

II

(Actos no legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (UE) N° 544/2011 DE LA COMISIÓN

de 10 de junio de 2011

por el que se aplica el Reglamento (CE) n° 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CEE y 91/414/CEE del Consejo ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 8, apartado 4, primera frase,

Previa consulta al Comité permanente de la cadena alimentaria y de sanidad animal,

Considerando lo siguiente:

- (1) De conformidad con el Reglamento (CE) n° 1107/2009, el expediente que ha de presentarse para la aprobación de una sustancia activa o la autorización de un producto fitosanitario ha de cumplir los mismos requisitos sobre

datos que los aplicables al producto fitosanitario que en virtud de las normas anteriormente aplicables, establecidas en los anexos II y III de la Directiva 91/414/CEE del Consejo, de 15 de julio de 1991, relativa a la comercialización de productos fitosanitarios ⁽²⁾.

- (2) Por consiguiente, para la aplicación del Reglamento (CE) n° 1107/2009 es necesario adoptar un reglamento que contenga dichos requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas. Tal reglamento no debe contener ninguna modificación sustancial.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Los requisitos sobre datos para la aprobación de una sustancia activa a que se refiere el artículo 8, apartado 1, letra b), del Reglamento (CE) n° 1107/2009 serán los que se establecen en el anexo del presente Reglamento.

Artículo 2

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

Será aplicable a partir del 14 de junio de 2011.

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

Hecho en Bruselas, el 10 de junio de 2011.

Por la Comisión
El Presidente
José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ DO L 309 de 24.11.2009, p. 1.

⁽²⁾ DO L 230 de 19.8.1991, p. 1.

ANEXO

REQUISITOS DE DATOS APLICABLES A LAS SUSTANCIAS ACTIVAS, CONFORME AL ARTÍCULO 8, APARTADO 1, DEL REGLAMENTO (CE) Nº 1107/2009

INTRODUCCIÓN

1. La información requerida:
 - 1.1. incluirá un expediente técnico con la información necesaria para evaluar los riesgos previsibles, tanto inmediatos como a largo plazo, que pueda entrañar la sustancia para las personas, los animales y el medio ambiente, y que incluya al menos la información y los resultados de los estudios a que se hace referencia a continuación;
 - 1.2. cuando proceda, habrá sido obtenida utilizando la última versión adoptada de las directrices de ensayo que se indican o describen en el presente anexo; cuando se trate de estudios iniciados antes de la entrada en vigor de la modificación del presente anexo, la información habrá sido obtenida utilizando directrices adecuadas reconocidas a escala nacional o internacional o, en su ausencia, directrices aceptadas por la autoridad competente;
 - 1.3. incluirá, cuando una directriz de ensayo sea inadecuada o no haya sido descrita, o cuando se haya utilizado una directriz distinta de las indicadas en el presente anexo, una justificación que resulte aceptable para la autoridad competente; en particular, cuando en el presente anexo se haga referencia a un método establecido en el Reglamento (CE) nº 440/2008 de la Comisión ⁽¹⁾ que consista en la transposición de uno desarrollado por una organización internacional (como, por ejemplo, la OCDE), los Estados miembros pueden aceptar que la información requerida haya sido obtenida con arreglo a la última versión de dicho método si, al comenzar los estudios, todavía no se había actualizado el método establecido en el Reglamento (CE) nº 440/2008;
 - 1.4. incluirá, cuando así lo solicite la autoridad competente, una descripción completa de las directrices de ensayo utilizadas, excepto si se indican o describen en el presente anexo, y una descripción completa de cualquier desviación de las mismas, incluyendo una justificación de dichas desviaciones que resulte aceptable para la autoridad competente;
 - 1.5. incluirá un informe completo e imparcial de los estudios realizados y una descripción completa de los mismos, o bien una justificación que resulte aceptable para la autoridad competente en los siguientes casos:
 - cuando no se presenten datos e información concretos que, en función de la naturaleza del producto o de sus usos propuestos, no parezcan necesarios, o
 - cuando no sea científicamente necesaria o técnicamente posible la presentación de información y datos;
 - 1.6. habrá sido obtenida, en su caso, con arreglo a los requisitos de la Directiva 86/609/CEE del Consejo ⁽²⁾.
2. **Ensayos y análisis**
 - 2.1. Los ensayos y análisis deberán realizarse con arreglo a los principios establecidos en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾, en los casos en que se efectúen para obtener datos sobre las propiedades o la seguridad para la salud humana o animal o el medio ambiente.
 - 2.2. No obstante lo establecido en el punto 2.1, los Estados miembros podrán disponer que los ensayos y análisis realizados en su territorio para obtener datos sobre las propiedades o la seguridad de las sustancias activas con respecto a las abejas y a artrópodos beneficiosos distintos de las abejas podrán haberse efectuado en centros u organizaciones de ensayo oficiales o reconocidos oficialmente que cumplan al menos los requisitos establecidos en los puntos 2.2 y 2.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) nº 545/2011 de la Comisión ⁽⁴⁾.

La presente excepción se aplicará a los ensayos que se hayan iniciado efectivamente, a más tardar, el 31 de diciembre de 1999.
 - 2.3. No obstante lo establecido en el punto 2.1, los Estados miembros podrán establecer que los ensayos de residuos efectuados en su territorio de conformidad con la sección 6 (Residuos en el interior o la superficie de los productos, alimentos y piensos tratados) con productos fitosanitarios que contienen sustancias activas comercializadas ya dos años después de la notificación de la Directiva 91/414/CEE se efectúen en centros u organizaciones de ensayo oficiales o reconocidos oficialmente que cumplan al menos los requisitos establecidos en los puntos 2.2 y 2.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) nº 545/2011.

La presente excepción se aplicará a los ensayos controlados de residuos que se hayan iniciado efectivamente, a más tardar, el 31 de diciembre de 1997.

⁽¹⁾ DO L 142 de 31.5.2008, p. 1.

⁽²⁾ DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

⁽³⁾ DO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

⁽⁴⁾ Véase la página 67 del presente Diario Oficial.

- 2.4. No obstante lo establecido en el punto 2.1, en el caso de las sustancias activas consistentes en microorganismos o virus, los ensayos y análisis realizados para obtener datos sobre las propiedades o la seguridad con respecto a aspectos distintos de la salud humana podrán haberse efectuado en centros u organizaciones de ensayo oficiales o reconocidos oficialmente que cumplan al menos los requisitos establecidos en los puntos 2.2 y 2.3 de la introducción del anexo del Reglamento (UE) n° 545/2011.

PARTE A

SUSTANCIAS QUÍMICAS

1. **Identidad de la sustancia activa**

La información facilitada deberá bastar para permitir identificar con precisión cada una de las sustancias activas, definirla con relación a su especificación y caracterizarla con respecto a su naturaleza. Excepto cuando se indique lo contrario, los datos contemplados a continuación se exigirán para todas las sustancias activas.

1.1. *Solicitante (nombre y dirección, etc.)*

Se indicará el nombre y la dirección del solicitante, así como el nombre, cargo y números de teléfono y fax de la persona de contacto.

Cuando, además, el solicitante disponga de una oficina, agente o representante en el Estado miembro en el que se solicite la aprobación y en el Estado miembro ponente nombrado por la Comisión, si es otro, deberá facilitarse su nombre y dirección así como el nombre, cargo y números de teléfono y fax de la persona de contacto.

1.2. *Fabricante (nombre y dirección, incluida la ubicación de la fábrica)*

Deberá indicarse el nombre y la dirección del fabricante o fabricantes de la sustancia activa, así como el nombre y la dirección de todas las fábricas en las que se elabore la sustancia activa. Deberá indicarse un punto de contacto (de tipo preferentemente central, con inclusión de nombre y números de teléfono y fax), para dar información actualizada y para responder a las preguntas que surjan en torno a la tecnología de fabricación, a los procedimientos y a la calidad del producto (y, si fuera necesario, sobre lotes concretos). Si tras la aprobación de la sustancia se produjeran cambios en la ubicación o el número de fabricantes, la información correspondiente deberá notificarse de nuevo a la Comisión y a los Estados miembros.

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

Se indicarán el nombre común ISO o el nombre común ISO propuesto y, en su caso, los demás nombres comunes propuestos o aceptados (sinónimos), incluido el nombre (título) de la autoridad en nomenclatura en cuestión.

1.4. *Nombre químico (nomenclatura de la IUPAC y CA)*

Se proporcionará el nombre químico conforme a lo especificado en el anexo VI del Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Consejo ⁽¹⁾ o, si no está incluido en ese Reglamento, de conformidad con la nomenclatura de la IUPAC y CA.

1.5. *Código o códigos de desarrollo asignados por el fabricante*

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

1.6. *Números CAS, CE y CICAP (si existen)*

Se comunicarán los números CAS, CE (EINECS o ELINCS) y CICAP, si existen.

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

Deberán indicarse la fórmula molecular, la masa molecular y la fórmula estructural de la sustancia activa y, en su caso, la fórmula estructural de cada isómero óptico y estereoisómero presentes en la sustancia activa.

⁽¹⁾ DO L 353 de 31.12.2008, p. 1.

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

Para cada fábrica deberá indicarse el método de fabricación, especificando la identidad de los materiales de base, los procedimientos químicos utilizados y la identidad de los subproductos e impurezas presentes en el producto final. En general, no será necesario dar información sobre la técnica de fabricación.

Cuando la información facilitada se refiera a un sistema de producción en planta piloto, se volverá a facilitar la información necesaria una vez que se hayan estabilizado los métodos y procedimientos de producción a escala industrial.

1.9. *Especificación de la pureza de la sustancia activa en gramos/kilogramo*

Se indicará el contenido en gramos/kilogramo de sustancia activa pura (excluyendo los isómeros inactivos) en el material fabricado empleado para la producción de productos formulados.

Cuando la información facilitada se refiera a un sistema de producción en planta piloto, la información requerida se facilitará de nuevo a la Comisión y los Estados miembros una vez estabilizados los métodos y procedimientos de producción a escala industrial, si los cambios habidos en la producción tienen como resultado una modificación de la especificación de la pureza.

