

REGULAMENTUL (UE) 2022/1439 AL COMISIEI**din 31 august 2022****de modificare a Regulamentului (UE) nr. 283/2013 în ceea ce privește informațiile care trebuie furnizate pentru substanțele active și cerințele specifice în materie de date aplicabile microorganismelor****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 21 octombrie 2009 privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare și de abrogare a Directivelor 79/117/CEE și 91/414/CEE ale Consiliului ⁽¹⁾, în special articolul 78 alineatul (1) litera (b),

întrucât:

- (1) Regulamentul (UE) nr. 283/2013 al Comisiei ⁽²⁾ stabilește cerințele în materie de date aplicabile substanțelor active. Pentru substanțele active constând în substanțe chimice, acestea sunt stabilite în partea A din anexa la regulamentul respectiv, iar pentru substanțele active constând în microorganisme, acestea sunt stabilite în partea B din anexa respectivă, cu cerințe comune stabilite în partea introductivă a anexei respective.
- (2) Strategia „De la fermă la consumator” pentru un sistem alimentar echitabil, sănătos și ecologic ⁽³⁾ vizează reducerea dependenței de produse chimice de protecție a plantelor și a utilizării acestora, inclusiv prin facilitarea introducerii pe piață a substanțelor active biologice, cum ar fi microorganismele. Pentru a atinge aceste obiective, este necesar să se specifice cerințele în materie de date referitoare la microorganisme, ținând seama de cele mai recente cunoștințe științifice și tehnice, care au evoluat în mod semnificativ.
- (3) Cunoștințele științifice disponibile în prezent privind metabolismii produși de microorganisme permit o mai bună înțelegere a rolului pe care acești metaboliți îl joacă în modul de acțiune al microorganismelor care îi produc. Luând în considerare faptul că metaboliții produși de microorganisme sunt substanțe chimice, posibila lor contribuție la modul de acțiune poate conduce la incertitudine juridică cu privire la conformitatea aplicațiilor cu cerințele prevăzute în partea A din anexa respectivă, referitoare la substanțele chimice active, sau cu cele prevăzute în partea B a acesteia, referitoare la microorganisme. Prin urmare, este necesar să se modifice introducerea anexei la Regulamentul (UE) nr. 283/2013, pentru a specifica mai bine, pe baza proprietăților substanțelor active, în special ale metaboliților produși de microorganisme, cazurile în care cererile trebuie să respecte cerințele prevăzute în partea A din anexa respectivă sau cele prevăzute în partea B a acesteia.
- (4) Întrucât microorganismele sunt organisme vii, este necesară o abordare specifică în comparație cu substanțele chimice, pentru a ține seama și de noile cunoștințe științifice care au apărut cu privire la biologia microorganismelor. Aceste cunoștințe științifice constau în informații noi privind caracteristicile esențiale ale microorganismelor, cum ar fi patogenitatea și infecțiozitatea acestora, posibila producere de metaboliți care prezintă motive de îngrijorare și capacitatea de a transfera gene de rezistență la antimicrobiene către alte microorganisme patogene și prezente în mediu în Europa, ceea ce ar putea afecta eficacitatea antimicrobienele utilizate în medicina umană sau veterinară.

⁽¹⁾ JO L 309, 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ 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 (JO L 93, 3.4.2013, p. 1).

⁽³⁾ Comunicare a Comisiei către Parlamentul European, Consiliu, Comitetul Economic și Social European și Comitetul Regiunilor O Strategie „De la fermă la consumator” pentru un sistem alimentar echitabil, sănătos și ecologic [COM(2020) 381 final, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/?qid=1590404602495&uri=CELEX%3A52020DC0381>).

