

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

► **B**

**REGULAMENTUL (UE) NR. 283/2013 AL COMISIEI**

**din 1 martie 2013**

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

(Text cu relevanță pentru SEE)

(JO L 93, 3.4.2013, p. 1)

Astfel cum a fost modificat prin:

		Jurnalul Oficial		
		NR.	Pagina	Data
► <b><u>M1</u></b>	Regulamentul (UE) nr. 1136/2014 al Comisiei din 24 octombrie 2014	L 307	26	28.10.2014
► <b><u>M2</u></b>	Regulamentul (UE) 2022/1439 al Comisiei din 31 august 2022	L 227	8	1.9.2022

rectificat prin:

- **C1** Rectificare, JO L 175, 4.7.2015, p. 126 (283/2013)
- **C2** Rectificare, JO L 304, 24.11.2022, p. 94 (2022/1439)

**REGULAMENTUL (UE) NR. 283/2013 AL COMISIEI**

din 1 martie 2013

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

(Text cu relevanță pentru SEE)

*Articolul 1***Cerințe în materie de date aplicabile substanțelor active**

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

*Articolul 2***Abrogare**

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

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

*Articolul 3***Măsuri tranzitorii privind procedurile referitoare la substanțele active**

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

- (a) ► **C1** procedurile de aprobare a unei substanțe active sau de modificare a aprobării unei astfel de substanțe, ◀ în conformitate cu articolul 13 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, pentru care dosarele prevăzute la articolul 8 alineatele (1) și (2) au fost depuse până la 31 decembrie 2013;
- (b) ► **C1** procedurile referitoare la reînnoirea aprobării unei substanțe active, ◀ în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009, pentru care dosarele suplimentare menționate la articolul 9 din Regulamentul (UE) nr. 1141/2010 al Comisiei <sup>(1)</sup> au fost depuse până la 31 decembrie 2013.

*Articolul 4***Măsuri tranzitorii privind procedurile referitoare la produsele de protecție a plantelor**

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

(<sup>1</sup>) JO L 322, 8.12.2010, p. 10.

**▼ M1**

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

**▼ B**

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

*Articolul 5***Intrarea în vigoare și data aplicării**

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

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

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

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

---

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

**▼B**

## ANEXĂ

**▼M2**

## INTRODUCERE

**Informațiile care trebuie prezentate, generarea și prezentarea acestora**

Se depune un dosar în conformitate cu partea A în cazul în care substanța activă este:

- (a) o substanță chimică (care include atât produse semiochimice, cât și extracte din material biologic) sau
- (b) un metabolit produs de un microorganism, în cazul în care:
  - metabolitul este purificat din microorganism; sau
  - metabolitul nu este purificat dintr-un microorganism producător care nu se mai poate replica sau nu mai poate transfera material genetic.

Se depune un dosar în conformitate cu partea B în cazul în care substanța activă este:

- (a) un microorganism, fie ca o singură tulpină, fie ca o combinație de tulpini definită din punct de vedere calitativ, în stare naturală sau rezultate în urma fabricației; sau
- (b) un microorganism, fie ca o singură tulpină, fie ca o combinație de tulpini definită din punct de vedere calitativ, în stare naturală sau rezultate în urma fabricației, și unul sau mai mulți metaboliți produși de microorganism despre care se afirmă că fac parte din acțiunea fitosanitară [adică atunci când aplicarea metabolitului (metaboliților) purificat (purificați) din microorganism nu ar cauza acțiunea fitosanitară preconizată].

1. În sensul prezentei anexe, se aplică următoarele definiții:

1. **„eficiență”** înseamnă o măsură privind efectul global al aplicării unui produs de protecție a plantelor asupra sistemului agricol în care este utilizat (adică care include efectele pozitive ale tratamentului asupra desfășurării activității fitosanitare dorite și efectele negative, cum ar fi dezvoltarea rezistenței, fitotoxicitatea sau reducerea randamentului calitativ sau cantitativ);
2. **„impuritate relevantă”** înseamnă o impuritate chimică care prezintă interes pentru sănătatea umană, sănătatea animală sau mediu;
3. **„eficacitate”** înseamnă capacitatea produsului fitosanitar de a produce un efect pozitiv în ceea ce privește activitatea fitosanitară dorită;
4. **„toxicitate”** înseamnă gradul vătămării sau al leziunilor unui organism cauzate de o toxină sau de o substanță toxică;
5. **„toxină”** înseamnă o substanță care este produsă în celule sau organisme vii și care poate să rănească sau să provoace leziuni ale unui organism viu.

Informațiile prezentate trebuie să îndeplinească cerințele prevăzute la punctele 1.1-1.14.

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

**▼ M2**

- 1.2. Sunt incluse orice informații, inclusiv orice date cunoscute, cu privire la efectele potențiale nocive ale substanței active, ale metaboliților săi și ale impurităților asupra sănătății umane și animale sau asupra prezenței lor potențiale în apele subterane.
- 1.3. Sunt incluse orice informații, inclusiv orice date cunoscute, cu privire la efectele potențiale inacceptabile ale substanței active, ale metaboliților săi și ale impurităților asupra mediului, plantelor și produselor din plante.
- 1.4. Informațiile includ toate datele relevante din literatura științifică publicată, evaluată *inter pares*, referitoare la substanța activă, metaboliții săi relevanți și, dacă este relevant, produșii de degradare sau produșii de reacție și la produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă și care oferă indicații despre efectele secundare asupra sănătății umane și animale, mediului sau speciilor nețintă. Se furnizează un rezumat al acestor date.
- 1.5. Informațiile includ un raport complet și nepărtinitor al studiilor efectuate, precum și o descriere completă a acestora. Aceste informații nu sunt necesare în cazul în care se furnizează o justificare din care să reiasă că:
  - (a) nu sunt necesare datorită naturii produsului de protecție a plantelor sau a utilizărilor propuse, sau nu sunt necesare din punct de vedere științific; sau
  - (b) tehnic nu este posibilă furnizarea acestor informații.
- 1.6. Se raportează utilizarea simultană a substanței active ca produs biocid sau în medicina veterinară. Dacă solicitantul cererii de aprobare a substanței active din produsul de protecție a plantelor este același cu cel responsabil pentru notificarea substanței active ca produs biocid sau ca medicament veterinar, se transmite un rezumat al tuturor datelor relevante furnizate în vederea aprobării produsului biocid sau a medicamentului veterinar. Dacă este relevant, rezumatul respectiv include valorile toxicologice de referință și propunerile de LMR, ținând cont de orice expunere cumulativă posibilă ca urmare a diferitelor utilizări ale aceleiași substanțe, pe baza unor metode științifice acceptate de autoritățile competente ale Uniunii, precum și informații privind reziduurile, datele toxicologice și utilizarea produsului de protecție a plantelor. Dacă solicitantul cererii de aprobare a substanței active din produsul de protecție a plantelor nu este același cu responsabilul pentru notificarea substanței active ca produs biocid sau ca medicament veterinar, se prezintă un rezumat al tuturor datelor disponibile.
- 1.7. După caz, informațiile sunt generate folosind metodele de testare incluse în lista la care se face referire la secțiunea 6.

În absența unor orientări adecvate privind testarea, validate la nivel național sau internațional, se utilizează protocolul de testare discutat cu autoritățile competente ale Uniunii și acceptat de către acestea. Se descriu și se justifică orice devieri de la orientările privind testarea.
- 1.8. Informațiile includ o descriere completă a metodelor de testare utilizate.
- 1.9. Informațiile includ o listă cu efectele studiate ale substanței active, dacă este relevant.
- 1.10. După caz, informațiile se generează în conformitate cu Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului (1).

(1) Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice (JO L 276, 20.10.2010, p. 33).

▼ M2

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

- (a) a permite o evaluare a riscurilor pentru om, asociate cu manipularea și utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă;
- (b) pentru substanțele active din plante: a permite o evaluare a riscurilor pentru sănătatea umană și animală prezentate de reziduurile substanței active și metabolizii săi relevanți, impuritățile și, după caz, produșii de degradare și de reacție care rămân în apă, aer, alimente și hrana pentru animale;
- (c) pentru substanțele active constând în microorganisme: a permite o evaluare a riscurilor pentru sănătatea umană și animală prezentate de reziduurile metabolizilor care prezintă motive de îngrijorare în apă, aer, alimente și hrana pentru animale;
- (d) pentru substanțele active din plante: a prezice răspândirea, soarta și comportamentul în mediu pentru substanța activă și metabolizii, produșii de degradare și de reacție, în cazul în care acestea prezintă o semnificație toxicologică sau pentru mediu, precum și evoluțiile în timp implicate;
- (e) a permite evaluarea impactului asupra speciilor nețintă (floră și faună), inclusiv impactul asupra comportamentului acestora, care vor fi probabil expuse la substanța activă, metabolizii săi relevanți și, după caz, produșii de degradare și de reacție, în cazul în care acestea prezintă o semnificație toxicologică, patogenică sau pentru mediu. Impactul poate rezulta din expunerea unică, prelungită sau repetată și poate fi direct sau, după caz, indirect, reversibil sau ireversibil;
- (f) a evalua impactul asupra biodiversității și ecosistemului;
- (g) a identifica speciile și populațiile nețintă care sunt expuse riscurilor din cauza unei expuneri potențiale;
- (h) a permite evaluarea riscurilor, pe termen scurt sau lung, pentru speciile, populațiile, comunitățile și procesele nețintă;
- (i) a clasifica substanța activă chimică în funcție de pericol în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului (<sup>1</sup>);
- (j) a preciza pictogramele, cuvintele de avertizare și frazele de pericol și de precauție relevante pentru protecția sănătății umane și animale, a speciilor nețintă și a mediului, care urmează să fie utilizate în scopul etichetării;
- (k) a stabili, după caz, doza zilnică acceptabilă (DZA) pentru om;
- (l) a stabili, după caz, nivelul acceptabil de expunere a operatorului (AOEL);

<sup>(1)</sup> Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor, de modificare și de abrogare a Directivelor 67/548/CEE și 1999/45/CE, precum și de modificare a Regulamentului (CE) nr. 1907/2006 (JO L 353, 31.12.2008, p. 1).

▼ M2

- (m) a stabili, după caz, o doză acută de referință (DAR) pentru om;
- (n) a identifica măsurile de prim ajutor adecvate, precum și măsurile adecvate privind diagnosticul și tratamentul în caz de intoxicație sau infecție la om;
- (o) pentru substanțele active din plante: a stabili compoziția izomerică și eventualele conversii metabolice ale izomerilor, după caz;
- (p) a stabili definiții ale reziduurilor, adecvate pentru evaluarea riscurilor, după caz;
- (q) a stabili definiții ale reziduurilor, adecvate pentru scopuri de monitorizare și aplicare a legii, după caz;
- (r) a permite o evaluare a riscurilor prezentate de expunerea consumatorilor, inclusiv, după caz, o evaluare a riscurilor cumulative care rezultă din expunerea la mai mult de o substanță activă;
- (s) a permite o estimare a expunerii operatorilor, lucrătorilor, rezidenților și persoanelor neimplicate, inclusiv, după caz, a expunerii cumulative la mai mult de o substanță activă;
- (t) a stabili, după caz, limitele maxime de reziduuri și factorii de diluție/concentrație în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 396/2005 al Parlamentului European și al Consiliului <sup>(1)</sup>;
- (u) a permite o evaluare privind natura și amploarea riscurilor pentru om, animale (specii care în mod normal sunt hrănite și crescute de om sau utilizate pentru producerea alimentelor) și riscurile pentru alte specii vertebrate nețintă;
- (v) a identifica măsurile necesare pentru atenuarea riscurilor identificate pentru sănătatea umană și animală, pentru mediu și/sau pentru speciile nețintă;
- (w) pentru substanțele active din plante: a decide dacă substanța activă trebuie să fie considerată sau nu drept poluant organic persistent (POP), persistentă, bioacumulativă și toxică (PBT) sau foarte persistentă și foarte bioacumulativă (vPvB) în conformitate cu criteriile prevăzute în anexa II la Regulamentul (CE) nr. 1107/2009;
- (x) a decide dacă substanța activă se aprobă sau nu;
- (y) pentru substanțele active din plante: a decide dacă substanța activă trebuie să fie considerată sau nu drept substanță susceptibilă de înlocuire, în conformitate cu criteriile prevăzute în anexa II la Regulamentul (CE) nr. 1107/2009;
- (z) a decide dacă substanța activă trebuie să fie considerată sau nu drept substanță activă cu risc redus, în conformitate cu criteriile prevăzute în anexa II la Regulamentul (CE) nr. 1107/2009;
- (aa) a specifica condițiile sau restricțiile asociate oricărei aprobări.

<sup>(1)</sup> Regulamentul (CE) nr. 396/2005 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 februarie 2005 privind conținuturile maxime aplicabile reziduurilor de pesticide din sau de pe produse alimentare și hrana de origine vegetală și animală pentru animale și de modificare a Directivei 91/414/CEE (JO L 70, 16.3.2005, p. 1).

▼ **M2**

- 1.12. După caz, testele se proiectează, iar datele se analizează cu ajutorul unor metode statistice adecvate. Se prezintă detalii privind analizele statistice într-un mod transparent.
- 1.13. Calculul expunerii se referă la metodele științifice acceptate de Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară, în cazul în care acestea sunt disponibile. Metodele suplimentare se justifică, atunci când sunt utilizate.
- 1.14. Pentru fiecare secțiune din prezenta anexă se prezintă un rezumat al tuturor datelor, informațiilor și evaluărilor efectuate. Acesta conține o evaluare critică și detaliată în conformitate cu articolul 4 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.
2. Cerințele prevăzute în prezenta anexă constituie setul de date minim care trebuie furnizat. Statele membre pot stabili cerințe suplimentare la nivel național pentru a aborda circumstanțe specifice, scenariile de expunere specifice și modele specifice de utilizare, altele decât cele luate în considerare pentru aprobare. Solicitantul acordă o atenție deosebită condițiilor de mediu, climatice și agronomice atunci când testările sunt efectuate sub rezerva aprobării de către statul membru în care a fost depusă cererea.
3. **Buna practică de laborator (BPL)**
- 3.1. Este necesar ca testele și analizele să se efectueze în conformitate cu principiile stabilite în Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului (<sup>1</sup>) atunci când sunt efectuate cu scopul obținerii unor date privind proprietățile sau siguranța relevante pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu.
- 3.2. Prin derogare de la punctul 3.1:
- (a) pentru substanțele active constând în microorganisme, testele și analizele efectuate pentru obținerea unor date privind proprietățile lor și siguranța în ceea ce privește alte aspecte decât sănătatea umană pot fi realizate de laboratoare de testare sau organizații oficiale sau recunoscute oficial care îndeplinesc cel puțin cerințele prevăzute la punctele 3.2 și 3.3 din introducerea anexei la Regulamentul (UE) nr. 284/2013 al Comisiei (<sup>2</sup>);
- (b) pentru testele și analizele efectuate pentru a obține date pentru culturi minore necesare în conformitate cu punctele 6.3 și 6.5.2 din partea A:
- etapa în teren poate fi efectuată de laboratoare de testare sau organizații oficiale sau recunoscute oficial care îndeplinesc cerințele prevăzute la punctele 3.2 și 3.3 din introducerea anexei la Regulamentul (UE) nr. 284/2013;
- etapa analitică, dacă nu este efectuată în conformitate cu principiile bunelor practici de laborator (denumite în continuare „principiile BPL”), se efectuează de către laboratoare acreditate pentru metoda relevantă, în conformitate cu standardul european EN ISO/IEC 17025 „Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări”;

(<sup>1</sup>) Directiva 2004/10/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 11 februarie 2004 privind armonizarea actelor cu putere de lege și actelor administrative referitoare la aplicarea principiilor bunei practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice (JO L 50, 20.2.2004, p. 44).

(<sup>2</sup>) Regulamentul (UE) nr. 284/2013 al Comisiei din 1 martie 2013 de stabilire a cerințelor în materie de date aplicabile produselor de protecție a plantelor, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare (JO L 93, 3.4.2013, p. 85).



**▼ M2**

- (c) studiile desfășurate înainte de aplicarea prezentului regulament, care deși nu sunt în deplină conformitate cu principiile BPL sau cu metodele actuale de testare, pot fi integrate în evaluare, dacă sunt efectuate în conformitate cu orientări privind testarea valabile din punct de vedere științific, eliminând astfel necesitatea repetării testelor pe animale, în special pentru studiile de carcinogenitate și toxicitate pentru reproducere. Această derogare de la punctul 3.1 se aplică în special studiilor pe specii vertebrate.

**4. Materialul de testare**

- 4.1. Se furnizează o descriere detaliată (specificații) a materialului de testare utilizat. Dacă testele se efectuează utilizând substanța activă, materialul de testare utilizat este în conformitate specificațiile care vor fi utilizate la fabricarea produselor de protecție a plantelor care urmează să fie autorizate, cu excepția cazurilor în care se utilizează substanțe chimice marcate radioactiv sau substanța activă chimică purificată.
- 4.2. Dacă studiile sunt efectuate cu o substanță activă fabricată în laborator sau într-un sistem de producție în instalație pilot, studiile se repetă cu substanța activă astfel cum a fost fabricată, cu excepția cazului în care solicitantul dovedește că materialul de testat utilizat este, în esență, același, în sensul testării și evaluării privind toxicitatea, patogenitatea, ecotoxicitatea, mediul și reziduurile. În caz de incertitudine, se prezintă studii comparative care să servească drept bază pentru luarea unei hotărâri cu privire la eventuala repetare a studiilor.
- 4.3. Dacă studiile sunt efectuate cu o substanță activă cu puritate diferită sau care conține impurități diferite sau niveluri diferite de impurități față de specificațiile tehnice sau dacă substanța activă este un amestec de componente, semnificația diferențelor este explicată fie prin date științifice, fie printr-un caz științific. În caz de incertitudine, se furnizează studii adecvate efectuate cu substanța activă astfel cum a fost fabricată pentru producția comercială, pentru a servi drept bază pentru luarea unei hotărâri.
- 4.4. În cazul studiilor în care dozarea acoperă o anumită perioadă (de exemplu studii cu doză repetată), dozarea se face cu același lot de substanță activă, dacă stabilitatea permite acest lucru. Ori de câte ori studiul implică utilizarea unor doze diferite, se raportează relația dintre doză și efectul advers.
- 4.5. Pentru substanțele active chimice, dacă testele se efectuează cu substanța activă chimică purificată ( $\geq 980$  g/kg) cu specificație indicată, acest material de testare trebuie să aibă cea mai mare puritate care poate fi obținută cu cea mai bună tehnologie disponibilă, iar puritatea se raportează. Se furnizează o justificare în cazul în care gradul de puritate atins este mai mic de 980 g/kg. Această justificare demonstrează că au fost epuizate toate posibilitățile fezabile și acceptabile din punct de vedere tehnic pentru producerea substanței active chimice purificate.
- 4.6. Pentru substanțele active chimice, dacă testele sunt efectuate cu ajutorul unui material de testare marcat radioactiv al substanței active chimice, markerul radioactiv se amplasează în locuri (unul sau mai multe, după caz) care să permită elucidarea căilor de metabolism și de transformare, precum și facilitarea analizei distribuției substanței active și a metaboliților săi, a produșilor de reacție și de degradare.

**▼ M2**

5. **Teste pe animale vertebrate**
- 5.1. Testele pe animale vertebrate se efectuează doar în cazul în care nu sunt disponibile alte metode validate. Metodele alternative includ metode *in vitro* sau *in silico*. Metodele de reducere și perfecționare pentru testarea *in vivo* sunt, de asemenea, încurajate pentru a reduce la minimum numărul animalelor utilizate pentru teste.
- 5.2. La proiectarea metodelor de testare se iau în considerare principiile de înlocuire, de reducere și de perfecționare a testărilor pe animale vertebrate, în special atunci când sunt disponibile metode corespunzătoare și validate de înlocuire, reducere sau perfecționare a testării pe animale.
- 5.3. Proiectele studiilor sunt analizate cu atenție din punct de vedere etic, ținând seama de posibilitățile de reducere, perfecționare și înlocuire a testelor pe animale. De exemplu, prin includerea unuia sau mai multor grupuri de doze sau recoltări suplimentare de sânge într-un studiu, poate fi posibilă evitarea necesității unui nou studiu.
6. În scopul informării și armonizării, lista cu metodele de testare și documentele de orientare relevante pentru punerea în aplicare a prezentului regulament se publică în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*. Lista respectivă este actualizată periodic.

