. Tyto informace jsou požadovány u všech účinných látek kromě případů, kdy jsou přípravky obsahující účinnou látku určeny výlučně pro použití v situacích, v nichž nedochází k expozici necílových členovců, jako například:

- při skladování potravin v uzavřených prostorách,
- při ošetření a hojení ran,
- u návnad pro hlodavce.

Zkušební podmínky

Pokud nelze nepříznivé účinky jednoznačně předpovědět z jiných studií, zkouška musí být provedena nejprve v laboratoři na umělém substrátu (tj. na skleněné destičce nebo na křemenném písku, podle vhodnosti). V ostatních případech lze použít realističtější substráty.

Zkoušky musí být provedeny na dvou citlivých standardních druzích, a to na parazitoidním druhu a druhu dravého roztoče (např. *Aphidius rhopalosiphii* a *Typhlodromus pyri*). Kromě toho musí být zkoušky provedeny na dalších dvou druzích, relevantních pro plánované použití dané látky. Je-li to možné a vhodné, musí reprezentovat další dvě hlavní funkční skupiny, a to predátory žijící na povrchu půdy a predátory žijící na listech. Jestliže jsou u druhů relevantních pro navržené použití přípravku zjištěny účinky, mohou být provedeny další zkoušky v rozšířených laboratorních podmínkách nebo polopolních podmínkách. Výběr relevantních zkušebních druhů se řídí návrhy uvedenými v metodickém dokumentu SETAC o regulačních postupech zkoušení pesticidů na necílových členovcích⁽¹⁾. Zkoušky musí být provedeny s dávkami odpovídajícími nejvyšší dávce doporučené pro polní aplikaci.

Zkušební metodika

Kde je to relevantní, musí být zkouška provedena podle příslušných metodik, které splňují alespoň požadavky pro zkoušky uvedené v metodickém dokumentu SETAC o regulačních postupech zkoušení pesticidů na necílových členovcích.

8.4 Účinky na žížaly

8.4.1 Akutní toxicita

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout hodnotu LC₅₀ účinné látky pro žížaly, podle možnosti i hodnotu nejvyšší koncentrace nezpůsobující žádnou mortalitu a nejnižší koncentrace způsobující 100 % mortalitu, a musí obsahovat popis pozorovaných účinků na morfologii a chování žížal.

⁽¹⁾ Ze semináře ESCORT (European Standard Characteristics Of beneficials Regulatory Testing), 28. až 30. března 1994, ISBN 0-95-22535-2-6.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Účinky na žížaly musí být zkoumány, jestliže jsou přípravky obsahující danou účinnou látku aplikovány na půdu nebo ji mohou kontaminovat.

Zkušební metodika

Zkouška musí být provedena podle přílohy nařízení (ES) č. 440/2008, metody C.8, Toxicita pro žížaly: zkouška na umělé půdě.

8.4.2 Subletální účinky

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout hodnotu NOEC a údaje o účincích na růst, reprodukci a chování žížal.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jestliže lze na základě navrženého způsobu použití přípravků obsahujících danou účinnou látku nebo na základě jejího osudu a chování v půdě ($DT_{90} > 100$ dnů) předpokládat nepřetržitou nebo opakovanou expozici žížal účinné látky nebo významnému množství metabolitů, produktů odbourávání nebo reakčních produktů, musí se odborným posudkem rozhodnout, zda je účelná zkouška subletálních účinků.

Zkušební podmínky

Zkouška musí být provedena na *Eisenia foetida*.

8.5 Účinky na necílové půdní mikroorganismy

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout dostatečné údaje pro hodnocení dopadu účinné látky na aktivitu půdních mikroorganismů, co se týče přeměny dusíku a mineralizace uhlíku.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena, jestliže jsou přípravky obsahující danou účinnou látku aplikovány na půdu nebo ji mohou při použití v podmínkách praxe kontaminovat. V případě účinných látek určených pro použití v přípravcích ke sterilizaci půdy musí být studie uspořádány tak, aby umožnily zjistit míru obnovy mikrobiálních procesů po ošetření.

Zkušební podmínky

Musí být použita zemina čerstvě odebraná ze zemědělských půd. Místa, ze kterých se zemina odebírá, nesmí být v průběhu předchozích dvou let ošetřena žádnou látkou, která by mohla podstatným způsobem změnit diverzitu a početnost přítomných populací mikroorganismů, a to na delší než přechodnou dobu.

Zkušební metodika

SETAC – Postupy pro posouzení osudu pesticidů v životním prostředí a jejich ekotoxicity.

8.6 Účinky na jiné necílové organismy (flóru a faunu) považované za ohrožené

Je třeba předložit souhrn dostupných údajů z předběžných zkoušek, použitých pro posouzení biologické aktivity a stanovení rozsahu dávek, pozitivní nebo negativní, které mohou poskytnout informace o možném dopadu na jiné necílové druhy, flóru i faunu, a to společně s kritickým posouzením toho, nakolik vypovídají o možném dopadu na necílové druhy.

8.7 Účinky na biologické metody čištění odpadních vod

Účinky na biologické metody čištění odpadních vod musí být uvedeny v případě, že může použití přípravků na ochranu rostlin obsahujících danou účinnou látku vyvolat nepříznivé účinky na čistírny odpadních vod.

9. Shrnutí a vyhodnocení oddílů 7 a 8

10. Návrhy klasifikace a označení účinné látky podle nařízení (ES) č. 1272/2008, včetně jejich zdůvodnění

— výstražné symboly

- signální slova
- standardní věty o nebezpečnosti
- pokyny pro bezpečné zacházení.

11. **Dokumentace podle části A přílohy nařízení (EU) č. 545/2011.**

ČÁST B

MIKROORGANISMY VČETNĚ VIRŮ

Úvod

- i) Účinné látky jsou definovány v čl. 2 odst. 2 nařízení (ES) č. 1107/2009 a zahrnují chemické látky a mikroorganismy včetně virů.

V této části jsou stanoveny požadavky na údaje o účinných látkách tvořených mikroorganismy včetně virů.

Definice výrazu „mikroorganismus“ podle článku 3 nařízení (ES) č. 1107/2009 platí zejména pro bakterie, houby, prvoky, viry a viroidy, ale nejen pro ně.

- ii) U všech mikroorganismů, které jsou předmětem žádosti, by měly být uvedeny všechny dostupné relevantní poznatky a informace z literatury.

Nejdůležitější a nejužitečnější informace poskytují charakterizace a identifikace mikroorganismu. Tyto informace jsou uvedeny v oddílech 1 až 3 (identita, biologické vlastnosti a další informace), které jsou základem pro posuzování účinků na lidské zdraví a životní prostředí.

Obvykle se požadují nově získané údaje z konvenčních toxikologických a/nebo patologických experimentů na laboratorních zvířatech, pokud žadatel nemůže na základě dřívějších informací prokázat, že použití mikroorganismu za navržených podmínek nemá škodlivé účinky na zdraví lidí a zvířat nebo na podzemní vody a ani žádný jiný nepřijatelný vliv na životní prostředí.

- iii) Do doby, než budou přijaty specifické metodiky na mezinárodní úrovni, musí být požadované informace získávány podle dostupných zkušebních metodik uznaných příslušným orgánem (např. podle metodik USEPA⁽¹⁾); případně by zkušební metodiky popsané v části A této přílohy měly být upraveny tak, aby byly vhodné pro mikroorganismy. Zkoušky musí být provedeny na životaschopných, případně i životaneschopných mikroorganismech a na slepém vzorku.

- iv) Podle bodu 1.4 musí být u provedených zkoušek předložen podrobný popis (specifikace) použitého materiálu a nečistot v něm. Použitý materiál musí odpovídat specifikaci, jaká bude použita pro výrobu přípravků, které mají být povoleny.

Jestliže jsou studie prováděny s mikroorganismy z kultivace v laboratorních podmínkách nebo poloprovozním výrobním systému, musí se studie opakovat s technickými mikroorganismy, pokud nelze prokázat, že použitý zkušební materiál je pro účely zkoušení a posouzení v podstatě stejný.

- v) Jedná-li se o geneticky modifikované organismy, musí být předložena kopie vyhodnocených údajů z posouzení rizika pro životní prostředí podle článku 48 nařízení (ES) č. 1107/2009.

- vi) Pokud je to relevantní, musí být údaje analyzovány za pomoci vhodných statistických metod. Statistická analýza musí být popsána vyčerpávajícím způsobem (např. ke všem bodovým odhadům musí být uvedeny intervaly spolehlivosti, měly by být uvedeny přesné hodnoty pravděpodobnosti, namísto konstatování údaj významný/nevýznamný).