1.10. *Identificación de isómeros, impurezas y aditivos (por ejemplo, estabilizadores), junto con la fórmula estructural y el contenido expresado en gramos/kilogramo*

Deberá indicarse el contenido máximo en gramos/kilogramo de isómeros inactivos, así como, en su caso, la proporción del contenido de isómeros/diastereoisómeros. Además, deberá facilitarse el contenido máximo en g/kg de cada uno de los demás componentes distintos de los aditivos, incluidos los subproductos y las impurezas. Deberá especificarse el contenido en g/kg de los aditivos.

Deberá proporcionarse la siguiente información, si procede, de cada componente que esté presente en cantidades iguales o superiores a 1 g/kg:

- denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA,
- nombre común propuesto o aceptado por la ISO, si existe,
- números CAS, CE (EINECS o ELINCS) y CICAP, si existen,
- fórmula empírica y fórmula estructural,
- peso molecular, y
- contenido máximo en g/kg.

Si el proceso de fabricación favorece la presencia en la sustancia activa de impurezas y subproductos especialmente indeseables por sus propiedades toxicológicas, ecotoxicológicas o medioambientales, deberá determinarse e indicarse el contenido de cada uno de dichos componentes. En tales casos, deberán indicarse los métodos analíticos empleados y los límites de determinación, que serán lo suficientemente bajos, correspondientes a cada uno de los compuestos en cuestión. Además, si procede, se deberá proporcionar la siguiente información:

- denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA,
- nombre común propuesto o aceptado por la ISO, si existe,
- números CAS, CE (EINECS o ELINCS) y CICAP, si existen,
- fórmula molecular y fórmula estructural,
- peso molecular, y
- contenido máximo en g/kg.

Cuando la información facilitada se refiera a un sistema de producción en planta piloto, la información requerida se facilitará de nuevo una vez estabilizados los métodos y procedimientos de producción a escala industrial, si los cambios habidos en la producción tienen como resultado una modificación de la especificación de la pureza.

En caso de que la información facilitada no baste para identificar totalmente un componente, especialmente los condensados, se facilitará información detallada sobre cada uno de dichos componentes.

También se indicará el nombre comercial de los componentes añadidos a la sustancia activa, si se hubieran utilizado, antes de la fabricación del producto formulado, con objeto de mantener su estabilidad y facilitar su manipulación. Asimismo, si procede, se proporcionará la siguiente información sobre dichos aditivos:

- denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA,
- nombre común propuesto o aceptado por la ISO, si existe,
- números CAS, CE (EINECS o ELINCS) y CIPAC, si existen,
- fórmula molecular y fórmula estructural,
- peso molecular, y
- contenido máximo en g/kg.

Se indicará la función de los componentes añadidos (aditivos) distintos de la sustancia activa y que no sean impurezas resultantes del proceso de fabricación:

- antiespumante,
- anticongelante,
- aglutinante,
- estabilizador,
- amortiguador,
- dispersante,
- otras (especifíquense).

1.11. Perfil analítico de los lotes

Se analizarán muestras representativas de la sustancia activa para determinar el contenido de sustancia activa pura, isómeros inactivos, impurezas y aditivos, según proceda. Los resultados analíticos comunicados deberán recoger datos cuantitativos, en términos de g/kg de contenido, de todos los componentes presentes en cantidades superiores a 1 g/kg y, como norma general, deberán representar al menos el 98 % del material analizado. Se determinará e indicará el contenido real de los componentes que sean especialmente peligrosos por sus propiedades toxicológicas, ecotoxicológicas o medioambientales. Los datos facilitados deberán recoger los resultados de los análisis de muestras individuales y un resumen de dichos datos, para mostrar el contenido mínimo o máximo y el contenido normal de cada uno de los componentes pertinentes, si procede.

En caso de que una sustancia activa se produzca en distintas plantas, estos datos deberán facilitarse para cada una de esas plantas.

Además, en caso de que existan y sean significativas, deberán analizarse muestras de la sustancia activa producidas en laboratorio o en sistemas de producción piloto, si se ha utilizado ese material para generar datos toxicológicos o ecotoxicológicos.

2. Propiedades físicas y químicas de la sustancia activa

- i) La información facilitada deberá describir las propiedades físicas y químicas de las sustancias activas y, junto con las demás informaciones pertinentes, servirá para caracterizarlas. En concreto, la información suministrada deberá permitir:

- identificar los peligros físicos, químicos y técnicos asociados a las sustancias activas,
- clasificar la sustancia activa en función de sus peligros,

- establecer las restricciones y condiciones necesarias para la aprobación, y
- establecer las indicaciones de peligro y los consejos de prudencia que convenga especificar.

La información y datos referidos serán necesarios para todas las sustancias activas, a menos que se especifique lo contrario.

- ii) La información proporcionada, junto con la recogida sobre los preparados pertinentes, deberá permitir determinar los peligros físicos, químicos y técnicos asociados a los preparados, clasificar estos últimos y establecer que se pueden utilizar sin grandes dificultades y que la exposición a los mismos de las personas, los animales y el medio ambiente es mínima, teniendo en cuenta la forma de empleo.
- iii) Se indicará el grado de cumplimiento de las especificaciones pertinentes de la FAO por parte de las sustancias activas cuya aprobación se pretende. Se enumerarán de forma detallada y se justificarán las eventuales diferencias con las especificaciones de la FAO.
- iv) En determinados casos concretos, se deberán llevar a cabo ensayos empleando la sustancia activa purificada de la especificación en cuestión. En dichos casos, se informará sobre los principios del método o de los métodos de purificación. Se especificará la pureza de dicho material de ensayo, que deberá ser lo más alta posible utilizando la mejor tecnología disponible para el caso. Se justificarán de manera razonada los casos en los que el grado de pureza alcanzado sea inferior a 980 kg/kg.

Tal justificación deberá demostrar que se han agotado todas las posibilidades razonables y viables desde el punto de vista técnico para la producción de la sustancia activa pura.

2.1. *Punto de fusión y punto de ebullición*

- 2.1.1. Se determinará y se indicará el punto de fusión o, en su caso, el punto de congelación o de solidificación de la sustancia activa purificada con arreglo al método A.1 del Reglamento (CE) n° 440/2008. Las mediciones se efectuarán hasta 360 °C.
- 2.1.2. En su caso, se determinará y se indicará el punto de ebullición de la sustancia activa purificada con arreglo al método A.2 del Reglamento (CE) n° 440/2008. Las mediciones se efectuarán hasta 360 °C.
- 2.1.3. En caso de que no se pueda determinar el punto de fusión o el de ebullición porque la sustancia se descompone o sublima, se indicará la temperatura a la que se produce la descomposición o sublimación.

2.2. *Densidad relativa*

En caso de que las sustancias activas consistan en líquidos o sólidos, se determinará y se indicará la densidad relativa de la sustancia activa purificada con arreglo al método A.3 del Reglamento (CE) n° 440/2008.

2.3. *Presión de vapor (en Pa) y volatilidad (por ejemplo, constante de la ley de Henry)*

- 2.3.1. La presión de vapor de la sustancia activa purificada se indicará con arreglo al método A.4 del Reglamento (CE) n° 440/2008. En caso de que la presión de vapor sea inferior a 10^{-5} Pa, podrá estimarse la presión a 20 o 25 °C mediante una curva de presión de vapor.
- 2.3.2. En el caso de las sustancias activas sólidas o líquidas, se determinará la volatilidad (constante de la ley de Henry) de la sustancia activa purificada o se calculará a partir de su solubilidad en agua y la presión de vapor, y se proporcionarán estos datos (en $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$).

2.4. *Aspecto (estado físico, color y olor, si se conoce)*

- 2.4.1. Deberá proporcionarse una descripción del color, si lo tuviera, y del estado físico tanto de la sustancia activa fabricada como de la purificada.
- 2.4.2. Se deberá describir cualquier olor asociado tanto con la sustancia activa fabricada como purificada, que se desprenda al manipular los materiales en los laboratorios o fábricas.

2.5. *Espectros (UV/VIS, IR, RMN, EM) y extinción molecular a longitudes de onda significativas*

- 2.5.1. Se determinarán e indicarán los siguientes espectros, junto con un cuadro de las características de las señales necesarias para la interpretación: ultravioleta/visible (UV/VIS), infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM) de la sustancia activa purificada y extinción molecular a longitudes de onda significativas.

Se indicarán las longitudes de onda a las que se produzca la extinción molecular ultravioleta/visible y, en su caso, se incluirá la longitud de onda con el valor de absorción más alto por encima de 290 nm.

En el caso de sustancias activas que consistan en isómeros ópticos resueltos, se deberá medir e indicar su pureza óptica.

2.5.2. Se determinarán e indicarán los espectros de absorción ultravioleta/visible, infrarrojos, de resonancia magnética nuclear y de espectrometría de masas necesarios para la identificación de las impurezas que puedan ser importantes desde el punto de vista toxicológico, ecotoxicológico o medioambiental.

2.6. *Solubilidad en agua, incluido el efecto del pH (de 4 a 10) en la solubilidad*

Se determinará e indicará la hidrosolubilidad de las sustancias activas purificadas con arreglo al método A.6 del Reglamento (CE) n° 440/2008. La determinación de la hidrosolubilidad se realizará en un medio neutro (esto es, en agua destilada y equilibrada con dióxido de carbono atmosférico). En caso de que la sustancia activa pueda formar iones, también se harán determinaciones en medios ácidos (pH de 4 a 6) y en medios alcalinos (pH de 8 a 10), y se proporcionarán estos datos. En caso de que la estabilidad de la sustancia activa en los medios acuosos sea tal que no se pueda determinar la solubilidad en agua, se proporcionará una justificación sobre la base de los datos de los ensayos.