**▼ B**

## PARTEA A

## SUBSTANȚE ACTIVE CHIMICE

## CUPRINS

SECȚIUNEA 1. *Identitatea substanței active*

- 1.1. Solicitant
- 1.2. Producător
- 1.3. Denumirea comună propusă sau acceptată de ISO și sinonime
- 1.4. Denumirea chimică (nomenclatura IUPAC și CA)
- 1.5. Numerele de cod de dezvoltare ale producătorului
- 1.6. Numerele CAS, CE și CIPAC
- 1.7. Formula moleculară și structurală, masa molară
- 1.8. Metoda de fabricare (schema de sinteză) a substanței active
- 1.9. Specificarea purității substanței active exprimate în g/kg
- 1.10. Identitatea și conținutul de aditivi (de exemplu, stabilizatori) și impurități
  - 1.10.1. Aditivi
  - 1.10.2. Impurități semnificative
  - 1.10.3. Impurități relevante
- 1.11. Profilul analitic al loturilor

**▼B***SECȚIUNEA 2. Proprietățile fizice și chimice ale substanței active*

- 2.1. Punctul de topire și punctul de fierbere
- 2.2. Presiunea de vapori, volatilitatea
- 2.3. Aspect (stare fizică, culoare)
- 2.4. Spectru (UV/VIS, IR, RMN, SM), extincție molară la lungimi de undă relevante, puritate optică
- 2.5. Solubilitate în apă
- 2.6. Solubilitate în solvenți organici
- 2.7. Coeficientul de partiție n-octanol/apă
- 2.8. Disociere în apă
- 2.9. Inflamabilitate și autoîncălzire
- 2.10. Punct de aprindere
- 2.11. Proprietăți explozive
- 2.12. Tensiunea superficială
- 2.13. Proprietăți oxidante
- 2.14. Alte studii

*SECȚIUNEA 3. Informații suplimentare privind substanța activă*

- 3.1. Utilizarea substanței active
- 3.2. Funcție
- 3.3. Efecte asupra organismelor dăunătoare
- 3.4. Domeniul de utilizare preconizat
- 3.5. Organisme dăunătoare combătute și culturi sau produse protejate sau tratate
- 3.6. Mod de acțiune
- 3.7. Informații privind apariția sau eventuala apariție a unei rezistențe și strategiile de gestionare adecvate
- 3.8. Metode și precauții în materie de manipulare, depozitare și transport sau în caz de incendiu
- 3.9. Proceduri de distrugere sau decontaminare
- 3.10. Măsuri de urgență în caz de accident

**▼B****SECȚIUNEA 4. Metode analitice**

## Introducere

- 4.1. ► **C1** Metodele utilizate pentru generarea de date prealabile aprobării ◀
- 4.1.1. Metode de analiză a substanței active în forma obținută prin procesul de producție
- 4.1.2. Metode de evaluare a riscului
- 4.2. ► **C1** Metode de control ulterior aprobării și de monitorizare ◀

**SECȚIUNEA 5. Studii toxicologice și de metabolism**

## Introducere

- 5.1. Studii de absorbție, de distribuție, de metabolism și de excreție la mamifere
- 5.1.1. Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe cale orală
- 5.1.2. Absorbția, distribuția, metabolismul și excreția după expunere pe alte căi
- 5.2. Toxicitate acută
- 5.2.1. Orală
- 5.2.2. Cutanată
- 5.2.3. Prin inhalare
- 5.2.4. Iritație cutanată
- 5.2.5. Iritație oculară
- 5.2.6. Sensibilizare cutanată
- 5.2.7. Fototoxicitate
- 5.3. Toxicitate pe termen scurt
- 5.3.1. Studiu de 28 de zile pe cale orală
- 5.3.2. Studiu de 90 de zile pe cale orală
- 5.3.3. Alte căi
- 5.4. Studii de genotoxicitate

**▼ B**

- 5.4.1. Studii *in vitro*
- 5.4.2. Studii *in vivo* pe celule somatice
- 5.4.3. Studii *in vivo* pe celule germinative
- 5.5. Toxicitate pe termen lung și carcinogenitate
- 5.6. Toxicitate pentru reproducere
- 5.6.1. Studii pe generații
- 5.6.2. Studii de toxicitate pentru dezvoltare
- 5.7. Studii de neurotoxicitate
- 5.7.1. Studii de neurotoxicitate pe rozătoare
- 5.7.2. Studii de polineuropatie tardivă
- 5.8. Alte studii toxicologice
- 5.8.1. Studii de toxicitate a metaboliților
- 5.8.2. Studii suplimentare privind substanța activă
- 5.8.3. Proprietăți de perturbator endocrin
- 5.9. Date medicale
- 5.9.1. Supravegherea medicală a personalului instalațiilor de producție și studii de monitorizare
- 5.9.2. Datele colectate referitoare la subiecți umani
- 5.9.3. Observații directe
- 5.9.4. Studii epidemiologice
- 5.9.5. Diagnosticul intoxicației (determinarea substanței active, a metaboliților), semne specifice de intoxicație, teste clinice
- 5.9.6. Tratament propus: măsuri de prim ajutor, antidoturi, tratament medical
- 5.9.7. Efectele previzibile ale intoxicației

**SECȚIUNEA 6. *Reziduurile din sau de pe produsele, alimentele și furajele tratate***

- 6.1. Stabilitatea la depozitare a reziduurilor
- 6.2. Metabolismul, distribuția și exprimarea reziduurilor
- 6.2.1. Plante
- 6.2.2. Păsări de curte

**▼B**

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

**SECȚIUNEA 7. Soarta și comportamentul în mediu**

- 7.1. Soarta și comportamentul în sol
  - 7.1.1. Calea de degradare în sol
    - 7.1.1.1. Degradarea aerobă
    - 7.1.1.2. Degradarea anaerobă
    - 7.1.1.3. Fotoliza în sol

**▼B**

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

**▼B**

- 7.2.2.4. Studiul sistemului apă-sediment iradiat
- 7.2.3. Degradarea în zona saturată
- 7.3. Soarta și comportamentul în aer
  - 7.3.1. Calea și viteza de degradare în aer
  - 7.3.2. Transport prin aer
  - 7.3.3. Efecte locale și globale
- 7.4. Definiția reziduurilor
  - 7.4.1. Definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor
  - 7.4.2. Definiția reziduurilor în scopul monitorizării
- 7.5. Date de monitorizare

**SECȚIUNEA 8. Studii ecotoxicologice**

## Introducere

- 8.1. Efecte asupra păsărilor și a altor vertebrate terestre
  - 8.1.1. Efecte asupra păsărilor
    - 8.1.1.1. Toxicitate orală acută la păsări
    - 8.1.1.2. Toxicitate alimentară pe termen scurt la păsări
    - 8.1.1.3. Toxicitatea subcronică și toxicitatea pentru reproducere la păsări
  - 8.1.2. Efecte asupra vertebratelor terestre, altele decât păsările
    - 8.1.2.1. Toxicitate orală acută la mamifere
    - 8.1.2.2. Toxicitate pe termen lung și pentru reproducere la mamifere
  - 8.1.3. Bioconcentrarea substanței active în prada păsărilor și mamiferelor
  - 8.1.4. Efecte asupra vertebratelor terestre sălbatice (păsări, mamifere, reptile și amfibieni)
  - 8.1.5. Proprietăți de perturbator endocrin
- 8.2. Efecte asupra organismelor acvatice
  - 8.2.1. Toxicitate acută la pești
  - 8.2.2. Toxicitate pe termen lung și cronică la pești
    - 8.2.2.1. Test de toxicitate la pești în primele stadii de viață
    - 8.2.2.2. Test asupra întregului ciclu de viață la pești
    - 8.2.2.3. Bioconcentrare în pești
  - 8.2.3. Proprietăți de perturbator endocrin



**▼B**

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

**▼B**

- 8.5. Efecte asupra transformării azotului în sol
- 8.6. Efecte asupra plantelor superioare terestre nețintă
- 8.6.1. Rezumatul datelor de screening
- 8.6.2. Testări la plante nețintă
- 8.7. Efecte asupra altor organisme terestre (floră și faună)
- 8.8. Efecte asupra metodelor biologice de tratare a apelor uzate
- 8.9. Date de monitorizare

*SECȚIUNEA 9. Date din literatura de specialitate**SECȚIUNEA 10. Clasificare și etichetare**SECȚIUNEA 1**Identitatea substanței active*

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

**1.1. Solicitant**

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

**1.2. Producător**

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

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

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

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

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

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

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

**▼B****1.6. Numerele CAS, CE și CIPAC**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**1.10.1. Aditivi**

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

- (a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;
- (b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO, dacă există;
- (c) numărul CAS, numărul CE;
- (d) formula moleculară și structurală;
- (e) masa molară;
- (f) conținutul minim și maxim în g/kg; și
- (g) funcția (de exemplu, stabilizator).

**1.10.2. Impurități semnificative**

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

- (a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;
- (b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO, dacă există;
- (c) numărul CAS, numărul CE;

**▼B**

- (d) formula moleculară și structurală;
- (e) masa molară; și
- (f) conținutul maxim în g/kg.

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

**1.10.3. Impurități relevante**

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

- (a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;
- (b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO, dacă există;
- (c) numărul CAS, numărul CE;
- (d) formula moleculară și structurală;
- (e) masa molară; și
- (f) conținutul maxim în g/kg.

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

**1.11. Profilul analitic al loturilor**

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

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

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

**▼B**

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

*SECȚIUNEA 2**Proprietățile fizice și chimice ale substanței active***2.1. Punctul de topire și punctul de fierbere**

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

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

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

**2.2. Presiunea de vapori, volatilitatea**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B****2.5. Solubilitate în apă**

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

**2.6. Solubilitate în solvenți organici**

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

- (a) hidrocarbură alifatică: de preferință heptan;
- (b) hidrocarbură aromatică: de preferință toluen;
- (c) hidrocarbură halogenată: de preferință diclormetan;
- (d) alcool: de preferință metanol sau alcool izopropilic;
- (e) cetonă: de preferință acetonă;
- (f) ester: de preferință acetat de etil.

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

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

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

**2.8. Disociere în apă**

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

**2.9. Inflamabilitate și autoîncălzire**

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

<sup>(1)</sup> Publicație a Organizației Națiunilor Unite, New York și Geneva (2009) ISBN 978-92-1-139135-0.

**▼B****2.10. Punct de aprindere**

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

**2.11. Proprietăți explozive**

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

**2.12. Tensiunea superficială**

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

**2.13. Proprietăți oxidante**

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

**2.14. Alte studii**

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

*SECȚIUNEA 3**Informații suplimentare privind substanța activă***3.1. Utilizarea substanței active**

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

**3.2. Funcție**

Se precizează funcția, dintre următoarele:

- (a) acaricid;
- (b) bactericid;
- (c) fungicid;
- (d) erbicid;
- (e) insecticid;
- (f) moluscocid;
- (g) nematocid;
- (h) regulator de creștere a plantelor;
- (i) repelent;



**▼ B**

- (j) rodenticid;
- (k) compus semiochimic;
- (l) talpicid;
- (m) virucid;
- (n) altele (se specifică de solicitant).

**3.3. Efecte asupra organismelor dăunătoare**

Se indică natura efectelor asupra organismelor dăunătoare:

- (a) acțiune prin contact;
- (b) acțiune prin ingerare;
- (c) acțiune prin inhalare;
- (d) acțiune fungitoxică;
- (e) acțiune fungistatică;
- (f) desicant;
- (g) inhibitor al reproducerii;
- (h) altele (se specifică de solicitant).

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

**3.4. Domeniul de utilizare preconizat**

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

- a) utilizarea în teren, cum ar fi agricultură, horticultură, silvicultură și viticultură;
- b) culturi protejate;
- c) spații verzi;
- d) combaterea buruienilor pe suprafețe necultivate;
- e) grădinărit;
- f) plante de interior;
- g) depozitarea produselor vegetale;
- h) altele (se specifică de solicitant).

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

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

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

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

**▼B****3.6. Mod de acțiune**

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

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

- (a) denumirea chimică în conformitate cu nomenclatura IUPAC și CA;
- (b) denumirea comună ISO sau denumirea comună propusă de ISO;
- (c) numărul CAS, numărul CE;
- (d) formula moleculară și structurală; și
- (e) masa molară.

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

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

- procesele, mecanismele și reacțiile implicate;
- datele cinetice și alte date referitoare la viteza de conversie și, dacă se cunoaște, etapa determinantă a vitezei;
- factorii de mediu și alți factori care influențează viteza și amploarea conversiei.

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

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

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

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

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

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

(<sup>1</sup>) JO L 396, 30.12.2006, p. 1.

**▼ B****3.9. Proceduri de distrugere sau decontaminare**

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

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

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

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

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

*SECȚIUNEA 4**Metode analitice***Introducere**

Dispozițiile prezentei secțiuni cuprind metodele analitice utilizate pentru ► **C1** generarea datelor prelabile aprobării și necesare pentru controlul ulterior aprobării și pentru monitorizare. ◀

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

La cerere, se furnizează următoarele:

- (a) etaloane analitice ale substanței active pure;
- (b) probe ale substanței active în forma obținută prin procesul de producție;
- (c) etaloane analitice ale metaboliților relevanți și a tuturor celorlalte componente incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării;
- (d) probe de etalon pentru impuritățile relevante.

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

**4.1. ► **C1** Metodele utilizate pentru generarea de date prelabile aprobării ◀****4.1.1. Metode de analiză a substanței active în forma obținută prin procesul de producție**

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

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

(<sup>1</sup>) JO L 365, 31.12.1994, p. 34.

**▼B**

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

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

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

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

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

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

Referitor la aditivii și impuritățile semnificative și relevante:

- acuratețea metodelor se determină cu cel puțin două probe reprezentative la niveluri corespunzătoare datelor privind lotul și specificațiilor materialelor. Se raportează media și deviația standard relativă a recuperărilor;
- determinarea experimentală a limitei de cuantificare (LOQ) nu este necesară. Cu toate acestea, se demonstrează faptul că metodele sunt suficient de exacte pentru a analiza impuritățile semnificative la niveluri corespunzătoare specificațiilor materialului și impuritățile relevante la o concentrație echivalentă cu cel puțin 20 % sub limita din specificații.

#### 4.1.2. Metode de evaluare a riscului

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

- (a) în sol, apă, sedimente, aer și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor privind soarta în mediu;
- (b) în sol, apă și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor de eficacitate;
- (c) în furaje, lichide corporale și țesuturi, aer și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor toxicologice;

**▼B**

- (d) în lichide corporale, aer și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor de expunere a operatorilor, a lucrătorilor, a rezidenților și a persoanelor neimplicate;
- (e) în sau pe plante, produse vegetale, produse alimentare prelucrate, alimente de origine vegetală și animală, furaje și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor privind reziduurile;
- (f) în sol, apă, sedimente, furaje și orice matrice suplimentară utilizată pentru susținerea studiilor ecotoxicologice;
- (g) în apă, soluții tampon, solvenți organici și orice matrice suplimentară utilizată în testele privind proprietățile fizice și chimice.

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

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

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

#### 4.2. ► **CI** Metode de control ulterior aprobării și de monitorizare ◀

Se prezintă, cu o descriere completă, metode pentru:

- (a) determinarea tuturor componentelor incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării, prezentată în conformitate cu dispozițiile de la punctul 6.7.1 pentru a permite statelor membre să stabilească conformitatea cu limitele maxime de reziduuri (LMR) stabilite; acestea cuprind reziduurile din sau de pe alimente și furaje de origine vegetală și animală;
- (b) determinarea tuturor componentelor incluse în definiția reziduurilor în scopul monitorizării pentru sol și apă, prezentate în conformitate cu dispozițiile de la punctul 7.4.2;
- (c) analiza în aer a substanței active și a produșilor de degradare relevanți care se formează în timpul sau după aplicare, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că expunerea operatorilor, a lucrătorilor, a rezidenților și a persoanelor neimplicate este neglijabilă;
- (d) analiza lichidelor corporale și a țesuturilor pentru substanțe active și metaboliții relevanți.

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

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

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

**▼B**

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

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

*SECȚIUNEA 5**Studii toxicologice și de metabolism***Introducere**

1. Se abordează relevanța generării datelor privind toxicitatea în modele animale cu profiluri metabolice diferite de cele constatate la om, dacă astfel de informații privind metabolismul sunt disponibile, iar acestea se iau în considerare în proiectul studiului și la evaluarea riscurilor.
2. Se raportează toate efectele adverse potențiale constatate în timpul investigațiilor toxicologice (inclusiv efectele asupra organelor/sistemelor precum sistemul imunitar, sistemul nervos sau sistemul endocrin). Pot fi necesare studii suplimentare pentru analizarea mecanismelor care stau la baza efectelor care ar putea fi critice pentru identificarea pericolelor sau pentru evaluarea riscurilor.

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

3. Dacă sunt disponibile, se furnizează de fiecare dată date istorice de control. Datele prezentate se referă la efectele studiate care ar putea reprezenta efecte adverse critice, iar acestea sunt specifice tulpinii și provin de la laboratorul care a efectuat studiul în cauză. Acestea acoperă o perioadă de cinci ani, centrată pe cât posibil pe data studiului de bază.
4. În pregătirea planului studiului, se iau în considerare datele disponibile privind substanța testată, cum ar fi proprietățile fizico-chimice (de exemplu, volatilitatea), puritatea, reactivitatea (de exemplu, rata de hidroliză, electrofilia) și relațiile structură-activitate ale analogilor chimici.
5. Pentru toate studiile se raportează doza efectiv atinsă, exprimată în mg/kg corp, precum și în alte unități adecvate (precum mg/l inhalare, mg/cm<sup>2</sup> cutanată).
6. Metodele analitice care urmează să fie folosite în studiile de toxicitate sunt specifice pentru entitatea care urmează să fie măsurată și sunt validate în mod adecvat. LOQ este adecvată pentru măsurarea intervalului de concentrație preconizat în cadrul procesului de generare a datelor toxicocinetice.
7. Dacă, în urma metabolismului sau a altor procese care au loc în sau pe plantele tratate, în animalele de fermă, în sol, în apa subterană, în aerul liber, sau ca urmare a prelucrării de produse tratate, reziduurile finale la care va fi expus omul conține o substanță care nu este substanța activă ca atare și nu este identificată ca metabolit semnificativ la mamifere, studiile de toxicitate, dacă este posibil din punct de vedere tehnic, se efectuează cu substanța respectivă, cu excepția cazului în care se poate demonstra că expunerea omului la substanța respectivă nu constituie un risc relevant pentru sănătate.

**▼B**

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

8. Calea orală se utilizează întotdeauna dacă este practic posibil. În cazurile în care expunerea omului este în principal o expunere la faza gazoasă, ar putea fi mai adecvată efectuarea unor studii prin inhalare.
9. Pentru selectarea dozei, se iau în considerare date toxicocinetice cum ar fi saturația absorbției măsurată prin disponibilitatea sistemică a substanței și/sau a metaboliților.

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

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

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

Alte obiective sunt următoarele:

- (a) stabilirea unei relații între expunerea realizată în studiile de toxicitate și constatările toxicologice și contribuția la evaluarea relevanței constatărilor respective pentru sănătatea umană, în special în ceea ce privește grupurile vulnerabile;
- (b) susținerea proiectului unui studiu de toxicitate (alegerea speciilor, regimul de tratament, selecția nivelului dozelor) în ceea ce privește cinetica și metabolismul;
- (c) furnizarea de informații care, împreună cu rezultatele studiilor de toxicitate, contribuie la proiectarea unor studii de toxicitate suplimentare, astfel cum se precizează la punctul 5.8.2;
- (d) compararea metabolismului șobolanilor cu metabolismul animalelor de fermă, astfel cum se precizează la punctul 6.2.4.

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

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

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

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

**▼B**

- (a) o doză orală unică (doze mici și doze mari);
- (b) de preferință o doză intravenoasă sau, dacă este disponibilă, o doză orală unică cu evaluarea excreției biliare (doză mică); și
- (c) o doză repetată.

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

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

Proiectul studiilor cinetice necesare includ:

- (a) o evaluare a ratei și a amplitudinii absorbției orale, inclusiv concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ), ASC,  $T_{max}$  și alți parametri corespunzători, precum biodisponibilitatea;
- (b) potențialul de bioacumulare;
- (c) timpul de înjumătățire plasmatică;
- (d) distribuția în organele și țesuturile principale;
- (e) informații privind distribuția în celulele sanguine;
- (f) structura chimică și cuantificarea metaboliților în lichidele corporale și țesuturi;
- (g) diferitele căi metabolice;
- (h) calea și timpul de excreție a substanței active și a metaboliților;
- (i) investigații cu privire la existența și amploarea circulației enterohepatice.

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

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

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

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

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



**▼B**

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

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

**5.2. Toxicitate acută**

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

- (a) toxicitatea substanței active;
- (b) evoluția în timp și caracteristicile efectelor, cu detalii complete privind modificările comportamentale, semnele clinice, atunci când acestea sunt evidente, precum și eventualele modificări patologice macroscopice evidențiate la necropsie;
- (c) eventuala necesitate de a stabili doze acute de referință [de exemplu, DAR, aAOEL <sup>(1)</sup>];
- (d) dacă este posibil, modul acțiunii toxice;
- (e) pericolul relativ asociat cu diferite căi de expunere.

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

**5.2.1. Orală**

Situații în care sunt necesare

Toxicitatea orală acută a substanței active se raportează întotdeauna.

**5.2.2. Cutanată**

Situații în care sunt necesare

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

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

**5.2.3. Prin inhalare**

Situații în care sunt necesare

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

<sup>(1)</sup> aAOEL, abrevierea pentru „AOEL acut”.

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

**▼B**

- substanța activă are o presiune de vapori  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa la 20 °C;
- substanța activă este o pulbere ce conține o proporție însemnată de particule cu diametrul  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  din greutate);
- substanța activă este inclusă în produse sub formă de pudră sau care sunt aplicate prin pulverizare.

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

5.2.4. *Iritație cutanată*

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

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

Strategia de testare urmează o abordare secvențială:

1. evaluarea corozivității cutanate utilizând o metodă de testare *in vitro* validată;
2. evaluarea iritației cutanate utilizând o metodă de testare *in vitro* validată (cum ar fi modele de piele umană reconstituită);
3. un prim studiu de iritație cutanată *in vivo* utilizând un animal și, dacă nu se observă efecte adverse;
4. un test de confirmare utilizând unul sau două animale suplimentare.

Situații în care este necesar

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

5.2.5. *Iritație oculară*

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

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

Strategia de testare urmează o abordare secvențială:

- 1) utilizarea unui test *in vitro* de iritație/corозиune cutanată pentru a prezice iritația/corозиunea oculară;
- 2) efectuarea unui studiu validat sau acceptat de iritație oculară *in vitro* pentru a identifica substanțe care provoacă iritație/corозиune oculară gravă [de exemplu, Metoda de testare a opacității și permeabilității corneene la bovine (BCOP), Metoda de testare a ochiului izolat de pui de găină (ICE), Metoda de testare a ochiului izolat de iepure

**▼B**

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

- 3) un prim studiu de iritație oculară *in vivo* utilizând un animal și, dacă nu se observă efecte adverse;
- 4) un test de confirmare utilizând unul sau două animale suplimentare.

#### Situații în care este necesar

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

#### 5.2.6. Sensibilizare cutanată

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

#### Situații în care este necesar

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

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

#### 5.2.7. Fototoxicitate

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

#### Situații în care este necesar

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

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

#### 5.3. Toxicitate pe termen scurt

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

**▼B**

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

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

- (a) relația dintre doză și efectele adverse;
- (b) toxicitatea substanței active, inclusiv, dacă este posibil, nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL);
- (c) organele țintă, după caz (inclusiv sistemul imun, nervos și endocrin);
- (d) evoluția în timp și caracteristicile efectelor adverse, cu detalii complete privind modificările comportamentale și eventualele modificări patologice evidențiate la necropsie;
- (e) efectele adverse specifice și modificările patologice produse;
- (f) după caz, persistența și reversibilitatea anumitor efecte adverse observate, ca urmare a opririi administrării;
- (g) după caz, modul acțiunii toxice;
- (h) pericolul relativ asociat cu diferite căi de expunere;
- (i) efectele critice relevante în repere de timp adecvate pentru stabilirea valorilor de referință, după caz.

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

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

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

Situații în care este necesar

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

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

Situații în care este necesar

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

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

**▼B**5.3.3. *Alte căi*

## Situatii în care sunt necesare

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

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

5.4. **Studii de genotoxicitate**

Obiectivul testării genotoxicității este:

- anticiparea potențialului genotoxic;
- identificarea cancerigenilor genotoxici într-o etapă timpurie;
- elucidarea mecanismului de acțiune a unor cancerigeni.

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

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

5.4.1. *Studii in vitro*

## Situatii în care sunt necesare

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

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

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

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

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

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

## Situatii în care sunt necesare

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4.3. *Studii in vivo pe celule germinative*

## Situatii în care sunt necesare

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

- identificarea efectelor adverse rezultate din expunerea pe termen lung la substanța activă;
- identificarea organelor-țintă, după caz;
- stabilirea relației doză-răspuns;
- stabilirea NOAEL și, după caz, a altor puncte de referință adecvate.

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

- (a) identificarea efectelor carcinogene rezultate din expunerea pe termen lung la substanța activă;
- (b) determinarea speciei, sexului și a specificității de organ a tumorilor induse;
- (c) determinarea relației doză-răspuns;
- (d) dacă este posibil, identificarea dozei maxime fără efect cancerigen;
- (e) dacă este posibil, determinarea modului de acțiune și a relevanței pentru om a oricărui răspuns cancerigen identificat.

*Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

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

**▼B**

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

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

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

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

Informațiile privind datele istorice de control furnizate includ:

- (a) identificarea speciei și a tulpinii, numele furnizorului și identificarea coloniei specifice, dacă furnizorul este stabilit în mai multe locații geografice;
- (b) numele laboratorului și datele la care a fost efectuat studiul;
- (c) descrierea condițiilor generale în care au fost ținute animalele, inclusiv tipul sau marca hranei pentru animale și, dacă este posibil, cantitățile consumate;
- (d) vârsta aproximativă, exprimată în zile, și greutatea animalelor de control la începutul studiului și la data sacrificării sau morții animalelor;
- (e) descrierea evoluției mortalității grupului de control observată în timpul sau la sfârșitul studiului și alte observații pertinente (de exemplu, boli, infecții);
- (f) numele laboratorului și a cercetătorilor examinatori responsabili de colectarea și interpretarea datelor patologice generate de studiu;
- (g) o declarație referitoare la natura tumorilor care ar fi putut fi combinate pentru a produce oricare dintre datele privind incidența.

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

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



**▼B**

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

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

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

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

#### 5.6. Toxicitate pentru reproducere

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

- afectarea negativă a funcțiilor sau capacităților de reproducere masculine sau feminine, de exemplu, prin efecte asupra ciclului estral, a comportamentului sexual, a oricărui aspect privind spermatogeneza sau ovogeneza sau a activității hormonale sau răspunsului fiziologic care ar putea interfera cu capacitatea de fertilizare, cu însăși fertilizarea sau cu dezvoltarea ovulului fertilizat, atât înainte, cât și în cursul nidației;
- efecte dăunătoare asupra descendenților, de exemplu, orice efect care interferează cu dezvoltarea normală, atât înainte cât și după naștere. Acestea includ malformații morfologice, precum distanța anogenitală, retenția mamelonului și tulburări funcționale (precum efecte neurologice și asupra reproducerii).

Se raportează efectele accentuate de-a lungul generațiilor.

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

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

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

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

**▼B**

Informațiile privind datele istorice de control furnizate includ:

- (a) identificarea speciei și a tulpinii, numele furnizorului și identificarea coloniei specifice, dacă furnizorul este stabilit în mai multe locații geografice;
- (b) numele laboratorului și datele la care a fost efectuat studiul;
- (c) descrierea condițiilor generale în care au fost ținute animalele, inclusiv tipul sau marca hranei pentru animale și, dacă este posibil, cantitățile consumate;
- (d) vârsta aproximativă, exprimată în zile, și greutatea animalelor de control la începutul studiului și la data sacrificării sau morții animalelor;
- (e) descrierea evoluției mortalității grupului de control observată în timpul sau la sfârșitul studiului și alte observații pertinente (de exemplu, boli, infecții);
- (f) numele laboratorului și a cercetătorilor examinatori responsabili de colectarea și interpretarea datelor patologice generate de studiu.

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

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

#### 5.6.1. Studii pe generații

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

- (a) identificarea efectelor directe și indirecte asupra reproducerii care rezultă în urma expunerii la substanța activă;
- (b) identificarea oricăror efecte adverse, altele decât efectele asupra reproducerii, care se produc la doze mai mici decât în cadrul testelor de toxicitate pe termen scurt și de toxicitate cronică;
- (c) stabilirea NOAEL pentru toxicitatea parentală, efectul asupra reproducerii și asupra dezvoltării descendenților.

#### Situații în care sunt necesare

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

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

**▼B**

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

*5.6.2. Studii de toxicitate pentru dezvoltare*

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

- (a) identificarea efectelor directe și indirecte asupra dezvoltării embrionare și fetale care rezultă în urma expunerii la substanța activă;
- (b) identificarea toxicității materne;
- (c) stabilirea relației între răspunsurile observate și doză atât la femele, cât și la descendenți;
- (d) stabilirea NOAEL pentru toxicitatea maternă și pentru dezvoltarea descendenților;
- (e) furnizarea de informații suplimentare privind efectele adverse asupra femelelor gestante, în comparație cu femelele negestante;
- (f) furnizarea de informații suplimentare cu privire la orice agravare a efectelor toxice generale la animalele gestante.

*Situații în care sunt necesare*

Studiile de toxicitate pentru dezvoltare se efectuează întotdeauna.

*Condiții de testare*

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

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

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

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

**▼B****5.7. Studii de neurotoxicitate****5.7.1. Studii de neurotoxicitate pe rozătoare**

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

**Situații în care sunt necesare**

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

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

**5.7.2. Studii de polineuropatie tardivă**

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

**Situații în care sunt necesare**

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

**5.8. Alte studii toxicologice****5.8.1. Studii de toxicitate a metaboliților**

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

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

**5.8.2. Studii suplimentare privind substanța activă**

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

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

**▼B**

- (b) studii privind potențialul imunotoxicologic;
- (c) un studiu ținut cu doză unică pentru a obține valorile acute de referință adecvate (DAR, aAOEL);
- (d) studii privind alte căi de administrare;
- (e) studii privind potențialul cancerigen;
- (f) studii privind efectele amestecării.

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

### 5.8.3. *Proprietăți de perturbator endocrin*

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

- pentru explicarea modului/mecanismului de acțiune;
- pentru furnizarea de dovezi suficiente privind efectele adverse relevante.

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

### 5.9. **Date medicale**

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> JO L 131, 5.5.1998, p. 11.

**▼B**

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

#### 5.9.2. *Datele colectate referitoare la subiecți umani*

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

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

#### 5.9.3. *Observații directe*

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

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

#### 5.9.4. *Studii epidemiologice*

Se prezintă studii epidemiologice relevante, dacă sunt disponibile.

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

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

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

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

**▼B****5.9.7. Efectele previzibile ale intoxicației**

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

- tipului, nivelului și duratei expunerii sau a ingestiei; și
- diferitelor intervale de timp între expunere sau ingestie și începerea tratamentului.

**SECȚIUNEA 6****Reziduurile din sau de pe produsele, alimentele și furajele tratate****6.1. Stabilitatea la depozitare a reziduurilor**

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

*Situații în care sunt necesare*

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

Stabilitatea extractelor se investighează dacă extracte nu sunt analizate imediat.

*Condiții de testare*

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

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

Pentru plante, obiectivele acestor studii sunt:

- (a) estimarea reziduurilor finale totale în segmentele relevante ale culturii în momentul recoltării după tratamentul propus;
- (b) identificarea componentelor principale ale reziduurilor finale totale;
- (c) indicarea distribuției reziduurilor în segmentele relevante ale culturii;
- (d) cuantificarea principalelor componente ale reziduurilor și demonstrarea eficacității metodelor de extracție a acestor componente;
- (e) caracterizarea și cuantificarea reziduurile conjugate și legate;
- (f) indicarea componentelor care urmează să fie analizate în studiile de cuantificare a reziduurilor (studii de cuantificare a reziduurilor din culturi).

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

- (a) estimarea reziduurilor finale totale în produsele comestibile de origine animală;
- (b) identificarea componentelor principale ale reziduurilor finale totale în produsele comestibile de origine animală;
- (c) indicarea distribuției reziduurilor în produsele comestibile de origine animală relevante;
- (d) furnizarea de dovezi referitoare la necesitatea ca un reziduu să fie clasificat sau nu ca fiind liposolubil;
- (e) cuantificarea reziduurilor totale în anumite produse de origine animală (lapte sau ouă) și în excrețiile animale;
- (f) cuantificarea principalelor componente ale reziduurilor și demonstrarea eficacității metodelor de extracție a acestor componente;
- (g) caracterizarea și cuantificarea reziduurile conjugate și legate;
- (h) indicarea componentelor care urmează să fie analizate în studiile de cuantificare a reziduurilor (studii de hrănire pe animale de fermă);



**▼B**

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

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

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

#### 6.2.1. *Plante*

##### Situații în care sunt necesare

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

##### Condiții de testare

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

- (a) fructe (cod F);
- (b) rădăcinoase (cod R);
- (c) culturi cu frunze (cod L);
- (d) culturi de cereale/graminee (cod C/G);
- (e) leguminoase și semințe oleaginoase (cod P/O);
- (f) diverse.

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

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

**▼B**

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

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

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

- (a) locul de absorbție (de exemplu, prin frunze sau prin rădăcini);
- (b) formarea de metaboliți și produși de degradare;
- (c) distribuția reziduurilor în segmentele relevante ale culturii în momentul recoltării (punându-se accent în special pe produsele alimentare și furaje);
- (d) căile metabolice.

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

#### 6.2.2. *Păsări de curte*

##### Situații în care sunt necesare

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

##### Condiții de testare

Studiile se efectuează pe găini ouătoare.

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

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

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

<sup>(1)</sup> mg/kg gc/zi = mg substanță activă/kg greutate corporală pentru specia în cauză/zi.

**▼B**6.2.3. *Rumegătoare în lactație*

## Situatii în care sunt necesare

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

## Condiții de testare

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

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

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

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

6.2.4. *Porcine*

## Situatii în care sunt necesare

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

## Condiții de testare

Studiile se efectuează pe porcine.

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

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

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

6.2.5. *Pești*

## Situatii în care sunt necesare

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

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

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

Obiectivele magnitudinii studiilor privind reziduurile în plante sunt următoarele:

- cuantificarea concentrațiilor maxime posibile de reziduuri din toate componentele corespunzătoare diferitelor definiții ale reziduurilor în culturile tratate, în momentul recoltării sau al ieșirii din depozit, în conformitate cu BPA propuse; și
- determinarea, după caz, a ratei de scădere în plante a reziduurilor de produs de protecție a plantelor.

*Situații în care sunt necesare*

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

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

*Condiții de testare*

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

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

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**▼B****6.4. Studii de hrănire**

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

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

*Situații în care sunt necesare*

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

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

**6.4.1. Păsări de curte**

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

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

**6.4.2. Rumegătoare**

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

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

**6.4.3. Porcine**

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

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

**6.4.4. Pești**

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

**▼B****6.5. Efectele prelucrării****6.5.1. Natura reziduurilor**

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

**Situații în care sunt necesare**

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

- substanțe cu o solubilitate în apă < 0,01 mg/l;
- se aplică numai operațiuni fizice simple care nu implică o schimbare a temperaturii produsului, cum ar fi spălarea, tăierea sau presarea; sau
- distribuția reziduurilor între pulpă și coaja necomestibilă reprezintă singurul efect al prelucrării.

**Condiții de testare**

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

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

**6.5.2. Distribuția reziduurilor în coaja necomestibilă și pulpă**

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

- determinarea distribuției cantitative a reziduurilor între coaja necomestibilă și pulpă;
- estimarea factorilor de decojire; și
- o estimare mai realistă a aportului alimentar de reziduuri.

**Situații în care sunt necesare**

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

**Condiții de testare**

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

**▼B**6.5.3. *Magnitudinea reziduurilor în produsele prelucrate*

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

- determinarea distribuției cantitative a reziduurilor în diferite produse prelucrate utilizate ca produse alimentare sau furaje;
- estimarea factorilor de prelucrare; și
- o estimare mai realistă a ingestiei alimentare de reziduuri.

*Situații în care este necesar*

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

- (a) sarcina nutrițională a unui produs prelucrat în dieta umană (de exemplu, mere) sau animală (de exemplu, tescovină de mere);
- (b) nivelul reziduurilor în planta sau în produsul vegetal supus prelucrării (în mod normal  $\geq 0,1$  mg/kg);
- (c) proprietățile fizice și chimice ale substanței active și ale metaboliților săi relevanți (de exemplu, liposolubilitatea în cazul prelucrării semințelor de oleaginoase); și
- (d) posibilitatea apariției unor produși de degradare semnificativi din punct de vedere toxicologic după prelucrarea plantelor sau a produsului vegetal.

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

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

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

*Prelucrarea industrială*

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



**▼B****Prelucrarea casnică**

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

**Condiții de testare**

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

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

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

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

**6.6. Reziduurile din culturile de rotație**

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

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

**6.6.1. Metabolismul în culturile de rotație**

Obiectivele studiilor de metabolism în culturile de rotație sunt:

- (a) estimarea reziduurilor finale totale în segmentul relevant al culturilor în momentul recoltării culturilor de rotație, după tratamentul propus al culturii precedente;
- (b) identificarea componentelor principale ale reziduurilor finale totale;
- (c) indicarea distribuției reziduurilor în segmentele relevante ale culturii;

**▼B**

- (d) cuantificarea componentelor principale ale reziduurilor;
- (e) indicarea componentelor suplimentare care urmează să fie analizate în studiile de cuantificare a reziduurilor (studii de rotație a culturilor în teren);
- (f) luarea unei decizii cu privire la restricțiile privind rotația culturilor; și
- (g) luarea unei decizii cu privire la necesitatea studiilor în teren privind reziduurile în culturile de rotație (studii în teren limitate).

**Situații în care este necesar**

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

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

**Condiții de testare**

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

**6.6.2. Magnitudinea reziduurilor în culturile de rotație**

Obiectivele studiilor privind reziduurile în culturile de rotație sunt:

- (a) evaluarea magnitudinii reziduurilor în culturile de rotație;
- (b) luarea unei decizii cu privire la restricțiile privind rotația culturilor;
- (c) furnizarea de informații pentru evaluarea semnificației generale a reziduurilor pentru evaluarea riscului alimentar; și
- (d) luarea unei decizii cu privire la necesitatea LMR pentru culturile de rotație.

**Situații în care sunt necesare**

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

**▼B**

Nu sunt necesare studii în următoarele cazuri:

- nu se efectuează studii de metabolism privind culturile de rotație; sau
- studiile de metabolism privind culturile de rotație arată că nu se preconizează niciun reziduu preocupant în culturile de rotație.

**Condiții de testare**

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

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

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

**6.7. Definițiile propuse pentru reziduuri și limitele maxime de reziduuri****6.7.1. Definițiile propuse pentru reziduuri**

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

- semnificația toxicologică a compușilor;
- cantitățile în care pot fi prezenți; și

**▼C1**

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

**▼B**

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

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

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

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

**▼B**

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

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

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

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

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

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

6.8. **Intervale de siguranță propuse**

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

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

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

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

6.10. **Alte studii**

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

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

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



## SECȚIUNEA 7

*Soarta și comportamentul în mediu*7.1. **Soarta și comportamentul în sol**

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

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

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

Solurile îndeplinesc următoarele condiții:

1. acoperă un interval de conținut de carbon organic, de distribuție a dimensiunii particulelor și de valori ale pH-ului (de preferință  $\text{CaCl}_2$ ); și
2. dacă, pe baza altor informații, se preconizează ca degradarea sau mobilitatea să fie dependente de pH, de exemplu, solubilitatea și rata de hidroliză (a se vedea punctele 2.7 și 2.8), acestea acoperă aproximativ următoarele intervale de pH (de preferință  $\text{CaCl}_2$ ): 5-6, 6-7 și 7-8.

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

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

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

7.1.1. *Calea de degradare în sol*

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

- (a) identificarea, dacă este posibil, a importanței relative a tipurilor de procese implicate (echilibrul dintre degradarea chimică și biologică);
- (b) identificarea compușilor individuali prezenți care reprezintă în mod constant peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, inclusiv reziduurile neextractibile, dacă este posibil;
- (c) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale care, în cel puțin două măsurători consecutive, reprezintă mai mult de 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată;

**▼B**

- (d) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale (> 5 %) pentru care, la sfârșitul studiului, maximumul de formare nu a fost încă atins;
- (e) identificarea sau caracterizarea, dacă este posibil, a altor componente individuale prezente;
- (f) stabilirea proporțiilor relative ale componentelor prezente (bilanț masic); și
- (g) definirea rezidului preocupant din sol la care sunt expuse sau pot fi expuse speciile nețintă.

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

**7.1.1.1. Degradarea aerobă***Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

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

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

- (a) substanța activă;
- (b) CO<sub>2</sub>;
- (c) compușii volatili, alții decât CO<sub>2</sub>;
- (d) produșii de transformare identificați individual menționați la punctul 7.1.1;
- (e) substanțele extractibile neidentificate; și
- (f) reziduurile neextractibile din sol.

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

**▼B**

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

Durata studiului este de cel puțin 120 de zile, cu excepția cazului în care, la sfârșitul unei perioade mai scurte, nivelurile reziduurilor neextractibile și ale CO<sub>2</sub> pot fi extrapolate la 100 de zile într-un mod fiabil. Durata este mai lungă dacă acest lucru este necesar pentru stabilirea căii de degradare a substanței active și a metaboliților, produșilor de degradare sau de reacție ai acestora.

## 7.1.1.2. Degradarea anaerobă

*Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

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

## 7.1.1.3. Fotoliza în sol

*Situații în care este necesar*

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

## 7.1.2. Viteza de degradare în sol

## 7.1.2.1. Studii de laborator

Studiile de laborator privind degradarea în sol oferă cele mai bune estimări posibile ale timpului necesar pentru degradarea a 50 % și 90 % (DegT<sub>50lab</sub> și DegT<sub>90lab</sub>) din substanța activă, metaboliții, produșii de degradare și de reacție în condiții de laborator.

## 7.1.2.1.1. Degradarea aerobă a substanței active

*Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

Se raportează studii privind viteza de degradare aerobă a substanței active pentru trei soluri, în plus față de cel necesar în conformitate cu punctul 7.1.1.1. Se prezintă valori DegT<sub>50</sub> și 90 fiabile pentru cel puțin patru tipuri de soluri diferite.

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

**▼B**

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

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

Situații în care sunt necesare

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

- (a) aceștia reprezintă peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în orice moment al studiilor;
- (b) aceștia reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în cel puțin două măsurători consecutive;
- (c) formarea maximă nu este atinsă la sfârșitul studiului, însă aceasta reprezintă cel puțin 5 % din substanța activă la măsurătoarea finală;
- (d) toți metaboliții detectați în studiile de lizimetrie la concentrații medii anuale depășesc 0,1 μg/l în levigat.

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

Condiții de testare

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

#### 7.1.2.1.3. *Degradarea anaerobă a substanței active*

Situații în care sunt necesare

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

Condiții de testare

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

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

Situații în care sunt necesare

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

- (a) aceștia reprezintă peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în orice moment al studiilor;
- (b) aceștia reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în cel puțin două măsurători consecutive, dacă este fezabil;



**▼B**

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

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

#### Condiții de testare

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

### 7.1.2.2. Studii în teren

#### 7.1.2.2.1. Studii de disipare în sol

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

#### Situații în care este necesar

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

- (a)  $DegT50_{lab}$  pentru substanța activă,  $DegT50_{lab}$  sau  $DisT50_{lab}$  pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, în unul sau mai multe soluri, determinate la 20 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 60 de zile; sau
- (b)  $DegT90_{lab}$  pentru substanța activă,  $DegT90_{lab}$  sau  $DisT90_{lab}$  pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, în unul sau mai multe soluri, determinate la 20 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 200 de zile.

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

- (a)  $DegT50_{lab}$  pentru substanța activă,  $DegT50_{lab}$  sau  $DisT50_{lab}$  pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, determinate la 10 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 90 de zile; sau
- (b)  $DegT90_{lab}$  pentru substanța activă,  $DegT90_{lab}$  sau  $DisT90_{lab}$  pentru metaboliții și produșii de degradare și de reacție, în unul sau mai multe soluri, determinate la 10 °C și la o umiditate a solului corespunzătoare unei valori pF 2 (presiune de aspirație) este mai mare de 300 de zile.

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

**▼B**

## Condiții de testare

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

7.1.2.2.2. *Studii de acumulare în sol*

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

## Situatii în care sunt necesare

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

## Condiții de testare

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

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

7.1.3. *Adsorbția și desorbția în/din sol*7.1.3.1. *Adsorbția și desorbția*

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

7.1.3.1.1. *Adsorbția și desorbția substanței active*

## Situatii în care sunt necesare

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

## Condiții de testare

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

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

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

Situații în care sunt necesare

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

- (a) aceștia reprezintă peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în orice moment al studiilor;
- (b) aceștia reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată, în cel puțin două măsurători consecutive;
- (c) formarea maximă nu este atinsă la sfârșitul studiului, însă aceasta reprezintă cel puțin 5 % din substanța activă la măsurătoarea finală;
- (d) toți metaboliții detectați în studiile de lizimetrie la concentrații medii anuale de peste 0,1 μg/l în levigat.

Condiții de testare

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

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

7.1.3.2. *Adsorbție în funcție de timp*

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

*Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

7.1.4. *Mobilitate în sol*

## 7.1.4.1. Studii de percolare pe coloană

7.1.4.1.1. *Percolare pe coloană a substanței active*

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

**▼B**

Situații în care sunt necesare

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

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

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

Situații în care este necesar

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

7.1.4.2. Studii de lizimetrie

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

- mobilitatea în sol;
- potențialul de percolare în apele subterane;
- distribuția potențială în sol.

*Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

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

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

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

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

**▼B**

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

**7.1.4.3. Studii de percolare în teren**

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

- mobilitatea în sol;
- potențialul de percolare în apele subterane;
- distribuția potențială în sol.

*Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

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

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

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

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

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

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

**▼B**

- (a) persistenței în sistemele acvatice (sedimente de fund și apă, inclusiv particule în suspensie);
- (b) măsurii în care organismele din apă și sedimente sunt supuse riscurilor;
- (c) potențialului contaminării apelor de suprafață și a apelor subterane.

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

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

- (a) identificarea importanței relative a tipurilor de procese implicate (echilibrul dintre degradarea chimică și biologică);
- (b) identificarea componentelor individuale prezente, dacă este posibil;
- (c) stabilirea proporțiilor relative a componentelor prezente și distribuția lor în apă, inclusiv particule în suspensie, și sedimente; și
- (d) definirea rezidului preocupant la care sunt expuse sau pot fi expuse speciile nețintă.

7.2.1.1. Degradare hidrolitică

*Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

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

7.2.1.2. Degradare fotochimică directă

*Situații în care sunt necesare*

Pentru compuși cu un coeficient de absorbție molară (zecimal) ( $\epsilon$ ) > 10 L × mol<sup>-1</sup> × cm<sup>-1</sup> la o lungime de undă ( $\lambda$ ) ≥ 295 nm, se determină și se raportează fototransformarea directă a substanței active purificate, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că nu are loc contaminarea apei de suprafață.

**▼B**

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

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

*Condiții de testare*

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

## 7.2.1.3. Degradare fotochimică indirectă

*Situații în care sunt necesare*

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

*Condiții de testare*

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

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

## 7.2.2.1. „Ușurința biodegradării”

*Situații în care este necesar*

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

## 7.2.2.2. Mineralizarea aerobă în apa de suprafață

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

- (a) identificarea compușilor individuali prezenți care reprezintă în mod constant peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, inclusiv reziduurile neextractibile, dacă este posibil;
- (b) identificarea componentelor individuale prezente, care reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată în cel puțin două măsurători succesive, dacă este posibil;

**▼B**

- (c) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale (> 5 %) pentru care, la sfârșitul studiului, maximum de formare nu a fost încă atins;
- (d) identificarea sau caracterizarea, dacă este posibil, a altor componente individuale;
- (e) după caz, stabilirea proporțiilor relative ale componentelor (bilanț masic); și
- (f) după caz, definirea reziduurilor preocupante la care sunt sau pot fi expuse organismele nețintă.

*Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

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

- (a) substanța activă;
- (b) CO<sub>2</sub>;
- (c) compușii volatili, alții decât CO<sub>2</sub>; și
- (d) produșii de transformare individuali identificați.

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

**7.2.2.3. Studiul sistemului apă-sediment**

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

- (a) identificarea compușilor individuali prezenți care reprezintă în mod constant peste 10 % din cantitatea de substanță activă adăugată, inclusiv reziduurile neextractibile, dacă este posibil;
- (b) identificarea componentelor individuale prezente, care reprezintă peste 5 % din cantitatea de substanță activă adăugată în cel puțin două măsurători succesive, dacă este posibil;
- (c) identificarea, dacă este posibil, a componentelor individuale (> 5 %) pentru care, la sfârșitul studiului, maximum de formare nu a fost încă atins;



**▼B**

- (d) identificarea sau caracterizarea, dacă este posibil, a altor componente individuale;
- (e) stabilirea proporțiilor relative ale componentelor (bilanț masic); și
- (f) definirea reziduurilor preocupante din sediment, la care speciile neșintă sunt sau pot fi expuse.

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

*Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

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

- (a) substanța activă;
- (b) CO<sub>2</sub>;
- (c) compușii volatili, alții decât CO<sub>2</sub>;
- (d) produșii de transformare individuali identificați;
- (e) substanțele extractibile neidentificate; și
- (f) reziduurile neextractibile din sediment.

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

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

## 7.2.2.4. Studiul sistemului apă-sediment iradiat

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

**▼B***Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

7.2.3. *Degradarea în zona saturată*

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

7.3. **Soarta și comportamentul în aer**7.3.1. *Calea și viteza de degradare în aer*

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

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

7.3.2. *Transport prin aer*

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

*Situații în care este necesar*

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

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

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

7.3.3. *Efecte locale și globale*

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

- Potențialul de încălzire globală (GWP);
- Potențialul de epuizare a stratului de ozon (OPD);
- Potențialul de formare a ozonului fotochimic (POCP);
- Acumularea în troposferă;
- Potențialul de acidifiere (AP);
- Potențialul de eutrofizare (EP).

**▼B****7.4. Definiția reziduurilor****7.4.1. Definiția reziduurilor pentru evaluarea riscurilor**

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

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

**7.4.2. Definiția reziduurilor în scopul monitorizării**

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

**7.5. Date de monitorizare**

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

**SECȚIUNEA 8****Studii ecotoxicologice****Introducere**

1. Se raportează toate datele și informațiile biologice disponibile relevante pentru evaluarea profilului ecotoxicologic al substanței active. Acestea includ toate efectele adverse potențiale constatate pe parcursul investigațiilor ecotoxicologice de rutină. Dacă sunt solicitate de autoritățile naționale competente, se efectuează și se raportează studii suplimentare, necesare pentru studierea mecanismelor probabile implicate și pentru evaluarea semnificației acestor efecte.
2. Evaluarea ecotoxicologică se bazează pe riscul pe care îl prezintă pentru organismele neîntâ substanța activă propusă utilizată într-un produs de protecție a plantelor. La efectuarea evaluării riscurilor, toxicitatea se compară cu expunerea. Termenul general pentru rezultatul unei astfel de comparații este „coeficientul de risc” sau CR. Trebuie remarcat faptul că CR poate fi exprimat în mai multe feluri, de exemplu, raportul toxicitate:expunere (RTE) și coeficientul de pericol (CP). Solicitantul ține cont de informațiile din secțiunile 2, 5, 6, 7 și 8.
3. Ar putea fi necesară efectuarea unor studii separate pentru metaboliții, produșii de degradare sau de reacție derivați din substanța activă dacă organismele neîntâ pot fi expuse la aceștia și în cazul în care efectele acestora nu pot fi evaluate cu ajutorul rezultatelor disponibile referitoare la substanța activă. Înainte de efectuarea acestor studii, solicitantul ține cont de informațiile din secțiunile 5, 6 și 7.

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

▼B

4. În cazul anumitor tipuri de studii, poate fi mai adecvată utilizarea unui produs de protecție a plantelor reprezentativ în locul substanței active în forma obținută prin procesul de producție, de exemplu, pentru testarea artropodelor nețintă, a albinelor, a reproducerii rămelor, a microflorei din sol și a plantelor terestre nețintă. În cazul anumitor tipuri de produse de protecție a plantelor (de exemplu, suspensii încapsulate) testarea cu produsul de protecție a plantelor este mai adecvată decât testarea cu substanța activă dacă aceste organisme vor fi expuse la produsul de protecție a plantelor ca atare. Pentru produsele de protecție a plantelor în cazul cărora substanța activă este întotdeauna destinată a fi utilizată împreună cu un agent fitoprotector și/sau agent sinergic și/sau în combinație cu alte substanțe active, se utilizează produsele de protecție a plantelor care conțin aceste substanțe suplimentare.
5. Se ia în considerare impactul potențial al substanței active asupra biodiversității și ecosistemului, inclusiv eventualele efecte indirecte prin intermediul modificării rețelei de lanțuri trofice.
6. Pentru orientările care permit ca studiul să fie proiectat pentru determinarea unei concentrații efective ( $CE_x$ ), studiul se efectuează pentru determinarea  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$ , atunci când este necesar, împreună cu intervalele de încredere de 95 % corespunzătoare. Dacă se utilizează o abordare prin care se determină  $CE_x$ , se determină și concentrația la care nu se observă niciun efect (NOEC).

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

7. Toate datele privind toxicitatea acvatică se utilizează la elaborarea unei propuneri de standarde de calitate a mediului (SCM medii anuale, SCM-MA; SCM pentru concentrația maximă acceptabilă, SCM-CMA). Metodologia de derivare a acestor efecte studiate este descrisă în "*Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards* (Orientările tehnice care stau la baza stabilirii standardelor de calitate a mediului)" <sup>(1)</sup> pentru Directiva-cadru 2000/60/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind apa <sup>(2)</sup>.
8. Pentru a facilita evaluarea semnificației rezultatelor obținute la teste, inclusiv estimarea toxicității intrinseci și a factorilor care afectează toxicitatea, în diferitele teste de toxicitate specificate se utilizează, în măsura în care este posibil, aceeași tulpină (sau origine înregistrată) din fiecare specie relevantă.
9. Se proiectează studii de nivel superior, iar datele obținute se analizează cu metode statistice adecvate. Se prezintă detalii complete privind metodele statistice. Dacă este adecvat și necesar, studiile de nivel superior sunt susținute de o analiză chimică pentru a verifica dacă expunerea a avut loc la un nivel corespunzător.
10. În așteptarea validării și adoptării unor noi studii și a unei noi scheme de evaluare a riscurilor, se utilizează protocoalele existente pentru abordarea riscului acut și cronic pentru albine, inclusiv în ceea ce privește supraviețuirea și dezvoltarea coloniilor, precum și identificarea și măsurarea efectelor subletale relevante în evaluarea riscurilor.

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

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

<sup>(1)</sup> Publicație a Comunităților Europene (2011) ISBN: 978-92-79-16228-2.

<sup>(2)</sup> JO L 327, 22.12.2000, p. 1.

**▼B**8.1.1. *Efecte asupra păsărilor*

## 8.1.1.1. Toxicitate orală acută la păsări

Se determină toxicitatea orală acută a substanței active la păsări.

*Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

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

## 8.1.1.2. Toxicitate alimentară pe termen scurt la păsări

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

*Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

## 8.1.1.3. Toxicitatea subcronică și toxicitatea pentru reproducere la păsări

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

**▼B***Situații în care este necesar*

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

*Condiții de testare*

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

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

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

## 8.1.2.1. Toxicitate orală acută la mamifere

Se determină toxicitatea orală acută a substanței active la mamifere și DL<sub>50</sub> exprimată în mg substanță/kg gc/zi.

*Situații în care este necesar*

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

## 8.1.2.2. Toxicitate pe termen lung și pentru reproducere la mamifere

*Situații în care este necesar*

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

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

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

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

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

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

**▼B**8.1.5. *Proprietăți de perturbator endocrin*

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

8.2. **Efecte asupra organismelor acvatice**

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

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

Se calculează efectele studiate privind toxicitatea (cum ar fi CL<sub>50</sub>, CE<sub>10</sub>, CE<sub>20</sub>, CE<sub>50</sub> și NOEC) pe baza concentrațiilor nominale sau medii/inițiale măsurate.

8.2.1. *Toxicitate acută la pești*

Se prezintă un studiu de toxicitate acută la pești (CL<sub>50</sub>) și detalii cu privire la efectele observate.

**Situații în care este necesar**

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

**Condiții de testare**

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

8.2.2. *Toxicitate pe termen lung și cronică la pești***Situații în care este necesar**

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

**▼B**

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

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

## 8.2.2.2. Test asupra întregului ciclu de viață la pești

Un test asupra întregului ciclu de viață la pești oferă informații cu privire la efectele asupra reproducerii generațiilor parentale și asupra viabilității generațiilor filiale. Se raportează CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> împreună cu NOEC.

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

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

*Condiții de testare*

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

## 8.2.2.3. Bioconcentrare în pești

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

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

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

*Situații în care este necesar*

Se evaluează bioconcentrarea substanței dacă:

— log Pow este mai mare decât 3 (a se vedea punctul 2.7) sau există alte indicații privind existența bioconcentrării; și

— substanța este considerată stabilă, adică pierderile de substanță originală prin hidroliză în 24 de ore sunt mai mici de 90 % (a se vedea punctul 7.2.1.1).

8.2.3. *Proprietăți de perturbator endocrin*

Se acordă o atenție deosebită dacă substanța activă este sau nu un perturbator endocrin potențial la organismele acvatice neîntâ, în conformitate cu orientările Uniunii sau cele convenite la nivel internațional. În plus, se iau în considerare alte informații disponibile cu



**▼B**

privire la profilul de toxicitate și modul de acțiune. Dacă în urma acestei evaluări, substanța activă este identificată ca perturbator endocrin potențial, natura și condițiile studiilor care urmează să fie efectuate se discută cu autoritățile naționale competente.

8.2.4. *Toxicitate acută la nevertebrate acvatice*

Situații în care este necesar

Toxicitatea acută se determină la o specie de *Daphnia* (de preferință, *Daphnia magna*). Pentru substanțele active cu rol de insecticid sau care prezintă o activitate insecticidă, se testează o a doua specie, de exemplu larve de Chironomide sau creveți Mysid (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. *Toxicitate acută la *Daphnia magna**

Se prezintă un test privind toxicitatea acută a substanței active la 24 și 48 de ore la *Daphnia magna*, exprimată sub formă de concentrație mediană efectivă (CE<sub>50</sub>) care duce la imobilizare și, dacă este posibil, cea mai mare concentrație care nu provoacă imobilizare.

*Condiții de testare*

Se testează concentrații de până la 100 mg substanță/l. Un test limită la 100 mg substanță/l poate fi efectuat dacă rezultatele unui test de determinare a intervalului indică faptul că nu se preconizează efecte.

8.2.4.2. *Toxicitate acută la o specie nevertebrată acvatică suplimentară*

Se prezintă un test privind toxicitatea acută a substanței active la 24 și 48 de ore la o specie nevertebrată acvatică suplimentară, exprimată sub formă de concentrație mediană efectivă (CE<sub>50</sub>) care duce la imobilizare și, dacă este posibil, cea mai mare concentrație care nu provoacă imobilizare.

*Condiții de testare*

Se aplică condițiile prevăzute la punctul 8.2.4.1.

8.2.5. *Toxicitate pe termen lung și cronică la nevertebrate acvatice*

Situații în care este necesar

Se prezintă un studiu de toxicitate pe termen lung sau de toxicitate cronică la nevertebrate acvatice pentru toate substanțele active dacă expunerea apelor de suprafață este probabilă și substanța este considerată a fi stabilă în apă, adică pierderile de substanță originală prin hidroliză în 24 de ore sunt mai mici de 90 % (a se vedea punctul 7.2.1.1).

Se prezintă un studiu de toxicitate cronică la o specie de nevertebrate acvatice. Dacă au fost efectuate teste de toxicitate acută pe două specii de nevertebrate acvatice, se iau în considerare efectele studiate acute (a se vedea punctul 8.2.4) pentru a determina specia adecvată care urmează să fie testată în studiul de toxicitate cronică.

Dacă substanța activă este un regulator de creștere a insectelor, se efectuează un studiu suplimentar de toxicitate cronică cu o specie relevantă, alta decât una de crustacee, cum ar fi *Chironomus* spp.

8.2.5.1. *Toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la *Daphnia magna**

Scopul testului de toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la *Daphnia magna* este de a măsura efectele adverse precum imobilizarea și pierderea capacității reproductive și de a furniza detalii cu privire la

**▼B**

efectele observate. Se raportează CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> împreună cu NOEC. Dacă CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> nu pot fi estimate, se oferă o explicație.

#### 8.2.5.2. Toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la o specie nevertebrată acvatică suplimentară

Testul de toxicitate pentru reproducere și pentru dezvoltare la o specie nevertebrată acvatică suplimentară măsoară efectele adverse precum imobilizarea și pierderea capacității reproductive și oferă detalii cu privire la efectele observate. Se raportează CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> împreună cu NOEC. Dacă CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> nu pot fi estimate, se oferă o explicație.

#### 8.2.5.3. Dezvoltarea și emergența la *Chironomus riparius*

Substanța activă se aplică în apa de deasupra sedimentelor și se măsoară efectele asupra supraviețuirii și dezvoltării *Chironomus riparius*, inclusiv efectele asupra emergenței adulților, pentru a furniza efecte studiate ale acestor substanțe care sunt considerate că interferează cu hormonii de năpârlire ai insectei sau care au alte efecte asupra creșterii și dezvoltării insectelor. Se raportează CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> împreună cu NOEC.

##### *Condiții de testare*

Se măsoară concentrațiile substanței active în apa de deasupra sedimentelor și în sedimente pentru stabilirea CE<sub>10</sub>, CE<sub>20</sub> și NOEC. Substanța activă se măsoară suficient de frecvent pentru a permite calcularea efectelor studiate ale testului atât pe baza concentrațiilor nominale, cât și pe baza concentrațiilor medii ponderate în timp.

#### 8.2.5.4. Organisme care trăiesc în sedimente

Dacă acumularea unei substanțe active în sedimentele acvatice este indicată sau preconizată de studii privind soarta în mediu, se evaluează impactul asupra unui organism care trăiește în sedimente. Se determină riscurile cronice pentru *Chironomus riparius* sau *Lumbriculus* spp. O specie de testare alternativă adecvată poate fi utilizată dacă există orientări recunoscute în acest sens. Substanța activă se aplică fie în apă, fie în sedimentul unui sistem apă-sediment, iar testul ține seama de principala cale de expunere. Efectul studiat principal al studiului se prezintă în termeni de mg substanță/kg sediment uscat și mg substanță/l de apă, iar CE<sub>10</sub> și CE<sub>20</sub> se raportează împreună cu NOEC.

##### *Condiții de testare*

Se măsoară concentrațiile substanței active în apa de deasupra sedimentelor și în sedimente pentru stabilirea CE<sub>10</sub>, CE<sub>20</sub> și NOEC.

#### 8.2.6. Efecte asupra creșterii algelor

##### Situații în care este necesar

Testarea se efectuează pe o algă verde (precum *Pseudokirchneriella subcapitata*, sinonim *Selenastrum capricornutum*).

Pentru substanțele active care au o activitate de erbicid, se efectuează un test pe o a doua specie dintr-un grup taxonomic diferit, precum o diatomee, de exemplu *Navicula pelliculosa*.

Se prezintă CE<sub>10</sub>, CE<sub>20</sub>, CE<sub>50</sub> și valorile NOEC corespunzătoare.

**▼B**

## 8.2.6.1. Efecte asupra creșterii algelor verzi

Se prezintă un test care determină  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  pentru algele verzi și valorile NOEC corespunzătoare pentru viteza de creștere și randamentul algelor, bazate pe măsurători ale biomasei sau variabile de măsurare surogat.

*Condiții de testare*

Se testează concentrații de până la 100 mg substanță/l. Un test limită la 100 mg substanță/l poate fi efectuat dacă rezultatele unui test de determinare a intervalului indică faptul că nu se preconizează efecte la concentrații mai mici.

## 8.2.6.2. Efecte asupra creșterii unei specii de alge suplimentare

Se prezintă un test care determină  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  pentru o specie suplimentară de alge și valorile NOEC corespunzătoare pentru viteza de creștere și randamentul algelor, bazate pe măsurători ale biomasei (sau variabile de măsurare surogat).

*Condiții de testare*

Se aplică condițiile prevăzute la punctul 8.2.6.1.

## 8.2.7. Efecte asupra macrofitelor acvatice

Se prezintă un test care determină  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  și valorile NOEC corespunzătoare pentru viteza de creștere și randamentul speciilor de *Lemna*, bazate pe măsurători ale numărului de fronde și cel puțin încă o variabilă de măsurare (greutatea uscată, greutatea în stare proaspătă sau suprafața frondelor).

Pentru alte specii acvatice macrofite, testul oferă informații suficiente pentru a evalua impactul asupra plantelor acvatice și se determină  $EC_{10}$ ,  $EC_{20}$ ,  $EC_{50}$  și valorile NOEC corespunzătoare bazate pe măsurarea parametrilor de biomasă adecvați.

*Situații în care este necesar*

Se efectuează un test de laborator cu specii de *Lemna* pentru erbicide și regulatori de creștere a plantelor și pentru substanțele pentru care informațiile prezentate în conformitate cu punctul 8.6 din partea A din prezenta anexă sau punctul 10.6 din partea A din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013, conțin dovezi conform cărora substanța testată prezintă activitate de erbicid. Autoritățile naționale competente pot solicita teste suplimentare pe alte specii macrofite în funcție de modul de acțiune al substanței, sau dacă testele de eficacitate sau la plante terestre nețință oferă indicii clare de toxicitate sporită la specii de plante dicotiledonate (de exemplu, inhibitori de auxină, erbicide pentru plante cu frunza lată) sau alte monocotiledonate (de exemplu erbicide pentru graminee) (a se vedea punctul 8.6 din partea A din prezenta anexă și punctul 10.6 din partea A din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013).

După caz, pot fi efectuate teste suplimentare la specii macrofite acvatice cu o specie dicotiledonată, precum *Myriophyllum spicatum*, *Myriophyllum aquaticum* sau o specie monocotiledonată, precum iarba acvatică *Glyceria maxima*. Necesitatea de a efectua astfel de studii se discută cu autoritățile naționale competente.

*Condiții de testare*

Se testează concentrații de până la 100 mg substanță/l. Un test limită la 100 mg substanță/l poate fi efectuat dacă rezultatele unui test de determinare a intervalului indică faptul că nu se preconizează efecte.

**▼B**8.2.8. *Teste suplimentare asupra organismelor acvatice*

Studiile suplimentare asupra organismelor acvatice pot fi efectuate pentru caracterizarea mai amănunțită a riscurilor identificate și oferă suficiente informații și date pentru evaluarea impactului potențial asupra organismelor acvatice în condiții de utilizare în teren.

Studiile efectuate pot lua în considerare testarea unor specii suplimentare, testarea unor expuneri modificate, studii de tip microcosmos sau mezocosmos.

*Situații în care sunt necesare*

Necesitatea de a efectua astfel de studii se discută cu autoritățile naționale competente.

*Condiții de testare*

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

8.3. **Efecte asupra artropodelor**8.3.1. *Efecte asupra albinelor*

Se evaluează efectele și riscurile asupra albinelor, inclusiv riscurile care decurg din reziduurile substanței active sau metabolizării acesteia din nectar, polen și apă, inclusiv din gutăție. Se prezintă rapoartele testelor menționate la punctele 8.3.1.1, 8.3.1.2 și 8.3.1.3, cu excepția cazului în care produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă sunt destinate exclusiv utilizării în situații în care expunerea albinelor este improbabilă, cum ar fi:

- (a) depozitarea produselor alimentare în spații închise;
- (b) preparate nesistemică pentru aplicare pe sol, cu excepția granulelor;
- (c) tratamentele nesistemică prin înmuiere pentru plantele și bulbii transplantați;
- (d) tratamente pentru obturarea și vindecarea plăgilor;
- (e) momeli rodenticide nesistemică;
- (f) utilizare în seră fără albine ca polenizatori.

Pentru tratamentul semințelor, se ia în considerare riscul de răspândire a pulberii în timpul plantării semințelor tratate. În ceea ce privește granulele și peletele pentru limacși, se ia în considerare riscul de răspândire a pulberii în timpul aplicării. Dacă o substanță activă este sistemică și urmează să fie utilizată pe semințe, bulbi, rădăcini, aplicată direct pe sol, în apa pentru irigații sau aplicată direct pe sau în plantă, de exemplu prin pulverizare sau prin injectare în tulpină, se evaluează riscul pentru albinele care culeg de pe aceste plante, inclusiv riscurile prezentate de reziduurile produsului de protecție a plantelor din nectar, polen și apă, inclusiv din gutăție.

Dacă este probabil ca albinele să fie expuse, se efectuează atât testarea toxicității acute (orală și de contact), cât și a toxicității cronice, inclusiv efecte subletale.

Dacă poate avea loc expunerea albinelor la reziduurile din nectar, polen sau apă care rezultă din proprietățile sistemice ale substanței active și dacă toxicitatea orală acută este <100 μg/albină sau dacă apare o toxicitate importantă pentru larve, se prezintă concentrațiile

**▼B**

reziduurilor în aceste matrice, iar evaluarea riscurilor se bazează pe o comparație a efectului studiat relevant cu concentrațiile respective ale reziduurilor. Dacă această comparație indică faptul că o expunere la niveluri toxice nu poate fi exclusă, efectele se investighează cu teste de nivel superior.

#### 8.3.1.1. Toxicitate acută la albine

Dacă expunerea albinelor este probabilă, se efectuează teste de toxicitate acută orală și de contact.

##### 8.3.1.1.1. *Toxicitate orală acută*

Se prezintă un test de toxicitate orală acută care stabilește valorile  $DL_{50}$  acute și NOEC. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

##### Condiții de testare

Testul se efectuează cu substanța activă. Rezultatele se prezintă în termeni de  $\mu\text{g}$  substanță activă/albină.

##### 8.3.1.1.2. *Toxicitate de contact acută*

Se prezintă un test de toxicitate de contact acută care stabilește valorile  $DL_{50}$  acute și NOEC. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

##### Condiții de testare

Testul se efectuează cu substanța activă. Rezultatele se prezintă în termeni de  $\mu\text{g}$  substanță activă/albină.

