

REGULAMENTO (UE) 2022/1439 DA COMISSÃO**de 31 de agosto de 2022****que altera o Regulamento (UE) n.º 283/2013 no que diz respeito às informações a apresentar para as substâncias ativas e aos requisitos específicos em matéria de dados para os microrganismos****(Texto relevante para efeitos do EEE)**

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 1107/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 21 de outubro de 2009, relativo à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado e que revoga as Diretivas 79/117/CEE e 91/414/CEE do Conselho ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 78.º, n.º 1, alínea b),

Considerando o seguinte:

- (1) O Regulamento (UE) n.º 283/2013 da Comissão ⁽²⁾ estabelece requisitos em matéria de dados aplicáveis às substâncias ativas. No caso das substâncias ativas que são produtos químicos, estes requisitos estão estabelecidos na parte A do anexo do referido regulamento e, no caso das substâncias ativas que são microrganismos, na parte B do mesmo anexo, estando os requisitos comuns estabelecidos na parte introdutória daquele anexo.
- (2) A Estratégia do Prado ao Prato para um sistema alimentar justo, saudável e respeitador do ambiente ⁽³⁾ visa reduzir a dependência relativamente a produtos fitofarmacêuticos químicos e a sua utilização, nomeadamente facilitando a colocação no mercado de substâncias ativas biológicas, tais como os microrganismos. A fim de alcançar esses objetivos, é necessário especificar os requisitos em matéria de dados relacionados com os microrganismos, tendo em conta os conhecimentos científicos e técnicos mais recentes, que evoluíram significativamente.
- (3) Os conhecimentos científicos atualmente disponíveis relativos aos metabolitos produzidos por microrganismos permitem uma melhor compreensão do papel que esses metabolitos desempenham no modo de ação dos microrganismos que os produzem. Tendo em conta que os metabolitos produzidos por microrganismos são substâncias químicas, a sua possível contribuição para o modo de ação pode gerar incerteza jurídica sobre se os pedidos devem cumprir os requisitos previstos na parte A daquele anexo, relativa às substâncias ativas químicas, ou os previstos na sua parte B, relativa aos microrganismos. Por conseguinte, é adequado alterar a introdução do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013, a fim de melhor especificar, com base nas propriedades das substâncias ativas e, em especial, dos metabolitos produzidos por microrganismos, se os pedidos devem cumprir os requisitos previstos na parte A daquele anexo ou na sua parte B.
- (4) Uma vez que os microrganismos são organismos vivos, é necessária uma abordagem específica em comparação com a adotada para as substâncias químicas, a fim de ter igualmente em conta os novos conhecimentos científicos que surgiram sobre a biologia dos microrganismos. Esses conhecimentos científicos consistem em novas informações sobre as características fundamentais dos microrganismos, nomeadamente a sua patogenicidade e infecciosidade, a possível produção de metabolitos que suscitem preocupação e a capacidade de transferirem genes de resistência antimicrobiana para outros microrganismos que são patogénicos e que ocorrem em ambientes europeus, afetando potencialmente a efetividade dos antimicrobianos utilizados na medicina humana ou veterinária.

⁽¹⁾ JO L 309 de 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ Regulamento (UE) n.º 283/2013 da Comissão, de 1 de março de 2013, que estabelece os requisitos em matéria de dados aplicáveis às substâncias ativas, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1107/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à colocação de produtos fitofarmacêuticos no mercado (JO L 93 de 3.4.2013, p. 1).

⁽³⁾ Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité Económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões - Estratégia do Prado ao Prato para um sistema alimentar justo, saudável e respeitador do ambiente (COM/2020/381 final, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pt/TXT/?qid=1590404602495&uri=CELEX:52020DC0381>).

- (5) O estado atual dos conhecimentos científicos sobre microrganismos permite uma abordagem melhor e mais específica para a sua avaliação, que se baseia no seu modo de ação e nas características ecológicas das respetivas espécies e, se for caso disso, das respetivas estirpes de microrganismos. Uma vez que permitem uma avaliação dos riscos mais direcionada, esses conhecimentos científicos devem ser tidos em conta na avaliação dos riscos colocados pelas substâncias ativas que são microrganismos.
- (6) A fim de refletir melhor os mais recentes desenvolvimentos científicos e as propriedades biológicas específicas dos microrganismos, mantendo ao mesmo tempo um elevado nível de proteção da saúde humana e animal e do ambiente, é, por conseguinte, necessário adaptar em conformidade os requisitos existentes em matéria de dados.
- (7) Em geral, os microrganismos utilizados para a proteção fitossanitária são ativos contra um grupo específico de pragas, e os seus modos de ação específicos podem, intrinsecamente, não ser relevantes no que diz respeito aos efeitos para a saúde humana e animal. Podem efetivamente produzir metabolitos que exigiriam uma avaliação específica da exposição e dos riscos. É possível que a sua especificidade em matéria de gama de hospedeiros limite o risco de efeitos persistentes em organismos não visados, em comparação com o risco decorrente das substâncias químicas, reduzindo também a relevância dos ensaios em animais para determinar o seu perfil patogénico. Todas estas características específicas dos microrganismos são importantes para diferenciar a forma de realizar a avaliação dos riscos dos microrganismos em comparação com a forma como está a ser realizada para as substâncias químicas. Por conseguinte, é adequado alterar a parte B do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013, a fim de atualizar os requisitos em matéria de dados de acordo com os mais recentes desenvolvimentos científicos e adaptá-los às propriedades biológicas específicas dos microrganismos.
- (8) O atual título da parte B do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013 refere-se aos microrganismos, incluindo os vírus. No entanto, o artigo 3.º, ponto 15, do Regulamento (CE) n.º 1107/2009 já define os microrganismos, e a definição inclui os vírus. Por conseguinte, é adequado adaptar esse título para ser coerente com o artigo 3.º, ponto 15, do referido regulamento.
- (9) É adequado introduzir uma definição de «agente microbiano de controlo das pragas tal como fabricado» («MPCA tal como fabricado»), uma vez que determinados ensaios devem ser realizados utilizando uma amostra do MPCA tal como fabricado, em vez de utilizar a substância ativa ou os outros componentes do MPCA tal como fabricado após purificação. Com efeito, é mais adequado referir, com um termo único, o microrganismo tal como fabricado e os componentes incluídos no lote de fabrico que possam ser relevantes para a avaliação dos riscos, tais como microrganismos contaminantes relevantes e impurezas relevantes.
- (10) Surgiram novos conhecimentos científicos sobre a capacidade de os microrganismos transferirem genes de resistência antimicrobiana para outros microrganismos que são patogénicos e que ocorrem em ambientes europeus, afetando potencialmente a efetividade dos antimicrobianos utilizados na medicina humana ou veterinária. Estes novos conhecimentos científicos permitem uma abordagem melhor e mais específica para avaliar quais são os genes codificadores de resistência antimicrobiana que são suscetíveis de serem transferidos para outros microrganismos e quais são os antimicrobianos que são relevantes para a medicina humana ou veterinária. Além disso, a Estratégia do Prado ao Prado da UE estabeleceu metas relacionadas com a resistência aos agentes antimicrobianos. Por conseguinte, são necessárias mais especificações sobre os requisitos em matéria de dados para aplicar os conhecimentos científicos e técnicos mais atualizados sobre a transferibilidade da resistência antimicrobiana e para permitir avaliar se a substância ativa pode ter efeitos nocivos para a saúde humana ou animal, tal como indicado nos critérios de aprovação estabelecidos no artigo 4.º do Regulamento (CE) n.º 1107/2009.
- (11) Deve ser previsto um prazo razoável antes de os requisitos alterados em matéria de dados se tornarem aplicáveis, para permitir que os requerentes se preparem para cumprir esses requisitos.
- (12) Para permitir que os Estados-Membros e as partes interessadas se preparem para cumprir os novos requisitos, é adequado estabelecer medidas transitórias relativas aos dados apresentados no âmbito dos pedidos de aprovação, de renovação da aprovação ou de alteração das condições da aprovação de substâncias ativas que são microrganismos e aos dados apresentados no âmbito dos pedidos de autorização, de renovação da autorização e de alteração da autorização de produtos fitofarmacêuticos que contêm substâncias ativas que são microrganismos.

- (13) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Vegetais, Animais e Alimentos para Consumo Humano e Animal,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Alteração do Regulamento (UE) n.º 283/2013

O anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013 é alterado do seguinte modo:

- 1) A introdução é substituída pelo texto constante do anexo I do presente regulamento.
- 2) A parte B é substituída pelo texto constante do anexo II do presente regulamento.

Artigo 2.º

Medidas transitórias no que se refere a certos procedimentos relativos às substâncias ativas que são microrganismos

1. Os requerentes podem apresentar dados em conformidade com a parte B do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013, na versão em vigor antes das alterações introduzidas pelo presente regulamento, nos seguintes casos:
 - a) Procedimentos relativos à aprovação de uma substância ativa que é um microrganismo ou à alteração da aprovação dessa substância, cujos processos previstos no artigo 8.º, n.º 1 e n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1107/2009 tenham sido apresentados antes de 21 de maio de 2023;
 - b) Procedimentos relativos à renovação da aprovação de uma substância ativa que é um microrganismo quando o pedido de renovação referido no artigo 5.º do Regulamento de Execução (UE) 2020/1740 da Comissão (*) for apresentado antes de 21 de maio de 2023.
2. Se os requerentes optarem por aplicar a opção prevista no n.º 1, devem especificar essa escolha por escrito quando da apresentação do pedido em causa. Essa escolha é irrevogável para o procedimento em causa.

Artigo 3.º

Medidas transitórias no que se refere a certos procedimentos relativos aos produtos fitofarmacêuticos que contêm substâncias ativas que são microrganismos

1. Para a autorização de produtos fitofarmacêuticos, na aceção do Regulamento (CE) n.º 1107/2009, que contenham uma ou mais substâncias ativas que são microrganismos, se os processos tiverem sido apresentados em conformidade com o artigo 2.º do presente regulamento ou não tiver sido tomada uma decisão sobre a renovação da aprovação em conformidade com o artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 1107/2009 com base na parte B do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013, com a redação que lhe é dada pelo presente regulamento, os requerentes:
 - a) Devem apresentar dados em conformidade com a parte B do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013 na versão em vigor antes das alterações introduzidas pelo presente regulamento, a menos que atuem em conformidade com a alínea b);
 - b) Podem optar, a partir de 21 de novembro de 2022, por apresentar dados em conformidade com a parte B do anexo do Regulamento (UE) n.º 283/2013 com a redação que lhe é dada pelo presente regulamento.
2. Se os requerentes optarem por aplicar a opção prevista no n.º 1, alínea b), devem especificar essa escolha por escrito quando da apresentação do pedido em causa. Essa escolha é irrevogável para o procedimento em causa.

(*) Regulamento de Execução (UE) 2020/1740 da Comissão, de 20 de novembro de 2020, que estabelece as disposições necessárias à execução do procedimento de renovação de substâncias ativas, tal como previsto no Regulamento (CE) n.º 1107/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, e que revoga o Regulamento de Execução (UE) n.º 844/2012 da Comissão (JO L 392 de 23.11.2020, p. 20).

*Artigo 4.º***Entrada em vigor e aplicação**

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é aplicável a partir de 21 de novembro de 2022.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 31 de agosto de 2022.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO I

«INTRODUÇÃO

Informações a apresentar, sua produção e sua apresentação

Deve ser apresentado um processo em conformidade com a parte A se a substância ativa for:

- a) Uma substância química (incluindo semioquímicos e extratos de material biológico), ou
- b) Um metabolito produzido por um microrganismo, sempre que:
 - o metabolito seja purificado a partir do microrganismo, ou
 - o metabolito não seja purificado a partir de um microrganismo produtor que já não tem capacidade de replicação ou de transferência de material genético.

Deve ser apresentado um processo em conformidade com a parte B se a substância ativa for:

- a) Um microrganismo, quer enquanto estirpe única quer enquanto combinação de estirpes definida qualitativamente, tal como se apresentam no estado natural ou tal como são fabricadas, ou
- b) Um microrganismo, quer enquanto estirpe única quer enquanto combinação de estirpes definida qualitativamente, tal como se apresentam no estado natural ou tal como são fabricadas, e um ou mais metabolitos produzidos pelo microrganismo relativamente aos quais se declara que contribuem para a ação fitossanitária (ou seja, quando a aplicação do(s) metabolito(s) purificado(s) a partir do microrganismo não causaria a alegada ação fitossanitária).