⁽¹⁾ USEPA *Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, únor 1996.*

- vii) V případě studií, u nichž je dávkování rozloženo v určitém období, musí být k podávání použita nejlépe pouze jedna šarže mikroorganismu, pokud to dovoluje stabilita.

Nejsou-li studie prováděny s jednou šarží mikroorganismu, musí být uvedena podobnost různých šarží.

Předpokládá-li se ve studii použití různých dávek, musí být uveden vztah mezi dávkou a nepříznivým účinkem.

- viii) Je-li známo, že ochranný účinek na rostliny je způsoben rezidui toxinu či metabolitu, nebo je-li nutno počítat s významnými rezidui toxinů či metabolitů, která nesouvisí s působením účinné látky, musí být pro tyto toxiny či metabolity předložena dokumentace v souladu s požadavky části A této přílohy.

1. Identita mikroorganismu

Identifikace spolu s charakterizací mikroorganismu poskytují nejdůležitější informace a jsou klíčové pro rozhodování.

1.1 Žadatel

Musí být poskytnuto jméno a adresa žadatele a jméno, funkce a číslo telefonu a faxu příslušné kontaktní osoby.

Jestliže má žadatel kromě toho kancelář, pracovníka nebo zástupce v členském státě, v němž je předložena žádost o schválení, a jestliže se tito liší od kanceláře, pracovníka nebo zástupce v daném zpravodajském členském státě jmenovaném Komisí zpravodajem, musí být poskytnut také název a adresa místní kanceláře, jméno a adresa pracovníka nebo zástupce a jméno, funkce a číslo telefonu a faxu příslušné kontaktní osoby.

1.2 Výrobce

Musí být poskytnuto jméno a adresa výrobce nebo výrobců mikroorganismu a název a adresa každého ze závodů, v němž se mikroorganismus vyrábí. Dále musí být poskytnuto kontaktní místo (upřednostňuje se hlavní kontaktní místo, u něhož se uvede název a číslo telefonu a faxu) pro poskytování aktuálních informací a odpovědí na případné dotazy týkající se výrobní technologie, zpracování a jakosti výrobku (případně včetně jednotlivých šarží). Jestliže po schválení mikroorganismu nastanou změny v umístění nebo v počtu výrobců, musí být požadované informace znovu oznámeny Komisi a členskými státy.

1.3 Název a popis druhu, charakterizace kmene

- i) Mikroorganismus by měl být uložen v mezinárodně uznávané sbírce kultur a mělo by mu být přiděleno deponitní číslo; tyto informace musí být předloženy.
- ii) Každý mikroorganismus, který je předmětem žádosti, musí být identifikován a označen svým druhovým názvem. Musí být uveden vědecký název a taxonomické řazení, tj. čeleď, rod, druh, kmen, sérotyp, patotyp nebo jakékoli jiné označení relevantní pro daný mikroorganismus.

Musí být uvedeno, zda mikroorganismus:

- je na úrovni druhu původní nebo nepůvodní pro plánovanou oblast použití,
- je přírodním typem,
- je spontánním nebo indukovaným mutantem,
- byl modifikován postupy popsány v příloze I A části 2 a v příloze I B směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

Ve dvou posledních případech musí být poskytnuty všechny známé rozdíly mezi modifikovaným mikroorganismem a původním rodičovským kmenem.

- iii) K identifikaci a charakterizaci mikroorganismu na úrovni kmene by měly být použity nejlepší dostupné technologie. Musí být uvedeny příslušné zkušební postupy a kritéria použitá pro identifikaci (např. morfologie, biochemie, sérologie, identifikace metodami molekulární biologie).
- iv) Musí být uveden obecný název, popřípadě i další alternativní a náhradní názvy a kódové názvy použité při vývoji.
- v) Musí být uvedena příbuznost se známými patogeny.

1.4 Specifikace materiálu použitého pro výrobu formulovaných přípravků

1.4.1 Obsah mikroorganismu

Musí být uveden minimální a maximální obsah mikroorganismu v materiálu použitém pro výrobu formulovaných přípravků. Obsah musí být vyjádřen ve vhodných jednotkách, jako je počet aktivních jednotek na jednotku objemu nebo hmotnosti, nebo jakýmkoli jiným způsobem relevantním pro daný mikroorganismus.

Jestliže se poskytnuté informace týkají poloprovozního výrobního systému, musí být požadované informace poskytnuty znovu Komisi a členskými státy po stabilizování výrobních metod a postupů v provozním měřítku, mají-li změny výroby za následek změny ve specifikaci čistoty.

1.4.2 Identita a obsah nečistot, přísad a kontaminujících mikroorganismů

Je žádoucí, aby přípravek na ochranu rostlin pokud možno neobsahoval kontaminující látky (včetně kontaminujících mikroorganismů). Úroveň a povaha přijatelných kontaminujících látek musí být posouzeny příslušným orgánem na základě posouzení rizik.

Je-li to možné a vhodné, musí být uvedena identita a maximální obsah všech kontaminujících mikroorganismů vyjádřený ve vhodných jednotkách. Kdykoli je to možné, musí být poskytnuty informace o identitě v souladu s požadavky části B bodu 1.3 této přílohy.

Relevantní metabolity (tj. metabolity, které by mohly vzbuzovat obavy z hlediska lidského zdraví a/nebo životního prostředí), o nichž je známo, že jsou produktem příslušného mikroorganismu, musí být identifikovány a charakterizovány pro různé fáze růstu nebo různá vývojová stadia tohoto mikroorganismu (viz bod viii) úvodu k této části).

Je-li to relevantní, musí být poskytnuty podrobné informace o všech složkách, jako jsou kondenzáty, kultivační médium atd.

U chemických nečistot závažných z hlediska lidského zdraví a/nebo životního prostředí musí být poskytnuty identita a maximální obsah vyjádřený ve vhodných jednotkách.

U přísad musí být poskytnuty identita a obsah v g/kg.

Informace o identitě chemických látek, jako jsou přísady, musí být poskytnuty podle části A bodu 1.10 této přílohy.

1.4.3 Analytický profil šarží

Je-li to relevantní, musí být uvedeny stejné údaje ve vhodných jednotkách jako údaje podle části A bodu 1.11 této přílohy.

2. Biologické vlastnosti mikroorganismu

2.1 Historie mikroorganismu a jeho použití. Přirozený výskyt a zeměpisné rozšíření

Musí být uvedeny znalosti o mikroorganismu, podávané jako dostupné relevantní informace.

2.1.1 Historický vývoj

Musí být uveden historický vývoj mikroorganismu a jeho použití (při zkouškách/výzkumných projektech nebo komerčním použití).

2.1.2 Původ a přirozený výskyt

Musí být uvedeno zeměpisné rozšíření a zastoupení organismu v ekosystému (např. hostitelská rostlina, hostitelský živočich nebo půda, z níž byl mikroorganismus izolován). Musí být uvedena metoda izolace mikroorganismu. Přirozený výskyt mikroorganismu v daném prostředí musí být uveden pokud možno na úrovni kmene.

Jedná-li se o mutanta nebo o geneticky modifikovaný mikroorganismus, je nutné poskytnout podrobné informace o množení a izolaci a o prostředcích, jimiž ho lze zřetelně odlišit od rodičovského přírodního kmene.

2.2 Informace o cílovém organismu (cílových organismech)

2.2.1 Popis cílového organismu (cílových organismů)

Je-li to relevantní, musí být poskytnuty podrobné informace o škodlivých organismech, proti kterým je ochrana zamýšlena.

2.2.2 Způsob účinku

Uvede se hlavní způsob účinku. V souvislosti se způsobem účinku se rovněž uvede, zda mikroorganismus produkuje toxin s reziduálním účinkem na cílový organismus. V takovém případě musí být popsán způsob účinku tohoto toxinu.

Je-li to relevantní, uvedou se informace o místě infekce, způsobu vstupu do cílového organismu a o jeho citlivých stádiích. Musí být poskytnuty výsledky všech experimentálních studií.

Musí být uvedeno, jakou cestou může dojít k příjmu mikroorganismu nebo jeho metabolitů, (zvláště toxinů) (např. dotykem, požerem, inhalací). Musí být rovněž uvedeno, zda mikroorganismus nebo jeho metabolity jsou v rostlinách přemísťovány, a popřípadě jak k přemísťování dochází.

V případě patogenního účinku na cílový organismus musí být uvedeny infekční dávka (dávka potřebná k vyvolání infekce se zamýšleným účinkem na cílový druh) a přenosnost (možnost rozšíření mikroorganismu v cílové populaci, ale také z cílového druhu na jiný (cílový) druh) po aplikaci za navržených podmínek použití.