#### 8.3.1.2. Toxicitate cronică la albine

Se prezintă un test de toxicitate cronică la albine care stabilește  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  orale cronice și NOEC. Dacă  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  orale cronice nu pot fi estimate, se oferă o explicație. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

##### *Situații în care este necesar*

Testul se efectuează dacă expunerea albinelor este probabilă.

##### *Condiții de testare*

Testul se efectuează cu substanța activă. Rezultatele se prezintă în termeni de  $\mu\text{g}$  substanță activă/albină.

#### 8.3.1.3. Efectele asupra dezvoltării albinelor și asupra altor stadii de viață ale albinelor

Se efectuează un studiu pe puiet de albine pentru determinarea efectelor asupra dezvoltării albinelor și activității puietului. Studiul pe puiet de albine oferă informații suficiente pentru evaluarea riscurilor potențiale pentru larvele de albine prezentate de substanța activă.

Testul determină  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  pentru albine adulte, dacă este posibil, și pentru larve împreună cu NOEC. Dacă  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și  $CE_{50}$  nu pot fi estimate, se oferă o explicație. Dacă se observă efecte subletale, acestea se raportează.

**▼B***Situații în care este necesar*

Testul se efectuează pentru substanțele active pentru care efectele subletale asupra creșterii sau dezvoltării nu pot fi excluse, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează că nu este posibil ca puietul de albine să fie expus la substanța activă.

## 8.3.1.4. Efecte subletale

Pot fi necesare teste de investigare a efectelor subletale, cum ar fi efectele comportamentale și asupra reproducerii la albine și, după caz, la colonii.

## 8.3.2. Efecte asupra artropodelor nețintă, altele decât albinele

*Situații în care este necesar*

Se investighează efectele asupra artropodelor terestre nețintă pentru toate substanțele active, cu excepția cazului în care produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă sunt destinate exclusiv utilizării în situații în care artropodele nețintă nu sunt expuse, precum:

- depozitarea produselor alimentare în spații închise care exclud expunerea;
- tratamente pentru obturarea și vindecarea plăgilor;
- spații închise cu momeli rodenticide.

Se testează întotdeauna două specii indicator, afida parazitoidă a cerealelor *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconidae) și acarianul prădător *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae). Testarea inițială se efectuează folosind plăci de sticlă și se raportează mortalitatea (și efectele asupra reproducerii, dacă sunt evaluate). Testarea determină relația rată-răspuns și se raportează efectele studiate RL<sub>50</sub><sup>(1)</sup>, RE<sub>50</sub><sup>(2)</sup> și NOEC pentru evaluarea riscurilor pentru aceste specii în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc. Dacă aceste studii preconizează în mod clar apariția de efecte adverse, poate fi necesară testarea prin studii de nivel superior [pentru detalii suplimentare, a se vedea punctul 10.3 din partea A din anexa la Regulamentul (UE) nr. 284/2013].

Pentru substanțele active susceptibile de a avea un mod de acțiune special (cum ar fi regulatorii de creștere a insectelor, inhibitorii de hrănire a insectelor), autoritățile naționale competente pot solicita efectuarea unor teste suplimentare care implică stadii de viață sensibile, căi de absorbție speciale sau alte modificări. Se prezintă o justificare pentru alegerea speciei testate.

8.3.2.1. Efecte asupra *Aphidius rhopalosiphi*

Testul oferă informații suficiente pentru evaluarea toxicității în termeni de RL<sub>50</sub> și NOEC a substanței active la *Aphidius rhopalosiphi*.

*Condiții de testare*

Testarea inițială se efectuează pe plăci de sticlă.

<sup>(1)</sup> RL<sub>50</sub>, abrevierea pentru „rata letală 50 %”, și anume rata de aplicare necesară pentru a ucide jumătate din membrii populației testate după o durată specificată a testului.

<sup>(2)</sup> RE<sub>50</sub>, abrevierea pentru „rata efectivă 50 %”, și anume rata de aplicare necesară pentru a produce un efect la jumătate din membrii populației testate după o durată specificată a testului.

**▼B**8.3.2.2. Efecte asupra *Typhlodromus pyri*

Testul oferă informații suficiente pentru evaluarea toxicității în termeni de  $RL_{50}$  și NOEC a substanței active la *Typhlodromus pyri*.

*Condiții de testare*

Testarea inițială se efectuează pe plăci de sticlă.

## 8.4. Efecte asupra mezofaunei și macrofaunei neîntă din sol

## 8.4.1. Râme – efecte subletale

Testul oferă informații privind efectele asupra creșterii, reproducerii și comportamentului rămelor.

*Situații în care este necesar*

Efecte subletale asupra rămelor se investighează dacă substanța activă poate contamina solul.

*Condiții de testare*

Testarea determină relația doză-răspuns, iar  $CE_{10}$ ,  $CE_{20}$  și NOEC permit efectuarea evaluării riscurilor în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc, luând în considerare expunerea probabilă, conținutul de carbon organic ( $f_{oc}$ ) din mediul de testare și proprietățile lipofile ( $K_{ow}$ ) ale substanței testate. Substanța testată se încorporează în sol pentru a obține o concentrație omogenă în sol. Testările cu metaboliții din sol pot fi evitate dacă există dovezi analitice care indică faptul că metabolitul este prezent la o concentrație și durată adecvată în studiul efectuat cu substanța activă originală.

## 8.4.2. Efecte asupra mezofaunei și macrofaunei neîntă din sol (altele decât râmele)

*Situații în care este necesar*

Se investighează efectele asupra organismelor din sol, altele decât râmele, pentru toate substanțele testate, cu excepția cazurilor în care organismele din sol nu sunt expuse, precum:

- (a) depozitarea produselor alimentare în spații închise care exclud expunerea;
- (b) tratamente pentru obturarea și vindecarea plăgilor;
- (c) spații închise cu momeli rodenticide.

Pentru produsele de protecție a plantelor aplicate prin pulverizare pe frunze, autoritățile naționale competente pot solicita date privind *Folsomia candida* și *Hypoaspis aculeifer*. Dacă sunt disponibile date referitoare atât la *Aphidius rhopalosiphi*, cât și la *Typhlodromus pyri*, acestea pot fi utilizate pentru o evaluare inițială a riscurilor. Dacă există preocupări în legătură cu oricare din speciile testate în conformitate cu punctul 8.3.2, se prezintă date privind atât *Folsomia candida*, cât și *Hypoaspis aculeifer*.

Dacă nu sunt disponibile date privind *Aphidius rhopalosiphi* și *Typhlodromus pyri*, se prezintă datele prevăzute la punctul 8.4.2.1.

**▼B**

Pentru produsele de protecție a plantelor aplicate direct pe sol ca tratamente pentru sol, fie prin pulverizare, fie ca preparat solid, se efectuează teste atât pe *Folsomia candida*, cât și pe *Hypoaspis aculeifer* (a se vedea punctul 8.4.2.1).

## 8.4.2.1. Testări la nivel de specie

Testul oferă informații suficiente pentru a efectua o evaluare a toxicității substanței active pentru speciile nevertebrate indicatoare din sol *Folsomia candida* și *Hypoaspis aculeifer*.

## Condiții de testare

Testarea determină relația doză-răspuns, iar CE<sub>10</sub>, CE<sub>20</sub> și NOEC permit efectuarea evaluării riscurilor în conformitate cu analiza relevantă a coeficientului de risc, luând în considerare expunerea probabilă, conținutul de carbon organic (f<sub>oc</sub>) din mediul de testare și proprietățile lipofile (K<sub>ow</sub>) ale substanței testate. Substanța testată se încorporează în sol pentru a obține o concentrație omogenă în sol. Testările cu metaboliții din sol pot fi evitate dacă există dovezi analitice care indică faptul că metabolitul este prezent la o concentrație și durată adecvată în studiul efectuat cu substanța activă originală.

## 8.5. Efecte asupra transformării azotului în sol

Testul oferă date suficiente pentru evaluarea impactului substanțelor active asupra activității microbiene din sol, în termeni de transformare a azotului.

*Situații în care este necesar*

Testul se efectuează dacă produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă se aplică pe sol sau pot contamina solul în condiții de utilizare practică. În cazul substanțelor active destinate utilizării în produse de protecție a plantelor pentru sterilizarea solurilor, studiile se proiectează astfel încât să măsoare ratele de recuperare după tratament.

*Condiții de testare*

Solurile utilizate sunt probe proaspete de soluri agricole. Locurile din care au fost prelevate probele de sol nu au fost tratate pe parcursul ultimilor doi ani precedenți cu substanțe care pot modifica în mod considerabil diversitatea și nivelul populațiilor microbiene prezente, cu excepția modificărilor tranzitorii.

## 8.6. Efecte asupra plantelor superioare terestre neîntâ

## 8.6.1. Rezumatul datelor de screening

Informațiile prezentate sunt suficiente pentru a permite evaluarea efectelor substanței active asupra plantelor neîntâ.

*Situații în care este necesar*

Datele de screening stabilesc dacă substanțele testate prezintă activitate erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor. Datele includ testarea a cel puțin șase specii de plante din șase familii diferite, atât monocotiledonate, cât și dicotiledonate. Concentrațiile și ratele testate sunt egale sau mai mari decât rata de aplicare maximă recomandată, fie la o rată care simulează modelul de utilizare în condiții de teren, testările fiind efectuate după tratamentul final, fie la o rată aplicată direct care ia în considerare acumularea de reziduuri în urma aplicărilor multiple a produsului de protecție a plantelor. Dacă studiile de screening nu includ gama de specii precizată sau concentrațiile și ratele necesare, se efectuează testele descrise la punctul 8.6.2.



**▼B**

Nu se utilizează date de screening pentru evaluarea substanțelor active cu activitate erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor. Se aplică punctul 8.6.2.

**Condiții de testare**

Se prezintă un rezumat al datelor disponibile din testele utilizate pentru evaluarea activității biologice și din testele de determinare a intervalului de doze, indiferent dacă sunt pozitive sau negative, care pot oferi informații cu privire la impactul posibil asupra altor plante nețintă, împreună cu o evaluare a impactului potențial asupra speciilor de plante nețintă.

Aceste date vor fi completate prin informații suplimentare, sub formă de rezumat, privind efectele observate asupra plantelor în cursul testelor în teren, și anume eficacitatea, reziduurile, soarta în mediu și studiile ecotoxicologice în teren.

**8.6.2. Testări la plante nețintă**

Testul determină valorile RE<sub>50</sub> pentru substanța activă la plantele nețintă.

**Situații în care este necesar**

Pentru substanțele active cu activitate erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor, se prezintă teste concentrație-răspuns privind vigoarea vegetativă și germinarea semințelor pentru cel puțin 6 specii care reprezintă familiile pentru care s-a constatat acțiunea erbicidă sau de regulator de creștere a plantelor. Dacă din modul de acțiune poate fi stabilit în mod clar că este afectată fie numai vigoarea vegetativă, fie numai germinarea semințelor, se efectuează doar studiul relevant.

Nu sunt necesare date în cazul în care expunerea este neglijabilă, de exemplu pentru rodenticide, substanțe active folosite pentru protecția plăgilor sau tratamentul semințelor, sau în cazul substanțelor active utilizate pentru produsele depozitate sau în sere în care expunerea este exclusă.

**Condiții de testare**

Se prezintă studii doză-răspuns efectuate pe o selecție de 6-10 specii de plante monocotiledonate și dicotiledonate care reprezintă cât mai multe grupuri taxonomice.

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

Se prezintă orice date disponibile privind efectele produsului asupra altor organisme terestre.

**8.8. Efecte asupra metodelor biologice de tratare a apelor uzate**

Testul oferă indicii cu privire la efectele potențiale ale substanței active asupra sistemelor biologice de tratare a apelor uzate.

**Situații în care este necesar**

Se raportează efectele asupra metodelor biologice de tratare a apelor uzate dacă utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin substanța activă poate avea efecte adverse asupra instalațiilor de tratare a apelor uzate.

**8.9. Date de monitorizare**

Se raportează datele de monitorizare disponibile referitoare la efectele adverse ale substanței active pentru organismele nețintă.

**▼ B***SECȚIUNEA 9**Date din literatura de specialitate*

Se prezintă un rezumat al tuturor datelor relevante din literatura științifică publicată, evaluată *inter pares*, referitoare la substanța activă, metabolismii săi, produșii de degradare sau de reacție și produsele de protecție a plantelor care conțin substanța activă.

*SECȚIUNEA 10**Clasificare și etichetare*

Se prezintă și se justifică propuneri pentru clasificarea și etichetarea substanței active în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008, inclusiv:

- pictograme;
- cuvinte de avertizare;
- fraze de pericol; și
- fraze de precauție.

**▼ M2**

## PARTEA B

## SUBSTANȚE ACTIVE CONSTÂND ÎN MICROORGANISME

**▼ C2***Cuprins*

## INTRODUCERE LA PARTEA B

1. Identitatea solicitantului, identitatea substanței active și informațiile privind procesul de fabricație
  - 1.1. Solicitant
  - 1.2. Producător
  - 1.3. Identitatea, taxonomia și filogenia microorganismului
  - 1.4. Specificația agentului microbian de combatere a dăunătorilor, astfel cum a fost fabricat
    - 1.4.1. Conținutul substanței active
    - 1.4.2. Identitatea și cuantificarea aditivilor, a microorganismelor contaminante relevante și a impurităților relevante
      - 1.4.2.1. Identitatea și cuantificarea aditivilor
      - 1.4.2.2. Identitatea și conținutul de microorganisme contaminante relevante
      - 1.4.2.3. Identitatea și cuantificarea impurităților relevante
    - 1.4.3. Profilul analitic al loturilor
  - 1.5. Informații privind procesul de fabricație și măsurile de control pentru substanța activă
    - 1.5.1. Producție și controlul calității
    - 1.5.2. Metode și precauții recomandate în materie de manipulare, depozitare, transport sau în caz de incendiu
    - 1.5.3. Proceduri de distrugere sau decontaminare

**▼ C2**

2. Proprietățile biologice ale microorganismului
  - 2.1. Originea, distribuția și istoricul utilizării
    - 2.1.1. Originea și sursa de izolare
    - 2.1.2. Distribuția
    - 2.1.3. Istoricul utilizării
  - 2.2. Ecologia și ciclul de viață al microorganismului
  - 2.3. Modul de acțiune asupra organismului țintă și aria de răspândire a gazdei
  - 2.4. Cerințe privind creșterea
  - 2.5. Infecțiozitatea la organismul țintă
  - 2.6. Relația cu agenții patogeni umani cunoscuți și cu agenții patogeni ai organismelor nețintă
  - 2.7. Stabilitatea genetică și factorii care o afectează
  - 2.8. Informații privind metaboliții care prezintă motive de îngrijorare
  - 2.9. Prezența genelor transferabile de rezistență la antimicrobiene
3. Informații suplimentare
  - 3.1. Funcția și organismul țintă
  - 3.2. Domeniul de utilizare preconizat
  - 3.3. Culturi sau produse protejate sau tratate
  - 3.4. Informații privind posibilitatea dezvoltării unei rezistențe în organismul (organismele) țintă
  - 3.5. Date din literatura de specialitate
4. Metode analitice
  - 4.1. Metode de analiză a MPCA astfel cum a fost fabricat
  - 4.2. Metode de determinare a densității microorganismului și de cuantificare a reziduurilor
5. Efecte asupra sănătății umane
  - 5.1. Date medicale
    - 5.1.1. Măsuri terapeutice și de prim ajutor
    - 5.1.2. Supraveghere medicală
    - 5.1.3. Informații privind sensibilizarea și alergenitatea
    - 5.1.4. Observare directă
  - 5.2. Evaluarea infecțiozității potențiale și a patogenității microorganismului la om
  - 5.3. Studii privind infecțiozitatea și patogenitatea microorganismului

**▼ C2**

- 5.3.1. Infecțiozitate și patogenitate
  - 5.3.1.1. Infecțiozitate și patogenitate pe cale orală
  - 5.3.1.2. Infecțiozitate și patogenitate pe cale intratraheală/intranazală
  - 5.3.1.3. Expunere unică intravenoasă, intraperitoneală sau subcutanată
- 5.3.2. Studii pe culturi celulare
- 5.4. Studii specifice privind infecțiozitatea și patogenitatea microorganismului
- 5.5. Informații și studii de toxicitate privind metaboliții
  - 5.5.1. Informații privind metaboliții
  - 5.5.2. Studii suplimentare de toxicitate privind metaboliții care prezintă motive de îngrijorare
- 6. Reziduurile din sau de pe produsele, alimentele și furajele tratate
  - 6.1. Estimarea expunerii consumatorilor la reziduuri
  - 6.2. Generarea de date privind reziduurile
- 7. Distribuția în mediu a microorganismului, inclusiv evoluția și comportamentul metaboliților care prezintă motive de îngrijorare
  - 7.1. Distribuția în mediu a microorganismului
    - 7.1.1. Densitatea previzibilă a microorganismului în mediu
      - 7.1.1.1. Sol
      - 7.1.1.2. Apă
    - 7.1.2. Expunerea la microorganisme cunoscute ca fiind patogene fie pentru plante, fie pentru alte organisme
  - 7.1.3. Evaluarea calitativă a expunerii la microorganism
  - 7.1.4. Date experimentale privind expunerea la microorganism
  - 7.2. Evoluția și comportamentul metabolitului (metaboliților) care prezintă motive de îngrijorare
    - 7.2.1. Concentrația previzibilă în mediu
    - 7.2.2. Evaluarea calitativă a expunerii
    - 7.2.3. Date privind expunerea experimentală
- 8. Studii ecotoxicologice
  - 8.1. Efecte asupra vertebratelor terestre
  - 8.2. Efecte asupra organismelor acvatice
    - 8.2.1. Efecte asupra peștilor
    - 8.2.2. Efecte asupra nevertebratelor acvatice

▼ C2

- 8.2.3. Efecte asupra algelor
- 8.2.4. Efecte asupra macrofitelor acvatice
- 8.3. Efecte asupra albinelor
- 8.4. Efecte asupra artropodelor nețintă, altele decât albinele
- 8.5. Efecte asupra mezoorganismelor și macroorganismelor nețintă din sol
- 8.6. Efectele asupra plantelor terestre nețintă
- 8.7. Studii suplimentare privind microorganismul
- 8.8. Informații și studii de toxicitate privind metaboliții
  - 8.8.1. Informații privind metaboliții
  - 8.8.2. Studii suplimentare de toxicitate privind metaboliții care prezintă motive de îngrijorare

▼ M2

## INTRODUCERE LA PARTEA B

- (i) Prezenta introducere la partea B completează introducerea la prezenta anexă cu puncte care sunt specifice substanțelor active constând în microorganisme.
- (ii) În sensul părții B, se aplică următoarele definiții:
  1. **„tulpină”** înseamnă o variantă genetică a unui organism în clasa-taxonomic (specia) care este alcătuit din descendenții unei singure izolări în cultură pură din matricea originală (de exemplu, mediu) și care este de obicei alcătuit dintr-o succesiune de culturi derivate în cele din urmă dintr-o colonie inițială unică;
  2. **„unitate formatoare de colonii” („CFU”)** înseamnă o unitate de măsură utilizată pentru a estima numărul de celule bacteriene sau fungice dintr-o probă, care au capacitatea de a se multiplica în condiții de creștere controlate, cu consecința că una sau mai multe celule se reproduc și se înmulțesc pentru a forma o singură colonie vizibilă;
  3. **„unitate internațională” („UI”)** înseamnă o cantitate dintr-o substanță care produce un efect specific atunci când este testată în conformitate cu o procedură biologică acceptată la nivel internațional;
  4. **„agent microbial de combatere a dăunătorilor, astfel cum a fost fabricat” („MPCA astfel cum a fost fabricat”)** înseamnă rezultatul procesului de fabricație a microorganismului (microorganismelor) destinat(e) utilizării ca substanță activă în produsele de protecție a plantelor, constând în microorganismul (microorganismele) și aditivii, metaboliții (inclusiv metaboliții care prezintă motive de îngrijorare), impuritățile chimice (inclusiv impuritățile relevante), microorganismele contaminante (inclusiv microorganismele contaminante relevante) și mediul epuizat/fracția rămasă care rezultă din procesul de producție sau, în cazul unor procese de fabricație continue în care nu este posibilă o separare strictă între fabricarea microorganismului (microorganismelor) și procesul de producție a produsului de protecție a plantelor, un produs intermediar neizolat;
  5. **„aditiv”** înseamnă un component adăugat substanței active în timpul fabricării acesteia, pentru a menține stabilitatea microbială și/sau pentru a facilita manipularea;

▼ **M2**

6. **„puritate”** înseamnă conținutul de microorganism prezent în MPCA astfel cum a fost fabricat, exprimat într-o unitate relevantă, precum și conținutul maxim de substanțe care prezintă motive de îngrijorare, în cazul în care acestea sunt identificate;
7. **„microorganism contaminant relevant”** înseamnă un microorganism patogen/infectios prezent în mod neintenționat în MPCA astfel cum a fost fabricat;
8. **„stoc de sămânță”** înseamnă o cultură starter microbiană utilizată pentru fabricarea MPCA astfel cum a fost fabricat sau a produsului final de protecție a plantelor;
9. **„mediu epuizat/fracție rămasă”** înseamnă fracția din MPCA astfel cum a fost fabricat, constând din materii prime rămase sau transformate și excluzând microorganismul (microorganismele) care formează substanța activă, metaboliții care prezintă motive de îngrijorare, aditivii, microorganismele contaminante relevante și impuritățile relevante;
10. **„materie primă”** înseamnă substanțele utilizate ca substrat și/sau agent tampon în procesul de fabricație a MPCA astfel cum a fost fabricat;
11. **„nișă ecologică”** înseamnă o funcție ecologică și spațiile fizice reale ocupate de o anumită specie în cadrul comunității sau ecosistemului;
12. **„gama de gazde”** înseamnă gama de specii biologice gazdă diferite care pot fi infectate de o specie sau de o tulpină microbiană;
13. **„infecțiozitate”** înseamnă capacitatea unui microorganism de a cauza o infecție;
14. **„infecție”** înseamnă introducerea neoportunistă sau intrarea unui microorganism într-o gazdă susceptibilă, microorganismul putând să se reproducă pentru a forma noi unități infecțioase și să persiste în gazdă, indiferent dacă microorganismul provoacă sau nu efecte patologice sau boli;
15. **„patogenitate”** înseamnă capacitatea neoportunistă a unui microorganism de a provoca vătămări și leziuni gazdei în momentul infecției;
16. **„neoportunist”** înseamnă o afecțiune în care un microorganism exercită o infecție sau provoacă vătămări sau leziuni atunci când gazda nu este slăbită de un factor de predispoziție (de exemplu, sistemul imunitar afectat de o cauză care nu are legătură cu afecțiunea);
17. **„infecție oportunistă”** înseamnă o infecție care apare într-o gazdă slăbită de un factor de predispoziție (de exemplu, sistemul imunitar afectat de o cauză care nu are legătură cu infecția);
18. **„virulență”** înseamnă gradul de patogenitate pe care un microorganism patogen îl poate exercita în gazdă;
19. **„factor de virulență”** înseamnă un factor care sporește patogenitatea/virulența unui microorganism;
20. **„metabolit care prezintă motive de îngrijorare”** înseamnă un metabolit produs de microorganismul în curs de evaluare, cu toxicitate cunoscută sau activitate antimicrobiană relevantă cunoscută, care este prezent în MPCA astfel cum a fost fabricat la niveluri care pot prezenta un risc pentru sănătatea umană, animală sau pentru mediu și/sau pentru care nu se poate justifica în mod corespunzător faptul că producția *in situ* a metabolitului nu este relevantă pentru evaluarea riscurilor;