1. Para efeitos do presente anexo, entende-se por:

- 1) «**Eficácia**», uma medida do efeito global da aplicação de um produto fitofarmacêutico no sistema agrícola em que é utilizado (ou seja, que inclui os efeitos positivos do tratamento na realização da atividade fitossanitária pretendida e os efeitos negativos, tais como o desenvolvimento de resistência, a fitotoxicidade e a redução do rendimento qualitativo ou quantitativo);
- 2) «**Impureza relevante**», uma impureza química que constitui motivo de preocupação para a saúde humana, a saúde animal ou o ambiente;
- 3) «**Efetividade**», a capacidade do produto fitofarmacêutico para produzir um efeito positivo no que se refere à atividade fitossanitária pretendida;
- 4) «**Toxicidade**», o grau de lesão ou dano num organismo causados por uma toxina ou uma substância tóxica;
- 5) «**Toxina**», uma substância que é produzida no interior de células ou organismos vivos e é capaz de causar lesões ou danos num organismo vivo.

As informações apresentadas devem cumprir os requisitos estabelecidos nos pontos 1.1 a 1.14.

- 1.1. As informações devem ser suficientes para avaliar os riscos previsíveis, quer imediatos quer a prazo, que a substância ativa pode apresentar para o ser humano, incluindo grupos vulneráveis, os animais e o ambiente, e conter, pelo menos, as informações relativas aos estudos referidos no presente anexo, bem como os seus resultados.
- 1.2. Devem incluir-se quaisquer informações, incluindo quaisquer dados conhecidos, sobre os efeitos potencialmente nocivos da substância ativa, dos seus metabolitos e das suas impurezas para a saúde humana e animal e sobre a sua presença potencial nas águas subterrâneas.
- 1.3. Devem incluir-se quaisquer informações, incluindo quaisquer dados conhecidos, sobre os efeitos potencialmente inaceitáveis da substância ativa, dos seus metabolitos e das suas impurezas para o ambiente, os vegetais e os produtos vegetais.
- 1.4. As informações devem incluir todos os dados relevantes da literatura científica publicada revista pelos pares referentes à substância ativa, aos metabolitos relevantes e, quando pertinente, aos produtos de degradação ou de reação e aos produtos fitofarmacêuticos que contêm a substância ativa, e que digam respeito aos efeitos secundários para a saúde humana e animal, o ambiente e as espécies não visadas. Deve ser fornecido um resumo destes dados.

- 1.5. As informações devem incluir um relatório detalhado e objetivo dos estudos efetuados e uma descrição completa dos mesmos. Essas informações não são exigidas se for apresentada uma justificação que demonstre que:
- a) Não são necessárias atendendo à natureza do produto fitofarmacêutico ou às respetivas utilizações propostas, ou não são cientificamente necessárias; ou
 - b) Não é tecnicamente possível apresentá-las.
- 1.6. Deve ser comunicada a utilização simultânea da substância ativa como produto biocida ou num medicamento veterinário. Se o requerente da aprovação da substância ativa no produto fitofarmacêutico for idêntico ao responsável pela notificação da substância ativa como produto biocida ou como medicamento veterinário, deve ser apresentado um resumo de todos os dados pertinentes apresentados para aprovação do produto biocida ou do medicamento veterinário. Quando pertinente, esse resumo deve incluir valores toxicológicos de referência e propostas de LMR, tendo em conta qualquer exposição cumulativa eventual devido a utilizações diferentes da mesma substância, com base em métodos científicos aceites pelas autoridades competentes da União, juntamente com informação sobre os resíduos, os dados toxicológicos e a utilização do produto fitofarmacêutico. Se o requerente da aprovação da substância ativa no produto fitofarmacêutico não for idêntico ao responsável pela notificação da substância ativa como produto biocida ou como medicamento veterinário, deve ser apresentado um resumo de todos os dados disponíveis.
- 1.7. Quando pertinente, as informações devem ser produzidas com recurso a métodos de ensaio, incluídos na lista referida na secção 6.
- Na ausência de orientações de ensaio adequadas validadas a nível internacional ou nacional, devem ser utilizados protocolos de ensaio debatidos com as autoridades competentes da União e por estas aceites. Quaisquer desvios em relação às orientações de ensaio devem ser descritos e justificados.
- 1.8. As informações devem incluir uma descrição completa dos métodos de ensaio utilizados.
- 1.9. As informações devem incluir uma lista de parâmetros para a substância ativa, quando pertinente.
- 1.10. Quando pertinente, as informações devem ser produzidas nos termos da Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾.
- 1.11. As informações sobre a substância ativa, juntamente com as informações sobre um ou mais produtos fitofarmacêuticos que contenham a substância ativa e, se adequado, em conjunto com as informações relativas aos fitoprotetores, agentes sinérgicos e outros componentes do produto fitofarmacêutico, devem ser suficientes para:
- a) Permitir avaliar os riscos para o ser humano associados ao manuseamento e à utilização de produtos fitofarmacêuticos que contenham a substância ativa;
 - b) No caso das substâncias ativas químicas: permitir avaliar os riscos para a saúde humana e animal decorrentes dos resíduos da substância ativa e dos seus metabolitos, impurezas e, quando pertinente, produtos de degradação e reação relevantes que permanecem na água, no ar, nos géneros alimentícios e nos alimentos para animais;
 - c) No caso das substâncias ativas que são microrganismos: permitir avaliar os riscos para a saúde humana e animal decorrentes dos resíduos dos metabolitos que suscitem preocupação presentes na água, no ar, nos géneros alimentícios e nos alimentos para animais;
 - d) No caso das substâncias ativas químicas: prever a distribuição, destino e comportamento no ambiente da substância ativa e seus metabolitos e produtos de degradação e de reação, sempre que estes se revistam de significância toxicológica ou ambiental, bem como a evolução temporal envolvida;
 - e) Permitir uma avaliação do impacto sobre as espécies não visadas (flora e fauna), incluindo o impacto no respetivo comportamento, suscetíveis de serem expostas à substância ativa, aos seus metabolitos relevantes e, quando pertinente, aos seus produtos de degradação e de reação, sempre que estes se revistam de significância toxicológica, patogénica ou ambiental. O impacto pode resultar de exposição única, prolongada ou repetida e pode ser direto ou, quando relevante, indireto, e reversível ou irreversível;

⁽¹⁾ Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2010, relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos (JO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

- f) Avaliar o impacto na biodiversidade e no ecossistema;
- g) Identificar as espécies e as populações não visadas para as quais existam riscos decorrentes de uma potencial exposição;
- h) Permitir uma avaliação dos riscos a curto e a longo prazo para as espécies não visadas - populações, comunidades e processos;
- i) Classificar a substância ativa química relativamente ao perigo que representa em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾;
- j) Especificar os pictogramas, palavras-sinal e advertências de perigo e recomendações de prudência relevantes que devem ser utilizados na rotulagem tendo a vista a proteção da saúde humana e animal, das espécies não visadas e do ambiente;
- k) Estabelecer, sempre que relevante, uma dose diária admissível (DDA) para o ser humano;
- l) Estabelecer, sempre que relevante, os níveis aceitáveis de exposição do operador (NAEO);
- m) Estabelecer, sempre que relevante, uma dose aguda de referência (DAR) para o ser humano;
- n) Identificar as medidas de primeiros socorros pertinentes, bem como as medidas adequadas de diagnóstico e terapêuticas a tomar em caso de envenenamento ou infeção no ser humano;
- o) No caso das substâncias ativas químicas: definir a composição isomérica e a conversão metabólica possível dos isómeros, sempre que relevante;
- p) Estabelecer definições de resíduos adequadas para a avaliação dos riscos, sempre que relevante;
- q) Estabelecer definições de resíduos adequadas para fins de monitorização e de controlo da aplicação dos requisitos, sempre que relevante;
- r) Permitir uma avaliação do risco de exposição do consumidor incluindo, sempre que relevante, uma avaliação do risco cumulativo decorrente da exposição a mais de uma substância ativa;
- s) Permitir uma estimativa da exposição dos operadores, trabalhadores, residentes e pessoas estranhas ao tratamento incluindo, sempre que relevante, a exposição cumulativa a mais de uma substância ativa;
- t) Definir, quando relevante, limites máximos de resíduos e fatores de concentração/diluição em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 396/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽³⁾;
- u) Permitir uma avaliação da natureza e extensão dos riscos para o ser humano e os animais (espécies normalmente alimentadas e criadas pelo ser humano ou animais produtores de alimentos) e dos riscos para outras espécies de vertebrados não visadas;
- v) Identificar as medidas necessárias para atenuar os riscos identificados para a saúde humana e animal, o ambiente e/ou as espécies não visadas;
- w) No caso das substâncias ativas químicas: decidir se a substância ativa deve ou não ser considerada como um poluente orgânico persistente (POP), uma substância persistente, bioacumulável e tóxica (PBT) ou uma substância muito persistente e muito bioacumulável (mPmB), em conformidade com os critérios estabelecidos no anexo II do Regulamento (CE) n.º 1107/2009;
- x) Decidir se a substância ativa pode ou não ser aprovada;
- y) No caso das substâncias ativas químicas: decidir se a substância ativa deve ou não ser considerada como candidata a substituição, em conformidade com os critérios estabelecidos no anexo II do Regulamento (CE) n.º 1107/2009;
- z) Decidir se a substância ativa deve ou não ser considerada como uma substância ativa de baixo risco, em conformidade com os critérios estabelecidos no anexo II do Regulamento (CE) n.º 1107/2009;
- aa) Especificar as condições ou restrições a associar a uma eventual aprovação.

⁽²⁾ Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006 (JO L 353 de 31.12.2008, p. 1).

⁽³⁾ Regulamento (CE) n.º 396/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de fevereiro de 2005, relativo aos limites máximos de resíduos de pesticidas no interior e à superfície dos géneros alimentícios e dos alimentos para animais, de origem vegetal ou animal, e que altera a Diretiva 91/414/CEE do Conselho (JO L 70 de 16.3.2005, p. 1).

- 1.12. Quando pertinente, os ensaios devem ser concebidos e os dados analisados através de métodos estatísticos adequados. Os pormenores da análise estatística devem ser comunicados de forma transparente.
 - 1.13. Os cálculos da exposição devem fazer referência a métodos científicos aceites pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, sempre que estes estejam disponíveis. Os métodos adicionais, quando utilizados, devem ser fundamentados.
 - 1.14. Para cada secção do presente anexo deve ser apresentado um resumo de todos os dados, informações e avaliações. Este resumo deve incluir uma avaliação pormenorizada e crítica em conformidade com o disposto no artigo 4.º do Regulamento (CE) n.º 1107/2009.
2. Os requisitos definidos no presente anexo constituem o conjunto mínimo de dados a apresentar. Os Estados-Membros podem estabelecer requisitos adicionais a nível nacional para atender a circunstâncias, cenários de exposição e padrões de utilização específicos que não os tidos em conta para a aprovação. O requerente deve prestar uma atenção especial às condições ambientais, climáticas e agronómicas quando forem definidos ensaios sujeitos à aprovação do Estado-Membro em que o pedido foi apresentado.

3. Boas práticas de Laboratório (BPL)

- 3.1. Os ensaios e análises devem ser realizados em conformidade com os princípios definidos na Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (*), sempre que sejam realizados ensaios para obter dados relativos às propriedades ou à segurança para a saúde humana, a saúde animal e o ambiente.
- 3.2. Em derrogação do disposto no ponto 3.1:
 - a) No que diz respeito às substâncias ativas que são microrganismos, os ensaios e análises realizados para obter dados sobre as suas propriedades e a segurança relativamente a aspetos que não a saúde humana podem ser efetuados por organizações ou laboratórios oficiais ou oficialmente reconhecidos que satisfaçam, pelo menos, os requisitos dos pontos 3.2 e 3.3 da introdução do anexo do Regulamento (UE) n.º 284/2013 da Comissão (†).
 - b) No que se refere aos ensaios e análises realizados a fim de obter dados para culturas menores, exigidos ao abrigo da parte A, pontos 6.3 e 6.5.2:
 - a fase de campo pode ter sido realizada por organizações ou laboratórios oficiais ou oficialmente reconhecidos que satisfaçam os requisitos dos pontos 3.2 e 3.3 da introdução do anexo do Regulamento (UE) n.º 284/2013,
 - a fase analítica, se não for efetuada em conformidade com os princípios de boas práticas de laboratório (princípios BPL), deve ser realizada por laboratórios acreditados para o método relevante segundo a Norma Europeia EN ISO/IEC 17025 «Requisitos gerais relativos à competência dos laboratórios de ensaio e de calibração»;
 - c) Os estudos realizados antes da aplicação do presente regulamento, mesmo que não cumpram plenamente os princípios BPL ou os métodos de ensaio atuais, podem ser integrados na avaliação se tiverem sido efetuados em conformidade com orientações de ensaio validadas cientificamente, evitando assim a repetição de ensaios em animais, em especial no que diz respeito a estudos de carcinogenicidade e de toxicidade para a reprodução. Esta derrogação ao ponto 3.1 é aplicável, em especial, aos estudos com espécies de vertebradas.