2.3 Okruh hostitelů a účinky na jiné druhy, než je cílový škodlivý organismus

Uvedou se všechny dostupné informace o účincích na necílové organismy v oblasti, ve které se může mikroorganismus rozšířit. Uvede se výskyt necílových organismů, které jsou buď blízké příbuzné cílovému druhu, nebo jsou zvláště exponované.

Musí být uvedeny všechny případy toxického účinku účinné látky nebo jejích metabolických produktů na člověka nebo na zvířata a rovněž údaje o schopnosti organismu kolonizovat člověka nebo zvířata anebo do nich pronikat (včetně jedinců se sníženou imunitou), a o jeho případných patogenních účincích. Dále musí být uvedeny všechny zkušenosti, zda účinná látka nebo její produkty mohou dráždit kůži, oči nebo dýchací orgány člověka nebo zvířat a zda při styku s kůží nebo po vdechnutí vyvolává alergii.

2.4 Vývojová stadia/životní cyklus mikroorganismu

Musí být předloženy informace o životním cyklu mikroorganismu, o případech popsané symbiózy, parazitismu, o jeho konkurentech, predátorech atd., včetně hostitelských organismů, a také informace o vektorech virů.

Musí být uvedena doba vývoje jedné generace a typ reprodukce mikroorganismu.

Musí být uvedeny informace o klidových stádiích a době jejich přežívání, virulenci a potenciální infekčnosti.

Musí být rovněž uvedena schopnost mikroorganismu produkovat v jeho různých vývojových stádiích po introdukci metabolity včetně toxinů, které vzbuzují obavy z hlediska lidského zdraví a/nebo ochrany životního prostředí.

2.5 Infekčnost, šíření a schopnost kolonizace

Musí být uvedeny údaje o perzistenci mikroorganismu a informace o jeho životním cyklu v typických environmentálních podmínkách jeho použití. Kromě toho musí být uvedena informace o jakékoli zvláštní citlivosti mikroorganismu na určité složky životního prostředí (např. na UV záření, na půdu, na vodu).

Musí být uvedeny požadavky na prostředí (teplota, pH, vlhkost, nutriční požadavky atd.) nezbytné pro přežití, reprodukci, kolonizaci a škodlivé působení (zejména na lidské tkáni) a účinnost mikroorganismu. Musí být uvedena přítomnost specifických faktorů virulence.

Musí být stanoveno teplotní rozmezí, v němž mikroorganismus roste, s upřesněním minimální, maximální a optimální teploty. Tato informace je zvláště cenná jako podnět pro studie účinků na lidské zdraví (oddíl 5).

Musí být rovněž uveden možný účinek faktorů, jako jsou teplota, UV záření, pH a přítomnost určitých látek, na stabilitu relevantních toxinů.

Musí být předloženy informace o možných cestách šíření mikroorganismu (ovzduším na částicích prachu nebo aerosoly, hostitelskými organismy jako vektory atd.) za environmentálních podmínek typických pro předpokládané použití.

2.6 *Příbuznost se známými patogeny rostlin, zvířat nebo člověka*

Musí být uvedena možnost existence jednoho nebo více druhů z rodu účinných a/nebo, je-li to relevantní, kontaminujících mikroorganismů, o nichž je známo, že působí patogenně na člověka, zvířata, rostliny nebo jiné necílové druhy, včetně povahy nemoci, kterou způsobují. Musí být sděleno, zda je možné zřetelně rozlišit účinný mikroorganismus od patogenních druhů, a pokud ano, jakým způsobem.

2.7 *Genetická stabilita a faktory, které ji ovlivňují*

Podle potřeby musí být uvedeny informace o genetické stabilitě mikroorganismu (např. o míře mutace znaků souvisejících se způsobem účinku nebo o příjmu exogenního genetického materiálu) v environmentálních podmínkách navrhovaného použití.

Musí být rovněž předloženy informace o schopnosti mikroorganismu přenášet genetický materiál do jiných organismů a o jeho patogenitě pro rostliny, zvířata nebo člověka. Je-li mikroorganismus nositelem důležitých doplňkových genetických prvků, musí být uvedena stabilita zakódovaných znaků.

2.8 *Informace o produkování metabolitů (zvláště toxinů)*

Je-li známo, že jiné kmeny patřící k témuž mikrobiálnímu druhu jako kmen, který je předmětem žádosti, produkují při aplikaci nebo po ní metabolity (zvláště toxiny) s nepříjemnými účinky na lidské zdraví a/nebo na životní prostředí, musí být předloženy informace o povaze a struktuře této látky, její přítomnosti uvnitř a/nebo vně buňky, stabilitě, způsobu účinku (včetně vnějších a vnitřních faktorů mikroorganismu nezbytných pro působení) a o jejím účinku na člověka, zvířata nebo jiné necílové druhy.

Musí být popsány podmínky, za nichž mikroorganismus produkuje metabolity (zvláště toxiny).

Musí být předloženy všechny dostupné informace o mechanismu, jakým mikroorganismy regulují produkci těchto metabolitů.

Musí být předloženy všechny dostupné informace o vlivu produkovaných metabolitů na způsob účinku mikroorganismu.

2.9 *Antibiotika a jiné antimikrobiální látky*

Mnoho mikroorganismů produkuje určité antibioticky účinkující látky. Ve všech stádiích vývoje přípravku na ochranu rostlin obsahujícího mikroorganismy musí být zabráněno interferenci s použitím antibiotik podávaných v humánní nebo veterinární medicíně.

Musí být předloženy informace o rezistenci mikroorganismu k antibiotikům a k jiným antimikrobiálním látkám nebo o citlivosti na ně, a zejména informace o stabilitě genového kódování rezistence k antibiotikům, pokud ovšem nelze prokázat, že mikroorganismus nemá škodlivé účinky na zdraví lidí nebo zvířat nebo že není schopen svoji rezistenci k antibiotikům nebo jiným antimikrobiálním látkám přenášet.

3. **Další informace o mikroorganismu**

Úvod

- i) Poskytnuté informace musí popisovat zamýšlené účely, pro něž jsou přípravky obsahující mikroorganismy používány nebo mají být používány, a dávkování a způsob jejich použití nebo jejich navrženého použití.

- ii) Poskytnuté informace musí specifikovat obvyklé metody a bezpečnostní opatření, které mají být dodrženy při manipulaci s mikroorganismem, jeho skladování a přepravě.
- iii) Předložené studie, údaje a informace musí prokazovat vhodnost navrhovaných opatření pro mimořádné situace.
- iv) Uvedené informace a údaje jsou požadovány pro každý mikroorganismus, pokud není uvedeno jinak.

3.1 *Funkce*

Musí být uvedena některá z následujících biologických funkcí:

- baktericid,
- fungicid,
- insekticid,
- akaricid,
- moluskocid,
- nematocid,
- herbicid,
- jiná (musí být specifikováno).

3.2 *Předpokládaná oblast použití*

Stávající a navrhovaná oblast použití (oblasti použití) pro přípravky obsahující mikroorganismus musí být specifikována z níže uvedených oblastí:

- polní použití, jako je zemědělství, zahradnictví, lesnictví a vinohradnictví,
- plodiny v chráněném prostředí (např. ve sklenících),
- průmyslové, veřejné, volnočasové a rekreační plochy,
- hubení plevelů na neobdělávaných plochách,
- zahrádkářství,
- pokojové rostliny,
- uskladněné produkty,
- jiné (musí být specifikováno).

3.3 *Chráněné nebo ošetřované plodiny nebo produkty*

Musí být uvedeny podrobné údaje o stávajícím a plánovaném použití, pokud jde o plodiny, skupiny plodin, rostliny nebo rostlinné produkty, které mají být chráněny.

3.4 *Metoda produkce a kontrola jakosti*

Musí být předloženy úplné informace o způsobu produkce mikroorganismu ve velkém.

Žadatel musí zajistit nepřetržitou kontrolu jakosti, a to jak u metody/procesu produkce, tak i u produktu. Zejména musí být sledován výskyt spontánních změn hlavních vlastností mikroorganismu a absence nebo přítomnost významných kontaminantů. Musí být předložena kritéria zabezpečování jakosti produkce.

Musí být popsány a specifikovány techniky používané pro zajištění jednotnosti produktu a metody zkoušení standardnosti, uchovávání a čistoty mikroorganismu (např. HACCP).

3.5 *Informace o výskytu nebo možném výskytu vývoje rezistence cílového organismu (cílových organismů)*

Musí být předloženy dostupné informace o možném výskytu vývoje rezistence nebo křížové rezistence cílového organismu (cílových organismů). Podle možnosti musí být popsány vhodné strategie řízení vývoje rezistence.