▼ M2

21. **„producție *in situ*”** înseamnă producerea unui metabolit de către microorganism după aplicarea produsului de protecție a plantelor care conține respectivul microorganism;
22. **„nivel de fond al unui metabolit”** înseamnă un nivel de metabolit care poate apărea în medii înconjurătoare relevante din Europa (inclusiv din alte surse decât cele legate de protecția plantelor) și/sau în alimente și furaje (de exemplu, părți comestibile ale plantelor), atunci când microorganismele se află în condiții de creștere, reproducere și producere a acestui metabolit în prezența unei gazde sau a disponibilității surselor de carbon și nutrienți, având în vedere densitățile ridicate ale gazdei și ale nutrienților;
23. **„rezistență la antimicrobiene” („RAM”)** înseamnă capacitatea intrinsecă sau dobândită a unui microorganism de a se multiplica în prezența unui agent antimicrobian în concentrații relevante pentru măsurile terapeutice în medicina umană sau veterinară, ceea ce face ca substanța respectivă să fie ineficientă din punct de vedere terapeutic;
24. **„agent antimicrobian”** înseamnă orice agent antibacterian, antiviral, antifungic, antihelmintic sau antiprotozoare care este o substanță de origine naturală, semisintetică sau sintetică care, la concentrații *in vivo*, distruge sau inhibă dezvoltarea microorganismelor prin interacțiunea cu o țintă specifică;
25. **„rezistență la antimicrobiene dobândită”** înseamnă o rezistență nouă neintrinsecă și dobândită care permite unui microorganism să supraviețuiască sau să se înmulțească în prezența unui agent antimicrobian în concentrații mai mari decât cea care inhibă tulpinile sălbatice din aceeași specie;
26. **„rezistență la antimicrobiene intrinsecă”** înseamnă toate proprietățile inerente ale unei specii microbiene care limitează acțiunea agenților antimicrobieni, permițându-i astfel să supraviețuiască și să se înmulțească în prezența agenților antimicrobieni în concentrații care sunt relevante pentru utilizările lor terapeutice. Proprietățile inerente ale microorganismelor nu sunt considerate transferabile și pot include caracteristici structurale precum lipsa țintelor unde acționează medicamentele, impermeabilitatea învelișurilor celulare, activitatea pompelor de eflux multimedicaționale sau enzimele metabolice. O genă de rezistență la antimicrobiene este considerată intrinsecă dacă este situată pe un cromozom în absența unui element genetic mobil și este deținută de majoritatea tulpinilor sălbatice din aceeași specie;
27. **„activitate antimicrobiană relevantă”** înseamnă activitatea antimicrobiană cauzată de agenți antimicrobieni relevanți;
28. **„agenți antimicrobieni relevanți”** înseamnă toți agenții antimicrobieni importanți pentru utilizarea terapeutică la om sau la animale, astfel cum sunt descriși în cele mai recente versiuni disponibile la momentul depunerii dosarului:
  - într-o listă adoptată prin Regulamentul (UE) 2021/1760 al Comisiei <sup>(1)</sup> în conformitate cu articolul 37 alineatul (5) din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului <sup>(2)</sup>; sau
  - de către Organizația Mondială a Sănătății <sup>(3)</sup> în lista antimicrobienelor de importanță critică, a antimicrobienelor de mare importanță și a antimicrobienelor importante pentru medicina umană;

<sup>(1)</sup> Regulamentul delegat (UE) 2021/1760 al Comisiei din 26 mai 2021 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului prin stabilirea criteriilor pentru desemnarea antimicrobienelor care trebuie să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni (JO L 353, 6.10.2021, p. 1).

<sup>(2)</sup> Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE (JO L 4, 7. 1.2019, p. 43).

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

▼ M2

29. „**viroid**” înseamnă orice categorie de agenți infecțioși care constau într-un mic segment de ARN care nu este asociat unei proteine. ARN-ul nu determină codul proteinelor și nu este tradus; acesta este replicat de enzimele celulei gazdă;
30. „**densitatea previzibilă în mediu**” înseamnă o estimare prudentă a densității populației microorganismului din sol sau din apele de suprafață la aplicare, în conformitate cu condițiile de utilizare, calculată pe baza ratei maxime de aplicare și a numărului maxim de aplicări pe an ale produsului de protecție a plantelor care conține microorganismul.
- (iii) Informațiile din literatura științifică de specialitate evaluată *inter pares*, astfel cum se prevede la punctul 1.4 din Introducere, se furnizează la nivelul taxonomic relevant al microorganismului (de exemplu tulpina, specia, genul). Trebuie furnizată o explicație a motivului pentru care nivelul taxonomic ales este considerat relevant pentru cerința în materie de date vizată.
- (iv) De asemenea, alte surse de informații disponibile, cum ar fi rapoartele medicale, pot fi furnizate și prezentate sub formă de rezumat.
- (v) Dacă este cazul sau se indică în mod specific în cerințele în materie de date, orientările privind testarea descrise în partea A se utilizează, de asemenea, pentru prezenta parte, după adaptare, astfel încât acestea să fie adecvate pentru compușii chimici prezenți în MPCA astfel cum a fost fabricat.
- (vi) Dacă se efectuează teste, se prezintă o descriere detaliată (specificații) a materialului utilizat și a impurităților acestuia, în conformitate cu punctul 1.4. În cazul în care în studiile efectuate se utilizează microorganisme produse în laborator sau într-o instalație pilot, studiile trebuie repetate cu MPCA astfel cum a fost fabricat, cu excepția cazului în care se poate demonstra că materialul utilizat la testări este în esență același în sensul testării și evaluării.
- (vii) În cazul în care substanța activă este un microorganism modificat genetic, se prezintă o copie a evaluării datelor privind evaluarea riscurilor, astfel cum se prevede la articolul 48 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.
- (viii) Evaluarea patogenității/infecțiozității microorganismelor se bazează pe o abordare bazată pe forța probantă a datelor, ținând seama de faptul că:
- este posibil ca testele pe animale să nu fie întotdeauna adecvate pentru extrapolare la om din cauza diferențelor dintre om și animalele testate (de exemplu, sistemul imunitar, microbiomul); și
  - microorganismele pot avea o gamă restrânsă de gazde, astfel încât nu se poate presupune întotdeauna că un microorganism care nu cauzează boli la animalele testate are același rezultat la om și viceversa.
- (ix) Informațiile privind microorganismul sunt suficiente pentru a permite o evaluare a riscului legat de rezistența la antimicrobiene.
- (x) Până la apariția unor metode validate de testare a sensibilizării cutanate și respiratorii cauzate de microorganisme, toate microorganismele sunt considerate potențial sensibilizante.



**▼ M2****1. IDENTITATEA SOLICITANTULUI, IDENTITATEA SUBSTANȚEI ACTIVE ȘI INFORMAȚIILE PRIVIND PROCESUL DE FABRICAȚIE****1.1. Solicitant**

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

**1.2. Producător**

Trebuie furnizate următoarele informații:

- (a) numele și adresa producătorului substanței active;
- (b) numele și adresa fiecărei unități de producție în care este sau va fi produsă substanța activă;
- (c) un punct de contact (de preferință un punct central de contact), inclusiv numele, numărul de telefon și adresa de e-mail.

Dacă, în urma aprobării microorganismului, există modificări ale adresei sau numărului producătorilor, informațiile necesare trebuie furnizate din nou.

**1.3. Identitatea, taxonomia și filogenia microorganismului**

Informațiile furnizate trebuie să permită identificarea și caracterizarea fără echivoc a microorganismului.

- (i) Microorganismul se depune într-o colecție de culturi recunoscută la nivel internațional în momentul depunerii dosarului. Trebuie furnizate datele de contact ale colecției de culturi și numărul de acces.
- (ii) Microorganismul este identificat ca aparținând fără echivoc unei anumite specii, pe baza celor mai recente informații științifice, și denumit la nivel de tulpină, inclusiv orice altă desemnare care ar putea fi relevantă pentru microorganism (de exemplu, nivelul de izolare, dacă este relevant pentru virusuri). Se precizează denumirea sa științifică și gruparea taxonomică. Aceasta include taxonomia linneană tradițională (regn, încregătură, clasă, ordin, familie, gen, specie și tulpină), precum și taxonomia filogenetică fără nivel stabilită între aceste niveluri linneene și orice altă denumire relevantă pentru microorganism (de exemplu, serovar, patogen, biovar).
- (iii) Se furnizează toate denumirile sinonime, alternative și înlocuite cunoscute. În cazul în care în timpul dezvoltării au fost utilizate coduri, acestea trebuie, de asemenea, furnizate.
- (iv) Se furnizează un arbore filogenetic care include microorganismul. Se selectează scara arborelui filogenetic pentru a include tulpinile și speciile relevante (de exemplu, în cazul utilizării extrapolării între tulpini sau specii înrudite pentru a răspunde cerințelor în materie de date). Denumirile înlocuite ale microorganismelor sau grupurilor taxonomice incluse pot fi indicate în arborele filogenetic.
- (v) Se indică dacă microorganismul este tip sălbatic, mutant (spontan sau indus) sau dacă a fost modificat genetic. În cazul în care microorganismul este mutant sau a fost modificat, se furnizează toate diferențele de proprietăți cunoscute, inclusiv diferențele genetice, între microorganismul modificat și tulpina sălbatică parentală. Se raportează tehnica utilizată pentru modificare.

▼ **M2****1.4. Specificația agentului microbial de combatere a dăunătorilor, astfel cum a fost fabricat****1.4.1. Conținutul substanței active**

Conținutul minim și maxim de microorganism din MPCA astfel cum a fost fabricat se determină pe baza analizei a cinci loturi reprezentative, astfel cum se indică la punctul 1.4.3 și se raportează. Conținutul se exprimă în unități microbiene adecvate care reflectă cel mai bine acțiunea fitosanitară, cum ar fi numărul de unități active, de unități formatoare de colonii sau de unități internaționale per volum sau greutate sau orice alt mod relevant pentru evaluarea riscului microorganismului. Se prezintă o justificare a relevanței unității microbiene utilizate în contextul testelor care urmează să fie efectuate. Utilizarea unei astfel de unități trebuie să fie consecventă de-a lungul studiilor și al datelor din literatura de specialitate furnizate. În cazul furnizării de date din literatura de specialitate cu unități diferite, se furnizează recalcularea pe baza unităților utilizate.

În cazul în care se declară că unul sau mai mulți metaboliți prezenți în MPCA astfel cum a fost fabricat fac parte din acțiunea fitosanitară, conținutul acestor metaboliți se indică în conformitate cu punctul 1.9 din partea A.

**1.4.2. Identitatea și cuantificarea aditivilor, a microorganismelor contaminante relevante și a impurităților relevante**

Datele privind aditivii, microorganismele contaminante relevante, impuritățile relevante și metaboliții care prezintă motive de îngrijorare, prezente în MPCA astfel cum a fost fabricat, se determină direct pe baza analizei a cinci loturi reprezentative, astfel cum se indică la punctul 1.4.3 și se raportează.

**1.4.2.1. Identitatea și cuantificarea aditivilor**

Se precizează identitatea, conținutul minim și maxim în g/kg pentru fiecare aditiv din MPCA astfel cum a fost fabricat.

**1.4.2.2. Identitatea și conținutul de microorganisme contaminante relevante**

Se raportează identitatea și conținutul maxim al microorganismelor contaminante relevante din MPCA astfel cum este fabricat, exprimat în unitatea corespunzătoare.

**1.4.2.3. Identitatea și cuantificarea impurităților relevante**

Identitatea și conținutul maxim de impurități chimice prezente în MPCA astfel cum a fost fabricat și care sunt relevante din cauza proprietăților nedorite toxicologice, ecotoxicologice sau de mediu se raportează în g/kg, incluzând, de asemenea, metaboliții care prezintă motive de îngrijorare produși de microorganism ca impurități în lotul de fabricație.

**1.4.3. Profilul analitic al loturilor**

Se analizează cel puțin cinci loturi reprezentative din producția recentă și actuală a microorganismului. Toate loturile reprezentative trebuie să fie datate în ultimii cinci ani de producție. Se raportează datele de fabricație ale loturilor reprezentative și dimensiunea loturilor.

În cazul în care substanța activă este produsă în unități de producție diferite, informațiile solicitate în temeiul prezentului punct se furnizează separat pentru fiecare instalație.

**▼ M2**

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

**1.5. Informații privind procesul de fabricație și măsurile de control pentru substanța activă****1.5.1. Producție și controlul calității**

Se furnizează informații privind modul în care microorganismul este produs în vrac pentru toate etapele procesului de fabricație. Aceste informații includ descrieri relevante pentru:

- materiile prime;
- sterilizarea mediilor de cultură (de exemplu, autoclavă);
- nivelul inițial de inocul pentru mediile de cultură (de exemplu, numărul de conidii/g de medii de cultură uscate);
- condițiile culturilor și ale mediilor de cultură [de exemplu, pH, temperatură, activitatea apei ( $a_w$ )];
- faza curbei de creștere și etapa de creștere a microorganismului în timpul procesului de producție,
- raportul celule vegetative/(endo)spori;
- procesul de fermentare;
- purificarea și deshidratarea celulară;
- alți parametri tehnici (de exemplu, protocoale de centrifugare).

Se indică tipul procesului de fabricație (de exemplu, proces continuu sau discontinuu).

Atât metoda/procesul de producție, cât și produsul fac obiectul unui control continuu al calității și se prezintă criteriile de asigurare a calității. În special, se monitorizează posibila apariție a unor modificări spontane ale caracteristicilor microorganismului. Se indică unde sunt puse în aplicare etapele de asigurare a calității în cadrul procesului și se descrie modul în care sunt prelevate eșantioanele pentru screeningul din cadrul procesului de asigurare a calității.

Se descriu și se specifică tehnicile utilizate pentru a asigura un produs uniform și metodele de testare pentru standardizarea, menținerea și puritatea acestuia, pentru a preveni prezența microorganismelor contaminante relevante și a impurităților relevante în MPCA astfel cum a fost fabricat.

Se furnizează informații privind posibila pierdere a activității culturilor inițiale, împreună cu metodele corespunzătoare de evaluare a acestora. După caz, se descrie orice metodă care ar putea preveni pierderea efectelor microorganismului asupra speciilor țintă.

▼ **M2**1.5.2. *Metode și precauții recomandate în materie de manipulare, depozitare, transport sau în caz de incendiu*

Se furnizează o fișă cu date de securitate pentru MPCA astfel cum a fost fabricat, în conformitate cu articolul 31 din Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului<sup>(1)</sup>.

1.5.3. *Proceduri de distrugere sau decontaminare*

Se descriu metodele de eliminare în siguranță a MPCA astfel cum a fost fabricat sau, dacă este necesar, de a face ca microorganismul să fie neviabil înainte de eliminarea MPCA astfel cum a fost fabricat (de exemplu, metode chimice sau autoclavare) și metodele de eliminare a ambalajelor contaminate și a altor materiale.

Se furnizează informații care să permită stabilirea eficacității și siguranței acestor metode.

**2. PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE MICROORGANISMULUI****2.1. Originea, distribuția și istoricul utilizării**2.1.1. *Originea și sursa de izolare*

Se indică localizarea geografică și compartimentul de mediu (de exemplu, substratul, organismele gazdă) din care a fost izolat microorganismul. Se indică metoda de izolare și procedura de selecție a microorganismului.

2.1.2. *Distribuția*

Se descrie distribuția geografică a microorganismului.

Se descrie compartimentul (compartimentele) de mediu în care se preconizează deja prezența microorganismului (de exemplu, sol, apă, rizosferă, filosferă, organism gazdă).

După caz, se descriu produsele alimentare sau hrana pentru animale în care se preconizează deja prezența microorganismului.

Informațiile menționate la prezentul punct trebuie furnizate la cel mai înalt nivel taxonomic cel mai relevant (de exemplu, tulpină, specie, gen), iar alegerea celui mai înalt nivel taxonomic relevant trebuie justificată.

2.1.3. *Istoricul utilizării*

Se descriu utilizările cunoscute anterioare și actuale ale microorganismului [de exemplu, cercetare, utilizări comerciale, utilizări evaluate pentru recomandarea statutului de prezumție calificată de siguranță<sup>(2)</sup>]. Descrierea include atât protecția plantelor, cât și alte utilizări (de exemplu, utilizări și/sau evaluări în temeiul altor cadre de reglementare, bioremediere, utilizări în alimente și furaje).

Informațiile menționate la prezentul punct se furnizează la cel mai înalt nivel taxonomic cel mai relevant (de exemplu, tulpină, specie, gen). Alegerea celui mai înalt nivel taxonomic relevant trebuie justificată.

**2.2. Ecologia și ciclul de viață al microorganismului**

Se descriu ciclul (ciclurile) de viață cunoscut(e) al(e) microorganismului (de exemplu, parazit, saprofit, endoft, patogen) și nișa ecologică (nișele ecologice) a(le) acestuia, împreună cu toate formele care pot apărea și cu tipul de reproducere.

<sup>(1)</sup> Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2006 privind înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice (REACH), de înființare a Agenției Europene pentru Produse Chimice, de modificare a Directivei 1999/45/CE și de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 793/93 al Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 1488/94 al Comisiei, precum și a Directivei 76/769/CEE a Consiliului și a Directivelor 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE și 2000/21/CE ale Comisiei (JO L 396, 30.12.2006, p. 1).

<sup>(2)</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>

▼ **M2**

Pentru bacteriofagi, se furnizează informații privind, dacă este cazul, proprietățile lizogenice și litice.

Pentru ciuperci și bacterii, se furnizează, dacă este cazul, informații privind:

— condițiile exterioare pentru stadiile de repaus, informații privind rezistența sporilor la condiții de mediu nefavorabile, durata de supraviețuire a sporilor și condițiile de germinare; și/sau

— formarea biofilmului.

### 2.3. **Modul de acțiune asupra organismului țintă și aria de răspândire a gazdei**

Se descriu toate informațiile disponibile privind modurile de acțiune împotriva organismului (organismelor) țintă.

În cazul unui mod de acțiune patogen sau parazitar asupra organismului țintă, se furnizează informații privind locul infecției și modul de introducere în organismul țintă, doza infecțioasă și stadiile susceptibile ale organismului țintă. Trebuie să se prezinte rezultatele tuturor studiilor experimentale.

În cazul unui mod de acțiune bazat pe un metabolit care prezintă motive de îngrijorare produs de microorganismul în curs de evaluare și identificat în conformitate cu punctul 2.8, se furnizează informații din literatura științifică de specialitate evaluată *inter pares* sau din orice altă sursă fiabilă privind modul de acțiune probabil al metabolitului care prezintă motive de îngrijorare și calea de expunere probabilă a organismului țintă la acest metabolit.

Toate organismele gazdă cunoscute ale microorganismului trebuie enumerate la nivelul taxonomic relevant. Se furnizează informațiile disponibile cu privire la densitatea posibilă a organismelor gazdă, care susțin indicația privind prezența naturală a microorganismelor.

### 2.4. **Cerințe privind creșterea**

Se descriu condițiile necesare pentru dezvoltarea și proliferarea microorganismului (de exemplu, gazda, nutrienții, pH-ul, potențialul osmotic, umiditatea). Se raportează temperatura minimă, optimă și maximă necesară pentru creștere și proliferare. Se raportează timpul de generație în condiții de creștere favorabile.

### 2.5. **Infecțiozitatea la organismul țintă**

În cazul în care orice mod (moduri) de acțiune patogenă asupra organismului țintă este (sunt) descris(e) la punctul 2.3, se indică și se descriu factorii de virulență și (după caz) factorii de mediu care le afectează. Se raportează rezultatele oricărui studii experimentale relevante și/sau date/informații din literatura de specialitate existentă la nivelul taxonomic relevant.

### 2.6. **Relația cu agenții patogeni umani cunoscuți și cu agenții patogeni ai organismelor nețintă**

În cazul în care microorganismul este înrudit îndeaproape cu orice agenți patogeni cunoscuți pentru om, animale, culturi sau alte specii nețintă, solicitantul:

- enumeră agenții patogeni și tipul de boli cunoscute cauzate;
- descrie factorii de virulență cunoscuți care aparțin agenților patogeni;
- descrie factorii de virulență cunoscuți care aparțin microorganismului care este substanța activă;
- descrie relația filogenetică dintre microorganism și agenții patogeni înrudiți identificați;
- descrie modul sau mijloacele de diferențiere a microorganismului care este substanța activă de speciile patogene.

**▼ M2****2.7. Stabilitatea genetică și factorii care o afectează**

În cazul în care microorganismul este o variantă nevirulentă a unui virus patogen al plantelor, se raportează probabilitatea recăștigării virulenței prin mutație după aplicare în condițiile de utilizare propuse, inclusiv informații privind măsurile care pot fi luate pentru a reduce probabilitatea apariției și eficacitatea unor astfel de măsuri.

**2.8. Informații privind metaboliții care prezintă motive de îngrijorare**

Solicitantul identifică și enumeră la acest punct metaboliții care prezintă motive de îngrijorare produși de microorganism, inclusiv un rezumat al informațiilor prezentate la punctele 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 și 7.2.2 utilizate pentru identificarea sau excluderea metaboliților ca prezentând motive de îngrijorare, cu excepția cazului în care microorganismul este un virus.

Metaboliții care prezintă motive de îngrijorare pot fi identificați pe baza literaturii științifice sau pe baza observării toxicității, ecotoxicității sau activității antimicrobiene în studiile efectuate pe microorganism sau pe tulpini străns înrudite. Absența genei (genelor) necesară pentru producerea metabolitului identificat (metaboliților identificați) care prezintă motive de îngrijorare potențiale, evidențiată prin utilizarea unor metode genomice adecvate (de exemplu, secvențierea întregului genom), este considerată a dovedi absența unui astfel de pericol pentru metabolitul (metaboliții) respectiv(i).

Toate informațiile disponibile (de exemplu, literatura științifică, studiile experimentale) privind metaboliții și pericolele identificate aferente (de exemplu, caracterizarea toxicologică) și, după caz, expunerea la metabolit se prezintă la punctele relevante (și anume, punctele 5.5, 6.1, 6.2 și 7.2 dacă sunt relevante pentru sănătatea umană și animală și punctele 7.2 și 8.8 dacă sunt relevante pentru organismele nețintă).

**2.9. Prezența genelor transferabile de rezistență la antimicrobiene**

În cazul în care microorganismul este o bacterie, se raportează informații privind orice rezistență la agenții antimicrobieni relevanți la nivel de tulpină și se raportează informații privind dobândirea, transferabilitatea și funcționalitatea genelor de rezistență la antimicrobiene. Informațiile furnizate sunt suficiente pentru a efectua o evaluare a riscurilor pentru sănătatea umană și animală datorate unui posibil transfer de gene relevante care conferă rezistență la antimicrobiene.