2.7. *Solubilidad en disolventes orgánicos*

Se determinará e indicará la solubilidad de las sustancias activas fabricadas en los disolventes orgánicos que se recogen a continuación, a temperaturas comprendidas entre los 15 y los 25 °C si es inferior a 250 g/kg; deberá especificarse la temperatura aplicada:

- hidrocarburo alifático: preferentemente n-heptano,
- hidrocarburo aromático: preferentemente xileno,
- hidrocarburo halogenado: preferentemente 1,2-dicloroetano,
- alcohol: preferentemente metanol o alcohol isopropílico,
- cetona: preferentemente acetona,
- éster: preferentemente acetato de etilo.

Si uno o más de estos disolventes es inadecuado para una sustancia activa concreta (por ejemplo, si la sustancia reacciona con el material de ensayo), se pueden utilizar disolventes alternativos. En tales casos, se deberá justificar la selección de los materiales en términos de estructura y polaridad.

2.8. *Coefficiente de partición n-octanol/agua, incluido el efecto del pH (de 4 a 10)*

Se determinará e indicará el coeficiente de reparto n-octanol/agua de la sustancia activa purificada con arreglo al método A.8 del Reglamento (CE) n° 440/2008. Se investigará el efecto del pH (de 4 a 10) cuando la sustancia sea ácida o básica, en función de su valor pKa (inferior a 12 para los ácidos y superior a 2 para las bases).

2.9. *Estabilidad en el agua, velocidad de hidrólisis, degradación fotoquímica, rendimiento cuántico e identificación del producto o productos de degradación, constante de disociación, incluido el efecto del pH (de 4 a 9)*

2.9.1. Se determinará e indicará con arreglo al método C.7 del Reglamento (CE) n° 440/2008 la velocidad de hidrólisis de las sustancias activas purificadas (generalmente una sustancia activa marcada radiactivamente de una pureza superior al 95 %), para los valores de pH 4, 7 y 9, en condiciones estériles y sin luz. Para las sustancias que tengan una velocidad de hidrólisis baja, esta podrá determinarse a 50 °C u otra temperatura adecuada.

En caso de observarse la aparición de degradación a 50 °C, se determinará la velocidad de degradación a otra temperatura y se construirá un gráfico de Arrhenius para poder estimar la hidrólisis a 20 °C. Se indicará la identificación de los productos de la hidrólisis formados y la constante de velocidad observada. Deberá indicarse asimismo el valor TD₅₀ estimado.

2.9.2. Para los compuestos con un coeficiente de absorción molar (decimal) (épsilon) superior a $10 (1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1})$ con una longitud de onda λ igual o superior a 290 nm, se determinará e indicará la fototransformación directa en agua purificada (por ejemplo, destilada), a una temperatura de 20 °C a 25 °C, de la sustancia activa purificada generalmente marcada radiactivamente empleando luz artificial en condiciones estériles y, si fuera necesario, un solubilizador. No se utilizarán sensibilizadores, como por ejemplo la acetona, como codisolventes o solubilizadores. La fuente luminosa debe simular la luz del sol y estar equipada con filtros para eliminar la radiación a longitudes de onda λ inferiores a 290 nm. Se indicará la identificación de los productos de descomposición formados que estén presentes en cualquier momento del estudio en cantidades iguales o superiores al 10 % de la sustancia activa añadida, un balance de masas que represente al menos el 90 % de la radiactividad aplicada y la vida media fotoquímica.

2.9.3. Si fuera necesario investigar la fototransformación directa, se determinará e indicará el rendimiento cuántico de la fotodegradación directa en agua, junto con cálculos para estimar la vida teórica de la sustancia activa en la capa superior de los sistemas acuosos y la vida real de la sustancia.

La descripción del método figura en las Directrices revisadas de la FAO sobre los criterios medioambientales de registro de plaguicidas ⁽¹⁾.

2.9.4. En caso de producirse la disociación en el agua, se determinarán e indicarán con arreglo a la Directriz de ensayos 112 de la OCDE la constante o las constantes de disociación (valores de pKa) de la sustancia activa purificada. Se indicará la identificación de las especies disociadas formadas, a partir de consideraciones teóricas. Si la sustancia activa fuera una sal, se indicará el valor de pKa del principio activo.

2.10. *Estabilidad en el aire, degradación fotoquímica e identificación del producto o de los productos de descomposición*

Deberá presentarse una estimación de la degradación oxidativa fotoquímica (fototransformación indirecta) de la sustancia activa.

2.11. *Inflamabilidad, con inclusión de la autoinflamabilidad*

2.11.1. Se determinará e indicará con arreglo a los métodos A.10, A.11 o A.12 del Reglamento (CE) n° 440/2008, según proceda, la inflamabilidad de las sustancias activas fabricadas, que sean sólidos, gases o sustancias que desprendan gases fácilmente inflamables.

2.11.2. La autoinflamabilidad de las sustancias activas fabricadas se determinará e indicará con arreglo a los métodos A.15 o A.16 del Reglamento (CE) n° 440/2008, según proceda, o, en caso necesario, de acuerdo con el ensayo en jaula de Bowes-Cameron (n° 14.3.4 del capítulo 14 de las Recomendaciones de las Naciones Unidas relativas al transporte de mercancías peligrosas).

2.12. *Punto de inflamación*

Se determinará e indicará con arreglo al método A.9 del Reglamento (CE) n° 440/2008 el punto de inflamación de las sustancias activas fabricadas con un punto de fusión por debajo de los 40 °C; solo se utilizarán métodos de frasco cerrado.

2.13. *Propiedades explosivas*

En caso necesario, las propiedades explosivas de las sustancias activas fabricadas deberán determinarse e indicarse de conformidad con el método A.14 del Reglamento (CE) n° 440/2008.

2.14. *Tensión superficial*

La tensión superficial deberá determinarse e indicarse con arreglo al método A.5 del Reglamento (CE) n° 440/2008.

2.15. *Propiedades comburentes*

Se determinarán e indicarán con arreglo al método A.17 del Reglamento (CE) n° 440/2008 las propiedades comburentes de las sustancias activas fabricadas, excepto en los casos en que el examen de su fórmula estructural establezca sin ningún género de duda razonable que la sustancia activa es incapaz de reaccionar exotérmicamente con un material combustible. En tales casos, será suficiente tal información para justificar que no se determinen las propiedades comburentes de la sustancia.

⁽¹⁾ Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, diciembre de 1989. <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Code/Download/ENVICRI.pdf>.

3. **Otros datos sobre la sustancia activa**

- i) Los datos facilitados deberán especificar el uso que se haga o vaya a hacer de los preparados que contengan la sustancia activa, así como la dosis y la forma de empleo actual o propuesta.
- ii) Los datos facilitados especificarán los métodos y las precauciones normales que deberán aplicarse para la manipulación, almacenamiento y transporte de la sustancia activa.
- iii) Los estudios y datos presentados, junto con otros estudios y datos pertinentes, deberán especificar y justificar los métodos recomendados y las precauciones que deberán tomarse en caso de incendio. Se hará una estimación de los posibles productos de la combustión, sobre la base de la estructura química y de las propiedades físicas y químicas de la sustancia activa.
- iv) Los estudios y datos presentados, junto con otros estudios y datos pertinentes, deberán demostrar la adecuación de las medidas propuestas a las situaciones de emergencia.
- v) La información y datos referidos serán necesarios para todas las sustancias activas, a menos que se especifique lo contrario.

3.1. *Función, como por ejemplo, fungicida, herbicida, insecticida, repelente o regulador del crecimiento*

Deberá especificarse de cuál de las funciones siguientes se trata:

- acaricida,
- bactericida,
- fungicida,
- herbicida,
- insecticida,
- molusquicida,
- nematocida,
- regulador del crecimiento de las plantas,
- repelente,
- rodenticida,
- semioquímico,
- topicida,
- viricida,
- otras (especifíquense).

3.2. *Efectos sobre los organismos nocivos, como por ejemplo: tóxico por contacto, inhalación o ingestión, fungitóxico o fungistático, etc.; efecto sistémico o no en las plantas*

3.2.1. Se especificará la naturaleza de los efectos sobre los organismos nocivos:

- acción por contacto,
- acción por ingestión,
- acción por inhalación,
- acción fungitóxica,
- acción fungistática,

- desecante,
 - inhibidor de la reproducción,
 - otros (especifíquense).
- 3.2.2. Se especificará asimismo si la sustancia activa se transporta o no en las plantas y, en su caso, si el transporte es apoplástico, simplástico o de ambos tipos.
- 3.3. *Ámbito de utilización previsto, por ejemplo, campo, protección de las plantas, almacenamiento de productos vegetales, jardinería doméstica*
- Se especificarán el ámbito o los ámbitos de uso, existentes o propuestos, de los preparados que contengan la sustancia activa de entre los que se recogen a continuación:
- uso de campo, como agricultura, horticultura, silvicultura y viticultura,
 - protección de cultivos,
 - servicios,
 - lucha contra malas hierbas en zonas no cultivadas,
 - jardinería doméstica,
 - plantas de interior,
 - almacenamiento de productos vegetales,
 - otros (especifíquese)
- 3.4. *Organismos nocivos que se intenta controlar y cultivos o productos protegidos o tratados*
- 3.4.1. Se ofrecerán detalles de las aplicaciones existentes y previstas en términos de cultivos, grupos de cultivos, plantas o productos vegetales tratados o, en su caso, protegidos mediante la sustancia activa.
- 3.4.2. Se facilitarán, en su caso, detalles de los organismos nocivos frente a los que se proporcione protección.
- 3.4.3. Se indicarán, en su caso, los efectos logrados, por ejemplo, la supresión de los brotes, el retraso de la maduración, la reducción de la longitud del tallo, el aumento de la fertilización, etc.
- 3.5. *Modo de acción*
- 3.5.1. En la medida en que se haya podido averiguar, se indicará el modo de acción de la sustancia activa, cuando sea pertinente, en términos de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos y las rutas bioquímicas participantes. Si se dispone de ellos, se proporcionarán los resultados de los estudios experimentales pertinentes.
- 3.5.2. Cuando se sepa que, para producir el efecto deseado, la sustancia activa debe convertirse en un metabolito o en un producto de degradación tras la aplicación o el empleo de los preparados que la contengan, se proporcionará, si procede, la siguiente información, con referencia a la información proporcionada en los apartados 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 y 9, y a partir de ella, respecto a cada uno de los metabolitos activos o productos degradados:
- denominación química con arreglo a la nomenclatura IUPAC y CA,
 - nombre común aceptado por la ISO o propuesto,
 - números CAS, CE (EINECS o ELINCS), y número CICAP, si existe,
 - fórmula empírica y fórmula estructural, y
 - masa molecular.