- (5) Stadiul actual al cunoștințelor științifice privind microorganismele permite o abordare mai bună și mai specifică pentru evaluarea acestora, care se bazează pe modul lor de acțiune și pe caracteristicile ecologice ale speciilor respective și, după caz, pe tulpinile respective de microorganisme. Întrucât permit o evaluare mai bine direcționată a riscurilor, aceste cunoștințe științifice trebuie să fie luate în considerare atunci când se evaluează riscurile prezentate de substanțele active constând în microorganisme.
- (6) Prin urmare, pentru a reflecta mai bine cele mai recente evoluții științifice și proprietățile biologice specifice ale microorganismelor, menținând în același timp un nivel ridicat de protecție a sănătății umane și animale și a mediului, este necesar să se adapteze în consecință cerințele în materie de date existente.
- (7) În general, microorganismele utilizate pentru protecția plantelor sunt active împotriva unui grup specific de organisme dăunătoare, iar modurile lor specifice de acțiune pot să nu fie în mod intrinsec relevante în ceea ce privește efectele asupra sănătății umane și animale. Acestea pot produce metaboliți care ar necesita o expunere specifică și o evaluare a riscurilor. Specificitatea gamei de gazde poate limita riscul efectelor persistente asupra organismelor neșintă, în comparație cu substanțele chimice, reducând, de asemenea, relevanța testării pe animale pentru stabilirea profilului lor patogen. Toate aceste caracteristici specifice ale microorganismelor sunt importante pentru a diferenția modul de efectuare a evaluării riscurilor pentru microorganisme față de modul în care se realizează evaluarea riscurilor pentru substanțele chimice. Prin urmare, este necesar să se modifice partea B din anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013 pentru a actualiza cerințele în materie de date în conformitate cu cele mai recente evoluții științifice și pentru a le adapta la proprietățile biologice specifice ale microorganismelor.
- (8) Titlul actual al părții B din anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013 se referă la microorganisme, inclusiv virusuri. Cu toate acestea, articolul 3 alineatul (15) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 definește deja microorganismele, iar definiția include virusurile. Prin urmare, este oportun să se adapteze titlul respectiv pentru a fi în concordanță cu articolul 3 alineatul (15) din regulamentul respectiv.
- (9) Este oportun să se introducă o definiție pentru „agentul microbial de combatere a dăunătorilor, astfel cum a fost fabricat” (denumit în continuare „MPCA astfel cum a fost fabricat”), deoarece anumite teste trebuie efectuate utilizând o probă din MPCA astfel cum a fost fabricat, mai degrabă decât utilizând substanța activă sau alte componente ale MPCA astfel cum a fost fabricat după purificare. Într-adevăr, este mai adecvat să se facă referire, cu un termen unic, la microorganismul astfel cum a fost fabricat și la acele componente incluse în lotul de fabricație care ar putea fi relevante pentru evaluarea riscurilor, cum ar fi microorganismele contaminante relevante și impuritățile relevante.
- (10) Au apărut noi cunoștințe științifice privind capacitatea microorganismelor de a transfera gene de rezistență la antimicrobiene către alte microorganisme patogene prezente în mediu în Europa, ceea ce ar putea afecta eficacitatea antimicrobienele utilizate în medicina umană sau veterinară. Aceste noi cunoștințe științifice permit o abordare mai bună și mai specifică pentru evaluarea genelor care codifică rezistența la antimicrobiene care pot fi transferate către alte microorganisme și a antimicrobienele care sunt cele relevante pentru medicina umană sau veterinară. În plus, Strategia UE „De la fermă la consumator” a stabilit obiective legate de rezistența la antimicrobiene. Prin urmare, sunt necesare specificații suplimentare cu privire la cerințele în materie de date pentru a pune în aplicare cele mai recente cunoștințe științifice și tehnice privind transferabilitatea rezistenței la antimicrobiene și pentru a permite să se evalueze dacă substanța activă poate avea efecte nocive asupra sănătății umane sau animale, astfel cum se indică în criteriile de aprobare prevăzute la articolul 4 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009.
- (11) Înainte de aplicarea cerințelor modificate în materie de date, ar trebui prevăzută o perioadă rezonabilă de timp pentru a permite solicitanților să se pregătească pentru îndeplinirea acestor cerințe.
- (12) Pentru a permite statelor membre și părților interesate să se pregătească pentru îndeplinirea noilor cerințe, este necesar să se prevadă măsuri tranzitorii referitoare la datele furnizate pentru cererile de aprobare, de reinnoire a aprobării sau de modificare a condițiilor de aprobare a substanțelor active constând în microorganisme, precum și la datele furnizate pentru cererile de autorizare, de reinnoire a autorizării și de modificare a condițiilor de autorizare a produselor de protecție a plantelor care conțin substanțe active constând în microorganisme.