4. Material de ensaio

- 4.1. Deve ser fornecida uma descrição pormenorizada (especificação) do material de ensaio utilizado. Quando da realização de ensaios com a substância ativa, o material de ensaio utilizado deve respeitar a especificação que será utilizada no fabrico dos produtos fitofarmacêuticos a autorizar, exceto no caso de substâncias químicas marcadas radioativamente ou da substância ativa química purificada.

(*) Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de fevereiro de 2004, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas (JO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

(†) Regulamento (UE) n.º 284/2013 da Comissão, de 1 de março de 2013, que estabelece os requisitos em matéria de dados aplicáveis aos produtos fitofarmacêuticos, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1107/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado (JO L 93 de 3.4.2013, p. 85).

- 4.2. Sempre que sejam realizados com uma substância ativa fabricada no laboratório ou num sistema de produção-piloto, os estudos devem ser repetidos com a substância ativa tal como fabricada, exceto se o requerente demonstrar que, para efeitos de ensaio e avaliação toxicológica, patológica, ecotoxicológica, ambiental e de resíduos, o material de ensaio utilizado é essencialmente o mesmo. Em caso de dúvida, devem ser apresentados estudos comparativos que permitam decidir quanto à eventual necessidade de repetição dos estudos.
 - 4.3. Sempre que sejam efetuados estudos com recurso a uma substância ativa de pureza diferente ou que contenha impurezas diferentes ou níveis de impurezas diferentes da especificação técnica, ou sempre que a substância ativa seja uma mistura de componentes, a significância das diferenças deve ser analisada através de dados ou casos científicos. Em caso de dúvida, devem ser apresentados estudos adequados que utilizem a substância ativa tal como fabricada para produção comercial, a fim de servir de base para uma decisão.
 - 4.4. No caso de estudos em que a administração se prolongue por um certo período (p. ex., estudos de dose repetida), deve ser utilizado o mesmo lote de substância ativa, se a estabilidade o permitir. Sempre que um ensaio implique a utilização de doses diferentes, deve ser indicada a relação entre as doses e os efeitos adversos.
 - 4.5. No caso das substâncias ativas químicas, quando forem efetuados ensaios utilizando uma substância ativa química purificada (≥ 980 g/kg) correspondente a uma determinada especificação, a pureza desse material de ensaio deve ser a mais elevada que é possível obter-se com recurso à melhor tecnologia disponível, e deve ser indicada. Deve ser apresentada uma justificação nos casos em que o grau de pureza alcançado seja inferior a 980 g/kg. Essa justificação deve demonstrar que foram esgotadas todas as possibilidades tecnicamente possíveis e razoáveis de produção da substância ativa química purificada.
 - 4.6. No caso das substâncias ativas químicas, quando for utilizado material de ensaio da substância ativa química marcado radioativamente, os marcadores radioativos devem estar colocados em locais (um ou mais, conforme necessário) que facilitem o esclarecimento das vias metabólicas e de transformação e a investigação da distribuição da substância ativa e dos seus metabolitos e produtos de degradação e de reação.
 5. **Ensaio em animais vertebrados**
 - 5.1. Os ensaios em animais vertebrados devem ser realizados apenas quando não existam outros métodos validados. Os métodos alternativos devem incluir métodos *in vitro* ou *in silico*. Devem também ser incentivados os métodos de redução e refinamento no que respeita aos ensaios *in vivo*, para reduzir ao mínimo o número de animais utilizados nos ensaios.
 - 5.2. Os princípios da substituição, redução e refinamento da utilização de animais vertebrados devem ser tidos em conta na conceção dos métodos de ensaio, nomeadamente sempre que se tornem disponíveis métodos validados adequados para substituir, reduzir ou aperfeiçoar os ensaios com animais.
 - 5.3. A conceção dos estudos deve ser cuidadosamente considerada do ponto de vista ético, tomando em conta as possibilidades de redução, refinamento e substituição dos ensaios em animais. Por exemplo, incluir um ou mais grupos de dose ou momentos de colheita de sangue adicionais num estudo pode evitar a necessidade de realização de outro estudo.
 6. Para efeitos de informação e harmonização, a lista de métodos de ensaio e de documentos de orientação pertinentes para a execução do presente regulamento deve ser publicada no *Jornal oficial da União Europeia*. Essa lista será atualizada regularmente.»
-

ANEXO II

«PARTE B

SUBSTÂNCIAS ATIVAS QUE SÃO MICRORGANISMOS

INTRODUÇÃO À PARTE B

- i) A presente introdução à parte B complementa a introdução do presente anexo com pontos específicos relativos às substâncias ativas que são microrganismos.
- ii) Para efeitos da parte B, entende-se por:
 - 1) «**Estirpe**», uma variante genética de um organismo no seu nível taxonómico (espécie) que é composta pelos descendentes de um único isolamento numa cultura pura a partir da matriz original (p. ex., o meio ambiente) e que é geralmente constituída por uma sucessão de culturas derivadas de uma única colónia inicial;
 - 2) «**Unidade formadora de colónias**» («**UFC**»), uma unidade de medida utilizada para estimar o número de células bacterianas ou fúngicas de uma amostra que têm capacidade para se multiplicar em condições de crescimento controladas, com a consequência de que uma ou várias células se reproduzem e se multiplicam formando uma única colónia visível;
 - 3) «**Unidade internacional**» («**UI**»), uma quantidade de uma substância que produz um determinado efeito quando testada de acordo com um procedimento biológico internacionalmente aceite;
 - 4) «**Agente microbiano de controlo de pragas tal como fabricado**» («**MPCA tal como fabricado**»), o resultado do processo de fabrico do(s) microrganismo(s) destinado(s) a ser(em) utilizado(s) como substância ativa em produtos fitofarmacêuticos, constituído pelo(s) microrganismo(s) e por quaisquer aditivos, metabolitos (incluindo metabolitos que suscitem preocupação), impurezas químicas (incluindo impurezas relevantes), microrganismos contaminantes (incluindo microrganismos contaminantes relevantes) e o meio de cultura exausto/fração restante que resultam do processo de fabrico ou, no caso de um processo de fabrico contínuo em que não é possível uma separação rigorosa entre o fabrico do(s) microrganismo(s) e o processo de produção do produto fitofarmacêutico, uma substância intermédia não isolada;
 - 5) «**Aditivo**», um componente adicionado à substância ativa durante o seu fabrico para preservar a estabilidade microbiana e/ou facilitar o manuseamento;
 - 6) «**Pureza**», o teor do microrganismo presente no MPCA tal como fabricado, expresso numa unidade relevante, e o teor máximo das substâncias que suscitem preocupação, caso estejam identificadas;
 - 7) «**Microrganismo contaminante relevante**», um microrganismo patogénico/infeccioso presente involuntariamente no MPCA tal como fabricado;
 - 8) «**Lote inicial**», uma cultura inicial de uma estirpe microbiana utilizada para produzir o MPCA tal como fabricado ou o produto fitofarmacêutico final;
 - 9) «**Meio de cultura exausto/fração restante**», a fração do MPCA tal como fabricado que consiste nos materiais iniciais remanescentes ou transformados, excluindo o(s) microrganismo(s) que constitui/constituem a substância ativa, os metabolitos que suscitem preocupação, os aditivos, os microrganismos contaminantes relevantes e as impurezas relevantes;
 - 10) «**Material inicial**», as substâncias utilizadas como substrato e/ou agente tampão no processo de fabrico do MPCA tal como fabricado;
 - 11) «**Nicho ecológico**», a função ecológica e os espaços físicos concretos ocupados por uma determinada espécie na comunidade ou no ecossistema;
 - 12) «**Gama de hospedeiros**», a gama de espécies biológicas hospedeiras diferentes que podem ser infetadas por uma determinada espécie ou estirpe microbiana;
 - 13) «**Infecciosidade**», a capacidade de um microrganismo para provocar uma infeção;

- 14) «**Infeção**», a introdução ou entrada não oportunista de um microrganismo num hospedeiro sensível, em que o microrganismo é capaz de se reproduzir formando novas unidades infecciosas e de persistir no hospedeiro, quer causando efeitos patológicos ou doenças quer não;
- 15) «**Patogenicidade**», a capacidade não oportunista de um microrganismo para provocar lesões e danos no hospedeiro após a infeção;
- 16) «**Não oportunista**», uma condição em que um microrganismo provoca uma infeção ou uma lesão ou dano quando o hospedeiro não está debilitado por um fator predisponente (p. ex., sistema imunitário enfraquecido por uma outra causa);
- 17) «**Infeção oportunista**», uma infeção que ocorre num hospedeiro debilitado por um fator predisponente (p. ex., sistema imunitário enfraquecido por uma outra causa);
- 18) «**Virulência**», o grau de patogenicidade que um microrganismo patogénico tem capacidade para provocar no hospedeiro;
- 19) «**Fator de virulência**», um fator que aumenta a patogenicidade/virulência de um microrganismo;
- 20) «**Metabolito que suscita preocupação**», um metabolito produzido pelo microrganismo objeto da avaliação, com toxicidade conhecida ou atividade antimicrobiana relevante conhecida, que está presente no MPCA tal como fabricado em níveis que podem representar um risco para a saúde humana, a saúde animal ou o ambiente, e/ou em relação ao qual não é possível justificar adequadamente que a sua produção *in situ* não é relevante para a avaliação dos riscos;
- 21) «**Produção *in situ***», a produção de um metabolito pelo microrganismo após a aplicação do produto fitofarmacêutico que contém esse microrganismo;
- 22) «**Nível de base de um metabolito**», o nível de um metabolito suscetível de ocorrer em ambientes europeus relevantes (incluindo também a partir de fontes que não a proteção fitossanitária) e/ou em géneros alimentícios e alimentos para animais (p. ex., partes de plantas comestíveis) quando os microrganismos têm condições para crescer, reproduzir-se e produzir esse metabolito na presença de um hospedeiro ou de fontes de carbono e nutrientes, atendendo às densidades elevadas de hospedeiros e de nutrientes;
- 23) «**Resistência antimicrobiana**» («**RAM**»), a capacidade intrínseca ou adquirida de um microrganismo para se multiplicar na presença de um agente antimicrobiano em concentrações que são relevantes para as medidas terapêuticas em medicina humana ou veterinária, tornando essa substância terapêuticamente ineficaz;
- 24) «**Agente antimicrobiano**», qualquer agente antibacteriano, antiviral, antifúngico, anti-helmíntico ou antiprotozoário que seja uma substância de origem natural, semissintética ou sintética que, em concentrações *in vivo*, destrói ou inibe o crescimento de microrganismos ao interagir com um alvo específico;
- 25) «**Resistência antimicrobiana adquirida**», uma nova resistência não intrínseca e adquirida que permite a um microrganismo sobreviver ou multiplicar-se na presença de um agente antimicrobiano em concentrações superiores às que inibem as estirpes de tipo selvagem da mesma espécie;
- 26) «**Resistência antimicrobiana intrínseca**», todas as propriedades inerentes a uma espécie microbiana que limitam a ação de agentes antimicrobianos e permitem, assim, a sobrevivência e multiplicação dessa espécie microbiana na presença dos agentes antimicrobianos em concentrações que são relevantes para a sua utilização terapêutica. As propriedades inerentes dos microrganismos são consideradas não transferíveis e podem incluir características estruturais, como a ausência de alvos farmacológicos, a impermeabilidade das membranas celulares, a atividade das bombas de efluxo multifármacos ou a atividade de enzimas metabólicas. Um gene de resistência antimicrobiana é considerado intrínseco se estiver localizado num cromossoma na ausência de elementos genéticos móveis e for partilhado pela maioria das estirpes de tipo selvagem da mesma espécie;
- 27) «**Atividade antimicrobiana relevante**», a atividade antimicrobiana causada por agentes antimicrobianos relevantes;