3.5.3. Se facilitará la información disponible sobre la formación de metabolitos activos y de productos de degradación, y se incluirá en ella lo siguiente:

- los procesos, mecanismos y reacciones que intervengan,
- datos cinéticos y de otra naturaleza relativos a la velocidad de conversión y, si se conoce, la fase limitante de esta velocidad,
- los factores ambientales y de otro tipo que afecten a la velocidad y al grado de conversión.

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

Si se dispone de ella, se deberá proporcionar información sobre la posible aparición de resistencias o resistencia cruzada.

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

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

3.8. *Procedimientos de destrucción o descontaminación*

3.8.1. *Incineración controlada*

En muchos casos, el único medio o el más adecuado para eliminar de manera segura las sustancias activas, los materiales contaminados o los embalajes contaminados es la incineración controlada en un incinerador autorizado.

Si el contenido de halógenos de la sustancia activa sea superior a un 60 %, se indicarán el comportamiento pirolítico de la sustancia activa en condiciones controladas (incluidos, si procede, un suministro de oxígeno y un determinado tiempo de permanencia) a 800 °C y el contenido de dibenzo-*p*-dioxinas y dibenzofuranos polihalogenados de los productos de la pirólisis. El solicitante deberá suministrar instrucciones detalladas para eliminar estas sustancias sin peligro.

3.8.2. *Otros*

Si se propusieran, se describirán con todo detalle otros métodos para eliminar la sustancia activa y los embalajes y materiales contaminados. Se proporcionarán datos sobre dichos métodos para establecer su eficacia y seguridad.

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

Se indicarán procedimientos de descontaminación del agua en caso de accidente.

4. **Métodos analíticos**

Introducción

Las disposiciones de la presente sección solo serán aplicables a los métodos analíticos necesarios para el control y seguimiento posteriores al registro.

Los solicitantes deberán justificar los métodos analíticos utilizados para obtener los datos exigidos en el presente Reglamento o para otros fines; si es preciso, se establecerán orientaciones aparte para esos métodos según los mismos requisitos impuestos en el caso de los métodos para el control y seguimiento posteriores al registro.

Deberán facilitarse descripciones de los métodos que incluyan datos del equipo, los materiales y las condiciones utilizadas.

En la medida de lo posible, dichos métodos deberán basarse en las técnicas más sencillas, costar lo menos posible y utilizar material que pueda obtenerse fácilmente.

⁽¹⁾ DO L 396 de 30.12.2006, p. 1.

A efectos de la presente sección, se entenderá por:

Impurezas, metabolitos, metabolitos relevantes	Lo definido en el Reglamento (CE) n° 1107/2009.
Impurezas relevantes	Impurezas de importancia toxicológica, ecotoxicológica o medioambiental.
Impurezas significativas	Impurezas cuyo contenido en la sustancia activa fabricada es ≥ 1 g/kg.

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

- i) patrón analítico de la sustancia activa pura,
- ii) muestras de la sustancia activa fabricada,
- iii) patrones analíticos de los metabolitos relevantes y de todos los demás componentes incluidos en la definición de «residuo»,
- iv) si están disponibles, muestras de sustancias de referencia de las impurezas relevantes.

4.1. Métodos para el análisis de la sustancia activa fabricada

A efectos del presente punto, se entenderá por:

i) Especificidad

La capacidad de un método para distinguir entre el analito que se mide y otras sustancias.

ii) Linealidad

La capacidad de un método, dentro de unos límites dados, para proporcionar una correlación lineal aceptable entre los resultados y la concentración de la sustancia que se analice presente en las muestras.

iii) Precisión

El grado de concordancia entre el valor determinado de la sustancia analizada presente en una muestra y el valor de referencia aceptado (por ejemplo, ISO 5725).

iv) Precisión

El grado de concordancia entre los resultados de ensayos independientes obtenidos en condiciones determinadas.

Repetibilidad: precisión en condiciones de repetibilidad, es decir, condiciones en las que son obtenidos los resultados de ensayos independientes por parte de un mismo operador en el mismo laboratorio, utilizando el mismo método, idéntico material de ensayo y el mismo equipo en intervalos breves de tiempo.

No se exige la reproducibilidad en el caso de la sustancia activa fabricada (para la definición de reproducibilidad, véase ISO 5725).

4.1.1. Deberán facilitarse métodos (de los que se hará una descripción completa) para la determinación de la sustancia activa pura en la sustancia activa fabricada con arreglo al expediente presentado para solicitar la aprobación. Deberá señalarse la aplicabilidad de los métodos CICAP existentes.

4.1.2. También deberán facilitarse métodos para la determinación de impurezas significativas o pertinentes y aditivos (por ejemplo, estabilizadores) en la sustancia activa fabricada.

4.1.3. Especificidad, linealidad, exactitud y repetibilidad

4.1.3.1. Deberá demostrarse e indicarse la especificidad de los métodos presentados. Además, deberá determinarse la amplitud de la interferencia debida a otras sustancias presentes en la sustancia activa fabricada (por ejemplo, isómeros, impurezas o aditivos).

Aunque las interferencias debidas a otros componentes pueden equipararse a errores sistemáticos cometidos en la evaluación de la exactitud de los métodos propuestos para la determinación de la sustancia activa pura en la sustancia activa fabricada, deberá explicarse cualquier interferencia producida que suponga más de un $\pm 3\%$ de la cantidad total determinada. También deberá demostrarse la amplitud de la interferencia en el caso de métodos para la determinación de impurezas.

- 4.1.3.2. Deberá determinarse e indicarse la linealidad de los métodos propuestos dentro de un margen adecuado. En la determinación de la sustancia activa pura en la sustancia activa, el margen de calibración deberá rebasar (al menos en un 20 %) el contenido nominal máximo y mínimo de la sustancia analizada en las soluciones analíticas pertinentes. Deberán efectuarse determinaciones de calibración por duplicado con tres concentraciones o más; también serán aceptables cinco concentraciones, cada una de las cuales represente una medición única. Los informes presentados deberán incluir la ecuación de la línea de calibración y el coeficiente de correlación, así como documentación del análisis, por ejemplo cromatogramas, representativa y debidamente etiquetada.
- 4.1.3.3. Se exigirá exactitud en el caso de métodos para la determinación de la sustancia activa pura y de impurezas significativas o pertinentes en la sustancia activa fabricada.
- 4.1.3.4. En relación con la repetibilidad en la determinación de la sustancia activa pura, en principio deberán realizarse 5 determinaciones como mínimo. Deberá indicarse la desviación típica relativa (% RSD). Podrán descartarse los valores erráticos detectados con un método adecuado (por ejemplo, ensayos de Dixon o Grubbs). En tal caso, deberá indicarse claramente este extremo. Asimismo, deberá tratarse de explicar el motivo de la aparición de dichos valores erráticos.
- 4.2. *Métodos para la determinación de residuos*

Los métodos deberán permitir la determinación de la sustancia activa y/o de los metabolitos pertinentes. Deberá determinarse empíricamente e indicarse la especificidad, precisión, recuperación y límite de determinación de cada método y de cada matriz representativa pertinente.

En principio, los métodos propuestos para la determinación de residuos deberán ser de multiresiduos; deberá evaluarse un método estándar para multiresiduos e indicarse su conveniencia para la determinación de residuos. Cuando los métodos propuestos no sean métodos de determinación de multiresiduos o no sean compatibles con tales técnicas, deberá proponerse un método alternativo. Cuando esto dé lugar a un número excesivo de métodos para componentes individuales, podrá aceptarse un método «denominador común».

A efectos de la presente sección, se entenderá por:

i) *Especificidad*

La capacidad de un método para distinguir entre el analito que se mide y otras sustancias.

ii) *Precisión*

El grado de concordancia entre los resultados de ensayos independientes obtenidos en condiciones determinadas.

Repetibilidad: precisión en condiciones de repetibilidad, es decir, condiciones en las que son obtenidos los resultados de ensayos independientes por parte de un mismo operador en el mismo laboratorio, utilizando el mismo método, idéntico material de ensayo y el mismo equipo en intervalos breves de tiempo.

Reproducibilidad: dado que la reproducibilidad, tal como se define en las publicaciones pertinentes (por ejemplo, en la norma ISO 5725), no puede aplicarse en general a los métodos de determinación de residuos, en el contexto de la presente Directiva se definirá como una validación de la repetibilidad de recuperación de matrices representativas y a niveles representativos, por parte de al menos un laboratorio que sea independiente del que inicialmente realizó la validación del estudio (dicho laboratorio independiente puede pertenecer a la misma empresa) (validación por laboratorios independientes).

iii) *Recuperación*

El porcentaje obtenido de la cantidad de sustancia activa o metabolito pertinente, originalmente añadido a una muestra de la matriz correspondiente que no contuviera un nivel detectable de la sustancia que se analiza.

iv) Límite de determinación

El límite de determinación (a menudo designado como límite de cuantificación) se define como la concentración mínima utilizada en ensayos con la que se obtiene una recuperación media aceptable (normalmente entre el 70 % y el 110 % con una desviación típica relativa preferiblemente ≤ 20 %; en algunos casos justificados, podrán aceptarse índices de recuperación media inferiores o superiores y desviaciones típicas relativas mayores).