- (13) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Modificări ale Regulamentului (CE) nr. 283/2013

Anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013 se modifică după cum urmează:

1. Introducerea se înlocuiește cu textul prevăzut în anexa I la prezentul regulament.
2. Partea B se înlocuiește cu textul prevăzut în anexa II la prezentul regulament.

Articolul 2

Măsuri tranzitorii privind anumite proceduri referitoare la substanțele active constând în microorganisme

- (1) Solicitanții pot prezenta date în conformitate cu partea B din anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013, astfel cum era formulată înainte de modificarea adusă prin prezentul regulament, în următoarele cazuri:
- (a) procedurile privind aprobarea unei substanțe active constând în microorganisme sau o modificare a aprobării unor astfel de substanțe pentru care dosarele prevăzute la articolul 8 alineatul (1) și (2) din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 au fost depuse înainte de 21 mai 2023;
 - (b) procedurile privind reinnoirea aprobării unei substanțe active constând în microorganisme în cazul în care cererea de reinnoire menționată la articolul 5 din Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2020/1740 al Comisiei (*) a fost depusă înainte de 21 mai 2023.
- (2) În cazul în care solicitanții aleg să aplice opțiunea prevăzută la alineatul (1), aceștia precizează această alegere în scris atunci când depun cererea în cauză. Această alegere este irevocabilă pentru procedura în cauză.

Articolul 3

Măsuri tranzitorii privind anumite proceduri referitoare la produsele de protecție a plantelor care conțin substanțe active constând în microorganisme

- (1) Pentru autorizarea produselor de protecție a plantelor, în sensul Regulamentului (CE) nr. 1107/2009, care conțin una sau mai multe substanțe active constând în microorganisme, în cazul în care dosarele au fost depuse în conformitate cu articolul 2 din prezentul regulament sau nu s-a luat o decizie privind reinnoirea aprobării în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 pe baza părții B din anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013 astfel cum a fost modificată prin prezentul regulament, solicitanții:
- (a) trebuie să prezinte date în conformitate cu partea B din anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013, astfel cum era formulată înainte de modificarea adusă prin prezentul regulament, cu excepția cazului în care aceștia acționează în conformitate cu litera (b) din prezentul alineat;
 - (b) pot alege, începând cu 21 noiembrie 2022, să transmită date în conformitate cu partea B din anexa la Regulamentul (UE) nr. 283/2013, astfel cum a fost modificată prin prezentul regulament.
- (2) În cazul în care solicitanții aleg să aplice opțiunea prevăzută la alineatul (1) litera (b), aceștia precizează această alegere în scris atunci când depun cererea în cauză. Această alegere este irevocabilă pentru procedura în cauză.

(*) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2020/1740 al Comisiei din 20 noiembrie 2020 de stabilire a dispozițiilor necesare pentru punerea în aplicare a procedurii de reinnoire pentru substanțele active, astfel cum se prevede în Regulamentul (CE) nr. 1107/2009 al Parlamentului European și al Consiliului, și de abrogare a Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 844/2012 al Comisiei (JO L 392, 23.11.2020, p. 20).

*Articolul 4***Intrarea în vigoare și aplicarea**

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

Se aplică de la 21 noiembrie 2022.

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

Adoptat la Bruxelles, 31 august 2022.

Pentru Comisie
Președinta
Ursula VON DER LEYEN

ANEXA I

„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.
- 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).
- 1.11. 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;

(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).

- (f) a evalua impactul asupra biodiversității și ecosistemului;
- (g) a identifica speciile și populațiile neîntâi 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 neîntâi;
- (i) a clasifica substanța activă chimică în funcție de pericol în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽²⁾;
- (j) a preciza pictogramele, cuvintele de avertizare și frazele de pericol și de precauție relevante pentru protecția sănătății umane și animale, a speciilor neîntâi 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);
- (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 ⁽³⁾;
- (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 neîntâi;
- (v) a identifica măsurile necesare pentru atenuarea riscurilor identificate pentru sănătatea umană și animală, pentru mediu și/sau pentru speciile neîntâi;
- (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.

⁽²⁾ 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).