3.6 *Metody k zabránění ztrátě virulence výchozí (primární) kultury mikroorganismu*

Musí být popsány metody určené k zabránění ztrátě virulence výchozích (primárních) kultur.

Kromě toho musí být popsána každá dostupná metoda, kterou by bylo možné zabránit ztrátě účinků mikroorganismu na cílové druhy.

3.7 *Doporučené metody a bezpečnostní opatření týkající se manipulace, skladování, přepravy nebo požáru*

Pro každý mikroorganismus musí být předložen bezpečnostní list podle článku 31 nařízení (ES) č. 1907/2006.

3.8 *Postupy pro likvidaci nebo dekontaminaci*

V mnoha případech je preferovaným nebo jediným prostředkem pro bezpečnou likvidaci mikroorganismů, kontaminovaných materiálů nebo kontaminovaných obalů řízené spalování ve spalovnách, které mají oprávnění.

Metody bezpečné likvidace mikroorganismu nebo v případě potřeby jeho usmrcení před likvidací a metody likvidace kontaminovaných obalů a kontaminovaných materiálů musí být přesně popsány. U těchto metod musí být uvedeny údaje pro stanovení jejich účinnosti a bezpečnosti.

3.9 *Opatření pro případ nehody*

Musí být popsány postupy, jak v případě nehody mikroorganismus v životním prostředí (např. ve vodě nebo v půdě) zneškodnit.

4. **Analytické metody**

Úvod

Ustanovení tohoto oddílu se vztahují pouze na analytické metody, které jsou požadovány pro účely kontroly a sledování po registraci.

Sledování po schválení by mohlo přicházet v úvahu pro všechny oblasti hodnocení rizika. Jde zejména o případ, kdy se žádost o schválení týká (kmenů) mikroorganismů, které nemají původ v určené oblasti aplikace. U analytických metod použitých pro získání údajů požadovaných v tomto nařízení nebo pro jiné účely musí žadatel odůvodnit oprávněnost použité metody; v případě potřeby budou pro tyto metody vypracovány zvláštní pokyny na základě stejných požadavků, jak jsou definovány u metod pro účely kontroly a sledování po registraci.

Musí být předložen popis metod, který musí obsahovat podrobné údaje o použitém zařízení, použitých materiálech a podmínkách. Musí být uvedena použitelnost jakékoli mezinárodně uznané metody.

Pokud je to prakticky možné, musí být tyto metody co nejjednodušší, musí vyžadovat co nejmenší náklady a běžné dostupné zařízení.

U metod použitých pro analýzu mikroorganismů a jejich reziduí jsou také požadovány údaje o specifičnosti, linearitě, správnosti a opakovatelnosti, jak jsou definovány v části A bodech 4.1 a 4.2 této přílohy.

Pro účely tohoto oddílu se použijí následující definice:

| | |
|--|---|
| nečistoty, metabolity, relevantní (významné) metabolity, rezidua | podle definice v nařízení (ES) č. 1107/2009 |
| relevantní nečistoty | nečistoty, jak jsou definovány výše, které vzbuzují obavy z hlediska zdraví lidí nebo zvířat a/nebo životního prostředí |

Na požádání musí být poskytnuty následující vzorky:

- i) vzorky technického mikroorganismu,
- ii) analytické standardy relevantních metabolitů (zvláště toxinů) a všech dalších složek spadajících do definice reziduí,
- iii) vzorky referenčních látek pro relevantní nečistoty, jsou-li k dispozici.

4.1 *Metody pro analýzu technického mikroorganismu*

- Metody pro identifikaci mikroorganismu.
- Metody pro získání informací o možné variabilitě výchozí (primární) kultury účinného mikroorganismu.
- Metody pro rozlišení mutantu mikroorganismu od jeho rodičovského přírodního kmene.
- Metody pro stanovení čistoty výchozí (primární) kultury, z níž jsou produkovány šarže, a metody kontroly této čistoty.
- Metody pro stanovení obsahu mikroorganismu v technickém materiálu použitém pro produkci formulovaných přípravků a metody k prokazování, že kontaminující mikroorganismy jsou kontrolovány na přijatelné úrovni.
- Metody pro stanovení relevantních nečistot v technickém materiálu.
- Metody kontroly nepřítomnosti jakýchkoli patogenů člověka a savců a metody jejich případného kvantitativního stanovení (s příslušnou mezí stanovitelnosti).
- Metody pro stanovení stability mikroorganismu při skladování a popřípadě doby jeho použitelnosti.

4.2 *Metody pro kvalitativní a kvantitativní stanovení reziduí (životaschopných nebo životaneschopných):*

- účinného mikroorganismu (účinných mikroorganismů),
- relevantních metabolitů (zvláště toxinů)

na plodinách a/nebo v nich, v potravinách a krmivech, v tkáních a tělních tekutinách zvířat a člověka, v půdě, ve vodě (včetně pitné vody, podzemních vod a povrchových vod) a popřípadě v ovzduší.

Musí být zahrnuty také metody analýzy množství nebo aktivity bílkovinných produktů, např. analýzou exponenciálních kultur a supernatantů kultur v biologické zkoušce na buňkách zvířat.

5. **Účinky na lidské zdraví**

Úvod

- i) Pro rozhodnutí, zda by mikroorganismus mohl nebo nemohl mít účinky na lidské zdraví (infekční/patogenní/toxické účinky), mohou postačovat dostupné informace o vlastnostech mikroorganismu a odpovídajících organismů (oddíly 1, 2 a 3), včetně zdravotních a lékařských zpráv.
- ii) Poskytnuté informace společně s informacemi poskytnutými o jednom nebo více přípravcích obsahujících příslušný mikroorganismus musí být dostatečné k tomu, aby umožnily provést vyhodnocení rizik pro člověka, která přímo a/nebo nepřímo souvisejí s manipulací a používáním přípravků na ochranu rostlin obsahujících příslušný mikroorganismus, rizik pro osoby, které manipulují s ošetřenými produkty, a rizik pro člověka vyplývajících ze stopového množství reziduí nebo kontaminantů v potravinách a ve vodě. Poskytnuté informace musí být kromě toho dostatečné pro:

- umožnění přijmout rozhodnout, zda je či není možné mikroorganismus schválit,

- specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny s jakýmkoli schválením,
 - specifikaci vět označujících riziko a bezpečnostních pokynů (již zavedených) pro ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),
 - identifikaci vhodných opatření první pomoci a rovněž vhodných diagnostických a terapeutických opatření, která mají být dodržena v případě nakažení osob nebo jiného nepříznivého účinku na člověka.
- iii) Musí být uvedeny všechny účinky zjištěné při zkoumání. Musí být rovněž provedena šetření, která mohou být nezbytná k vyhodnocení pravděpodobného mechanismu účinků a k posouzení závažnosti těchto účinků.
- iv) U všech studií musí být uvedena skutečně dosažená dávka v počtu kolonotvorných jednotek na kg tělesné hmotnosti (cfu/kg) a rovněž v jiných vhodných jednotkách.
- v) Hodnocení mikroorganismu musí být prováděno stupňovitě.

První stupeň (stupeň I) zahrnuje dostupné základní informace a základní studie, které musí být provedeny u všech mikroorganismů. O vhodném zkušebním programu rozhodne odborným posudkem případ od případu. Obvykle se požadují aktuální údaje z konvenčních toxikologických a/nebo patologických pokusů na laboratorních zvířatech, pokud žadatel nemůže na základě dřívějších informací prokázat, že použití mikroorganismu za navržených podmínek nemá škodlivé účinky na zdraví lidí a zvířat. Do doby, než budou přijaty specifické metodiky na mezinárodní úrovni, musí být požadované informace získávány podle dostupných zkušebních metodik (např. podle metodik USEPA OPPTS).

Studie na druhém stupni musí být provedeny, byly-li zkouškami na stupni I zjištěny nepříznivé účinky na zdraví. Typ studie, která má být provedena, závisí na účincích pozorovaných ve studiích na stupni I. Před prováděním těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

STUPEŇ I

5.1 Základní informace

Jsou požadovány základní informace o schopnosti mikroorganismu působit nepříznivě, např. o schopnosti kolonizovat, způsobit poškození a produkovat toxiny a jiné relevantní metabolity.

5.1.1 Lékařské údaje

Aniž je dotčen článek 10 směrnice 98/24/ES, musí být předloženy dostupné údaje a informace z praxe týkající se rozpoznání symptomů infekce nebo patogenity a účinnosti opatření první pomoci a terapeutických opatření. Podle potřeby musí být zkoumána a uvedena účinnost potenciálních protilátek. Podle potřeby musí být uvedeny metody usmrcení nebo dezaktivace mikroorganismu (viz bod 3.8).