- 28) «**Agentes antimicrobianos relevantes**», todos os agentes antimicrobianos importantes para utilização terapêutica em seres humanos ou animais, tal como descritos, nas últimas versões disponíveis no momento da apresentação do processo:
- numa lista adotada ao abrigo do Regulamento (UE) 2021/1760 da Comissão ⁽¹⁾, em conformidade com o artigo 37.º, n.º 5, do Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾, ou
 - nas listas de agentes antimicrobianos criticamente importantes, agentes antimicrobianos muito importantes e agentes antimicrobianos importantes na medicina humana, estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde ⁽³⁾;
- 29) «**Viroide**», qualquer agente pertencente a uma classe de agentes infecciosos constituídos por uma pequena cadeia de ARN não associada a qualquer proteína. O ARN não codifica proteínas e não é traduzido; é replicado pelas enzimas das células do hospedeiro;
- 30) «**Densidade ambiental prevista**», uma estimativa prudente da densidade populacional do microrganismo no solo ou nas águas superficiais após aplicação em conformidade com as condições de utilização, calculada com base na taxa máxima de aplicação e no número máximo de aplicações anuais do produto fitofarmacêutico que contém o microrganismo.
- iii) As informações provenientes da literatura científica revista pelos pares, tal como previsto no ponto 1.4 da introdução, devem ser fornecidas ao nível taxonómico pertinente do microrganismo (p. ex., estirpe, espécie, género). Devem explicar-se as razões pelas quais o nível taxonómico escolhido é considerado relevante para o requisito em matéria de dados em causa.
- iv) Podem também ser fornecidas e apresentadas num resumo outras fontes de informação disponíveis como, por exemplo, relatórios médicos.
- v) Sempre que adequado, ou se for especificamente indicado nos requisitos em matéria de dados, as orientações de ensaio descritas na parte A devem também ser utilizadas para a presente parte, após adaptação de modo a que sejam adequadas para os compostos químicos presentes no MPCA tal como fabricado.
- vi) Quando sejam efetuados ensaios, deve ser fornecida uma descrição pormenorizada (especificação) do material utilizado e das suas impurezas, como previsto no ponto 1.4. Quando da realização de ensaios com microrganismos produzidos em laboratório ou num sistema de produção-piloto, os ensaios devem ser repetidos com o MPCA tal como fabricado, exceto se for possível demonstrar que o material de ensaio utilizado é essencialmente o mesmo para efeitos do ensaio e da avaliação.
- vii) Se a substância ativa for um microrganismo geneticamente modificado, deve ser apresentada uma cópia da apreciação dos dados respeitantes à avaliação dos riscos, conforme previsto no artigo 48.º do Regulamento (CE) n.º 1107/2009.
- viii) A avaliação da patogenicidade e infecciosidade dos microrganismos deve basear-se numa abordagem de ponderação da suficiência da prova, tendo em conta que:
- os ensaios em animais podem nem sempre ser adequados para extrapolação para os seres humanos devido às diferenças entre os seres humanos e os animais de ensaio (p. ex., sistema imunitário, microbioma), e
 - os microrganismos podem ter uma gama de hospedeiros reduzida, pelo que nem sempre se pode presumir que um microrganismo que não causa doenças nos animais testados tem o mesmo resultado nos seres humanos, e vice-versa.
- ix) As informações sobre o microrganismo devem ser suficientes para permitir uma avaliação do risco relativo à resistência aos antimicrobianos.
- x) Enquanto não estiverem disponíveis métodos validados para testar a sensibilização cutânea e respiratória provocada pelos microrganismos, todos os microrganismos devem ser considerados sensibilizantes potenciais.

(1) Regulamento Delegado (UE) 2021/1760 da Comissão, de 26 de maio de 2021, que completa o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho estabelecendo os critérios para a designação dos antimicrobianos a reservar para o tratamento de certas infeções nos seres humanos (JO L 353 de 6.10.2021, p. 1).

(2) Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE (JO L 4 de 7.1.2019, p. 43).

(3) <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.

1. IDENTIDADE DO REQUERENTE, IDENTIDADE DA SUBSTÂNCIA ATIVA E INFORMAÇÕES SOBRE O FABRICO

1.1. Requerente

Devem ser indicados o nome e o endereço do requerente, bem como o nome, endereço, número de telefone e endereço de correio eletrónico de um ponto de contacto.

1.2. Produtor

Devem ser facultadas as seguintes informações:

- a) nome e endereço do produtor da substância ativa;
- b) nome e endereço de cada fábrica em que a substância ativa é produzida ou será produzida;
- c) um ponto de contacto (de preferência um ponto de contacto central), incluindo o nome, número de telefone e endereço de correio eletrónico.

Quando, após a aprovação do microrganismo, se registarem alterações do endereço ou do número de produtores, as informações exigidas devem ser facultadas novamente.

1.3. Identidade, taxonomia e filogenia do microrganismo

As informações fornecidas devem permitir uma identificação e caracterização inequívocas do microrganismo.

- i) O microrganismo deve estar depositado numa coleção de culturas internacionalmente reconhecida quando da apresentação do processo. Devem ser facultados os dados de contacto da coleção de culturas e o número de acesso.
- ii) O microrganismo deve ser identificado como pertencente inequivocamente a uma determinada espécie, com base nas informações científicas mais recentes, e a sua denominação deve ser indicada ao nível da estirpe, incluindo qualquer outra designação que possa ser relevante para o microrganismo (p. ex., o nível do isolado, se relevante para os vírus). Deve indicar-se o seu nome científico e o seu grupo taxonómico. Tal inclui a taxonomia tradicional lineana (reino, filo, classe, ordem, família, género, espécie e estirpe), bem como os táxones filogenéticos não categorizados reconhecidos situados entre estas categorias lineanas e qualquer outra denominação relevante para o microrganismo (p. ex., serovar, patovar, biovar).
- iii) Devem ser fornecidos todos os sinónimos, nomes alternativos e nomes desatualizados conhecidos. Se tiverem sido utilizados nomes de código durante o desenvolvimento, estes devem também ser indicados.
- iv) Deve ser fornecida uma árvore filogenética que inclua o microrganismo. A escala da árvore filogenética deve ser selecionada de modo a incluir as estirpes e espécies relevantes (p. ex., se se recorrer a comparação por interpolação entre estirpes ou espécies conexas para satisfazer os requisitos em matéria de dados). Os nomes desatualizados dos microrganismos ou grupos taxonómicos incluídos podem ser indicados na árvore filogenética.
- v) Deve indicar-se se o microrganismo é de tipo selvagem, um mutante (espontâneo ou induzido) ou se foi modificado geneticamente. Se o microrganismo for um mutante ou tiver sido modificado, devem ser indicadas todas as diferenças conhecidas das propriedades, incluindo diferenças genéticas, entre o microrganismo modificado e a estirpe original selvagem. Deve ser comunicada a técnica utilizada para a modificação.

1.4. Especificação do agente microbiano de controlo de pragas tal como fabricado

1.4.1. Teor de substância ativa

O teor mínimo e o teor máximo do microrganismo no MPCA tal como fabricado devem ser obtidos a partir da análise de cinco lotes representativos, conforme indicado no ponto 1.4.3, e comunicados. O teor deve ser expresso na unidade microbiana adequada que reflita de forma mais precisa a ação fitossanitária, por exemplo o número de unidades ativas, unidades formadoras de colónias de unidades internacionais por volume ou peso ou de qualquer outra forma que seja relevante para a avaliação dos riscos do microrganismo. Deve ser apresentada uma justificação da relevância da unidade microbiana utilizada no contexto dos ensaios a realizar. Essa unidade deve ser utilizada de forma coerente nos estudos e nos dados da literatura fornecidos. Se forem fornecidos dados da literatura com unidades diferentes, deve ser apresentado um novo cálculo baseado nas unidades utilizadas.

Caso se declare que um ou mais metabolitos presentes no MPCA tal como fabricado contribuem para a ação fitossanitária, o teor desses metabolitos deve ser indicado como previsto na parte A, ponto 1.9.

1.4.2. *Identidade e quantificação de aditivos, microrganismos contaminantes relevantes e impurezas relevantes*

Os dados relativos aos aditivos, microrganismos contaminantes relevantes, impurezas relevantes e metabolitos que suscitam preocupação presentes no MPCA tal como fabricado devem ser obtidos diretamente a partir da análise de cinco lotes representativos, tal como indicado no ponto 1.4.3, e comunicados.

1.4.2.1. Identidade e quantificação dos aditivos

Deve indicar-se a identidade e o teor mínimo e máximo em g/kg de cada aditivo no MPCA tal como fabricado.

1.4.2.2. Identidade e teor dos microrganismos contaminantes relevantes

Deve indicar-se a identidade e o teor máximo, expresso na unidade adequada, dos microrganismos contaminantes relevantes no MPCA tal como fabricado.

1.4.2.3. Identidade e quantificação das impurezas relevantes

Deve indicar-se a identidade e o teor máximo, em g/kg, das impurezas químicas presentes no MPCA tal como fabricado e que sejam relevantes devido a propriedades toxicológicas, ecotoxicológicas ou ambientais indesejáveis, incluindo também os metabolitos que suscitam preocupação produzidos pelo microrganismo como impurezas no lote de fabrico.

1.4.3. *Características analíticas dos lotes*

Devem ser analisados pelo menos cinco lotes representativos da produção recente e atual do microrganismo. Todos os lotes representativos devem ter sido fabricados nos últimos cinco anos, como comprovado pela respetiva data. Devem ser comunicadas as datas de fabrico dos lotes representativos e o tamanho dos lotes.

Quando a substância ativa for produzida em fábricas diferentes, as informações exigidas no presente ponto devem ser fornecidas separadamente para cada fábrica.

Quando as informações fornecidas sejam respeitantes a um sistema de produção-piloto, as informações exigidas devem ser notificadas de novo quando os métodos e as técnicas de produção à escala industrial tiverem estabilizado. Sempre que disponíveis, os dados à escala industrial devem ser apresentados antes da aprovação nos termos do Regulamento (CE) n.º 1107/2009. Quando não existirem dados relativos à produção à escala industrial deve ser fornecida uma justificação.

1.5. **Informações sobre o processo de fabrico e as medidas de controlo da substância ativa**

1.5.1. *Produção e controlo de qualidade*

Devem ser fornecidas informações sobre a forma de produção do microrganismo em grande escala, relativamente a todas as fases do processo de fabrico. Essas informações devem incluir descrições relevantes do seguinte:

- materiais iniciais,
- esterilização dos meios de cultura (p. ex., autoclave),
- nível de inóculos iniciais para os meios de cultura (p. ex., número de conídios/g de meios de cultura secos),
- condições das culturas e dos meios de cultura [p. ex., pH, temperatura, atividade da água (a_w)],
- fase da curva de crescimento e etapa de crescimento do microrganismo durante o processo de produção,
- relação células vegetativas/(endo)esporos,
- processo de fermentação,
- purificação e desidratação celular,
- outros parâmetros técnicos (p. ex., protocolos de centrifugação).

Deve indicar-se o tipo de processo de fabrico (p. ex., contínuo ou por lotes).

Tanto o método/processo de produção como o produto devem ser submetidos a um controlo contínuo da qualidade, e os critérios de garantia da qualidade devem ser indicados. Em especial, deve ser monitorizada a eventual ocorrência de alterações espontâneas das características do microrganismo. Deve indicar-se em que parte do processo são aplicadas as etapas de garantia da qualidade e descrever-se a forma como são colhidas as amostras de rastreio para efeitos de garantia da qualidade.

Devem ser descritas e especificadas as técnicas utilizadas para assegurar a uniformidade do produto e os métodos de ensaio respeitantes à sua padronização, conservação e pureza, a fim de evitar a presença de microrganismos contaminantes relevantes e impurezas relevantes no MPCA tal como fabricado.

Devem ser fornecidas informações sobre a possível perda de atividade das culturas iniciais e indicados os métodos correspondentes para a avaliar. Se tal for pertinente, devem ser descritos quaisquer métodos destinados a impedir que o microrganismo perca os seus efeitos no organismo visado.

1.5.2. *Métodos e precauções recomendados relativos a manuseamento, armazenagem e transporte, ou em caso de incêndio*

Deve ser fornecida uma ficha de dados de segurança em conformidade com o artigo 31.º do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 ⁽⁴⁾ para o MPCA tal como fabricado.

1.5.3. *Processos de destruição ou descontaminação*

Devem ser descritos os métodos para eliminar com segurança o MPCA tal como fabricado ou, se necessário, tornar o microrganismo inviável antes da eliminação do MPCA tal como fabricado (p. ex., métodos químicos ou autoclave) e os métodos de eliminação de embalagens e de outros materiais contaminados.

Devem ser fornecidas informações que permitam determinar a efetividade e a segurança destes métodos.

2. **PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO MICRORGANISMO**

2.1. **Origem, ocorrência e historial de utilização**

2.1.1. *Origem e fonte de isolamento*

Deve indicar-se a localização geográfica e o compartimento ambiental (p. ex., substrato, organismos hospedeiros) a partir do qual o microrganismo foi isolado. O método de isolamento e o procedimento de seleção do microrganismo deve ser comunicado.

2.1.2. *Ocorrência*

A distribuição geográfica do microrganismo deve ser descrita.

Deve descrever-se o compartimento ou compartimentos ambientais em que já se prevê que o microrganismo ocorra (p. ex., solo, água, rizosfera, filosfera, organismo hospedeiro).

Quando pertinente, devem ser descritos os géneros alimentícios ou alimentos para animais em que já se prevê a ocorrência do microrganismo.

As informações referidas no presente ponto devem ser fornecidas ao nível taxonómico mais elevado mais relevante (p. ex., estirpe, espécie, género) e a escolha do nível taxonómico mais elevado relevante deve ser justificada.