⁽³⁾ 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).

- 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 (*) 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 (†);
- (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”;
- (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 cu 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.

(*) 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).

(†) 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).

- 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 (≥ 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.
 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.”
-

ANEXA II

„PARTEA B

SUBSTANȚE ACTIVE CONSTÂND ÎN MICROORGANISME

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 clasamentul său 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;
 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/infecțios prezent în mod neintenționat în MPCA astfel cum a fost fabricat;
 8. **„stoc de sămânță”** înseamnă o cultură starter microbială 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 microbială;
 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;
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 ⁽¹⁾ în conformitate cu articolul 37 alineatul (5) din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽²⁾; sau
 - de către Organizația Mondială a Sănătății ⁽³⁾ în lista antimicrobienulelor de importanță critică, a antimicrobienulelor de mare importanță și a antimicrobienulelor importante pentru medicina umană;
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 compoziții chimice prezente 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.

⁽¹⁾ 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 antimicrobienulelor care trebuie să fie rezervate pentru tratamentul anumitor infecții la oameni (JO L 353, 6.10.2021, p. 1).

⁽²⁾ 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).

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

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, încrângătură, 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.

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 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.

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 acesteia. După caz, se descrie orice metodă care ar putea preveni pierderea efectelor microorganismului asupra speciilor țintă.

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 (*).

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 (**)]. 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).

(*) 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).

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

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.

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 oricăror 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 substanță activă de speciile patogene.

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 strâns 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).

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;
- grădinarit;

- plante de interior;
- produse alimentare/hrana pentru animale dezoizitate;
- 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 repetabilitatea, 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.

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.

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 metabolit 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.
- (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 ⁽⁶⁾, 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.

⁽⁶⁾ 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).

5.1.3. Informații privind sensibilizarea și alergenitatea

Se prezintă rapoarte disponibile din literatura de specialitate publicată, evaluată *inter pares*, privind microorganismul sau membrii străns 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 sensibilizanți 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 străns 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 (?)). 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;
- 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.

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

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, viroizi 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.

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 metabolizii

5.5.1. Informații privind metabolizii

Se prezintă informații (de exemplu, literatura științifică, rezultatele studiilor) privind caracterizarea toxicologică a metabolizilor și pericolele aferente identificate pentru sănătatea umană și animală, colectate sau generate cu scopul de a identifica metabolizii care prezintă motive de îngrijorare sau pentru a-i exclude din categoria metabolizilor 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:

- 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 metaboliții 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 metaboliții 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 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 diferenții 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 nețință 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 nețință 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 nețință 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.

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 neșintă 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 neșintă (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) neșintă 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.

Nu sunt necesare calculele 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) Prezenta 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.

- (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 neșintă, care ar putea fi expuse riscului expunerii la microorganism. Atunci când transmite aceste informații, solicitantul ține seama de faptul că impactul asupra speciilor neșintă 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 neșintă - populații, comunități și procese, după caz; și
 - a specifica precauțiilor necesare pentru protecția speciilor neșintă.
- (iii) În general, durata studiilor experimentale trebuie să fie suficient de lungă pentru a include o perioadă de incubare, infectare și manifestare a efectelor adverse asupra organismelor neșintă, 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 neșintă indicate la punctele 8.1-8.6, alegerea speciilor corespunzătoare din respectivul grup de organisme neșintă se bazează pe proprietățile biologice ale microorganismului (inclusiv specificitatea gamei de gazde, modul de acțiune și ecologia), modelul (modelele) de utilizare propus (propușe) 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 neșintă 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 neșintă. Studiul privind organismele neșintă 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 neșintă relevantă.

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 neșintă 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).

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).

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.

Se efectuează studii relevante privind efectele patogene/infecțioase asupra plantelor terestre nețintă, 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 nețintă poate fi evaluată pe baza rezumatului furnizat;
- se preconizează că, pe baza informațiilor furnizate în secțiunea 7, plantele nețintă 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 nețintă, 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 nețintă, 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 nețintă, la punctul 7.2.1 se furnizează o estimare a expunerii organismelor nețintă 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 nețintă (a se vedea punctul 8.8.1) și la expunerea organismelor nețintă (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 nețintă 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.”