4.2.1. Residuos en el interior o la superficie de plantas, productos vegetales, alimentos (de origen vegetal y animal) y piensos

Los métodos propuestos deberán ser adecuados para determinar todos los componentes incluidos en la definición de residuo presentada con arreglo a lo dispuesto en los puntos 6.1 y 6.2, a fin de que los Estados miembros puedan establecer la conformidad con los LMR establecidos o determinar los residuos eliminables.

La especificidad de los métodos deberá permitir la determinación de todos los componentes incluidos en la definición de residuo, utilizándose un método de confirmación suplementario si procede.

Se deberá determinar e indicar la repetibilidad. Las partes alícuotas para el ensayo podrán prepararse a partir de una muestra común tratada sobre el terreno que contenga los residuos en cuestión. Las partes alícuotas para el ensayo también podrán prepararse a partir de una muestra común no tratada, con alícuotas reforzadas al nivel o niveles exigidos.

Deberán comunicarse los resultados de la validación por un laboratorio independiente.

Deberá determinarse e indicarse el límite de determinación, incluida la recuperación individual y media. Deberán determinarse empíricamente e indicarse la desviación típica relativa global y la desviación típica relativa de cada refuerzo.

4.2.2. Residuos en suelo

Deberán presentarse métodos de análisis del suelo para la determinación del compuesto parental o de metabolitos pertinentes.

La especificidad de los métodos deberá permitir la determinación del compuesto parental o de los metabolitos pertinentes, utilizándose un método suplementario de confirmación si procede.

Deberán determinarse e indicarse la repetibilidad, la recuperación y el límite de determinación, incluida la recuperación individual y media. Deberán determinarse empíricamente e indicarse la desviación típica relativa global y la desviación típica relativa de cada refuerzo.

El límite de determinación propuesto no deberá superar una concentración que sea preocupante en relación con la exposición a organismos no objetivo o debido a efectos fitotóxicos. Normalmente, el límite de determinación propuesto no superará los 0,05 mg/kg.

4.2.3. Residuos en agua (incluida el agua potable, las aguas subterráneas y las superficiales)

Deberán presentarse métodos de análisis del agua para la determinación del compuesto parental o de metabolitos pertinentes.

La especificidad de los métodos deberá permitir la determinación del compuesto parental o de los metabolitos pertinentes, utilizándose un método suplementario de confirmación si procede.

Deberán determinarse e indicarse la repetibilidad, la recuperación y el límite de determinación, incluida la recuperación individual y media. Deberán determinarse empíricamente e indicarse la desviación típica relativa global y la desviación típica relativa de cada refuerzo.

El límite de determinación propuesto para el agua potable no deberá superar 0,1 µg/l. El límite de determinación propuesto para las aguas superficiales no deberá superar una concentración que tenga repercusiones inaceptables en organismos no objetivo, de conformidad con lo establecido en el anexo del Reglamento (UE) n° 546/2011 (1).

(1) Véase la página 127 del presente Diario Oficial.

4.2.4. Residuos en aire

Salvo en caso de que pueda justificarse que es improbable que operadores, trabajadores o circunstantes puedan quedar expuestos, deberán presentarse métodos para la determinación de la sustancia activa o de los metabolitos pertinentes formados en el aire durante la aplicación o poco después de esta.

La especificidad de los métodos deberá permitir la determinación del compuesto parental o de los metabolitos pertinentes, utilizándose un método suplementario de confirmación si procede.

Deberán determinarse e indicarse la repetibilidad, la recuperación y el límite de determinación, incluida la recuperación individual y media. Deberán determinarse empíricamente e indicarse la desviación típica relativa global y la desviación típica relativa de cada refuerzo.

El límite de determinación propuesto deberá tener en cuenta los pertinentes valores límite sanitarios o los pertinentes niveles de exposición.

4.2.5. Residuos en líquidos y tejidos corporales

Cuando una sustancia activa se clasifique como tóxica o muy tóxica, deberán presentarse métodos analíticos adecuados.

La especificidad de los métodos deberá permitir la determinación del compuesto parental o de los metabolitos pertinentes, utilizándose un método suplementario de confirmación si procede.

Deberán determinarse e indicarse la repetibilidad, la recuperación y el límite de determinación, incluida la recuperación individual y media. Deberán determinarse empíricamente e indicarse la desviación típica relativa global y la desviación típica relativa de cada refuerzo.

5. Estudios toxicológicos y metabólicos

Introducción

i) La información proporcionada, junto a la de uno o más preparados que contengan la sustancia activa, permitirá realizar la evaluación de los riesgos que comporta para el ser humano la manipulación y utilización de los productos fitosanitarios que contengan dicha sustancia activa, y los derivados de los residuos que permanezcan en los alimentos y en el agua. Además, la información proporcionada será suficiente para:

- poder tomar la decisión de aprobar o no la sustancia activa,
- especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,
- clasificar la sustancia activa en función del peligro,
- fijar la ingesta diaria admisible (ADI) para las personas,
- fijar los niveles aceptables de exposición del operador (AOEL),
- especificar los pictogramas, las palabras de advertencia, y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección de las personas, los animales y el medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes),
- determinar los primeros auxilios pertinentes y las medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas que deberán aplicarse en caso de intoxicación humana, y
- permitir la realización de una evaluación sobre la naturaleza y grado de los riesgos para las personas, los animales (especies habitualmente alimentadas y criadas o consumidas por el hombre) y de los riesgos para otras especies de vertebrados no objetivo.

ii) Será necesario, investigar e informar de todos los efectos adversos potenciales descubiertos durante las investigaciones toxicológicas sistemáticas (como los efectos sobre órganos y sistemas específicos, tales como la inmunotoxicidad y la neurotoxicidad), y realizar y dar a conocer los estudios adicionales que puedan ser necesarios para investigar el posible mecanismo implicado y fijar los NOAEL (niveles sin efecto adverso observable), como también deberá evaluarse la importancia de dichos efectos. Se deberá informar de todos los datos biológicos relevantes para la evaluación del perfil toxicológico de la sustancia sometida a examen.

- iii) Dada la influencia que las impurezas pueden tener sobre el comportamiento toxicológico, es fundamental proporcionar para cada estudio presentado una descripción detallada (especificación) del material utilizado, con arreglo a lo dispuesto en el punto 1.11 de la parte A. Los ensayos deberán llevarse a cabo utilizando la sustancia activa que corresponda a la especificación que vaya a utilizarse en la fabricación de preparados pendientes de autorización, excepto en los casos en que se requiera o se permita la utilización de compuestos marcados radiactivamente.
- iv) Cuando se realicen estudios utilizando una sustancia activa producida en un laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, los estudios deberán repetirse utilizando la sustancia activa fabricada, a menos que pueda justificarse que el material de ensayo empleado es esencialmente el mismo, a efectos de los ensayos y la evaluación toxicológicos. En caso de duda, se deberán llevar a cabo los estudios extrapolables necesarios para que pueda tomarse una decisión sobre la necesidad de repetir los estudios.
- v) Los estudios que requieran una administración prolongada del compuesto se realizarán preferentemente utilizando el mismo lote de sustancia activa, si su estabilidad lo permite.
- vi) En todos los estudios deberá indicarse la dosis real alcanzada en mg/kg de peso corporal, así como en cualquier otra unidad adecuada. Cuando la administración del compuesto se realice a través de la dieta, el compuesto sometido a examen deberá distribuirse uniformemente en la misma.
- vii) Si, como resultado del metabolismo u otros procesos en el interior o la superficie de las plantas tratadas, o como resultado de la transformación de los productos tratados, el residuo terminal (al que estén expuestos los consumidores o los trabajadores encargados de su manipulación, definidos en punto 7.2.3 de la parte A del anexo del Reglamento (UE) nº 545/2011) contiene una sustancia que no es la propia sustancia activa y tampoco es un metabolito detectado en mamíferos, será necesario llevar a cabo estudios de toxicidad de los componentes del residuo terminal, a menos que se demuestre que la exposición del consumidor o del trabajador a estas sustancias no constituye un riesgo importante para la salud. Los estudios toxicocinéticos y metabólicos de los metabolitos y de los productos de degradación solo se realizarán cuando no se pueda valorar la toxicidad del metabolito mediante los resultados disponibles correspondientes a la sustancia activa.
- viii) La forma de administración de la sustancia examinada depende de las principales vías de exposición. En los casos en que la exposición se produzca fundamentalmente en la fase gaseosa, puede ser más adecuado realizar estudios de inhalación en lugar de estudios de ingestión.

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

En esta área es posible que sean necesarios muy pocos datos, que aparecen recogidos a continuación y se limitan al ensayo sobre una sola especie (generalmente la rata). Dichos datos pueden proporcionar información útil para la configuración e interpretación de los ensayos de toxicidad posteriores. No obstante, debe recordarse que puede ser fundamental contar con información sobre las diferencias entre especies para la extrapolación de los datos de animales al ser humano, y que para la evaluación de los riesgos para los operadores puede ser útil la información sobre penetración percutánea, absorción, distribución, excreción y metabolismo. No es posible detallar la información específica necesaria para cada área, puesto que las necesidades exactas dependerán de los resultados obtenidos para cada una de las sustancias examinadas.

Objetivo del ensayo:

Los ensayos deberán proporcionar datos suficientes para poder:

- evaluar el índice y grado de absorción,
- evaluar la distribución en los tejidos y el índice y grado de excreción de la sustancia examinada y los metabolitos pertinentes,
- identificar los metabolitos y la ruta metabólica.

También deberá investigarse el efecto de la dosis sobre estos parámetros y la eventual variación de los resultados dependiendo de que la dosis sea única o repetida.

Circunstancias en que se requiere

Se deberá llevar a cabo, y comunicar los resultados, de un estudio toxicocinético con una dosis única en ratas (administración por vía oral) con un mínimo de dos niveles de dosis, así como de un estudio toxicocinético con dosis repetidas en ratas (administración por vía oral) con un solo nivel de dosis. En algunos casos puede ser necesario realizar estudios adicionales en distintas especies (tales como cabras o pollos).