Údaje a informace o účincích expozice na člověka, pokud jsou dostupné a pokud mají potřebnou kvalitu, jsou cenné zejména při potvrzení platnosti provedených extrapolací a dosažených závěrů, pokud jde o cílové orgány, virulenci a vratnost nepříznivých účinků. Tyto údaje lze získat po expozici při nehodě nebo po pracovní expozici.

5.1.2 Lékařský dohled nad pracovníky výrobního závodu

Musí být předloženy dostupné zprávy o programech dohledu nad zdravím pracovníků podložené podrobnými informacemi o koncepci programu a o expozici mikroorganismu. Tyto zprávy by měly podle možnosti obsahovat údaje týkající se mechanismu účinku mikroorganismu. Tyto zprávy musí zahrnovat dostupné údaje získané u osob exponovaných ve výrobních závodech nebo po aplikaci mikroorganismu (např. při pokusech zjišťování účinnosti).

Zvláštní pozornost musí být věnována osobám, jejichž citlivost může být ovlivněna např. předcházející chorobou nebo podáváním léků, osobám se sníženou imunitou a těhotným a kojícím ženám.

5.1.3 Případná pozorování senzibilizace/alergenity

Musí být předloženy dostupné informace o senzibilizaci a alergické reakci pracovníků, včetně pracovníků ve výrobních závodech, pracovníků v zemědělství a výzkumu a jiných pracovníků exponovaných mikroorganismu, a informace musí podle potřeby zahrnovat podrobnosti o všech případech přecitlivělosti a chronické senzibilizace. Poskytnuté informace musí zahrnovat podrobné údaje o četnosti, úrovni a délce trvání expozice, o pozorovaných příznacích a další významná klinická pozorování. Musí být uvedeny informace o tom, zda pracovníci podstoupili zkoušky alergie nebo zda byli dotazováni na symptomy alergie.

5.1.4 Přímá pozorování, např. klinické případy

Musí být předloženy dostupné zprávy (o klinických případech) z publikované literatury, ať již z odborného tisku nebo úředních zpráv, týkající se mikroorganismu nebo blízkce příbuzných členů taxonomické skupiny a zprávy o všech následných studiích. Tyto zprávy jsou zvláště cenné a musí obsahovat vyčerpávající popisy povahy, úrovně a délky trvání expozice, pozorovaných klinických příznaků, poskytnuté první pomoci, provedených terapeutických opatření, provedených měření a pozorování. Shrnutí a stručné informace mají omezenou hodnotu.

Jsou-li provedeny studie na zvířatech, mohou být zprávy o klinických případech cenné zejména při potvrzování platnosti interpretací z údajů ze studií na zvířatech na člověka a při identifikaci neočekávaných nepříznivých účinků specifických pro člověka.

5.2 Základní studie

Pro umožnění správného výkladu získaných výsledků je nejdůležitější, aby navržené zkušební metody byly relevantní z hlediska citlivosti druhu, způsobu podání atd. a rovněž z biologického a toxikologického hlediska. Způsob podávání zkoušeného mikroorganismu závisí na hlavních expozičních vstupech do člověka.

K hodnocení střednědobých a dlouhodobých účinků po akutní, subakutní nebo semichronické expozici mikroorganismům je nezbytné použít postup uvedený v metodikách OECD spočívající v rozšíření dotyčné studie o období zotavení (po němž se provede úplné makroskopické a mikroskopické patologické vyšetření, včetně zjišťování mikroorganismů v tkáních a orgánech). To usnadňuje interpretaci určitých účinků a dává možnost zjistit infekčnost a/nebo patogenitu, čímž je dále usnadněno rozhodování v jiných otázkách, jako je nezbytnost provedení dlouhodobých studií (studie karcinogenity atd., viz bod 5.3), a zda provést či neprovést studie reziduí (viz bod 6.2).

5.2.1 Senzibilizace⁽¹⁾

Účel zkoušky

Zkouška poskytne dostatečné informace pro posouzení schopnosti mikroorganismu způsobit senzibilizaci vdechováním a expozicí kůže. Musí být provedena maximalizovaná zkouška.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována⁽²⁾

Musí být uvedeny informace o senzibilizaci.

5.2.2 Akutní toxicita, patogenita a infekčnost

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků po jednorázové expozici mikroorganismu, a zejména aby umožnily stanovit nebo uvést:

- toxicitu, patogenitu a infekčnost mikroorganismu,
- časový průběh a charakteristiky účinků s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách chování a o možných postmortálních makroskopických patologických nálezech,
- pokud možno, způsob toxického účinku,

(1) Dostupné metody pro zkoušení senzibilizace kůže nejsou vhodné pro zkoušení mikroorganismů. Senzibilizace vdechováním je pravděpodobně ve srovnání s expozicí kůže mikroorganismům větším problémem, dosud však neexistují validované zkušební metody. Vývoj těchto druhů metod je tedy velmi důležitý. Zatím by však měly být všechny mikroorganismy považovány za možné senzibilizátory. Tento přístup zohledňuje také jedince se sníženou imunitou nebo jiné citlivé jedince v populaci (např. těhotné ženy, novorozence a starší osoby).

(2) V důsledku neexistence vhodných zkušebních metod se všechny mikroorganismy označí jako potenciálně senzibilizující, pokud žadatel nemá v úmyslu předloženými údaji prokázat, že mikroorganismus není schopen vyvolat senzibilizaci. Předložení těchto údajů by tedy nemělo být považováno za povinné, nýbrž za dočasně nepovinné.

- relativní nebezpečí spojená s různými expozičními vstupy a
- analýzy krve v průběhu studie, aby bylo možné určit vymizení mikroorganismu.

Akutní toxické/patogenní účinky mohou být doprovázeny infekčností a/nebo děletrvajícími účinky, které nelze pozorovat ihned. S cílem zhodnotit zdravotní účinky je proto nezbytné provést na pokusných savcích studie schopnosti infikovat, a to orálně, inhalačně a intraperitoneální/subkutánní injekcí.

Během studií akutní toxicity, patogenity a infekčnosti musí být odhadnuto, jak dalece mikroorganismus a/nebo účinný toxin vymizel z orgánů, které jsou považovány za relevantní pro mikrobiologické vyšetření (např. játra, ledviny, slezina, plíce, mozek, krev a místo podání).

Pozorování musí být provedena odborně a vědecky a mohou zahrnovat zjištění počtu mikroorganismů ve všech tkáních, které jsou pravděpodobně postiženy (např. tkáně vykazující léze) a v hlavních orgánech: v ledvinách, mozku, játrech, plicích, slezině, močovém měchýři, krvi, lymfatických uzlinách, trávicím ústrojí, brzlíku, a v lézích v místě inokulace u mrtvých nebo umírajících zvířat a u průběžných a konečných ztrát.

Informace získané ze zkoušek akutní toxicity, patogenity a infekčnosti jsou cenné zejména při hodnocení rizik, která hrozí při nehodách, a rizik pro spotřebitele v důsledku expozice možným reziduíům.

5.2.2.1 *Akutní orální toxicita, patogenita a infekčnost*

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Akutní orální toxicita, patogenita a infekčnost mikroorganismu musí být uvedena.

5.2.2.2 *Akutní inhalační toxicita, patogenita a infekčnost*

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Inhalační toxicita ⁽¹⁾, patogenita a infekčnost mikroorganismu musí být uvedena.

5.2.2.3 *Intraperitoneální/subkutánní dávka při jednom podání*

Intraperitoneální/subkutánní zkouška se považuje za vysoce citlivý postup zjišťování zejména infekčnosti.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Intraperitoneální injekce je vždy požadována u všech mikroorganismů, avšak je-li maximální teplota pro růst a množení mikroorganismu nižší než 37 °C, je možno na základě odborného posudku rozhodnout, zda namísto intraperitoneální injekce dát přednost subkutánní injekci.

5.2.3 *Zkoušení genotoxicity*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Produkuje-li mikroorganismus exotoxiny podle bodu 2.8, musí být rovněž zkoušena genotoxicita těchto toxinů a všech ostatních relevantních metabolitů v kultivačním médiu. Takové zkoušky toxinů a metabolitů musí být prováděny pokud možno s přečištěnými chemikáliemi.

Pokud ze základních studií nevyplývá, že vznikají toxické metabolity, musí být na základě odborného posudku relevance a validity základních údajů uvažováno o studiích na mikroorganismu samotném. V případě virů musí být prozkoumáno riziko vyvolání mutagenese v savcích buňkách nebo riziko karcinogenity.