**3. INFORMAȚII SUPLIMENTARE****3.1. Funcția și organismul țintă**

Funcția biologică se specifică după cum urmează:

- combaterea bacteriilor;
- combaterea ciupercilor;
- combaterea virusurilor;
- combaterea insectelor;
- combaterea acarienilor;
- combaterea moluștelor;
- combaterea nematodelor;
- combaterea plantelor;
- altele (se specifică).

▼ **M2****3.2. Domeniul de utilizare preconizat**

Se precizează domeniul (domeniile) de utilizare existente și propuse pentru produsul de protecție a plantelor care conține microorganismul, dintre următoarele:

- utilizarea pe câmp, în agricultură, horticultură, silvicultură și viticultură;
- culturi protejate (de exemplu, sere);
- suprafețe necultivate;
- grădinărit;
- plante de interior;
- produsele alimentare/hrana pentru animale deținute;
- tratarea semințelor;
- altele (se specifică).

**3.3. Culturi sau produse protejate sau tratate**

Se prezintă utilizările existente sau prevăzute pentru culturi, loturi de culturi, plante sau produse din plante protejate.

**3.4. Informații privind posibilitatea dezvoltării unei rezistențe în organismul (organismele) țintă**

Se furnizează informațiile disponibile din literatura științifică de specialitate evaluată *inter pares* sau orice altă sursă fiabilă de informații privind posibila apariție a unei rezistențe sau a unei rezistențe încrucișate a organismului (organismelor) țintă. Dacă este posibil, se descriu strategiile corespunzătoare de gestionare.

**3.5. Date din literatura de specialitate**

Se furnizează un rezumat al revizuirii sistematice a literaturii științifice evaluate *inter pares* utilizate pentru a furniza datele solicitate în temeiul părții B, inclusiv indicarea bazelor de date bibliografice utilizate, criteriile de evaluare a relevanței și a fiabilității în ceea ce privește cerințele în materie de date și strategiile de căutare etc.

Rezumatul enumeră referințele utilizate pentru compilarea dosarului și punctele pentru care referințele respective sunt relevante.

**4. METODE ANALITICE****Introducere**

Metodele analitice se utilizează în contextul analizei conformității loturilor de fabricație cu specificațiile convenite, după caz (secțiunea 1) și al generării de date pentru evaluarea riscurilor toxicologice pentru om sau ecotoxicologice. Metodele analitice sprijină, de asemenea, etapele ulterioare aprobării, de exemplu pentru monitorizarea reziduurilor din culturi (secțiunea 6), după caz. Se justifică metoda utilizată.

Se furnizează descrierea acestor metode, care include detalii cu privire la echipamentul, materialele și condițiile utilizate. Se semnalează aplicabilitatea oricăror metode recunoscute pe plan internațional.

De asemenea, datele privind specificitatea, linearitatea, precizia și reproductibilitatea, astfel cum se prevede la punctele 4.1 și 4.2 din partea A, sunt necesare pentru metodele analitice chimice utilizate pentru analizarea impurităților relevante, a metaboliților care prezintă motive de îngrijorare și a aditivilor incluși în MPCA astfel cum a fost fabricat.

**▼ M2**

La cererea statului membru raportor, se furnizează următoarele:

- (i) probe ale MPCA astfel cum a fost fabricat;
- (ii) dacă este posibil din punct de vedere tehnic, standardele analitice ale metaboliților care prezintă motive de îngrijorare și ale tuturor celorlalte componente incluse în definiția reziduuului (în cazul în care nu se furnizează o astfel de probă, se furnizează o justificare);
- (iii) dacă sunt disponibile, probe ale substanțelor de referință pentru impuritățile relevante.

**4.1. Metode de analiză a MPCA astfel cum a fost fabricat**

Se descriu următoarele metode, furnizând date de validare:

- (a) metodele de identificare a microorganismului necesare în conformitate cu punctele 1.3 subpunctul (ii) și 1.3 subpunctul (iv), inclusiv cele mai adecvate metode analitice moleculare sau fenotipice, bazate pe identificatori unici pentru a distinge tulpina de alte tulpini aparținând aceleiași specii, cu informații privind procedurile de testare adecvate și criteriile utilizate pentru identificare (de exemplu, morfologie, biochimie, serologie și identificare moleculară);
- (b) metodele de caracterizare a microorganismului, inclusiv cele mai adecvate metode de analiză moleculară și metode fenotipice, în conformitate cu secțiunea 2, împreună cu informații privind procedurile de testare adecvate și criteriile utilizate pentru identificare (de exemplu, morfologie, biochimie, serologie și identificare moleculară);
- (c) metodele de furnizare a informațiilor privind posibila variabilitate a stocului de sămânță/microorganismului activ și posibilitatea de stocare a acestuia (inclusiv pierderea activității și evaluarea acesteia), în conformitate cu secțiunea 1;
- (d) metodele de diferențiere a unui mutant spontan sau indus al microorganismului de tulpina sălbatică parentală, de exemplu, inclusiv cele mai adecvate metode analitice moleculare, astfel cum se prevede în secțiunea 1;
- (e) metodele de stabilire a purității stocului de sămânță din care se produc loturile și metodele pentru controlul acestei purități, de exemplu, inclusiv cele mai adecvate metode analitice moleculare, astfel cum se prevede în secțiunea 1;
- (f) metodele de determinare a conținutului de microorganism din lotul de fabricație și metodele de detectare și de enumerare a microorganismelor contaminante relevante, în conformitate cu secțiunea 1, pentru a permite verificarea conformității materialului/lotului cu un prag maxim de microorganism contaminant relevant;
- (g) metodele de determinare a impurităților relevante, a metaboliților care prezintă motive de îngrijorare și a aditivilor, în cazul în care aceștia sunt prezenți în materialul de fabricație, astfel cum se prevede în secțiunea 1.



▼ **M2****4.2. Metode de determinare a densității microorganismului și de cuantificare a reziduurilor**

Metodele utilizate pentru a determina și cuantifica:

- densitatea microorganismelor, după caz, astfel cum se prevede la punctele 5.3, 5.4, 6.1 și 7.1.4 și în secțiunea 8;
- reziduurile metaboliților care prezintă motive de îngrijorare, după caz, astfel cum se prevede la punctele 2.8, 5.5 și 8.8 și secțiunea 6,

pe și/sau în culturi, produse alimentare, hrană pentru animale, țesuturile și fluidele animalelor și ale corpului uman, precum și în compartimentele de mediu relevante trebuie să fie descrise.

După caz, se descriu metodele de monitorizare după autorizare. În măsura în care este posibil, metodele după autorizare trebuie să fie cât mai simple posibil, să implice un cost minim și să necesite echipamente disponibile în mod obișnuit.

**5. EFECTE ASUPRA SĂNĂTĂȚII UMANE****Introducere**

- (i) Informațiile furnizate, împreună cu cele furnizate pentru unul sau mai multe produse de protecție a plantelor care conțin microorganismul, trebuie să fie suficiente pentru a efectua o evaluare a riscurilor pentru sănătatea umană și animală (și anume, specii hrănite și deținute în mod obișnuit de oameni sau animale de la care se obțin produse alimentare):
  - (a) asociate direct și/sau indirect cu manipularea și utilizarea produselor de protecție a plantelor care conțin microorganismul;
  - (b) asociate cu manipularea produselor tratate; și
  - (c) cauzate de reziduuri sau impurități rămase în alimente și apă.

În afară de aceasta, informațiile oferite trebuie să fie suficiente pentru:

- a permite luarea unei decizii privind aprobarea sau nu a microorganismului;
  - a specifica condițiile sau restricțiile adecvate asociate aprobării;
  - a specifica frazele referitoare la risc și la siguranță pentru protecția sănătății umane și animale și a mediului care trebuie incluse pe ambalaje (recipient);
  - identificarea măsurilor de prim ajutor relevante, precum și a diagnosticului și a măsurilor terapeutice corespunzătoare ce trebuie urmate în cazul unei infecții sau a altui efect advers la om.
- (ii) Se raportează toate efectele adverse constatate în timpul investigațiilor. De asemenea, se efectuează investigații care ar putea fi necesare pentru evaluarea mecanismului probabil implicat și pentru evaluarea importanței acestor efecte.

- (iii) Pentru toate studiile, se raportează doza reală de microorganisme sau de metaboliți care prezintă motive de îngrijorare în unități adecvate pe kg de greutate corporală (de exemplu, UFC/kg) sau în orice alte unități adecvate. Se furnizează o justificare pentru unitatea aleasă.

▼ **M2**

- (iv) Informațiile disponibile privind identitatea și proprietățile biologice ale microorganismului (secțiunile 1 și 2), precum și rapoartele medicale și de sănătate pot fi suficiente pentru evaluarea infecțiozității și a potențialului patogen al microorganismului.
- (v) Pot fi necesare studii suplimentare pentru a finaliza evaluarea efectelor asupra sănătății umane, iar tipul acestor studii suplimentare se decide pe baza unei abordări de la caz la caz, pe baza opiniilor experților, în funcție de informațiile disponibile furnizate, în special în ceea ce privește proprietățile biologice ale microorganismului. Până la acceptarea orientărilor specifice la nivel internațional, informațiile necesare se obțin prin utilizarea orientărilor disponibile privind testele.
- (vi) Se efectuează studii suplimentare (a se vedea punctul 5.4) în cazul în care informațiile disponibile (a se vedea punctul 5.2) sau testele de la punctul 5.3 necesită investigații suplimentare sau au demonstrat efecte adverse asupra sănătății. Tipul de studiu care urmează să fie efectuat depinde de efectele observate.

**5.1. Date medicale****5.1.1. Măsuri terapeutice și de prim ajutor**

Se descriu regimurile terapeutice și măsurile de prim ajutor pentru utilizare în caz de ingerare, inhalare sau contaminare a pielii și a ochilor. Se furnizează informații disponibile pe baza experienței practice sau teoretice.

Dacă sunt disponibile, și fără a aduce atingere articolului 10 din Directiva 98/24/CE a Consiliului <sup>(1)</sup>, se prezintă datele și informațiile practice importante pentru recunoașterea simptomelor de infecție sau patogenitate și privind eficacitatea măsurilor terapeutice.

Pentru microorganisme, cu excepția virusurilor, se enumeră agenții antimicrobieni cu eficacitate împotriva microorganismului. În cazul identificării metabolitului (metaboliților) care prezintă motive de îngrijorare, astfel cum se prevede la punctul 2.8, se raportează eficacitatea antagoniștilor cunoscuți ai unor astfel de metaboliți.

**5.1.2. Supraveghere medicală**

Se prezintă rapoartele disponibile privind programele de supraveghere a sănătății la locul de muncă. Aceste rapoarte se pot referi la tulpina în curs de evaluare, la tulpini strâns înrudite sau la metaboliți care prezintă motive de îngrijorare și sunt însoțite de informații privind conceperea programului, utilizarea măsurilor de protecție adecvate, inclusiv a echipamentului individual de protecție, privind expunerea la microorganism sau la metaboliții care prezintă motive de îngrijorare. Aceste rapoarte includ, în cazul în care sunt disponibile, date privind efectele asupra persoanelor expuse la microorganism sau la metaboliții care prezintă motive de îngrijorare în unitățile de producție sau după aplicarea microorganismului (de exemplu, lucrători agricoli sau cercetători). Aceste rapoarte cuprind, de asemenea, în cazul în care sunt disponibile, date privind sensibilizarea și/sau reacțiile alergice.

În cazul efectelor adverse, trebuie să se analizeze dacă este posibil ca sensibilitatea persoanei să fi fost afectată de eventuale condiții predispozante, de exemplu boală preexistentă, medicație, imunitate compromisă, sarcină sau alăptare.

<sup>(1)</sup> Directiva 98/24/CE a Consiliului din 7 aprilie 1998 privind protecția sănătății și securității lucrătorilor împotriva riscurilor legate de prezența agenților chimici la locul de muncă [a paisprezecea directivă specială în sensul articolului 16 alineatul (1) din Directiva 89/391/CEE] (JO L 131, 5.5.1998, p. 11).

▼ **M2**5.1.3. *Informații privind sensibilizarea și alergenitatea*

Se prezintă rapoarte disponibile din literatura de specialitate publicată, evaluată *inter pares*, privind microorganismul sau membrii strâns înrudiți ai grupului taxonomic și privind sensibilizarea la om. Din cauza indisponibilității unei metode adecvate de evaluare a potențialului de sensibilizare al microorganismelor, acestea sunt considerate potențiali sensibilizanti până în momentul în care este disponibil un test validat și se demonstrează, de la caz la caz, posibila absență a potențialului de sensibilizare.

5.1.4. *Observare directă*

Se prezintă rapoartele existente în literatura de specialitate publicată, evaluată *inter pares*, referitoare la microorganism sau la membrii strâns înrudiți din grupa taxonomică și referitoare la cazuri clinice de infecții, împreună cu eventuale rapoarte ale studiilor de urmărire întreprinse. Aceste rapoarte trebuie să cuprindă descrieri ale naturii și ale gradului expunerii, precum și simptomele clinice observate, măsurile de prim ajutor și terapeutice aplicate, precum și măsurătorile și alte observații făcute.

În cazul efectelor adverse, trebuie să se analizeze dacă este posibil ca sensibilitatea persoanei să fi fost afectată de eventuale condiții predispozante, de exemplu boală preexistentă, medicație, imunitate compromisă, sarcină sau alăptare.

5.2. **Evaluarea infecțiozității potențiale și a patogenității microorganismului la om**

Se efectuează studii pentru a determina potențiala infecțiozitate și patogenitate a microorganismului, astfel cum se prevede la punctele 5.3.1 și 5.4, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, urmând o abordare bazată pe forța probantă a datelor, că nu se preconizează astfel de efecte. Abordarea bazată pe forța probantă a datelor se poate baza pe informațiile furnizate la punctele 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 și 5.1 și/sau poate fi extrasă din orice alte surse fiabile (de exemplu, prezumția calificată de siguranță<sup>(1)</sup>). Se ia în considerare un rezumat al acestor informații pentru a demonstra absența infecțiozității și a patogenității la om, cu scopul de a justifica lipsa prezentării studiilor prevăzute la punctele 5.3.1 și 5.4.

5.3. **Studii privind infecțiozitatea și patogenitatea microorganismului**5.3.1. *Infecțiozitate și patogenitate*

Cu excepția cazului în care solicitantul poate demonstra absența infecțiozității și a patogenității pe baza unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, astfel cum se prevede la punctul 5.2, se furnizează și se evaluează studii, date și informații, astfel cum se prevede la punctele 5.3.1.1-5.3.1.3. Acestea trebuie să fie suficiente pentru a permite identificarea efectelor în urma expunerii unice la microorganism, în special pentru a se stabili sau indica următoarele:

- infecțiozitatea și patogenitatea microorganismului;
- evoluția în timp și caracteristicile efectelor, cu detalii complete privind modificările observate (clinice și comportamentale) precum și eventualele modificări patologice macroscopice evidențiate la necropsie;
- pericolele relative asociate cu diferite căi de expunere; și
- analize pe toată durata studiilor, pentru a se evalua eliminarea microorganismului.

În cazul în care aceste studii sunt efectuate, solicitantul:

- adaptează perioada de observație la proprietățile biologice ale microorganismului administrat, în special perioada de incubație, rata de eliminare și momentul în care pot fi observate efectele adverse;

<sup>(1)</sup> <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>

▼ **M2**

- estimează, în cursul studiilor de infecțiozitate și patogenitate, eliminarea microorganismului în organele relevante pentru examinarea microbiană (de exemplu, ficat, rinichi, splină, plămâni, creier, sânge și locul de administrare);
- ia în considerare sensibilitatea potențială diferențiată a microorganismului (adică relevanța speciilor de testare alese) (de exemplu, pe baza literaturii de specialitate) atunci când sunt evaluate rezultatele studiului și relevanța acestora pentru om.

## 5.3.1.1. Infecțiozitate și patogenitate pe cale orală

Se raportează infecțiozitatea și patogenitatea orală în urma unei singure expuneri la microorganism.

Se efectuează un studiu pe animale de testat în conformitate cu orientările relevante, cu excepția cazului în care solicitantul poate demonstra absența infecțiozității și patogenității orale pe baza unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, astfel cum se prevede la punctul 5.2.

## 5.3.1.2. Infecțiozitate și patogenitate pe cale intratraheală/intranazală

Se raportează infecțiozitatea și patogenitatea pe cale intratraheală/intranazală în urma unei singure expuneri la microorganism. Avizul experților poate sprijini evaluarea pentru a alege care dintre cele două căi de expunere este cea mai adecvată pentru a fi investigată, pe baza proprietăților biologice ale microorganismului și a informațiilor disponibile descrise la punctele 5.1 și 5.2.

Se efectuează un studiu pe animale de testat în conformitate cu orientările relevante, cu excepția cazului în care solicitantul poate demonstra absența infecțiozității și patogenității pe cale intratraheală/intranazală pe baza unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, astfel cum se prevede la punctul 5.2.

## 5.3.1.3. Expunere unică intravenoasă, intraperitoneală sau subcutanată

Testul intravenos, intraperitoneal sau subcutanat este considerat un test foarte sensibil pentru evidențierea în special a infecțiozității. Scenariul cel mai pesimist – microorganismul care ocolește bariera cutanată și intră în organism într-o concentrație mare – poate fi utilizat pentru a evalua rezultatele testelor orale și intratraheale/intranazale în cazul unor incertitudini.

Alegerea celei mai adecvate căi de expunere care trebuie investigată se bazează pe proprietățile biologice ale microorganismului și pe informațiile disponibile prevăzute la punctele 5.1 și 5.2.

Se efectuează un studiu pe animale de testat în conformitate cu orientările relevante, cu excepția cazului în care solicitantul poate demonstra absența infecțiozității și patogenității pe cale intravenoasă, intraperitoneală sau subcutanată pe baza unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, astfel cum se prevede la punctul 5.2.

5.3.2. *Studii pe culturi celulare*

Aceste informații se raportează pentru microorganismele cu replicare intracelulară, cum ar fi virusuri, virozi sau, după caz, bacterii specifice și protozoare, cu excepția cazului în care informațiile furnizate în conformitate cu secțiunile 1, 2 și 3 demonstrează în mod clar faptul că microorganismul nu se replică în organismele homeoterme (cu sânge cald).

Dacă aceste informații sunt necesare, se efectuează un studiu pe culturi celulare efectuat pe culturi de celule sau țesuturi umane din organe diferite. Selecția poate avea în vedere organele țintă preconizate după infectare. În cazul în care nu se pot procura culturi de celule sau țesuturi umane din anumite organe, se pot utiliza culturi de celule sau țesuturi de la alte mamifere. În cazul virusurilor, se acordă o atenție deosebită capacității de a interacționa cu genomul uman.

▼ **M2****5.4. Studii specifice privind infecțiozitatea și patogenitatea microorganismului**

În cazul în care, pe baza avizului experților, informațiile disponibile (a se vedea punctul 5.2) sau efectele observate în studiile privind infecțiozitatea și patogenitatea la doză unică (a se vedea punctul 5.3.1) necesită investigații suplimentare, se efectuează studii privind infecțiozitatea și/sau patogenitatea specifică, în special în cazul unei legături strânse cu microorganismele patogene pentru om sau animale.

Dacă aceste studii sunt necesare, ele se proiectează în mod individual, luând în considerare parametrii specifici care urmează să fie investigați și obiectivele care trebuie atinse.

**5.5. Informații și studii de toxicitate privind metaboliții****5.5.1. Informații privind metaboliții**

Se prezintă informații (de exemplu, literatura științifică, rezultatele studiilor) privind caracterizarea toxicologică a metaboliților și pericolele aferente identificate pentru sănătatea umană și animală, colectate sau generate cu scopul de a identifica metaboliții care prezintă motive de îngrijorare sau pentru a-i exclude din categoria metaboliților care prezintă motive de îngrijorare.

Pentru metaboliții pentru care se identifică un pericol pentru sănătatea umană sau animală, se furnizează o estimare a expunerii umane la punctele 6.1 și 7.2.1.

**5.5.2. Studii suplimentare de toxicitate privind metaboliții care prezintă motive de îngrijorare**

Pentru metaboliții care prezintă motive de îngrijorare, identificați pe baza informațiilor furnizate cu privire la pericolele pentru om sau animale (a se vedea punctul 5.5.1) și la expunerea oamenilor sau animalelor (a se vedea punctele 6.1, 7.2.1 și 7.2.2) și enumerate la punctul 2.8, valorile toxicologice de referință se stabilesc pe baza informațiilor toxicologice disponibile pentru fiecare metabolit care prezintă motive de îngrijorare. Valorile de referință permit efectuarea unor evaluări ale riscurilor pentru operatori, lucrători, trecători, rezidenți și consumatori, după caz, cu excepția cazului în care o evaluare a riscurilor poate fi efectuată prin alte mijloace [de exemplu, o evaluare calitativă sau utilizând conceptul de prag de risc toxicologic (TTC)].

Dacă valorile de referință nu pot fi stabilite pe baza informațiilor deja existente sau dacă efectele raportate necesită investigații suplimentare, pot fi necesare studii care se efectuează de la caz la caz (de exemplu, studii de toxicitate pe termen scurt și studii de genotoxicitate). În cazul în care se efectuează studii de toxicitate asupra metaboliților, se respectă cerințele stabilite în partea A pentru tipul specific de studiu.

Pentru organismele care nu au fost studiate pe scară largă, adică atunci când cantitatea de informații publicate nu este suficientă pentru a concluziona cu privire la producerea metaboliților care prezintă motive de îngrijorare, se efectuează un studiu de toxicitate la doză repetată pe fracțiunile relevante ale MPCA astfel cum este fabricat, în conformitate cu dispozițiile stabilite în partea A pentru același tip de studiu. Decizia de a solicita studii suplimentare se bazează pe tipul oricăror efecte toxice observate în timpul unui astfel de studiu de toxicitate la doză repetată și pe opiniile experților.

**6. REZIDUURILE DIN SAU DE PE PRODUSELE, ALIMENTELE ȘI FURAJELE TRATATE****Introducere**

Se furnizează date privind reziduurile, astfel cum se prevede la punctul 6.2, cu excepția cazului în care:

▼ **M2**

- pe baza unei abordări bazate pe forța probantă a datelor referitoare la informațiile transmise în conformitate cu secțiunile 2, 3, 5 și 7, se poate justifica faptul că eventualii metaboliți care prezintă motive de îngrijorare identificați (a se vedea punctul 2.8) nu sunt periculoși pentru oameni în urma utilizării preconizate;
- se poate concluziona, prin estimarea expunerii consumatorilor la reziduurile de metaboliți pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană (a se vedea punctul 5.5.1), că riscul pentru consumatori este acceptabil; sau
- microorganismul este un virus.