2.1.3. *Historial de utilização*

Devem descrever-se as utilizações anteriores e atuais do microrganismo (p. ex., investigação, utilizações comerciais, utilizações avaliadas para recomendar o estatuto de presunção de segurança reconhecida ⁽⁵⁾). A descrição deve incluir tanto as utilizações fitossanitárias como outras utilizações (p. ex., utilizações e/ou avaliações ao abrigo de outros quadros regulamentares, biorremediação, utilizações em géneros alimentícios e alimentos para animais).

⁽⁴⁾ Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Diretiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º 793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Diretiva 76/769/CEE do Conselho e as Diretivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão (JO L 396 de 30.12.2006, p. 1).

⁽⁵⁾ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>.

As informações referidas no presente ponto devem ser fornecidas ao nível taxonómico mais elevado mais relevante (p. ex., estirpe, espécie, género). A escolha do nível taxonómico mais elevado relevante deve ser justificada.

2.2. **Ecologia e ciclo de vida do microrganismo**

Devem descrever-se o ciclo ou ciclos de vida conhecidos do microrganismo, o seu modo de vida (p. ex., parasitário, saprofítico, endofítico, patogénico) e o seu nicho ou nichos ecológicos, bem como todas as formas que possam ocorrer e o tipo de reprodução.

No caso dos bacteriófagos, devem ser fornecidas informações sobre as propriedades lisogénicas e líticas, se aplicável.

No caso dos fungos e bactérias, devem ser fornecidas, se aplicável, informações sobre:

- as condições externas para as fases de repouso, a resistência dos esporos a condições ambientais adversas, o tempo de sobrevivência dos esporos e as condições de germinação, e/ou
- a formação de biofilme.

2.3. **Modo de ação no organismo visado e gama de hospedeiros**

Devem ser fornecidas todas as informações disponíveis sobre os modos de ação contra o(s) organismo(s) visado(s).

No caso de um modo de ação patogénico ou parasitário no organismo visado, devem ser fornecidas informações sobre o local de infeção e o modo de entrada nesse organismo visado, a dose infecciosa e as fases sensíveis do organismo visado. Devem ser comunicados os resultados de quaisquer estudos experimentais.

No caso de um modo de ação baseado num metabolito que suscita preocupação produzido pelo microrganismo objeto da avaliação e identificado como exigido no ponto 2.8, devem ser fornecidas informações provenientes de literatura científica revista pelos pares ou de qualquer outra fonte fiável sobre o modo de ação provável do metabolito que suscita preocupação e a provável via de exposição do organismo visado ao metabolito que suscita preocupação.

Devem indicar-se todos os organismos hospedeiros conhecidos do microrganismo, ao nível taxonómico pertinente. Devem ser fornecidas as informações disponíveis sobre a possível densidade dos organismos hospedeiros que apoiem a indicação da ocorrência natural dos microrganismos.

2.4. **Requisitos de crescimento**

Devem descrever-se as condições necessárias para o crescimento e a proliferação do microrganismo (p. ex., hospedeiro, nutrientes, pH, potencial osmótico, humidade). Devem indicar-se as temperaturas mínima, ótima e máxima necessárias para o crescimento e a proliferação. Deve ser comunicado o tempo de geração em condições de crescimento favoráveis.

2.5. **Infeciosidade para o organismo visado**

Se no ponto 2.3 forem descritos um ou mais modos de ação patogénicos no organismo visado, devem ser indicados e descritos os fatores de virulência e (se aplicável) os fatores ambientais que os afetam. Devem ser comunicados os resultados de quaisquer estudos experimentais relevantes e/ou dados/informações da literatura existente, ao nível taxonómico pertinente.

2.6. **Relação com agentes patogénicos para o ser humano conhecidos e com agentes patogénicos para organismos não visados**

Se o microrganismo estiver estreitamente relacionado com quaisquer agentes patogénicos conhecidos para o ser humano, os animais, as culturas ou outras espécies não visadas, o requerente deve:

- enumerar os agentes patogénicos e o tipo de doenças conhecidas causadas,
- descrever os fatores de virulência conhecidos desses agentes patogénicos,
- descrever os fatores de virulência conhecidos do microrganismo que constitui a substância ativa,
- descrever a relação filogenética entre o microrganismo e os agentes patogénicos associados identificados,
- descrever a forma ou os meios de distinguir o microrganismo ativo das espécies patogénicas.

2.7. Estabilidade genética e fatores que a afetam

Se o microrganismo for uma variante não virulenta de um vírus fitopatogénico, deve ser comunicada a probabilidade de readquirir virulência através de mutação após a aplicação nas condições de utilização propostas, e deve ser fornecida informação sobre as medidas que podem ser tomadas para reduzir a probabilidade dessa ocorrência e sobre a efetividade dessas medidas.

2.8. Informações sobre metabolitos que suscitam preocupação

O requerente deve identificar e enumerar, nos termos deste ponto, os metabolitos que suscitam preocupação produzidos pelo microrganismo e incluir um resumo das informações apresentadas nos termos dos pontos 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 e 7.2.2 utilizadas para identificar ou excluir os metabolitos como sendo motivo de preocupação, salvo se o microrganismo for um vírus.

Os metabolitos que suscitam preocupação podem ser identificados com base na literatura científica ou na observação de toxicidade, ecotoxicidade ou atividade antimicrobiana em estudos realizados com o microrganismo ou com estirpes estreitamente relacionadas com o mesmo. A ausência do(s) gene(s) necessário(s) para produzir o(s) metabolito(s) identificado(s) como podendo suscitar preocupação, comprovada mediante a utilização de métodos genómicos adequados (p. ex., sequenciação completa do genoma), deve ser considerada como prova da ausência de tal perigo relativamente a esse(s) metabolito(s).

Todas as informações disponíveis (p. ex., literatura científica, estudos experimentais) sobre os metabolitos e os perigos conexos identificados (p. ex., a caracterização toxicológica) e, se relevante, sobre a exposição ao metabolito devem ser apresentadas de acordo com os pontos pertinentes (ou seja, os pontos 5.5, 6.1, 6.2 e 7.2, se relevantes para a saúde humana e animal, e os pontos 7.2 e 8.8, se relevantes para os organismos não visados).

2.9. Presença de genes transferíveis de resistência antimicrobiana

Se o microrganismo for uma bactéria, devem ser comunicadas, ao nível da estirpe, informações sobre qualquer resistência a agentes antimicrobianos relevantes, bem como informações sobre se os genes de resistência aos antimicrobianos são adquiridos, transferíveis e funcionais. As informações fornecidas devem ser suficientes para efetuar uma avaliação dos riscos para a saúde humana e animal resultantes de uma possível transferência de genes de resistência antimicrobiana relevantes.

3. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

3.1. Função e organismo visado

A função biológica deve ser especificada de entre as seguintes:

- controlo de bactérias,
- controlo de fungos,
- controlo de vírus,
- controlo de insetos,
- controlo de ácaros,
- controlo de moluscos,
- controlo de nemátodos,
- controlo de vegetais,
- outros (especificar).

3.2. Domínio de utilização previsto

Os domínios de utilização, existentes e propostos, dos produtos fitofarmacêuticos que contêm o microrganismo devem ser especificados de entre os seguintes:

- utilização em campo, como a agricultura, a horticultura, a silvicultura e a viticultura,
- culturas protegidas (p. ex., em estufa),
- zonas não cultivadas,
- jardins e hortas familiares,

- plantas de interior,
- géneros alimentícios/alimentos para animais armazenados,
- tratamento de sementes,
- outros (especificar).

3.3. **Culturas ou produtos protegidos ou tratados**

Devem ser fornecidos pormenores sobre a utilização existente ou pretendida em termos de culturas, grupos de culturas, vegetais ou produtos vegetais protegidos.

3.4. **Informações relativas ao possível desenvolvimento de resistência no organismo ou organismos visados**

Devem ser fornecidas as informações disponíveis, provenientes de literatura científica revista pelos pares ou de qualquer outra fonte fiável, sobre a possibilidade de desenvolvimento de resistência ou de resistência cruzada no organismo ou organismos visados. Se possível, devem ser descritas estratégias adequadas de gestão.

3.5. **Dados da literatura**

Deve ser fornecido um resumo sobre a revisão sistemática da literatura científica revista pelos pares utilizada para fornecer os dados exigidos na parte B, incluindo a indicação das bases de dados bibliográficas utilizadas, os critérios de avaliação da pertinência e fiabilidade em relação aos requisitos em matéria de dados e as estratégias de pesquisa, etc.

O resumo deve listar as referências utilizadas para a elaboração do processo, indicando os pontos para os quais essas referências são relevantes.

4. **MÉTODOS DE ANÁLISE**

Introdução

Devem ser utilizados métodos de análise no contexto da análise da conformidade dos lotes de fabrico com as especificações acordadas, se relevante (secção 1), e da produção de dados para a avaliação dos riscos em termos de toxicologia humana ou ecotoxicologia. A aplicação de métodos de análise também apoiará as fases posteriores à aprovação, por exemplo para monitorizar os resíduos nas culturas (secção 6), se aplicável. Deve justificar-se o método utilizado.

Devem ser apresentadas descrições dos métodos, devendo ser incluídas indicações pormenorizadas relativas ao equipamento, materiais e condições utilizados. Deve ser comunicada a aplicabilidade de quaisquer métodos internacionalmente reconhecidos.

São também exigidos dados sobre a especificidade, a linearidade, a exatidão e a repetibilidade, conforme definido na parte A, pontos 4.1 e 4.2, para os métodos de química analítica utilizados na análise de impurezas relevantes, metabolitos que suscitam preocupação e aditivos incluídos no MPCA tal como fabricado.

A pedido do Estado-Membro relator, devem fornecer-se:

- i) amostras do MPCA tal como fabricado,
- ii) se for tecnicamente possível, padrões analíticos dos metabolitos que suscitam preocupação e de todos os outros componentes incluídos na definição dos resíduos (caso estas amostras não sejam apresentadas, deve ser fornecida uma justificação),
- iii) se disponíveis, amostras de substâncias de referência para as impurezas relevantes.

4.1. **Métodos de análise do MPCA tal como fabricado**

Devem descrever-se os seguintes métodos, fornecendo dados de validação:

- a) Métodos para a identificação do microrganismo exigida em conformidade com o ponto 1.3, alíneas ii) e iv), incluindo os métodos de análise molecular ou fenotípicos mais adequados, baseados em marcadores genotípicos ou fenotípicos únicos para distinguir a estirpe de outras estirpes pertencentes à mesma espécie, com informações sobre os procedimentos de ensaio adequados e os critérios utilizados para a identificação (p. ex., morfologia, bioquímica, serologia e identificação molecular);

- b) Métodos para a caracterização do microrganismo, incluindo os métodos de análise molecular ou fenotípicos mais adequados, conforme exigido na secção 2, com informações sobre os procedimentos de ensaio adequados e os critérios utilizados para a identificação (p. ex., morfologia, bioquímica, serologia e identificação molecular);
- c) Métodos para o fornecimento de informação sobre a possível variabilidade do lote inicial/microrganismo ativo e a sua estabilidade durante a armazenagem (incluindo a perda de atividade e a sua avaliação), conforme exigido na secção 1;
- d) Métodos para distinguir entre um mutante espontâneo ou induzido do microrganismo e a sua estirpe parental selvagem, incluindo, por exemplo, os métodos de análise molecular mais adequados, conforme exigido na secção 1;
- e) Métodos para determinar a pureza do lote inicial a partir do qual os lotes são produzidos e métodos de controlo dessa pureza, incluindo, por exemplo, os métodos de análise molecular mais adequados, conforme exigido na secção 1;
- f) Métodos para determinar o teor do microrganismo no lote de fabrico e métodos para a deteção e contagem dos microrganismos contaminantes relevantes, conforme exigido na secção 1, a fim de permitir a verificação da conformidade do material/lote com um limiar máximo de microrganismos contaminantes relevantes;
- g) Métodos para a determinação das impurezas relevantes, dos metabolitos que suscitem preocupação e dos aditivos, quando presentes no material de fabrico, conforme exigido na secção 1.

4.2. **Métodos de determinação da densidade do microrganismo e de quantificação dos resíduos**

Devem ser descritos os métodos utilizados para determinar e quantificar:

- a densidade dos microrganismos, se relevante, conforme exigido nos pontos 5.3, 5.4, 6.1 e 7.1.4 e na secção 8,
- os resíduos de metabolitos que suscitem preocupação, se relevante, conforme exigido nos pontos 2.8, 5.5 e 8.8 e na secção 6,

no interior e/ou à superfície das culturas, dos géneros alimentícios, dos alimentos para animais, dos tecidos e fluidos corporais humanos e de animais e nos compartimentos ambientais relevantes.

Quando pertinente, devem ser descritos os métodos de monitorização pós-aprovação. Na medida do exequível, esses métodos devem ser tão simples quanto possível, implicar um custo mínimo e utilizar equipamento correntemente disponível.