Účel zkoušky

Tyto studie jsou cenné pro:

- předpověď potenciálu genotoxicity,
- včasnou identifikaci genotoxických karcinogenů,
- objasnění mechanismu účinku určitých karcinogenů.

⁽¹⁾ Inhalační studie může být nahrazena intratracheální studií.

Je důležité, aby byl přijat flexibilní přístup s výběrem dalších zkoušek závislých na interpretaci výsledků v jednotlivých etapách.

Zkušební podmínky ⁽¹⁾

Genotoxicita buněčných mikroorganismů se studuje pokud možno po rozdělení buněk. Použitá metoda přípravy vzorku by měla být zdůvodněna.

Genotoxicita virů musí být zkoušena na infekčních izolátech.

5.2.3.1 Studie *in vitro*

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Musí být předloženy výsledky zkoušek mutagenity *in vitro* (zkouška na genové mutace s bakteriemi, zkouška klastogenity v buňkách savců a zkouška na genové mutace v buňkách savců).

5.2.4 Studie buněčných kultur

Tato informace musí být uvedena u mikroorganismů replikujících se uvnitř buněk, jako jsou viry, viroidy nebo specifické bakterie a prvoci, pokud informace z oddílů 1, 2 a 3 jasně nedokazují, že se mikroorganismus v teplokrevných organismech nereplikuje. Studie buněčných kultur musí být provedena na buněčných nebo tkáňových kulturách různých lidských orgánů. Výběr může být proveden podle předpokládaných cílových orgánů po infekci. Nejsou-li buněčné nebo tkáňové kultury specifických lidských orgánů k dispozici, mohou být použity buněčné a tkáňové kultury jiných savců. U virů je klíčovým hlediskem schopnost interakce s lidským genomem.

5.2.5 Informace o krátkodobé toxicitě a patogenitě

Účel studií

Studie krátkodobé toxicity musí být navrženy tak, aby poskytovaly informace o množství mikroorganismu, které lze tolerovat bez toxických účinků za podmínek studie. Tyto studie poskytují užitečné údaje o nebezpečí pro osoby, které zacházejí s přípravky obsahujícími daný mikroorganismus nebo tyto přípravky používají. Zejména krátkodobé studie poskytují základní pohled na možné kumulativní účinky mikroorganismu a na rizika pro pracovníky, kteří jim mohou být intenzivně vystaveni. Kromě toho krátkodobé studie poskytují informace užitečné pro navrhování studií chronické toxicity.

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily zjištění účinků opakované expozice mikroorganismu, a zejména aby umožnily stanovit nebo uvést:

- vztah mezi dávkou a nepříznivými účinky,
- toxicitu mikroorganismu včetně NOAEL pro toxiny, je-li to nezbytné,
- popřípadě cílové orgány,
- průběh a charakteristiky účinků s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách chování a o možných postmortálních makroskopických patologických nálezech,
- specifické toxické účinky a vyvolané patologické změny,
- popřípadě přetrvávání a vratnost určitých pozorovaných toxických účinků po přerušení dávek,
- pokud možno způsob toxického účinku a
- relativní nebezpečí spojené s různými expozičními vstupy.

Během studie krátkodobé toxicity musí být odhadnuto, jak dalece mikroorganismus z hlavních orgánů vymizí.

Zařadí se zkoumání patogenity a infekčnosti (konečné).

⁽¹⁾ Vzhledem k tomu, že současné metody zkoušení jsou určeny pro rozpustné chemické látky, musí být vyvinuty také metody vhodné pro mikroorganismy.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Musí být uvedena krátkodobá (minimálně 28denní) toxicita mikroorganismu.

Volba zkušebního druhu musí být zdůvodněna. Volba délky studie závisí na údajích o akutní toxicitě a eliminaci mikroorganismu.

O tom, která cesta podání je nejlepší, musí být rozhodnuto na základě odborného posudku.

5.2.5.1 Účinky na zdraví po opakované inhalační expozici

Informace o účincích na zdraví po opakované inhalační expozici jsou považovány za nezbytné zejména pro hodnocení rizika na pracovišti. Opakovaná expozice by mohla mít vliv na eliminační schopnost (např. na rezistenci) hostitele (člověka). Pro řádné hodnocení rizika je třeba dále věnovat pozornost toxicitě po opakované expozici kontaminantům, kultivačnímu médiu, formulačním přísadám a mikroorganismu. Je třeba mít na paměti, že formulační přísady v přípravku na ochranu rostlin mohou mít vliv na toxicitu a infekčnost mikroorganismu.

Okolnosti, za kterých jsou studie požadovány

Informace o krátkodobé infekčnosti, patogenitě a toxicitě mikroorganismu (inhalačně) jsou požadovány, pokud dosud předložené informace nejsou dostatečné pro posouzení účinků na lidské zdraví. Může tomu tak být v případě, kdy je prokázáno, že zkušební materiál neobsahuje žádný vdechnutelný podíl a/nebo kdy se opakovaná expozice nepředpokládá.

5.2.6 Navržené ošetření: opatření první pomoci, lékařské ošetření

Musí být uvedena opatření první pomoci, která mají být učiněna v případě infekce a v případě kontaminace očí.

Podrobně musí být popsány léčebné metody v případě požití a kontaminace očí a kůže. Musí být uvedeny informace o praktických zkušenostech, pokud existují a jsou k dispozici, v ostatních případech pak informace o teoretických poznatcích, týkajících se účinnosti alternativních léčebných metod, pokud jsou důležité.

Musí být předloženy informace o rezistenci k antibiotikům.

(KONEC STUPNĚ I)

STUPEŇ II

5.3 Specifické studie toxicity, patogenity a infekčnosti

V určitých případech může být nezbytné provést doplňkové studie za účelem dalšího objasnění nepříznivých účinků na člověka.

Zejména vyplývá-li z výsledků dřívějších studií, že mikroorganismus může způsobovat dlouhodobé poškození zdraví, musí být provedeny studie chronické toxicity, patogenity a infekčnosti, karcinogenity a toxicity pro reprodukci. Je-li produkován toxin, musí být provedeny navíc kinetické studie.

Požadované studie musí být navrženy jednotlivě na základě specifických parametrů, které mají být zkoumány, a cílů, jichž má být dosaženo. Před prováděním těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

5.4 Studie *in vivo* na somatických buňkách

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jsou-li všechny výsledky studií *in vitro* negativní, musí být provedeno další zkoušení s uvážením dalších dostupných důležitých informací. Těmito zkouškami mohou být studie *in vivo* nebo studie *in vitro* za použití metabolického systému odlišného od dříve použitého metabolického systému (metabolických systémů).

Jestliže je cytogenetická zkouška *in vitro* pozitivní, musí být provedena zkouška *in vivo* na somatických buňkách (analýza metafáze buněk kostní dřeně hlodavců nebo test mikrojadern na hlodavcích).

Jestliže je některá zkouška na genové mutace *in vitro* pozitivní, musí být provedena zkouška *in vivo* pro zjištění neplánované syntézy DNA nebo spot test na myších.

5.5 *Genotoxicita – studie in vivo na zárodečných buňkách*

Účel zkoušky a zkušební podmínky studií

Viz část A bod 5.4.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jestliže je některý z výsledků studie na somatických buňkách *in vivo* pozitivní, může být odůvodněná zkouška účinků na zárodečných buňkách *in vivo*. Nezbytnost provést tyto zkoušky bude muset být zvázena pro každý jednotlivý případ na základě dalších dostupných relevantních informací včetně informací o použití a očekávané expozici. Vhodné zkoušky by měly umožnit zkoumání interakce s DNA (jako je zkouška dominantní letality), potenciálu dědičných účinků a podle možnosti provést kvantitativní posouzení dědičných účinků. Uznává se, že s ohledem na jejich složitost by použití studií kvantifikace vyžadovalo pádné odůvodnění.

(KONEC STUPNĚ II)

5.6 *Shrnutí údajů o toxicitě, patogenitě a infekčnosti pro savce a celkové vyhodnocení*

Musí být předloženo shrnutí všech údajů a informací poskytnutých podle bodů 5.1 až 5.5 včetně podrobného a kritického posouzení těchto údajů na základě relevantních kritérií a metodik pro hodnocení a rozhodování, zejména pokud jde o rizika pro člověka a zvířata, k nimž může dojít nebo dochází, a o rozsah, kvalitu a spolehlivost souboru údajů.

Musí být vysvětleno, zda má expozice zvířat nebo člověka nějaký vliv na vakcinaci nebo sérologické sledování.