Directriz de ensayo

Método B.36, toxicocinética, del Reglamento (CE) n° 440/2008.

5.2. *Toxicidad aguda*

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

- la toxicidad de la sustancia activa,
- la evolución temporal y las características de sus efectos, junto con datos completos de los cambios en el comportamiento y las eventuales observaciones patológicas macroscópicas de la autopsia,
- a ser posible, el modo de la acción tóxica, y
- los peligros relativos de las diferentes vías de exposición.

Aunque la preocupación primordial debe ser estimar los diferentes grados de toxicidad, la información generada también deberá permitir la clasificación de la sustancia activa con arreglo al Reglamento (CE) n° 1272/2008. La información obtenida a partir de los ensayos de toxicidad aguda tiene especial importancia para evaluar los peligros probables en caso de accidente.

5.2.1. *Por ingestión**Circunstancias en que se requiere*

Se deberá informar siempre de la toxicidad oral aguda de la sustancia activa.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con los métodos B.1 *bis* o B.1 *ter* del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008.

5.2.2. *Por vía cutánea**Circunstancias en que se requiere*

Deberá informarse siempre de la toxicidad aguda por vía cutánea de la sustancia activa.

Directriz de ensayo

Se deberán investigar tanto los efectos locales como los sistémicos. El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.3 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008.

5.2.3. *Por inhalación**Circunstancias en que se requiere*

Se deberá informar sobre la toxicidad por inhalación de la sustancia activa cuando esta:

- sea un gas o un gas licuado,
- vaya a utilizarse como fumigante,
- vaya a incluirse en un preparado que genere humo, un aerosol o un preparado que desprenda vapor,
- vaya a utilizarse con un equipo de nebulización,
- tenga una presión de vapor $> 1 \times 10^{-2}$ Pa y vaya a incluirse en preparados empleados en espacios cerrados, tales como almacenes o invernaderos,
- vaya a incluirse en preparados en forma de polvo con una proporción significativa de partículas de un diámetro $< 50\mu\text{m}$ ($> 1\%$ en peso), o
- vaya a incluirse en preparados que se apliquen de forma que se genere una cantidad significativa de partículas o gotas de un diámetro $< 50\mu\text{m}$ ($> 1\%$ en peso).

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.2 del anexo del Reglamento (CE) nº 440/2008.

5.2.4. Irritación cutánea

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá indicar la capacidad de irritación cutánea de la sustancia activa y la posible reversibilidad de los efectos observados.

Circunstancias en que se requiere

La capacidad de irritación cutánea de la sustancia activa deberá determinarse excepto cuando sea probable, como se indica en la directriz del ensayo, que se produzcan efectos graves o que no se produzca ningún efecto.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.4 del anexo del Reglamento (CE) nº 440/2008.

5.2.5. Irritación ocular

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá indicar la capacidad de irritación ocular de la sustancia activa y la posible reversibilidad de los efectos observados.

Circunstancias en que se requiere

Los ensayos de irritación ocular deberán realizarse, excepto cuando sea probable que afecten gravemente a los ojos, tal como se indica en las directrices de ensayo.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.5 del anexo del Reglamento (CE) nº 440/2008.

5.2.6. Sensibilización cutánea

Objetivo del ensayo

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

Circunstancias en que se requiere

Este ensayo deberá realizarse siempre, excepto cuando sean conocidos los efectos sensibilizantes de la sustancia.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.6 del anexo del Reglamento (CE) nº 440/2008.

5.3. Toxicidad a corto plazo

Deberán elaborarse estudios de toxicidad a corto plazo para proporcionar información sobre la cantidad de sustancia activa que puede tolerarse sin efectos tóxicos en las condiciones del estudio. Dichos estudios deberán proporcionar datos útiles sobre los riesgos que corren las personas que manipulan y utilizan los preparados que contengan la sustancia activa en cuestión. Concretamente, los estudios a corto plazo proporcionan información fundamental sobre el posible efecto acumulativo de la sustancia activa y los riesgos que corren los trabajadores que pueden estar expuestos a ella intensamente. Además, los estudios a corto plazo proporcionan información útil para diseñar los estudios de toxicidad crónica.

Los estudios, datos e informaciones que deberán proporcionarse y evaluarse permitirán identificar los efectos de la exposición repetida a la sustancia activa y, en particular, establecer o indicar:

- la relación entre la dosis y los efectos adversos,
- en su caso, los órganos que tienen mayores posibilidades de verse afectados,

- los órganos objetivo, cuando sea pertinente,
- la evolución en el tiempo y las características de sus efectos, junto con datos completos de los cambios de comportamiento y, en su caso, los hallazgos anatomopatológicos de la autopsia,
- los efectos tóxicos específicos y cambios anatomopatológicos,
- en su caso, la persistencia y reversibilidad de determinados efectos tóxicos observados, una vez interrumpida la administración,
- a ser posible, el modo de la acción tóxica, y
- los peligros relativos de las diferentes vías de exposición.

5.3.1. Estudio oral de 28 días

Circunstancias en que se requiere

Pese a que no es obligatorio llevar a cabo estudios a corto plazo de veintiocho días, pueden ser útiles como ensayos de fijación de la gama de dosis. Cuando se lleven a cabo, deberá realizarse un informe sobre ellos, ya que los resultados pueden ser especialmente valiosos para detectar las respuestas adaptativas, que pueden hallarse enmascaradas en los estudios de toxicidad crónica.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.7 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008.

5.3.2. Estudio oral de 90 días

Circunstancias en que se requiere

Deberá informarse siempre de los resultados de la toxicidad oral a corto plazo (noventa días) de la sustancia activa en rata y perro. Si se descubre que el perro es considerablemente más sensible, y si se llega a la conclusión de que dichos datos, extrapolados al ser humano, pueden tener validez, deberá llevarse a cabo un estudio de toxicidad de doce meses en perro y se deberá informar de sus resultados.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con los métodos B.26 y B.27 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de toxicidad oral subcrónica por administración continuada (90 días).

5.3.3. Otras vías

Circunstancias en que se requiere

Para valorar la exposición del operador puede ser útil realizar estudios adicionales de absorción por vía cutánea.

Para las sustancias volátiles (presión de vapor $> 10^{-2}$ Pascal), será necesario contar con la opinión de un experto para decidir si los estudios a corto plazo deben realizarse por exposición oral o por inhalación.

Directrices para la realización del ensayo

- cutáneo de veintiocho días: método B.9 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de toxicidad cutánea por administración continuada,
- cutáneo de noventa días: método B.28 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de toxicidad dérmica subcrónica por administración continuada,
- por inhalación de veintiocho días: método B.8 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de toxicidad por inhalación por administración continuada,
- por inhalación de noventa días: método B.29 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de toxicidad subcrónica por administración continuada.

5.4. Ensayo de genotoxicidad

Objetivo del ensayo

Estos estudios son útiles para:

- predecir el potencial genotóxico,

- detectar precozmente los carcinógenos genotóxicos,
- esclarecer el mecanismo de acción de determinados carcinógenos.

Para evitar respuestas que sean artefactos del sistema de ensayo, no se deberán utilizar para los de mutagenicidad dosis tóxicas excesivas, ni en los ensayos *in vitro* ni en los *in vivo*. Este enfoque deberá considerarse como una recomendación general. Es importante adoptar un enfoque flexible, de modo que la selección de nuevos ensayos se efectúe en función de la interpretación de los resultados que se obtengan en cada fase.

5.4.1. Estudios *in vitro*

Circunstancias en que se requiere

Siempre deberán llevarse a cabo ensayos de mutagenicidad *in vitro* (ensayo bacteriano de mutación génica, ensayo de clastogenicidad y ensayo de mutación génica, ambos en células de mamífero).

Directrices de ensayo

Se aceptarán las siguientes directrices:

- método B.13/B.14 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de mutación inversa en bacterias,
- método B.10 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en mamíferos,
- método B.17 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de mutación génica de células de mamíferos *in vitro*.

5.4.2. Estudios *in vivo* en células somáticas

Circunstancias en que se requiere

Si todos los resultados de los estudios *in vitro* son negativos, hay que realizar más ensayos teniendo en cuenta otros datos pertinentes disponibles (toxicocinéticos, toxicodinámicos y fisicoquímicos y datos sobre sustancias análogas). El ensayo podrá ser un estudio *in vivo* o un estudio *in vitro* en que se utilice un sistema de metabolización distinto de los utilizados anteriormente.

Si el resultado del ensayo citogenético *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* utilizando células somáticas (análisis de la metafase de la médula ósea de roedores o ensayo de micronúcleos en roedores).

Si alguno de los ensayos de mutación génica *in vitro* resulta positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* para investigar la síntesis no programada de ADN o un ensayo de la mancha en ratón.

Directrices de ensayo

Se aceptarán las siguientes directrices:

- método B.12 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamífero *in vitro*,
- método B.24 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de la mancha en el ratón,
- método B.11 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, ensayo de aberraciones cromosómicas *in vivo* en médula ósea de mamíferos.

5.4.3. Ensayos *in vivo* en células germinales

Circunstancias en que se requiere

Cuando algún resultado de los estudios *in vivo* en células somáticas sea positivo, puede estar justificado llevar a cabo ensayos *in vivo* para determinar los efectos sobre las células germinales. La necesidad de llevar a cabo estos ensayos deberá decidirse caso por caso a partir de la información disponible sobre toxicocinética, uso y exposición previsible. Sería necesario examinar la interacción con el ADN mediante ensayos apropiados (tales como el ensayo de letalidad dominante) para estudiar la potencialidad de producir efectos hereditarios y, si fuera posible, realizar una valoración cuantitativa de dichos efectos. Se reconoce que, dada la complejidad de los estudios cuantitativos, su utilización exigiría que se consideraran muy justificados.