5. **EFEITOS NA SAÚDE HUMANA**

Introdução

- i) As informações fornecidas, juntamente com as respeitantes a um ou mais produtos fitofarmacêuticos que contenham o microrganismo, devem ser suficientes para efetuar uma avaliação dos riscos para a saúde humana e a saúde animal (espécies normalmente alimentadas e criadas pelo ser humano ou animais produtores de alimentos):
 - a) direta e/ou indiretamente associados ao manuseamento e utilização de produtos fitofarmacêuticos que contenham o microrganismo;
 - b) associados ao manuseamento dos produtos tratados; e
 - c) resultantes dos resíduos ou impurezas que permaneçam nos alimentos e na água.

Além disso, as informações fornecidas devem ser suficientes para:

- permitir que seja tomada uma decisão quanto à aprovação ou não do microrganismo,
- especificar as condições ou restrições adequadas a associar à aprovação,
- especificar indicações de perigo e de segurança para a proteção da saúde humana e animal e do ambiente a incluir na embalagem (recipientes),

- identificar medidas pertinentes de primeiros socorros, bem como medidas adequadas de diagnóstico e terapêuticas, a tomar em caso de infeção ou outros efeitos adversos no ser humano.
- ii) Todos os efeitos adversos apurados ao longo das investigações devem ser comunicados. Devem também ser efetuadas as investigações que possam ser necessárias para apurar qual o mecanismo provavelmente envolvido e para avaliar a significância destes efeitos.
- iii) Deve ser comunicada, para todos os estudos, a dose real alcançada dos microrganismos ou do metabolito que suscita preocupação, expressa em unidades adequadas por kg de peso corporal (p. ex., UFC/kg) ou em quaisquer outras unidades adequadas. Deve ser apresentada uma justificação da unidade escolhida.
- iv) As informações disponíveis sobre a identidade e as propriedades biológicas do microrganismo (secções 1 e 2), bem como os relatórios de saúde e médicos, podem ser suficientes para avaliar o potencial de infecciosidade e patogenicidade do microrganismo.
- v) Podem ser necessários estudos adicionais para completar a avaliação dos efeitos na saúde humana, devendo o tipo desses estudos adicionais ser decidido caso a caso com base no parecer de peritos, em função das informações disponíveis fornecidas, em especial no que diz respeito às propriedades biológicas do microrganismo. Na pendência da aceitação de orientações específicas a nível internacional, as informações exigidas devem ser geradas através do recurso às orientações de ensaio disponíveis.
- vi) Devem ser realizados estudos adicionais (ver ponto 5.4) se as informações disponíveis (ver ponto 5.2) ou os ensaios previstos no ponto 5.3 exigirem uma investigação mais aprofundada ou revelarem efeitos adversos para a saúde. O tipo de estudo a realizar depende dos efeitos observados.

5.1. Dados médicos

5.1.1. Medidas terapêuticas e de primeiros socorros

Deve ser apresentada uma descrição dos regimes terapêuticos e das medidas de primeiros socorros a utilizar em caso de ingestão, inalação ou contacto com os olhos e a pele. Devem ser fornecidas as informações disponíveis baseadas na experiência prática ou em fundamentos teóricos.

Sem prejuízo do disposto no artigo 10.º da Diretiva 98/24/CE⁽⁶⁾, devem ser apresentados os dados práticos e informações disponíveis pertinentes para o reconhecimento dos sintomas de infeção ou patogenicidade, bem como os relacionados com a efetividade das medidas terapêuticas.

No caso dos microrganismos, excluindo os vírus, devem ser listados os agentes antimicrobianos com efetividade contra o microrganismo. Em caso de identificação de metabolitos que suscitem preocupação, conforme exigido no ponto 2.8, deve ser comunicada a efetividade dos antagonistas conhecidos desses metabolitos.

5.1.2. Vigilância médica

Devem ser apresentados os relatórios disponíveis dos programas de vigilância existentes no âmbito da medicina do trabalho. Estes relatórios podem referir-se à estirpe que é objeto da avaliação, a estirpes estreitamente relacionadas ou a metabolitos que suscitem preocupação, e devem ser apoiados por informações sobre a estrutura do programa, a utilização de medidas de proteção adequadas, incluindo equipamento de proteção individual, e a exposição ao microrganismo ou aos metabolitos que suscitem preocupação. Os relatórios devem incluir, sempre que disponíveis, dados sobre os efeitos nas pessoas expostas ao microrganismo ou aos metabolitos que suscitem preocupação nas fábricas ou após a aplicação do microrganismo (p. ex., trabalhadores agrícolas ou investigadores). Os relatórios devem abranger igualmente, sempre que disponíveis, dados sobre a sensibilização e/ou as respostas alérgicas.

Em caso de efeitos adversos, deve ter-se em atenção que a sensibilidade da pessoa pode ter sido afetada por quaisquer condições de predisposição, por exemplo uma doença pré-existente, medicação, imunidade comprometida, gravidez ou amamentação.

⁽⁶⁾ Diretiva 98/24/CE do Conselho, de 7 de abril de 1998, relativa à proteção da segurança e da saúde dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes químicos no trabalho (décima quarta diretiva especial na aceção do n.º 1 do artigo 16.º da Diretiva 89/391/CEE) (JO L 131 de 5.5.1998, p. 11).

5.1.3. *Informações sobre sensibilização e alergenicidade*

Devem ser apresentados os relatórios disponíveis na literatura publicada revista pelos pares respeitantes ao microrganismo, ou a microrganismos estreitamente aparentados do mesmo grupo taxonómico, relativos à sensibilização em seres humanos. Devido à indisponibilidade de um método adequado para avaliar o potencial de sensibilização dos microrganismos, estes devem ser considerados sensibilizantes potenciais até que esteja disponível um ensaio validado e seja demonstrada caso a caso a possível ausência de potencial de sensibilização.

5.1.4. *Observação direta*

Devem ser apresentados, juntamente com os relatórios de eventuais estudos de acompanhamento, os relatórios disponíveis na literatura publicada revista pelos pares respeitantes ao microrganismo, ou a microrganismos estreitamente aparentados do mesmo grupo taxonómico e relativos a casos clínicos de infeções no ser humano. Esses relatórios devem incluir a descrição da natureza e do nível da exposição, bem como os sintomas clínicos observados, as medidas de primeiros socorros e terapêuticas aplicadas e as medições e outras observações efetuadas.

Em caso de efeitos adversos, deve ter-se em atenção que a sensibilidade da pessoa pode ter sido afetada por quaisquer condições de predisposição, por exemplo uma doença pré-existente, medicação, imunidade comprometida, gravidez ou amamentação.

5.2. **Avaliação da infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para os seres humanos**

Devem ser efetuados estudos para determinar a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo em conformidade com os pontos 5.3.1 e 5.4, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que não são de esperar tais efeitos. A abordagem de ponderação da suficiência da prova pode basear-se nas informações fornecidas de acordo com os pontos 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 e 5.1 e/ou ser extraída de quaisquer outras fontes fiáveis (p. ex., presunção de segurança reconhecida (?)). Deve ser elaborado um resumo que tenha em conta estas informações para demonstrar a ausência de infecciosidade e patogenicidade nos seres humanos, a fim de justificar a não apresentação dos estudos exigidos nos pontos 5.3.1 e 5.4.

5.3. **Estudos sobre a infecciosidade e patogenicidade do microrganismo**

5.3.1. *Infecciosidade e patogenicidade*

A menos que o requerente possa demonstrar a ausência de infecciosidade e patogenicidade com base numa abordagem de ponderação da suficiência da prova, conforme previsto no ponto 5.2, devem ser apresentados e avaliados estudos, dados e informações conforme previsto nos pontos 5.3.1.1 a 5.3.1.3. Tais estudos, dados e informações devem ser suficientes para permitir determinar os efeitos decorrentes de uma única exposição ao microrganismo, e para determinar ou indicar, em particular:

- a infecciosidade e patogenicidade do microrganismo,
- a evolução temporal e as características dos efeitos, incluindo dados pormenorizados sobre as alterações observadas (clínicas e comportamentais), e eventuais observações patológicas macroscópicas no exame *post mortem*,
- os perigos relativos associados às várias vias de exposição, e
- análises, ao longo do período de duração dos estudos, para avaliar a eliminação do microrganismo.

Se estes estudos forem realizados, o requerente deve:

- adaptar o período de observação às propriedades biológicas do microrganismo administrado, nomeadamente o período de incubação, a taxa de eliminação e o momento da observação dos efeitos adversos,
- durante os estudos de infecciosidade e patogenicidade, fazer uma estimativa da eliminação do microrganismo nos órgãos que sejam relevantes para o exame microbiano (p. ex., fígado, rins, baço, pulmões, cérebro, sangue e local de administração),
- ter em conta a potencial suscetibilidade diferencial das espécies (ou seja, a relevância da espécie de ensaio escolhida) ao microrganismo (p. ex., com base na literatura) quando da avaliação dos resultados do estudo e da sua relevância para os seres humanos.

(?) <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>.

5.3.1.1. Infeciosidade e patogenicidade por via oral

Devem ser comunicadas a infeciosidade e patogenicidade por via oral na sequência de uma única exposição ao microrganismo.

Deve ser realizado um estudo em animais de ensaio em conformidade com as orientações pertinentes, a menos que o requerente possa demonstrar a ausência de infeciosidade e patogenicidade por via oral com base numa abordagem de ponderação da suficiência da prova, tal como estabelecido no ponto 5.2.

5.3.1.2. Infeciosidade e patogenicidade por via intratraqueal/intranasal

Devem ser comunicadas a infeciosidade e patogenicidade por via intratraqueal/intranasal na sequência de uma única exposição ao microrganismo. Pode recorrer-se a um parecer de peritos para avaliar qual das duas vias de exposição é a mais adequada para ser investigada, com base nas propriedades biológicas do microrganismo e nas informações disponíveis descritas nos pontos 5.1 e 5.2.

Deve ser realizado um estudo em animais de ensaio em conformidade com as orientações pertinentes, a menos que o requerente possa demonstrar a ausência de infeciosidade e patogenicidade por via intratraqueal/intranasal com base numa abordagem de ponderação da suficiência da prova, tal como estabelecido no ponto 5.2.

5.3.1.3. Exposição única por via intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea

O ensaio intravenoso, intraperitoneal ou subcutâneo é considerado um modo muito sensível para estudar sobretudo a infeciosidade. O cenário mais desfavorável — em que o microrganismo evita a barreira dérmica e entra no organismo numa concentração elevada — pode ser utilizado para avaliar os resultados dos ensaios por via oral e intratraqueal/intranasal em caso de incerteza.

A escolha da via de exposição mais adequada a investigar deve basear-se nas propriedades biológicas do microrganismo e nas informações disponíveis exigidas nos pontos 5.1 e 5.2.

Deve ser realizado um estudo em animais de ensaio em conformidade com as orientações pertinentes, a menos que o requerente possa demonstrar a ausência de infeciosidade e patogenicidade por via intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea com base numa abordagem de ponderação da suficiência da prova, tal como estabelecido no ponto 5.2.

5.3.2. *Estudos com culturas celulares*

Estas informações devem ser apresentadas para os microrganismos com replicação intracelular, como os vírus, os viroides e, se relevante, as bactérias e os protozoários, a menos que as informações fornecidas em conformidade com as secções 1, 2 e 3 demonstrem claramente que o microrganismo não se multiplica em organismos homeotérmicos (de sangue quente).

Se estas informações forem necessárias, deve ser efetuado um estudo em culturas de células ou de tecidos humanos de vários órgãos. A seleção pode basear-se nos órgãos-alvo previsíveis para a infeção. Se não estiverem disponíveis culturas de células ou de tecidos humanos de determinados órgãos, devem ser utilizadas culturas de células e de tecidos de outros mamíferos. No que respeita aos vírus, deve ser dada especial atenção à capacidade de interação com o genoma humano.

5.4. **Estudos específicos sobre a infeciosidade e patogenicidade do microrganismo**

Se, com base num parecer de peritos, as informações disponíveis (ver ponto 5.2) ou os efeitos observados nos estudos de infeciosidade e patogenicidade de dose única (ver ponto 5.3.1) exigirem uma investigação mais aprofundada, devem realizar-se estudos de infeciosidade e/ou patogenicidade específicos, especialmente em caso de relação estreita com microrganismos patogénicos para os seres humanos ou os animais.

Se tais estudos forem necessários, devem ser concebidos caso a caso, tendo em conta os parâmetros específicos a investigar e os objetivos a atingir.

5.5. **Informações e estudos de toxicidade sobre os metabolitos**

5.5.1. *Informações sobre os metabolitos*

Devem ser apresentadas informações (p. ex., literatura científica, resultados de estudos) sobre a caracterização toxicológica dos metabolitos e os respetivos perigos para a saúde humana e animal identificados, recolhidas ou produzidas com o objetivo de identificar os metabolitos que suscitam preocupação ou de os excluir como sendo motivo de preocupação.