6. **Rezidua v ošetřených produktech, potravinách a krmivech nebo na jejich povrchu**

Úvod

- i) Předložené informace společně s informacemi o jednom nebo více přípravcích obsahujících mikroorganismus musí být dostatečné k tomu, aby umožnily vyhodnocení rizika pro člověka a/nebo zvířata vyplývající z expozice mikroorganismu a stopovému množství jeho reziduí a jeho metabolitům (toxinům), které přetrvávají v rostlinách nebo v rostlinných produktech nebo na jejich povrchu.
- ii) Poskytnuté informace musí být kromě toho dostatečné pro:
 - umožnění přijmout rozhodnutí, zda je či není možné mikroorganismus schválit,
 - specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny s jakýmkoli schválením.
 - případné stanovení maximálních limitů reziduí, intervalů před sklizní pro ochranu spotřebitelů a čekacích lhůt pro ochranu pracovníků manipulujících s ošetřenými plodinami a produkty.
- iii) Pro hodnocení rizika vyplývajícího z reziduí nemusí být údaje z pokusů o úrovních expozice reziduí požadovány, lze-li prokázat, že mikroorganismus a jeho metabolity nejsou v koncentracích, které by se mohly vyskytnout v důsledku povoleného použití, pro člověka nebezpečné. Takové odůvodnění může být založeno na publikované literatuře, na praktických zkušenostech a na informacích předložených podle oddílů 1, 2 a 3 a oddílu 5.

6.1 *Perzistence a pravděpodobnost množení v plodinách, potravinách nebo krmivech nebo na jejich povrchu*

Musí být předložen náležitě podložený odhad perzistence/konkurenční schopnosti mikroorganismu a relevantních sekundárních metabolitů (zvláště toxinů) v plodinách nebo na plodinách za environmentálních podmínek převažujících při plánovaném použití a po něm, přičemž se zohlední zejména informace podle oddílu 2.

Kromě toho musí být v žádosti uvedeno, jak dalece a na jakém základě se má za to, že se mikroorganismus může (nebo nemůže) množit v rostlině nebo v rostlinném produktu či na jejich povrchu nebo v průběhu zpracování produktu jako suroviny.

6.2 *Další požadované informace*

Spotřebitelé mohou být exponováni mikroorganismům po významnou dobu v důsledku konzumace ošetřených potravinářských komodit; potenciální účinky na spotřebitele musí proto být odvozeny ze studií chronického nebo semichronického působení, aby mohl být pro řízení rizika stanoven toxikologický závěrečný bod, například ADI.

6.2.1 Životaneschopná rezidua

Životaneschopný mikroorganismus je mikroorganismus, který není schopen replikace nebo přenosu genetického materiálu.

Bylo-li podle bodů 2.4 a 2.5 zjištěno, že přetrvávají významná množství mikroorganismu nebo produkovaných metabolitů, zvláště toxinů, jsou požadovány podrobné údaje z pokusů podle části A oddílu 6 této přílohy, lze-li očekávat, že koncentrace mikroorganismu a/nebo jeho toxinů v ošetřených nebo na ošetřených potravinách nebo krmivech budou vyšší než za přirozených podmínek nebo v jiném fenotypickém stavu.

V souladu s nařízením (ES) č. 1107/2009 má být závěr týkající se rozdílu mezi přirozenými koncentracemi a koncentrací zvýšenou v důsledku ošetření mikroorganismem založen na údajích získaných z pokusů, a nikoli na extrapolacích nebo modelových výpočtech.

Před prováděním těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

6.2.2 Životaschopná rezidua

Vyplývá-li z informací předložených podle bodu 6.1, že v ošetřených nebo na ošetřených produktech, potravinách nebo krmivech přetrvávají významná množství mikroorganismu, musí být prozkoumány možné účinky na zdraví lidí a/nebo zvířat, pokud nelze prokázat podle oddílu 5, že mikroorganismus a jeho metabolity a/nebo produkty odbourávání nejsou v koncentracích a v podobě, ve kterých by se mohly vyskytnout v důsledku povoleného použití, pro člověka nebezpečné.

V souladu s nařízením (ES) č. 1107/2009 má být závěr týkající se rozdílu mezi přirozenými koncentracemi a koncentrací zvýšenou v důsledku ošetření mikroorganismem založen na údajích získaných z pokusů, a nikoli na extrapolacích nebo modelových výpočtech.

Perzistence životaschopných reziduí vyžaduje zvláštní pozornost, byla-li podle bodů 2.3, 2.5 nebo podle oddílu 5 zjištěna infekčnost nebo patogenita pro savce a/nebo vyplývá-li z jiných informací existence rizika pro spotřebitele a/nebo pracovníky. V takovém případě mohou příslušné orgány požadovat studie obdobné studiím podle části A.

Před prováděním těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

6.3 *Shrnutí a vyhodnocení chování reziduí na základě údajů předložených podle bodů 6.1 a 6.2*

7. **Osud a chování v životním prostředí**

Úvod

- i) Informace o původu, vlastnostech a přežívání mikroorganismu a reziduí jeho metabolitů a rovněž informace o jeho plánovaném použití jsou základem pro posouzení jeho osudu a chování v životním prostředí.

Obvykle jsou požadovány údaje z pokusů, pokud nelze prokázat, že posouzení osudu a chování v životním prostředí lze provést na základě již dostupných informací. Takové odůvodnění může být založeno na publikované literatuře, na praktických zkušenostech a na informacích předložených podle oddílů 1 až 6. Předmětem zvláštního zájmu je funkce mikroorganismu v procesech v životním prostředí.

- ii) Poskytnuté informace společně s dalšími relevantními informacemi a informace o jednom nebo více přípravcích obsahujících příslušný mikroorganismus musí být dostatečné, aby umožnily posoudit jeho osud a chování a osud a chování stopových množství jeho reziduí a toxinů, jsou-li závažné pro lidské zdraví a/nebo životní prostředí.

- iii) Poskytnuté informace musí být zejména dostatečné pro:

— rozhodnutí, zda je či není možné mikroorganismus schválit,

— specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny s jakýmkoli schválením,

- specifikaci výstražných symbolů (již zavedených), signálních slov, příslušných standardních vět o nebezpečnosti a pokynů pro bezpečné zacházení pro ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),
 - předpověď distribuce, osudu a chování mikroorganismu a jeho metabolitů v životním prostředí a předpověď příslušných časových průběhů,
 - identifikaci opatření nezbytných pro minimalizaci kontaminace životního prostředí a dopadu na necílové druhy.
- iv) Musí být charakterizovány jakékoli relevantní metabolity (tj. vzbuzující obavy z hlediska lidského zdraví a/nebo životního prostředí), které jsou za jakýchkoli relevantních environmentálních podmínek produkovány zkoušeným organismem. Jsou-li relevantní metabolity přítomny v mikroorganismu nebo je mikroorganismus produkuje, mohou být údaje uvedené v části A oddílu 7 této přílohy požadovány, jsou-li splněny všechny následující podmínky:
- relevantní metabolit je stabilní vně mikroorganismu (viz bod 2.8) a
 - toxický účinek relevantního metabolitu je nezávislý na přítomnosti mikroorganismu a
 - předpokládá se, že relevantní metabolit se vyskytne v životním prostředí v podstatně vyšších koncentracích než v přirozených podmínkách.
- v) Musí být zohledněny dostupné informace o vztahu k přirozeně se vyskytujícím příbuzným přírodním typům.
- vi) Před provedením níže uvedených studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s nezbytností studií a s typem studie, která má být provedena. Zohledněny musí být také informace z jiných oddílů.

7.1 *Perzistence a množení*

Podle potřeby musí být uvedeny náležité informace o perzistenci a množení mikroorganismu ve všech složkách životního prostředí, pokud nelze prokázat, že je expozice určité složky životního prostředí mikroorganismu nepravděpodobná. Zvláštní pozornost musí být věnována:

- konkurenční schopnosti za environmentálních podmínek převládajících při plánovaném použití a po něm a
- populační dynamice při sezónních nebo regionálních extrémních klimatických podmínkách (zvláště horké léto, studená zima a dešťové srážky) a zemědělské praxi používané po plánovaném použití.

Uvedou se odhadnuté hladiny specifikovaného mikroorganismu po určitou dobu po použití přípravku za navržených podmínek použití.

7.1.1 *Půda*

Musí být uvedeny informace o životaschopnosti/populační dynamice v různých obdělávaných a neobdělávaných půdách typických pro různé oblasti EU, kde k použití dochází nebo kde se předpokládá. Musí být dodržena ustanovení o výběru půdy a odběru a zpracování vzorků půd podle části A bodu 7.1 úvodu. Má-li být zkoušený organismus používán s jinými médii, např. s minerální vlnou, musí být toto médium zařazeno do spektra zkoušek.