5.5. Toxicidad a largo plazo y carcinogénesis

Objetivo del ensayo

Los estudios a largo plazo, de los cuales se deberá informar, junto con otros datos e informes pertinentes sobre la sustancia activa, deberán permitir identificar los efectos de la exposición repetida a dicha sustancia, y, concretamente, deberán permitir:

- determinar los efectos adversos derivados de la exposición a la sustancia activa,
- en su caso, determinar los órganos que posiblemente se verán más afectados por la sustancia,
- establecer la relación dosis-respuesta,
- determinar los cambios de los signos y manifestaciones tóxicas observados, y
- establecer el NOAEL.

Asimismo, los estudios de carcinogénesis, junto con otros datos e informes pertinentes sobre la sustancia activa, deberán permitir evaluar los peligros para el ser humano derivados de la exposición repetida a la sustancia activa, y, concretamente, deberán permitir:

- determinar los efectos carcinogénicos resultantes de la exposición a la sustancia activa,
- establecer la especificidad en las especies y en los órganos donde se han inducido tumores,
- establecer la relación dosis-respuesta, y
- en el caso de los carcinógenos no genotóxicos, determinar la dosis máxima que no produce efectos adversos (dosis umbral).

Circunstancias en que se requiere

Deberá determinarse la toxicidad y la carcinogénesis a largo plazo de todas las sustancias activas. Si en circunstancias especiales se alegase que tales ensayos son innecesarios, dicha alegación deberá estar totalmente justificada, como, por ejemplo, mediante datos toxicocinéticos que demuestren que la absorción de la sustancia activa no se puede producir a través del intestino, la piel o el aparato respiratorio.

Condiciones de ensayo

Se deberá realizar un estudio a largo plazo (de dos años) de toxicidad oral y otro de carcinogénesis de la sustancia activa utilizando la rata como especie de ensayo; dichos estudios podrán combinarse.

Se deberá llevar a cabo un estudio de carcinogénesis de la sustancia activa utilizando el ratón como especie de ensayo.

Cuando, en un caso perfectamente argumentado, se sugiera la existencia de un mecanismo no genotóxico de carcinogénesis, se aportarán los datos experimentales pertinentes, entre los que se incluyan los necesarios para aclarar el posible mecanismo implicado.

Aunque los puntos de referencia normalizados para evaluar las respuestas a un tratamiento son los datos del control simultáneo, los datos históricos del control pueden ser útiles para la interpretación de determinados estudios de carcinogénesis. Cuando se presenten, dichos datos históricos del control deberán corresponder a la misma especie y cepa, mantenidas en condición similares, y deberán proceder de estudios contemporáneos. La información sobre los datos históricos de control deberá recoger:

- la identificación de la especie y la cepa, el nombre del proveedor y la identificación de la colonia específica, si el proveedor cuenta con más de un emplazamiento geográfico,
- el nombre del laboratorio y las fechas en las que se realizó el estudio,
- la descripción de las condiciones generales en las que se mantuvo a los animales, incluido el tipo o la marca de los alimentos consumidos y, a ser posible, su cantidad,
- la edad aproximada (en días) de los animales de control al comienzo del estudio y en el momento del sacrificio o la muerte,

- la descripción del modelo de mortalidad del grupo de control observado durante el estudio o al final del mismo, y otras observaciones pertinentes (por ejemplo, enfermedades o infecciones),
- el nombre del laboratorio y de los científicos responsables de la recopilación e interpretación de los datos patológicos del estudio, y
- una indicación de la naturaleza de los tumores que pueden haber sido combinados para producir algunos de los datos de incidencia.

Las dosis estudiadas, incluida la dosis más alta, deberán seleccionarse a partir de los resultados de los ensayos a corto plazo y, si se dispone de ellos en el momento de la planificación de los estudios, a partir de los datos sobre metabolismo y toxicocinética. La dosis más alta del estudio de carcinogénesis deberá producir signos de toxicidad mínima, tales como un ligero descenso de la ganancia de peso (menos del 10 %), sin causar necrosis tisular o saturación metabólica, y sin alterar de manera sustancial el período de vida normal por efectos distintos de los de los tumores. Si el estudio de toxicidad a largo plazo se efectúa por separado, la dosis más alta deberá producir signos claros de toxicidad, sin causar letalidad excesiva. Las dosis superiores que causen una toxicidad excesiva no se consideran relevantes para las evaluaciones que han de realizarse.

En la recopilación de datos y en la elaboración de los informes no se deberá combinar la incidencia de tumores benignos y malignos, a menos que haya pruebas evidentes de que los tumores benignos se convierten en malignos con el tiempo. Asimismo, en los informes no se deberán combinar tumores distintos y no asociados, tanto si son benignos como malignos, aunque aparezcan en el mismo órgano. Para evitar confusión, se deberá utilizar, en la nomenclatura y en los informes sobre tumores, la terminología fijada por la American Society of Toxicologic Pathologists ⁽¹⁾, o en el Registro de tumores de Hannover (RENI). Deberá especificarse el sistema empleado.

Es fundamental que el material biológico seleccionado para el examen histopatológico incluya material seleccionado para proporcionar mayor información sobre las lesiones detectadas durante un examen patológico general. Cuando sea procedente para aclarar el mecanismo de acción y se disponga de ellas, se deberán aplicar técnicas histológicas especiales (tinción), técnicas histoquímicas y exámenes de microscopía electrónica, y se deberá informar sobre ellas.

Directriz de ensayo

Los estudios deberán llevarse a cabo con arreglo al anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, métodos B.30, ensayo de toxicidad crónica, B.32, ensayo de carcinogénesis, o B.33, ensayo combinado de toxicidad crónica y carcinogénesis.

5.6. Toxicidad para la reproducción

Los efectos adversos sobre la reproducción son de dos tipos principales:

- daños ocasionados a la fertilidad masculina o femenina, y
- repercusiones sobre el desarrollo normal de la prole (toxicidad del desarrollo).

Se deberán investigar y dar a conocer los efectos posibles sobre todos los aspectos de la fisiología reproductiva tanto en los machos como en las hembras, así como los efectos posibles sobre el desarrollo prenatal y postnatal. Si en circunstancias especiales se alegase que dichos ensayos son innecesarios, deberá justificarse dicha alegación.

Aunque los puntos de referencia normalizados para evaluar las respuestas a un tratamiento son los datos del control simultáneo, los datos históricos del control pueden ser útiles para la interpretación de estudios de reproducción. Cuando se presenten, dichos datos históricos del control deberán corresponder a la misma especie y cepa, mantenidas en condición similares, y deberán proceder de estudios contemporáneos. La información sobre los datos históricos de control deberá recoger:

- la identificación de la especie y la cepa, el nombre del proveedor y la identificación de la colonia específica, si el proveedor cuenta con más de un emplazamiento geográfico,
- el nombre del laboratorio y las fechas en las que se realizó el estudio,

⁽¹⁾ *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology* [Sistema normalizado de nomenclatura y criterios diagnósticos: directrices de histopatología toxicológica].

- la descripción de las condiciones generales en las que se mantuvo a los animales, incluido el tipo o la marca de los alimentos consumidos y, a ser posible, su cantidad,
- la edad aproximada (en días) de los animales de control al comienzo del estudio y en el momento del sacrificio o la muerte,
- la descripción del modelo de mortalidad del grupo control observado durante el estudio o al final del mismo, y otras observaciones pertinentes (por ejemplo, enfermedades o infecciones), y
- el nombre del laboratorio y del científico responsable de la recopilación e interpretación de los datos toxicológicos del estudio.

5.6.1. Estudios de varias generaciones

Objetivo del ensayo

Los estudios que se den a conocer, junto con otros datos e información relevante sobre la sustancia activa, deberán permitir identificar los efectos sobre la reproducción de la exposición repetida a la sustancia activa, y, concretamente, deberán ser suficientes para:

- determinar los efectos directos e indirectos sobre la reproducción de la exposición a la sustancia activa,
- determinar toda potenciación de los efectos tóxicos generales (observados durante los ensayos de toxicidad a corto plazo y crónica),
- establecer la relación dosis-respuesta,
- determinar los cambios de los signos y manifestaciones tóxicas observadas, y
- establecer el NOAEL.

Circunstancias en que se requiere

Se deberá informar siempre de los resultados de un estudio de toxicidad en la reproducción de las ratas realizado con dos generaciones como mínimo.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.35 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones. Además, deberá comunicarse el peso de los órganos o de los órganos reproductores.

Estudios suplementarios

Cuando se necesite para obtener una mejor interpretación de los efectos sobre la reproducción y no exista todavía información al respecto, puede ser necesario realizar estudios suplementarios que proporcionen los siguientes datos:

- estudios independientes de machos y hembras,
- creación de tres segmentos,
- ensayo de letalidad dominante de la fertilidad masculina,
- apareamientos cruzados de machos tratados con hembras sin tratar y viceversa,
- efectos sobre la espermatogénesis,
- efectos sobre la ovogénesis,
- motilidad, movilidad y morfología del espermatozoide,
- investigación de la actividad hormonal.

5.6.2. Estudios de teratogenicidad

Objetivo del ensayo

Los estudios que se den a conocer, junto con otros datos e información relevante sobre la sustancia activa, deberán permitir evaluar los efectos sobre el desarrollo embrional y fetal de la exposición repetida a la sustancia activa y, concretamente, deberán ser suficientes para:

- determinar los efectos directos e indirectos sobre el desarrollo embrional y fetal de la exposición a la sustancia activa,
- determinar cualquier toxicidad maternal,
- establecer la relación entre las respuestas observadas y la dosis, tanto en la hembra como en su descendencia,
- determinar los cambios de los signos y manifestaciones tóxicas observadas, y
- establecer el NOAEL.

Asimismo, los ensayos deberán proporcionar información adicional sobre el aumento de los efectos tóxicos generales en las hembras gestantes.

Circunstancias en que se requiere

Los ensayos de teratogenicidad deberán realizarse siempre.

Condiciones de ensayo

Se deberá determinar la teratogenicidad por vía oral en la rata y en el conejo. Se deberán notificar por separado las malformaciones y las variaciones. En el informe se deberá recoger un glosario de terminología y principios de diagnóstico de todas las malformaciones y variaciones.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método B.31 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal.