No que diz respeito aos metabolitos para aos quais seja identificado um perigo para a saúde humana ou animal, deve ser apresentada uma estimativa da exposição humana de acordo com os pontos 6.1 e 7.2.1.

5.5.2. *Estudos adicionais de toxicidade sobre os metabolitos que suscitam preocupação*

No que diz respeito aos metabolitos que suscitam preocupação, identificados com base nas informações fornecidas sobre o perigo para os seres humanos ou os animais (ver ponto 5.5.1) e sobre a exposição dos seres humanos ou dos animais (ver pontos 6.1, 7.2.1 e 7.2.2) e listados de acordo com o ponto 2.8, devem ser fixados valores toxicológicos de referência baseados nas informações toxicológicas disponíveis para cada metabolito que suscita preocupação. Os valores de referência devem permitir efetuar uma avaliação dos riscos para os operadores, os trabalhadores, as pessoas estranhas ao tratamento, os residentes e os consumidores, conforme adequado, a menos que possa ser efetuada uma avaliação dos riscos por outros meios [p. ex., uma avaliação qualitativa ou aplicando o conceito de limiar de preocupação toxicológica (TTC)].

Se não for possível estabelecer valores de referência com base nas informações já existentes ou se os efeitos comunicados carecerem de mais investigação, pode ser necessário efetuar estudos, que devem ser realizados caso a caso (p. ex., estudos de toxicidade a curto prazo e estudos de genotoxicidade). Se forem realizados estudos de toxicidade sobre os metabolitos, devem ser cumpridos os requisitos estabelecidos na parte A para o tipo específico de estudo.

No que diz respeito a organismos que não tenham sido estudados exaustivamente, ou seja, quando o volume das informações publicadas não for suficiente para retirar conclusões sobre a produção de metabolitos que suscitam preocupação, deve realizar-se um estudo de toxicidade por dose repetida com frações relevantes do MPCA tal como fabricado, em conformidade com o disposto na parte A para o mesmo tipo de estudo. A decisão de exigir estudos complementares deve basear-se no tipo dos eventuais efeitos tóxicos observados durante esse estudo de toxicidade por dose repetida e no parecer de peritos.

6. RESÍDUOS NO INTERIOR E À SUPERFÍCIE DOS PRODUTOS, GÉNEROS ALIMENTÍCIOS E ALIMENTOS PARA ANIMAIS TRATADOS

Introdução

Devem ser fornecidos os dados relativos aos resíduos exigidos no ponto 6.2, a menos que:

- com base numa abordagem de ponderação da suficiência da prova relativa às informações apresentadas em conformidade com as secções 2, 3, 5 e 7, possa justificar-se que os possíveis metabolitos que suscitam preocupação identificados (ver ponto 2.8) não são perigosos para os seres humanos em resultado da utilização pretendida,
- seja possível concluir, através de uma estimativa da exposição dos consumidores a resíduos de metabolitos para os quais tenha sido identificado um perigo para a saúde humana (ver ponto 5.5.1), que o risco para os consumidores é aceitável, ou
- o microrganismo seja um vírus.

6.1. Estimativa da exposição dos consumidores aos resíduos

Deve ser fornecida uma estimativa da exposição dos consumidores aos metabolitos para os quais tenha sido identificado um perigo para a saúde humana com base nas informações apresentadas em conformidade com o ponto 5.5.1, tendo em conta a utilização pretendida.

A estimativa deve incluir, para os metabolitos para os quais tenha sido identificado um perigo para a saúde humana, um cálculo dos níveis de resíduos previstos nas partes comestíveis das culturas tratadas, com base em estimativas da situação mais desfavorável, tomando em conta as boas práticas agrícolas críticas, a ecologia do microrganismo, nomeadamente o seu modo de vida (p. ex., saprofítico, parasitário ou endofítico), a gama de hospedeiros, o ciclo de vida, os requisitos de crescimento da população e as condições que desencadeiam a produção, bem como as propriedades desses metabolitos.

A estimativa da exposição a resíduos de metabolitos para os quais tenha sido identificado um perigo para a saúde humana pode também apoiar-se em medições diretas do metabolito, por exemplo para demonstrar a ausência do metabolito nas partes comestíveis no momento da colheita. Ao determinar a necessidade de medições diretas, devem ser tidas em conta a possibilidade e a relevância da exposição ao metabolito produzido após aplicação nas partes comestíveis (produção *in situ*). Tal pode incluir uma comparação entre o nível de base do metabolito e o nível elevado desse mesmo metabolito resultante do tratamento com o produto fitofarmacêutico que contém a substância ativa. O recurso a abordagens de comparação por interpolação deve ser justificado.

A estimativa da exposição a metabolitos para os quais tenha sido identificado um perigo para a saúde humana pode apoiar-se em medições diretas da densidade do microrganismo nas partes comestíveis das culturas tratadas, por exemplo se não for possível justificar adequadamente que a produção *in situ* do metabolito não é relevante para os consumidores. Essas medições devem ser efetuadas nas condições normais de utilização e em conformidade com as boas práticas agrícolas.

A estimativa deve ter em conta, consoante o caso, todo o ciclo de vida da cultura (p. ex., pré-colheita e pós-colheita) para permitir uma avaliação adequada do risco para os consumidores. Deve ser utilizada uma abordagem de ponderação da suficiência da prova. Se relevante, deve ser fornecida uma justificação adequada para o recurso a comparação por interpolação (p. ex., entre diferentes substâncias, membros de uma espécie, condições climáticas).

Com base na estimativa da exposição, deve ser efetuada uma avaliação indicativa dos riscos para o consumidor, a fim de demonstrar que a exposição prevista aos metabolitos para os quais foi identificado um perigo para a saúde humana não constitui um risco alimentar inaceitável para o consumidor.

6.2. Produção de dados sobre resíduos

No que diz respeito aos metabolitos que suscitem preocupação identificados no ponto 2.8 e relativamente aos quais não foi devidamente demonstrado que o risco para os consumidores é aceitável com base nas informações fornecidas no ponto 6.1, são necessários os estudos relevantes de um conjunto de dados sobre resíduos tal como previsto na parte A, secção 6. Os estudos devem ser realizados com um produto fitofarmacêutico representativo, com o objetivo de analisar e, se possível, quantificar os diferentes metabolitos que suscitem preocupação identificados conforme descrito no ponto 2.8.

Se for necessário um conjunto de dados sobre resíduos:

- metade dos ensaios supervisionados de resíduos devem ser ensaios de dissipação dos resíduos, que devem incluir pelo menos uma medição pós-colheita, a menos que se possa demonstrar que no momento da colheita apenas estão presentes microrganismos não viáveis,
- devem ser fornecidas informações sobre os níveis do microrganismo e as concentrações do(s) metabolito(s) que suscita(m) preocupação,
- com base nos ensaios de resíduos, deve ser efetuada uma avaliação dos riscos para os consumidores, a fim de demonstrar que a exposição não constitui um risco inaceitável para os consumidores.

7. OCORRÊNCIA DO MICRORGANISMO NO AMBIENTE, INCLUINDO O DESTINO E O COMPORTAMENTO DOS METABOLITOS QUE SUSCITAM PREOCUPAÇÃO

Introdução

- i) A presente secção estabelece requisitos que permitem determinar as implicações ecológicas do microrganismo, tendo em conta a sua ocorrência nos compartimentos ambientais relevantes, e avaliar a potencial exposição dos seres humanos e dos organismos não visados à substância ativa e, se for caso disso, aos metabolitos que suscitem preocupação. As informações sobre as propriedades biológicas e a ecologia do microrganismo bem como sobre a sua utilização pretendida, ou seja, as informações apresentadas em conformidade com as secções 1 a 6, nomeadamente a ocorrência em ambientes europeus, constituem a principal fonte de informação. Estas podem ser complementadas com dados da literatura, investigações laboratoriais ou medições no terreno.
- ii) As informações fornecidas relativamente ao microrganismo e a uma ou mais preparações que o contenham devem ser suficientes para permitir avaliar a exposição dos organismos não visados ao microrganismo. Além disso, devem ser fornecidas informações suficientes para permitir avaliar os metabolitos que suscitem preocupação, caso sejam identificados nos termos do ponto 2.8.
- iii) As informações fornecidas devem ser suficientes para identificar as medidas necessárias para minimizar o impacto nas espécies não visadas e no ambiente.

7.1. Ocorrência do microrganismo no ambiente

7.1.1. Densidade ambiental prevista do microrganismo

7.1.1.1. Solo

Deve ser estimada a densidade ambiental prevista do microrganismo no solo após o tratamento com o produto fitofarmacêutico que contém esse microrganismo nas condições de utilização propostas, a menos que o requerente comprove devidamente a ausência de perigo nos termos da secção 8.

7.1.1.2. Água

Deve ser estimada a densidade ambiental prevista do microrganismo nas águas superficiais após o tratamento com o produto fitofarmacêutico que contém esse microrganismo nas condições de utilização propostas, a menos que o requerente comprove devidamente a ausência de perigo nos termos da secção 8.

7.1.2. Exposição a microrganismos conhecidos como patogénicos para os vegetais ou para outros organismos

No que diz respeito aos microrganismos que não ocorram nos ambientes europeus relevantes ao nível taxonómico mais elevado pertinente e que são conhecidos como patogénicos para os vegetais ou para outros organismos (ver pontos 2.2 e 2.3), devem ser indicados os organismos hospedeiros em que se prevê que o microrganismo prolifere. Se os organismos não visados indicados na secção 8 puderem ser expostos aos organismos hospedeiros colonizados pelo agente patogénico, devem ser fornecidas informações sobre a probabilidade e, se aplicável, o nível da exposição.

Essas informações podem ser fornecidas com base nas propriedades biológicas (ver secção 2), nos dados da literatura e/ou nos estudos exigidos na secção 8.

7.1.3. Avaliação qualitativa da exposição ao microrganismo

Deve ser efetuada uma avaliação qualitativa da exposição ao microrganismo nos seguintes casos:

- se forem observados efeitos adversos em organismos não visados (ver secção 8) após exposição a concentrações relevantes do ponto de vista ambiental, com base na densidade ambiental prevista do microrganismo calculada em conformidade com o ponto 7.1.1, ou se as informações não forem suficientes para retirar conclusões a este respeito, ou
- se, tendo em conta as informações previstas no ponto 7.2, for identificado um risco potencial para os seres humanos ou para (um) organismo(s) não visado(s), ou as informações não forem suficientes para retirar conclusões a este respeito.

Se tal for necessário a fim de fornecer informações de apoio para a avaliação dos riscos, deve ser apresentada uma avaliação qualitativa da exposição ao microrganismo assente numa abordagem de ponderação da suficiência da prova. Essa avaliação qualitativa deve ter em conta as densidades ambientais previstas calculadas nos termos do ponto 7.1.1 e pode basear-se na ecologia do microrganismo, nomeadamente o seu modo de vida (p. ex., endofítico, parasitário, endofítico), gama de hospedeiros e densidades dos possíveis hospedeiros, no ciclo de vida, nos requisitos de crescimento da população ou nos dados de monitorização disponíveis ao nível taxonómico mais elevado relevante. Deve ser fornecida uma justificação adequada para o recurso a comparação por interpolação (p. ex., entre estirpes da mesma espécie).

7.1.4. Dados experimentais sobre a exposição ao microrganismo

Se, tendo em conta as informações fornecidas nos termos dos pontos 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 e 7.2, for identificado um risco potencial para os seres humanos ou para organismos não visados ou se as informações não forem suficientes para retirar conclusões a este respeito, deve determinar-se a densidade populacional do microrganismo no(s) compartimento(s) ambiental(ais) pertinente(s) (p. ex., solo, água, superfícies dos vegetais).

Os dados experimentais devem incluir as densidades populacionais medidas num ciclo temporal que inclua a fase pré-aplicação e a fase imediatamente posterior à aplicação, com o objetivo de demonstrar o potencial declínio da densidade populacional.

7.2. Destino e comportamento do(s) metabolito(s) que suscita(m) preocupação

7.2.1. Concentração ambiental prevista

Caso estejam presentes no MPCA tal como fabricado metabolitos perigosos para os seres humanos ou os organismos não visados (ver pontos 5.5.1 e 8.8.1), deve ser indicada a concentração ambiental prevista dos metabolitos no compartimento ambiental relevante (ou seja, solo, águas superficiais, águas subterrâneas ou ar). Se não for possível demonstrar adequadamente que a produção *in situ* dos metabolitos não é relevante para a avaliação dos riscos, deve cumprir-se o disposto no ponto 7.2.2.

Não é necessário calcular a concentração ambiental prevista no que diz respeito a metabolitos para os quais tenha sido identificado um perigo para a saúde humana, ou para organismos não visados, que sejam produzidos *in situ* mas não estejam presentes no MPCA tal como fabricado.