7.1.2 *Voda*

Měly by být uvedeny informace o životaschopnosti/populační dynamice v přírodních systémech sediment/voda jak za podmínek přístupu světla, tak bez něj.

7.1.3 *Ovzduší*

Mohou-li být významně exponováni obsluha, pracovníci nebo okolní osoby, mohou být nutné informace o koncentraci v ovzduší.

7.2 *Mobilita*

Musí být zhodnocena možnost šíření mikroorganismu a jeho produktů odbourávání v relevantních složkách životního prostředí, pokud nelze prokázat, že je expozice jednotlivých složek životního prostředí mikroorganismu nepravděpodobná. V této souvislosti jsou předmětem zvláštního zájmu plánovaná použití (např. na poli, ve skleníku, aplikace na půdu nebo na plodiny), stadia životního cyklu, včetně výskytu vektorů, perzistence a schopnost organismu kolonizovat sousední biotopy.

Šíření, perzistence a pravděpodobným vzdálenostem přenosu je třeba věnovat zvláštní pozornost v případě, že je uvedena toxicita, infekčnost nebo patogenita nebo vyplývá-li z jakýchkoli jiných informací možné nebezpečí pro člověka, zvířata nebo životní prostředí. V takovém případě mohou příslušné orgány požadovat studie obdobné studiím podle části A. Před prováděním těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

8. **Účinky na necílové organismy**

Úvod

- i) Informace o identitě, biologických vlastnostech a další informace podle oddílů 1, 2, 3 a 7 jsou pro posouzení dopadu na necílové druhy rozhodující. Další užitečné informace o osudu a chování v životním prostředí lze nalézt v oddíle 7 a informace o hladinách reziduí v rostlinách v oddíle 6; společně s informacemi o druhu přípravku a způsobu jeho použití určují povahu a rozsah potenciální expozice. Informace předložené podle oddílu 5 poskytnou důležité informace o účincích na savce a o příslušných mechanismech.

Obvykle jsou požadovány údaje z pokusů, pokud nelze prokázat, že posouzení účinků na necílové organismy lze provést na základě již dostupných informací.

- ii) Volba vhodných necílových organismů pro zkoušení vlivů na životní prostředí vychází z identifikace mikroorganismu (včetně specifčnosti hostitele, způsobu účinku a ekologie organismu). Tyto znalosti by měly umožnit zvolit vhodné zkušební organismy, například organismy blízké příbuzné cílovému organismu.

- iii) Poskytnuté informace společně s informacemi o jednom nebo více přípravcích obsahujících mikroorganismus musí být dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit dopad na necílové druhy (flóru a faunu) pravděpodobně ohrožené expozicí mikroorganismu, jsou-li z hlediska životního prostředí významné. Dopad může být výsledkem jednorázové, prodloužené nebo opakované expozice a může být vratný nebo nevratný.

- iv) Poskytnuté informace o mikroorganismu společně s dalšími relevantními informacemi a informacemi o jednom nebo více přípravcích, které jej obsahují, musí být dostatečné zejména pro:

- rozhodnutí, zda je či není možné mikroorganismus schválit,
- specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny s jakýmkoli schválením,
- vyhodnocení krátkodobých a dlouhodobých rizik pro necílové druhy – popřípadě populace, společenstva a procesy, je-li to zapotřebí,
- klasifikaci mikroorganismu z hlediska biologického nebezpečí,
- specifikaci bezpečnostních opatření nezbytných pro ochranu necílových druhů a
- specifikaci výstražných symbolů (již zavedených), signálních slov, příslušných standardních vět o nebezpečnosti a pokynů pro bezpečné zacházení pro ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),

- v) Je třeba uvést všechny potenciálně nepříznivé účinky zjištěné při základních zkoumáních vlivů na životní prostředí a, pokud je to požadováno příslušnými orgány, provést a uvést doplňkové studie, které mohou být nezbytné pro zkoumání pravděpodobných mechanismů těchto účinků a pro posouzení významnosti těchto účinků. Musí být uvedeny všechny dostupné biologické údaje a informace, které jsou významné pro posouzení ekologického profilu mikroorganismu.

- vi) U všech studií musí být uvedena průměrná dosažená dávka v počtu kolonotvorných jednotek na kg tělesné hmotnosti (cfu/kg) a rovněž v jiných vhodných jednotkách.

- vii) Někdy je nezbytné provést samostatné studie s relevantními metabolity (zvláště toxiny), jestliže u nich hrozí relevantní riziko pro necílové organismy a jejich účinky nelze vyhodnotit z dostupných výsledků vztahujících se k mikroorganismu. Před provedením těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s nezbytností studií a s typem studie, která má být provedena. Zohledněny musí být také informace z oddílů 5, 6 a 7.
- viii) Pro snadnější posouzení významnosti výsledků zkoušek se musí, je-li to možné, použít v různých specifikovaných zkouškách u každého relevantního druhu jedinci stejného kmene (nebo zaznamenaného původu).
- ix) Zkoušky musí být provedeny, pokud nelze prokázat, že necílový organismus nebude působení mikroorganismu vystaven. Je-li prokázáno, že mikroorganismus nemá toxické nebo patogenní účinky na obratlovce nebo rostliny nebo pro ně není infekční, musí se uskutečnit pouze přezkoumání reakce příslušných necílových organismů.
- 8.1 *Účinky na ptáky*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro ptáky.
- 8.2 *Účinky na vodní organismy*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro vodní organismy.
- 8.2.1 *Účinky na ryby*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro ryby.
- 8.2.2 *Účinky na sladkovodní bezobratlé*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro sladkovodní bezobratlé.
- 8.2.3 *Účinky na růst řas*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o účincích na růst, rychlost růstu a regenerační schopnost řas.
- 8.2.4 *Účinky na jiné rostliny než řasy*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o účincích na jiné rostliny než řasy.
- 8.3 *Účinky na včely*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro včely.
- 8.4 *Účinky na jiné členovce než včely*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro jiné členovce než včely. Při výběru zkušebních druhů by mělo být zohledněno možné použití přípravků na ochranu rostlin (např. použití na list nebo na půdu). Zvláštní pozornost by měla být věnována organismům používaným pro biologickou ochranu proti škodlivým organismům a organismům hrajícím významnou roli v integrované ochraně rostlin (IOR).
- 8.5 *Účinky na žížaly*
Účel zkoušky
Musí být uvedeny informace o toxicitě, infekčnosti a patogenitě pro žížaly.

8.6 *Účinky na necílové půdní mikroorganismy*

Musí být uveden dopad na relevantní necílové mikroorganismy a jejich predátory (např. na prvoky v případě bakteriálních očkovacích látek). K rozhodnutí o nezbytnosti těchto doplňkových studií je požadován odborný posudek. Při rozhodování musí být zohledněny informace podle tohoto a jiných oddílů, zejména údaje o specifčnosti mikroorganismu a očekávané expozici. Užitečné informace mohou také poskytovat pozorování provedená při zkoušení účinnosti. Zvláštní pozornost musí být věnována organismům používaným v integrované produkci rostlin (IPR).

8.7 *Doplňkové studie*

Doplňkovými studii mohou být další studie akutní expozice na dalších druzích nebo procesech, (např. systémy odpadních vod) nebo studie vyššího stupně, jako jsou studie chronických účinků, subletálních účinků nebo studie reprodukce na vybraných necílových organismech.

Před prováděním těchto studií si musí žadatel vyžádat souhlas příslušných orgánů s typem studie, která má být provedena.

9. **Shrnutí a vyhodnocení dopadu na životní prostředí**

Shrnutí a vyhodnocení všech údajů týkajících se dopadu na životní prostředí musí být provedeno v souladu s pokyny příslušných orgánů členských států týkajícími se formy těchto shrnutí a vyhodnocení. Musí zahrnovat podrobné a kritické posouzení těchto údajů na základě relevantních kritérií a metodik pro hodnocení a rozhodování, zejména pokud jde o rizika pro životní prostředí a necílové druhy, k nimž může dojít nebo dochází, a o rozsah, kvalitu a spolehlivost souboru údajů. Zejména se musí zaměřit na následující hlediska:

- distribuce a osud v životním prostředí a odpovídající časové průběhy,
 - identifikace ohrožených necílových druhů a populací a rozsah jejich možné expozice,
 - stanovení bezpečnostních opatření nezbytných pro zabránění kontaminace životního prostředí nebo pro její minimalizaci a pro ochranu necílových druhů.
-