**6.1. Estimarea expunerii consumatorilor la reziduuri**

Se furnizează o estimare a expunerii consumatorilor pentru metaboliți pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană pe baza informațiilor transmise în conformitate cu punctul 5.5.1, având în vedere utilizarea preconizată.

Estimarea include, pentru metaboliți pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană, un calcul al nivelurilor de reziduuri preconizate ale acestor metaboliți pe părțile comestibile ale culturilor tratate, utilizând cele mai pesimiste estimări, luând în considerare bunele practici agricole critice, ecologia microorganismului, cum ar fi modul său de viață (de exemplu, saprofit, parazit, endofit), gama de gazde, ciclul de viață, condițiile de creștere a populației și condițiile care determină producția și proprietățile metabolitului pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană.

Estimarea expunerii la reziduurile metaboliților, pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană, poate fi susținută, de asemenea, de măsurători directe ale metabolitului, de exemplu pentru a demonstra absența metabolitului pe părțile comestibile la momentul recoltării. Atunci când se stabilește necesitatea măsurătorilor directe, se iau în considerare posibilitatea și relevanța expunerii la metabolitul produs după aplicarea pe părțile comestibile (producție *in situ*). Aceasta poate include o comparație între nivelul de fond al metabolitului și nivelul ridicat al acestuia ca urmare a tratamentului cu produsul de protecție a plantelor care conține substanța activă. Abordările prin extrapolare trebuie justificate.

O estimare a expunerii la metaboliți, pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană, poate fi susținută de măsurătorile directe ale densității microorganismului pe părțile comestibile ale culturilor tratate, de exemplu, în cazul în care nu se poate justifica în mod corespunzător faptul că producția *in situ* a metabolitului nu este relevantă pentru consumatori. Aceste măsurători se efectuează în condiții normale de utilizare și în conformitate cu bunele practici agricole.

Estimarea ia în considerare, după caz, întregul ciclu de viață al culturii (de exemplu, înainte de recoltare și după recoltare), pentru a permite o evaluare adecvată a riscului pentru consumatori. Se utilizează o abordare bazată pe forța probantă a datelor. Dacă este cazul, trebuie furnizată o justificare adecvată pentru extrapolare (de exemplu, între diferite substanțe, membri ai unei specii, condițiile climatice).

Pe baza estimării expunerii, se efectuează o evaluare orientativă a riscurilor pentru consumatori pentru a demonstra că expunerea preconizată la metaboliți, pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană, nu constituie un risc alimentar inacceptabil pentru consumatori.

**6.2. Generarea de date privind reziduurile**

Pentru metaboliții care prezintă motive de îngrijorare identificați la punctul 2.8 și pentru care nu s-a demonstrat în mod corespunzător că riscul pentru consumatori este acceptabil pe baza informațiilor furnizate la punctul 6.1, sunt necesare studii relevante ale unui pachet de date

▼ **M2**

privind reziduurile, astfel cum se prevede în partea A secțiunea 6. Studiile se efectuează cu un produs de protecție a plantelor reprezentativ, cu scopul de a analiza și, dacă este posibil, de a cuantifica diferiții metaboliți care prezintă motive de îngrijorare identificați conform descrierii de la punctul 2.8.

În cazul în care este necesar un pachet de date privind reziduurile:

- jumătate din studiile supravegheate privind reziduurile trebuie să fie studii privind declinul reziduurilor, care includ, cu excepția cazului în care se poate demonstra că în momentul recoltării sunt prezente numai microorganisme neviabile, cel puțin o măsurătoare ulterioară recoltării;
- se furnizează informații privind nivelurile microorganismului și concentrațiile metabolitului (metaboliților) care prezintă motive de îngrijorare;
- pe baza studiilor privind reziduurile, se efectuează o evaluare a riscurilor pentru consumatori pentru a demonstra că expunerea nu constituie un risc inacceptabil pentru consumatori.

## 7. **DISTRIBUȚIA ÎN MEDIU A MICROORGANISMULUI, INCLUSIV EVOLUȚIA ȘI COMPORTAMENTUL METABOLIȚILOR CARE PREZINTĂ MOTIVE DE ÎNGRIJORARE**

### **Introducere**

- (i) Prezenta secțiune stabilește cerințe care permit determinarea implicațiilor ecologice ale microorganismului, având în vedere prezența acestuia în compartimentele de mediu relevante și evaluarea expunerii potențiale a oamenilor și a organismelor nețintă la substanța activă și, după caz, la metaboliții care prezintă motive de îngrijorare. Informațiile privind proprietățile biologice și ecologia microorganismului, precum și utilizarea preconizată a acestuia, și anume informațiile transmise în conformitate cu secțiunile 1-6, cum ar fi prezența în mediile din Europa, reprezintă principala sursă de informații. Acestea pot fi completate cu date din literatura de specialitate, investigații de laborator sau măsurători pe teren.
- (ii) Informațiile furnizate pentru microorganism și unul sau mai multe preparate care conțin microorganismul trebuie să fie suficiente pentru a permite o evaluare a expunerii organismelor nețintă la microorganism. În plus, se furnizează informații suficiente pentru a permite o evaluare a metaboliților care prezintă motive de îngrijorare, în cazul în care aceștia sunt identificați la punctul 2.8.
- (iii) Informațiile furnizate trebuie să fie suficiente pentru a identifica măsurile necesare pentru a reduce la minimum impactul asupra speciilor nețintă și asupra mediului.

### 7.1. **Distribuția în mediu a microorganismului**

#### 7.1.1. *Densitatea previzibilă a microorganismului în mediu*

##### 7.1.1.1. Sol

Se estimează densitatea de mediu preconizată a microorganismului în sol în urma tratamentului cu produsul de protecție a plantelor care conține respectivul microorganism în condițiile de utilizare propuse, cu excepția cazului în care solicitantul justifică în mod corespunzător absența pericolului în conformitate cu secțiunea 8.

##### 7.1.1.2. Apă

Se estimează densitatea de mediu preconizată a microorganismului din apele de suprafață în urma tratamentului cu produsul de protecție a plantelor care conține respectivul microorganism în condițiile de utilizare propuse, cu excepția cazului în care solicitantul justifică în mod corespunzător absența pericolului în conformitate cu secțiunea 8.

▼ **M2**7.1.2. *Expunerea la microorganisme cunoscute ca fiind patogene fie pentru plante, fie pentru alte organisme*

Pentru microorganismele care nu apar în mediile europene relevante la cel mai înalt nivel taxonomic relevant și care sunt cunoscute ca fiind patogene fie pentru plante, fie pentru alte organisme (a se vedea punctele 2.2 și 2.3), se indică organismele gazdă în care se preconizează proliferarea microorganismului. În cazul în care organismele nețintă indicate în secțiunea 8 pot fi expuse la organismele gazdă colonizate de agentul patogen, se furnizează informații privind probabilitatea și, dacă este cazul, nivelul de expunere.

Aceste informații pot fi furnizate pe baza proprietăților biologice (a se vedea secțiunea 2), a datelor din literatura de specialitate și/sau a studiilor necesare în temeiul secțiunii 8.

7.1.3. *Evaluarea calitativă a expunerii la microorganism*

Se efectuează o evaluare calitativă a expunerii la microorganism în cazul în care:

— se observă efecte adverse asupra organismelor nețintă (a se vedea secțiunea 8) după expunerea la concentrații relevante pentru mediu, pe baza densității de mediu estimate a microorganismului, calculată în conformitate cu punctul 7.1.1, sau informațiile nu sunt suficiente pentru a se formula o concluzie în acest sens; sau

— luând în considerare informațiile prevăzute la punctul 7.2, se identifică un risc potențial pentru om sau pentru organismul (organismele) nevizat(e) sau informațiile nu sunt suficiente pentru a se formula o concluzie în acest sens.

În cazul în care este necesar să se furnizeze informații justificative pentru evaluarea riscurilor, se furnizează o evaluare calitativă a expunerii la microorganism, utilizând o abordare bazată pe forța probantă a datelor. Această evaluare calitativă ia în considerare densitățile previzibile de mediu calculate în conformitate cu punctul 7.1.1 și se poate baza pe ecologia microorganismului, cum ar fi modul său de viață (de exemplu, saprofit, parazit, endofit), gama de gazde și densitățile gazdelor potențiale, ciclul de viață, condițiile de creștere a populației sau datele de monitorizare disponibile la cel mai înalt nivel taxonomic relevant. Trebuie furnizată o justificare adecvată pentru utilizarea extrapolării (de exemplu, între tulpinile aceleiași specii).

7.1.4. *Date experimentale privind expunerea la microorganism*

În cazul în care, luând în considerare informațiile furnizate la punctele 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 și 7.2, se identifică un risc potențial pentru om sau pentru organismul (organismele) nețintă sau dacă informațiile nu sunt suficiente pentru a se formula o concluzie în acest sens, densitatea populației microorganismului se determină în compartimentul (compartimentele) de mediu relevant (relevante) (de exemplu, sol, apă, suprafețe vegetale).

Datele experimentale includ densitățile populației măsurate în timp, inclusiv înainte de aplicare și imediat după aplicare, cu scopul de a demonstra declinul potențial al densității populației.

7.2. **Evoluția și comportamentul metabolitului (metaboliților) care prezintă motive de îngrijorare**7.2.1. *Concentrația previzibilă în mediu*

În cazul în care metaboliții care sunt periculoși pentru om sau pentru organismele nețintă (a se vedea punctele 5.5.1 și 8.8.1) sunt prezenți în MPCA astfel cum a fost fabricat, se furnizează concentrația previzibilă în mediu a metaboliților în compartimentul de mediu relevant (și anume, sol, apă de suprafață, apă subterană sau aer). În cazul în care nu se poate demonstra în mod corespunzător că producția *in situ* a metaboliților nu este relevantă pentru evaluarea riscurilor, se respectă dispozițiile de la punctul 7.2.2.



▼ **M2**

Nu sunt necesare calcule predictibile ale concentrației în mediu pentru metaboliții pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană sau pentru organismele nețintă care sunt produși *in situ*, dar nu sunt prezenți în MPCA astfel cum a fost fabricat.

7.2.2. *Evaluarea calitativă a expunerii*

În cazul identificării metaboliților pentru care a fost identificat un pericol pentru sănătatea umană sau pentru organismele nețintă (a se vedea punctele 5.5.1 și 8.8.1), se efectuează o evaluare calitativă a expunerii pentru acești metaboliți în cazul în care informațiile furnizate la punctul 7.2.1 nu sunt suficiente pentru a concluziona cu privire la riscul acceptabil pentru organismele nețintă sau la absența riscurilor pentru sănătatea umană.

Dacă este necesar, evaluarea se poate baza pe cunoștințele existente privind:

- microorganismul, cum ar fi ecologia, modul de viață, gama de gazde, ciclul de viață, condițiile de creștere a populației, datele de monitorizare disponibile la cel mai înalt nivel taxonomic relevant sau condițiile care determină producerea metabolitului; sau
- metabolitul, cum ar fi proprietățile fizice și chimice sau nivelurile de fond.

Se utilizează o abordare bazată pe forța probantă a datelor. Se furnizează o justificare adecvată pentru extrapolare (de exemplu, între diferite substanțe, membri ai unei specii, condițiile climatice).

7.2.3. *Date privind expunerea experimentală*

Se furnizează date experimentale privind expunerea pentru metaboliții care prezintă motive de îngrijorare identificați la punctul 2.8 pentru care informațiile furnizate la punctele 7.2.1 și 7.2.2 nu sunt suficiente pentru a concluziona cu privire la riscul acceptabil pentru organismele nețintă sau la absența riscurilor pentru sănătatea umană.

În astfel de cazuri și dacă este posibil din punct de vedere tehnic, se furnizează informații suficiente privind concentrația metabolitului care prezintă motive de îngrijorare în compartimentele de mediu relevante (de exemplu, sol, apă de suprafață, apă subterană, aer, flori, frunze, rădăcini, organisme gazdă) pentru a permite o evaluare. Studiul se efectuează în conformitate cu dispozițiile relevante din partea A pentru tipul de studiu relevant.

8. **STUDII ECOTOXICOLOGICE****Introducere**

(i) Prezentă secțiune stabilește cerințe pentru ca datele să permită:

- evaluarea efectelor adverse potențiale asupra organismelor nețintă susceptibile de a fi expuse microorganismului și metaboliților relevanți asociați care prezintă motive de îngrijorare; și
- identificarea testelor relevante care urmează să fie efectuate pe organisme specifice nețintă, pe baza informațiilor privind proprietățile intrinseci, astfel încât testarea să se limiteze la ceea ce este necesar pentru a încheia evaluarea riscurilor.

Se acordă o atenție deosebită speciilor microbiene a căror prezență în mediile europene relevante nu este cunoscută. Informațiile furnizate trebuie să fie suficiente pentru a determina gama fiziologică și ecologică de gazde (împreună cu analiza principalelor trăsături biologice ale microorganismelor) pentru a evalua impactul asupra organismelor nețintă.

▼ M2

- (ii) Informațiile furnizate la cel mai înalt nivel taxonomic cel mai relevant, împreună cu cele pentru unul sau mai multe preparate care conțin microorganismul, trebuie să fie suficiente pentru a permite o evaluare a impactului asupra speciilor neîntâ, care ar putea fi expuse riscului expunerii la microorganism. Atunci când transmite aceste informații, solicitantul ține seama de faptul că impactul asupra speciilor neîntâ poate rezulta dintr-o expunere unică, prelungită sau repetată și poate fi reversibil sau ireversibil. Informațiile furnizate trebuie să fie suficiente pentru:

- a decide dacă microorganismul poate fi aprobat sau nu;
- a specifica condițiile sau restricțiile adecvate asociate oricărei aprobări;
- a permite evaluarea riscurilor, pe termen scurt sau lung, pentru speciile neîntâ - populații, comunități și procese, după caz; și
- a specifica precauțiilor necesare pentru protecția speciilor neîntâ.

- (iii) În general, durata studiilor experimentale trebuie să fie suficient de lungă pentru a include o perioadă de incubație, infectare și manifestare a efectelor adverse asupra organismelor neîntâ, în funcție de proprietățile biologice ale microorganismului. Studiile furnizate iau în considerare rata maximă de aplicare recomandată sau concentrația preconizată în mediu, expunerea care poate rezulta din utilizările preconizate și potențialul microorganismului de a prolifera în mediu sau în gazdă.

Pentru a face distincția între patogenitatea microorganismului viu și efectele toxice declanșate de metaboliții săi care prezintă motive de îngrijorare, pe lângă grupul martor fără dozare, se includ grupuri martor adecvate, cum ar fi cele expuse la formele inactivate ale microorganismelor vii și/sau la formele sterile sau filtrați/supernatanți.

- (iv) În cazul în care sunt necesare studii de patogenitate/infecțiozitate pentru oricare dintre grupele de organisme neîntâ indicate la punctele 8.1-8.6, alegerea speciilor corespunzătoare din respectivul grup de organisme neîntâ se bazează pe proprietățile biologice ale microorganismului (inclusiv specificitatea gamei de gazde, modul de acțiune și ecologia), modelul (modelele) de utilizare propus (proapse) pentru produsul de protecție a plantelor (de exemplu, culturi tratate, frecvență, timp, modele de utilizare precum pulverizarea sau aplicare cu pensula) și ia în considerare orientările relevante, dacă sunt disponibile.

Se pot efectua studii suplimentare în cazul în care testele menționate la punctele 8.1-8.6 au demonstrat efecte adverse la unul sau mai multe organisme neîntâ și pot include studii pe specii suplimentare.

- (v) Se raportează toate efectele adverse cunoscute asupra mediului. Studii suplimentare ar putea fi necesare pentru evaluarea mecanismului probabil implicat și pentru evaluarea importanței acestor efecte.
- (vi) Ar putea fi necesară efectuarea de studii separate pentru metaboliții care prezintă motive de îngrijorare identificați la punctul 2.8, care constituie un risc relevant pentru organismele neîntâ. Studiul privind organismele neîntâ se efectuează în conformitate cu dispozițiile relevante din partea A.
- (vii) Pentru a facilita evaluarea importanței rezultatelor testelor obținute, în diferitele teste efectuate se utilizează aceeași specie, aceeași origine înregistrată sau, dacă este posibil, aceeași tulpină din fiecare specie nevizată relevantă.

▼ **M2****8.1. Efecte asupra vertebratelor terestre**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru vertebratele terestre (de exemplu mamifere, păsări, reptile și amfibieni), pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3, 5 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind patogenitatea/infecțiozitatea, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, urmând o abordare bazată pe forța probantă a datelor, că patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului față de vertebratele terestre nețintă poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat.

În cazul în care aceste studii sunt necesare:

- se efectuează necropsia macroscopică; și
- pentru microorganismele cu mod de acțiune patogen sau virusuri (de exemplu, entomopatogeni) care se preconizează că vor prolifera în mod semnificativ în mediu în urma unei cereri, doza orală administrată în studii poate fi justificată pe baza informațiilor prezentate la punctele 7.1.1 și 7.1.2.

**8.2. Efecte asupra organismelor acvatice****8.2.1. Efecte asupra peștilor**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru pești, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind patogenitatea/infecțiozitatea, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, urmând o abordare bazată pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la pești poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat; sau
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, peștii nu vor fi expuși la microorganism.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

**8.2.2. Efecte asupra nevertebratelor acvatice**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru nevertebratele acvatice, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind patogenitatea/infecțiozitatea, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, urmând o abordare bazată pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la nevertebratele acvatice poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, nevertebratele acvatice nu vor fi expuse la microorganism.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

▼ **M2****8.2.3. Efecte asupra algelor**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru alge, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind efectele patogene/infecțioase asupra creșterii și vitezei de creștere a algelor, în cazul în care se știe că microorganismul are un mod de acțiune erbicid sau este strâns înrudit cu un agent patogen al plantelor, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, prin aplicarea unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la alge poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, algele nu vor fi expuse la microorganism.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

**8.2.4. Efecte asupra macrofitelor acvatice**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru macrofitele acvatice, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind efectele patogene/infecțioase asupra macrofitelor acvatice, în cazul în care se știe că microorganismul are un mod de acțiune erbicid sau este strâns înrudit cu un agent patogen al plantelor, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, prin aplicarea unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la macrofitele acvatice poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, macrofitele acvatice nu vor fi expuse la microorganism.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

**8.3. Efecte asupra albinelor**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru albine, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind patogenitatea/infecțiozitatea, atât în stadiul de adult cât și în cel de larvă, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, urmând o abordare bazată pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la albine poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, albinele nu vor fi expuse la microorganism.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, studii de teren în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

**▼ M2****8.4. Efecte asupra artropodelor nețintă, altele decât albinele**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru artropode nețintă, altele decât albinele, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind patogenitatea/infecțiozitatea, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, urmând o abordare bazată pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la artropode nețintă, altele decât albinele, poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, artropodele nețintă nu vor fi expuse la microorganism.

Dacă sunt necesare studii, acestea se efectuează pe două specii de artropode, altele decât albinele, care joacă un rol în controlul biologic și care cuprind diferite grupuri taxonomice (ordine), dacă este posibil, pentru care sunt disponibile protocoale de testare convenite, iar solicitantul trebuie să prezinte o justificare pentru numărul și taxonomia speciilor testate. În plus, aceste teste pot necesita condiții care afectează creșterea sau viabilitatea microorganismului.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, teste de laborator extinse sau studii de teren în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

**8.5. Efecte asupra mezoorganismelor și macroorganismelor nețintă din sol**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru mezoorganisme și macroorganisme nețintă din sol, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

Se efectuează studii relevante privind patogenitatea/infecțiozitatea, cu excepția cazului în care:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la mezoorganismele și macroorganismele nețintă din sol poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat; sau
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, mezoorganismele și macroorganismele nețintă din sol nu vor fi expuse la microorganism.

În cazul în care sunt necesare studii, acestea se efectuează pe două specii de mezoorganisme și macroorganisme nețintă alese pe baza proprietăților biologice ale microorganismului în curs de evaluare, dacă este posibil, pentru care sunt disponibile protocoale de testare convenite.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

**8.6. Efectele asupra plantelor terestre nețintă**

Se furnizează un rezumat privind infecțiozitatea și patogenitatea potențială a microorganismului pentru plante terestre nețintă, pe baza informațiilor deja furnizate în secțiunile 1, 2, 3 și 7 și a informațiilor care pot fi extrase din orice altă sursă fiabilă.

▼ **M2**

Se efectuează studii relevante privind efectele patogene/infecțioase asupra plantelor terestre neșintă, în cazul în care se știe că microorganismul are un mod de acțiune erbicid sau este strâns înrudit cu un agent patogen al plantelor, cu excepția cazului în care solicitantul demonstrează, prin aplicarea unei abordări bazate pe forța probantă a datelor, că:

- patogenitatea/infecțiozitatea microorganismului la plantele terestre neșintă poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, plantele neșintă nu vor fi expuse la microorganism.

În cazul în care se observă efecte adverse în astfel de studii, se efectuează studii suplimentare relevante (de exemplu, în condiții reprezentative în conformitate cu condițiile de utilizare propuse).

#### 8.7. Studii suplimentare privind microorganismul

Ar putea fi necesară prezentarea unor date suplimentare privind patogenitatea/infecțiozitatea potențială a microorganismului la speciile neșintă, diferite de speciile evaluate pentru a îndeplini cerințele stabilite la punctele 8.1-8.6.

Datele pot consta, de asemenea, într-un rezumat care să includă informațiile deja furnizate în secțiunile 2, 3, 5 și 7 și cele care pot fi extrase din orice altă sursă sau din studii suplimentare privind infecțiozitatea și patogenitatea.

#### 8.8. Informații și studii de toxicitate privind metaboliții

##### 8.8.1. Informații privind metaboliții

Se prezintă informații (de exemplu, literatura științifică, rezultatele studiilor) privind caracterizarea toxicologică a metaboliților și pericolele aferente identificate relevante pentru organismele neșintă, colectate sau generate cu scopul de a identifica metaboliții care prezintă motive de îngrijorare sau pentru a-i exclude din categoria metaboliților care prezintă motive de îngrijorare.

Pentru metaboliții pentru care se identifică un pericol pentru organismele neșintă, la punctul 7.2.1 se furnizează o estimare a expunerii organismelor neșintă relevante.

##### 8.8.2. Studii suplimentare de toxicitate privind metaboliții care prezintă motive de îngrijorare

Pentru metaboliții care prezintă motive de îngrijorare, identificați pe baza informațiilor furnizate cu privire la pericolul pentru organismele neșintă (a se vedea punctul 8.8.1) și la expunerea organismelor neșintă (a se vedea punctele 7.2.1 și 7.2.2) și enumerate la punctul 2.8, se furnizează informații suplimentare privind toxicitatea acestora pentru organismele neșintă care sunt relevante (de exemplu, pe baza expunerii și a indicării toxicității) dintre cele descrise la punctele 8.1-8.6. În cazul în care este necesar să se genereze date experimentale, se prezintă studii relevante privind ecotoxicologia, astfel cum se prevede în partea A secțiunea 8.