7.2.2. Avaliação qualitativa da exposição

Caso sejam identificados metabolitos para os quais tenha sido detetado um perigo para a saúde humana ou para organismos não visados (ver pontos 5.5.1 e 8.8.1), deve ser realizada uma avaliação qualitativa da exposição a esses metabolitos se as informações fornecidas nos termos do ponto 7.2.1 não forem suficientes para concluir que o risco para os organismos não visados é aceitável ou que não existem quaisquer riscos para a saúde humana.

Se necessário, a avaliação pode basear-se nos conhecimentos existentes sobre:

- o microrganismo, nomeadamente a sua ecologia, modo de vida, gama de hospedeiros, ciclo de vida, requisitos de crescimento da população, dados de monitorização disponíveis ao nível taxonómico mais elevado relevante ou condições que desencadeiam a produção do metabolito, ou
- o metabolito, nomeadamente propriedades físicas e químicas ou níveis de base.

Deve ser utilizada uma abordagem de ponderação da suficiência da prova. Deve ser fornecida uma justificação adequada para o recurso a comparação por interpolação (p. ex., entre diferentes substâncias, membros de uma espécie ou condições climáticas).

7.2.3. Dados experimentais sobre a exposição

Devem ser fornecidos dados experimentais sobre a exposição para os metabolitos que suscitam preocupação identificados no ponto 2.8 relativamente aos quais as informações fornecidas nos termos dos pontos 7.2.1 e 7.2.2 não forem suficientes para concluir que o risco para os organismos não visados é aceitável ou que não existem quaisquer riscos para a saúde humana.

Nesses casos, e se for tecnicamente possível, devem ser fornecidas informações sobre a concentração do metabolito que suscita preocupação nos compartimentos ambientais relevantes (p. ex., solo, águas superficiais, águas subterrâneas, ar, flores, folhas, raízes, organismos hospedeiros) que sejam suficientes para permitir uma avaliação. O estudo deve ser realizado em conformidade com as disposições pertinentes da parte A para o tipo de estudo em causa.

8. ESTUDOS ECOTOXICOLÓGICOS

Introdução

i) A presente secção estabelece os requisitos aplicáveis a fim de que os dados permitam:

- avaliar os potenciais efeitos adversos em organismos não visados suscetíveis de serem expostos ao microrganismo e aos metabolitos associados relevantes que suscitam preocupação, e
- identificar os ensaios pertinentes a realizar em organismos não visados específicos, com base nas informações relativas às propriedades intrínsecas, de modo a limitar os ensaios aos que forem necessários para concluir a avaliação dos riscos.

Deve prestar-se especial atenção às espécies microbianas cuja ocorrência nos ambientes europeus pertinentes não é conhecida. As informações fornecidas devem ser suficientes para determinar a gama de hospedeiros a nível fisiológico e ecológico (em conjugação com a análise das principais características biológicas dos microrganismos), a fim de avaliar os impactos nos organismos não visados.

- ii) As informações fornecidas ao nível taxonómico mais elevado relevante, juntamente com as informações respeitantes a uma ou mais preparações que contenham o microrganismo, devem ser suficientes para permitir efetuar uma avaliação do impacto nas espécies não visadas suscetíveis de se encontrarem em risco em resultado da exposição ao microrganismo. Ao apresentar estas informações, o requerente deve ter em conta que o impacto nas espécies não visadas pode resultar de exposição única, prolongada ou repetida e pode ser reversível ou irreversível. As informações fornecidas devem ser suficientes para:
- decidir se o microrganismo pode ou não ser aprovado,
 - especificar as condições ou restrições adequadas a associar a uma eventual aprovação,
 - permitir uma avaliação dos riscos a curto e a longo prazo para as espécies não visadas - populações, comunidades e processos, conforme adequado, e
 - especificar quaisquer precauções consideradas necessárias para a proteção das espécies não visadas.
- iii) Em geral, a duração dos estudos experimentais deve ser suficientemente longa para permitir a incubação, infeção e manifestação de efeitos adversos em organismos não visados, dependendo das propriedades biológicas do microrganismo. Os estudos apresentados devem tomar em conta a taxa de aplicação máxima recomendada ou a concentração ambiental prevista, a exposição que pode resultar das utilizações pretendidas e o potencial de proliferação do microrganismo no ambiente ou no hospedeiro.

A fim de distinguir entre a patogenicidade do microrganismo vivo e os efeitos tóxicos desencadeados pelos seus metabolitos que suscitem preocupação, devem ser incluídos controlos adequados para além do grupo de controlo sem dosagem, por exemplo formas inativadas dos microrganismos vivos, e/ou controlos estéreis com o filtrado/sobrenadante.

- iv) Se forem necessários estudos de patogenicidade/infecciosidade para qualquer dos grupos de organismos não visados indicados nos pontos 8.1 a 8.6, a escolha das espécies adequadas desse grupo de organismos não visados deve basear-se nas propriedades biológicas do microrganismo (incluindo a especificidade da gama de hospedeiros, o modo de ação e a ecologia) e no padrão ou padrões de utilização do produto fitofarmacêutico propostos (p. ex., culturas tratadas, frequência, época de aplicação, modos de utilização tais como pulverização ou pincelagem) e ter em conta as orientações pertinentes, quando disponíveis.

Podem ser realizados estudos adicionais, inclusive sobre outras espécies, se os ensaios referidos nos pontos 8.1 a 8.6 revelarem efeitos adversos em um ou mais organismos não visados.

- v) Devem ser comunicados todos os efeitos adversos no ambiente conhecidos. Podem ser necessários estudos adicionais para pesquisar os mecanismos prováveis envolvidos e avaliar a significância desses efeitos.
- vi) Pode ser necessário realizar estudos separados para os metabolitos que suscitem preocupação identificados de acordo com o ponto 2.8 que constituam um risco relevante para os organismos não visados. O estudo sobre organismos não visados deve ser realizado em conformidade com as disposições pertinentes da parte A.
- vii) A fim de facilitar a avaliação da significância dos resultados obtidos nos ensaios, os vários ensaios levados a cabo devem utilizar a mesma espécie, a mesma origem registada ou, sempre que possível, a mesma estirpe de cada espécie não visada relevante.

8.1. Efeitos em vertebrados terrestres

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para os vertebrados terrestres (p. ex., mamíferos, aves, répteis e anfíbios), com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3, 5 e 7 e nas informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem ser realizados estudos relevantes de patogenicidade/infecciosidade, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo nos vertebrados terrestres não visados pode ser avaliada com base no resumo fornecido.

Se estes estudos forem necessários:

- deve proceder-se autópsia macroscópica e
- no caso de microrganismos com modo de ação patogénico ou de vírus (p. ex., entomopatogénios) cuja proliferação prevista no ambiente na sequência de uma aplicação seja significativa, a dose oral administrada nos estudos pode ser justificada com base nas informações apresentadas nos termos dos pontos 7.1.1 e 7.1.2.

8.2. Efeitos em organismos aquáticos

8.2.1. *Efeitos em peixes*

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para os peixes, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes de patogenicidade/infecciosidade, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo para os peixes pode ser avaliada com base no resumo fornecido; ou
- com base nas informações fornecidas na secção 7, não se prevê que os peixes sejam expostos ao microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.2.2. *Efeitos em invertebrados aquáticos*

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para os invertebrados aquáticos, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes de patogenicidade/infecciosidade, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo para os invertebrados aquáticos pode ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se prevê que os invertebrados aquáticos sejam expostos ao microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.2.3. *Efeitos em algas*

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para as algas, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes sobre os efeitos patogénicos/infecciosos no crescimento e na taxa de crescimento das algas se o microrganismo for conhecido como tendo um modo de ação herbicida ou como estando estreitamente relacionado com um agente fitopatogénico, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo para as algas pode ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se prevê que as algas sejam expostas ao microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.2.4. *Efeitos em macrófitos aquáticos*

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para os macrófitos aquáticos, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes sobre os efeitos patogénicos/infecciosos nos macrófitos aquáticos se o microrganismo for conhecido como tendo um modo de ação herbicida ou como estando estreitamente relacionado com um agente fitopatogénico, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo para os macrófitos aquáticos pode ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se prevê que os macrófitos aquáticos sejam expostos ao microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.3. **Efeitos em abelhas**

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para as abelhas, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes de patogenicidade/infecciosidade, abrangendo as fases adulta e larvar, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo para as abelhas pode ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se prevê que as abelhas sejam expostas ao microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., estudos de campo em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.4. **Efeitos em artrópodes não visados que não as abelhas**

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para artrópodes não visados que não as abelhas, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes de patogenicidade/infecciosidade, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infecciosidade do microrganismo para os artrópodes não visados que não as abelhas pode ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se prevê que os artrópodes não visados sejam expostos ao microrganismo.

Se forem necessários estudos, estes devem ser realizados em duas espécies de artrópodes, que não abelhas, que desempenhem um papel no controlo biológico e que, sempre que possível, pertençam a grupos taxonómicos (ordens) diferentes, e para as quais existam protocolos de ensaio acordados, e o requerente deve justificar o número e a taxonomia das espécies submetidas a ensaio. Além disso, estes ensaios podem exigir condições que afetem o crescimento ou a viabilidade do microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., ensaios laboratoriais alargados ou estudos de campo em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.5. **Efeitos em mesorganismos e macrorganismos do solo não visados**

Deve ser fornecido um resumo sobre a infecciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para mesorganismos e macrorganismos do solo não visados, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes de patogenicidade/infeciosidade, a menos que:

- a patogenicidade/infeciosidade do microrganismo para os mesorganismos e macrorganismos do solo possa ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se preveja que os mesorganismos e macrorganismos do solo sejam expostos ao microrganismo.

Se forem necessários estudos, estes devem ser realizados em duas espécies de mesorganismos e macrorganismos não visados escolhidas com base nas propriedades biológicas do microrganismo a avaliar, sempre que possível, e para as quais existam protocolos de ensaio acordados.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.6. **Efeitos em vegetais terrestres não visados**

Deve ser fornecido um resumo sobre a infeciosidade e patogenicidade potenciais do microrganismo para os vegetais terrestres não visados, com base nas informações já fornecidas nos termos das secções 1, 2, 3 e 7 e noutras informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte fiável.

Devem realizar-se estudos relevantes sobre os efeitos patogénicos/infeciosos em vegetais terrestres não visados se o microrganismo for conhecido como tendo um modo de ação herbicida ou como estando estreitamente relacionado com um agente fitopatogénico, a menos que o requerente demonstre, seguindo uma abordagem de ponderação da suficiência da prova, que:

- a patogenicidade/infeciosidade do microrganismo para os vegetais terrestres não visados pode ser avaliada com base no resumo fornecido, ou
- com base nas informações fornecidas nos termos da secção 7, não se prevê que os vegetais não visados sejam expostos ao microrganismo.

Se forem observados efeitos adversos nesses estudos, devem ser realizados outros estudos pertinentes (p. ex., em condições representativas, em conformidade com as condições de utilização propostas).

8.7. **Estudos adicionais sobre o microrganismo**

Pode ser necessário apresentar mais dados sobre a patogenicidade/infeciosidade potencial do microrganismo em espécies não visadas diferentes das avaliadas para cumprir os requisitos estabelecidos nos pontos 8.1 a 8.6.

Os dados podem também consistir num resumo que inclua as informações já fornecidas nos termos das secções 2, 3, 5 e 7 e as informações que possam ser obtidas de qualquer outra fonte ou de estudos adicionais de infeciosidade e patogenicidade.

8.8. **Informações e estudos de toxicidade sobre os metabolitos**

8.8.1. *Informações sobre os metabolitos*

Devem ser apresentadas informações (p. ex., literatura científica, resultados de estudos) sobre a caracterização toxicológica dos metabolitos e os perigos conexos identificados para os organismos não visados, recolhidas ou produzidas com o objetivo de identificar os metabolitos que suscitam preocupação, ou de os excluir como sendo motivo de preocupação.

No caso dos metabolitos relativamente aos quais seja identificado um perigo para os organismos não visados, deve fornecer-se uma estimativa da exposição dos organismos não visados em causa em conformidade com o ponto 7.2.1.

8.8.2. *Estudos adicionais de toxicidade sobre os metabolitos que suscitam preocupação*

No que diz respeito aos metabolitos que suscitam preocupação identificados com base nas informações fornecidas sobre os perigos para os organismos não visados (ver ponto 8.8.1) e sobre a exposição desses organismos (ver pontos 7.2.1 e 7.2.2) e listados no ponto 2.8, devem ser fornecidas informações complementares sobre a sua toxicidade para os organismos não visados que sejam relevantes (p. ex., com base na exposição e na indicação de toxicidade) de entre os descritos nos pontos 8.1 a 8.6. Caso seja necessário produzir dados experimentais, devem ser apresentados estudos relevantes sobre ecotoxicologia, tal como previsto na parte A, secção 8.»