5.7. Estudios de neurotoxicidad retardada

Objetivo del ensayo

Los ensayos deberán proporcionar datos para poder evaluar si la sustancia activa podría provocar neurotoxicidad retardada tras una exposición aguda.

Circunstancias en que se requiere

Deberán someterse a estos estudios las sustancias similares o de estructuras afines a las capaces de producir fenómenos de neurotoxicidad retardada, como los organofosforados.

Directrices de ensayo

Los ensayos deberán llevarse a cabo con arreglo a la Directriz 418 de la OCDE.

5.8. Otros estudios toxicológicos

5.8.1. Estudios de toxicidad de los metabolitos mencionados en el punto VII de la introducción

No será necesario llevar a cabo de manera sistemática estudios adicionales de sustancias distintas de la sustancia activa.

La necesidad de llevar a cabo estudios adicionales se decidirá caso por caso.

5.8.2. Estudios adicionales sobre la sustancia activa

En algunos casos puede ser necesario llevar a cabo estudios adicionales para aclarar determinados efectos observados. Estos estudios podrían incluir los siguientes aspectos:

- absorción, distribución, excreción y metabolismo,
- potencial neurotóxico,
- potencial inmunotoxicológico,
- otras vías de administración.

Se deberá decidir la necesidad de realizar estudios adicionales, caso por caso, teniendo en cuenta los resultados disponibles de los estudios toxicológicos y de metabolismo y de las principales vías de exposición.

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

5.9. Datos médicos

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 10 de la Directiva 98/24/CE del Consejo ⁽¹⁾, deberán presentarse datos e información sobre el reconocimiento de los signos de intoxicación, cuando se disponga de ellos, y sobre la eficacia de los primeros auxilios y las medidas terapéuticas. Se deberán proporcionar referencias más específicas para la investigación de antídotos o de inocuidad farmacológica en animales. En su caso, se deberá investigar e informar de la eficacia de los posibles antídotos.

Cuando se dispone de ellos y si son de la calidad necesaria, los datos y la información sobre los efectos de la exposición humana a la sustancia son especialmente valiosos para confirmar la validez de las extrapolaciones realizadas y las conclusiones extraídas con respecto a los órganos más sensibles a la sustancia activa, las relaciones dosis-respuesta y la reversibilidad de los efectos tóxicos. Dichos datos pueden obtenerse tras una exposición accidental o profesional.

5.9.1. Vigilancia médica del personal de las instalaciones de fabricación

Se deberán presentar informes sobre los programas de vigilancia de salud ocupacional, junto con información detallada de la configuración del programa, la exposición a la sustancia activa y la exposición a otros productos químicos. Cuando sea posible, dichos informes deberán incluir datos sobre el mecanismo de acción de la sustancia activa. Cuando se disponga de ellos, dichos informes deberán incluir datos de las personas expuestas en las instalaciones de fabricación o tras la aplicación de la sustancia activa (por ejemplo, en los ensayos de eficacia).

Se proporcionará la información disponible sobre sensibilización, incluida la respuesta alérgica de los trabajadores y otras personas expuestas a la sustancia activa, y se deberán recoger, en su caso, todos los datos relevantes sobre los casos de hipersensibilidad. La información proporcionada incluirá detalles sobre frecuencia, nivel y duración de la exposición, signos observados y demás datos clínicos pertinentes.

5.9.2. Observación directa, por ejemplo, casos clínicos e intoxicaciones

Se deberán presentar, junto con los informes de todo estudio de seguimiento llevado a cabo, los informes existentes en la documentación publicada relativos a los casos clínicos y a los casos de intoxicación, tanto sean de revistas técnicas como de informes oficiales. Dichos informes deberán recoger descripciones completas sobre la naturaleza, nivel y duración de la exposición, así como de los signos clínicos observados, los primeros auxilios y las medidas terapéuticas aplicadas y las mediciones y observaciones realizadas. No se aceptará la información resumida.

Dicha documentación, si contiene suficientes detalles, puede ser especialmente valiosa para confirmar la validez de las extrapolaciones de los datos de animales al ser humano y para identificar efectos adversos inesperados que son específicos para el ser humano.

⁽¹⁾ DO L 131 de 5.5.1998, p. 11.

5.9.3. Observaciones sobre la exposición de la población en general y estudios epidemiológicos cuando procedan

Los estudios epidemiológicos son especialmente valiosos y deberán presentarse cuando se disponga de ellos, se vean apoyados por datos sobre niveles y duración de la exposición y se hayan llevado a cabo siguiendo normas reconocidas ⁽¹⁾.

5.9.4. Diagnóstico de la intoxicación (determinación de la sustancia activa, metabolitos), signos específicos de intoxicación, ensayos clínicos

Se deberá proporcionar una descripción detallada de los signos clínicos y de los de intoxicación, incluidos los primeros indicios y signos, e información detallada sobre los ensayos clínicos útiles para diagnosticar, si se dispone de ella; asimismo, se deberán recoger los períodos de tiempo relacionados con la ingestión, la exposición cutánea o la inhalación de distintas cantidades de la sustancia activa.

5.9.5. Tratamiento propuesto: primeros auxilios, antídotos, tratamiento médico

Se deberán indicar los primeros auxilios que deberán proporcionarse en caso de intoxicación (real o presunta) y en el caso de contaminación de los ojos.

Se detallarán los tratamientos terapéuticos que se deben utilizar en caso de intoxicación o contaminación de los ojos, así como el empleo de antídotos, si existieran. Se proporcionará información basada en la experiencia práctica, si existe y se dispone de ella, y, en los demás casos, información teórica sobre la eficacia de los tratamientos alternativos, en su caso. Se deberán describir las contraindicaciones de determinados tratamientos, especialmente las relacionadas con «problemas médicos generales» y enfermedades crónicas.

5.9.6. Efectos previsibles de la intoxicación

Si se conocen, se describirán los efectos previsibles de la intoxicación y la duración de los mismos, y se deberá indicar la repercusión de:

- el tipo, nivel y duración de la exposición o ingestión, y
- distintos períodos de tiempo entre la exposición o la ingestión y el comienzo del tratamiento.

5.10. Resumen de la toxicidad en los mamíferos y evaluación global

Se deberá presentar un resumen de todos los datos e información proporcionados en los apartados 5.1 y 5.10, y se incluirá una evaluación detallada y crítica de dichos datos en el contexto de los criterios y directrices relevantes de evaluación y toma de decisiones, con particular referencia a los riesgos que pueden surgir para personas y animales, y la amplitud, calidad y fiabilidad de los datos básicos.

En su caso, deberá discutirse la importancia de los datos presentados para la evaluación del perfil toxicológico de la sustancia activa fabricada, en función de los hallazgos con respecto al perfil analítico de los lotes de la sustancia activa (punto 1.11) y de todo estudio extrapolable realizado [inciso iv) de la introducción de la sección 5].

En función de la evaluación de los datos básicos, y de los criterios y directrices de toma de decisiones pertinentes, se deberá presentar una justificación de los NOAEL propuestos para cada uno de los estudios.

A partir de estos datos, se deberán presentar propuestas científicamente justificadas para establecer la ADI y los AOEL de la sustancia activa.

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

Introducción

- i) La información facilitada, junto con la aportada en relación con uno o varios preparados que contengan la sustancia activa, deberá ser suficiente para realizar una evaluación de los riesgos para el ser humano derivados de los residuos de la sustancia activa y sus metabolitos y productos de degradación y de reacción que queden en los alimentos. Además, la información proporcionada será suficiente para:

- poder tomar la decisión de aprobar o no la sustancia activa,
- especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación.

⁽¹⁾ Directrices de las prácticas epidemiológicas correctas para la investigación profesional y del medio ambiente elaboradas por el Grupo de Trabajo epidemiológico de la Asociación de fabricantes de productos químicos, dentro del proyecto piloto de 1991 del Centro de información de recursos epidemiológicos (ERIC).

- ii) Deberá proporcionarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado, con arreglo a lo dispuesto en el punto 1.11.
- iii) Los estudios se realizarán de conformidad con las Directrices de la UE sobre la obtención de datos sobre residuos ⁽¹⁾.
- iv) Cuando proceda, los datos se analizarán utilizando métodos estadísticos apropiados. Deberán facilitarse datos completos del análisis estadístico.
- v) Estabilidad de los residuos durante el almacenamiento.

Podría ser necesario realizar estudios de estabilidad de los residuos durante el almacenamiento. Siempre que las muestras se congelen, por lo general, dentro de las 24 horas siguientes al muestreo y a menos que se sepa que un compuesto es volátil o lábil, normalmente no se necesitarán datos para las muestras extraídas y analizadas dentro de los treinta días siguientes a su obtención (seis meses en el caso de material marcado radiactivamente).

Los estudios con sustancias no marcadas radiactivamente deberán realizarse con sustratos representativos y preferiblemente en muestras procedentes de cultivos o animales tratados que contengan residuos. Si no fuera posible, se utilizarán alícuotas de muestras de control preparadas y se enriquecerán con una cantidad conocida de la sustancia química antes de su almacenamiento en condiciones normales.

En los casos en los que la degradación durante el almacenamiento sea significativa (mayor del 30 %), podría ser necesario modificar las condiciones de almacenamiento o no almacenar las muestras antes de su análisis y repetir los estudios en los que se hayan dado condiciones insatisfactorias de almacenamiento.

Deberá suministrarse información detallada sobre la preparación de la muestra y sobre las condiciones de almacenamiento (temperatura y duración) de las muestras y extractos. Habrá que aportar asimismo los datos de estabilidad durante el almacenamiento utilizando extractos de muestras, salvo que estas se analicen dentro de las veinticuatro horas siguientes a su obtención.

6.1. *Metabolismo, distribución y expresión de los residuos en las plantas*

Objetivo de los ensayos

Los principales objetivos son:

- proporcionar una estimación de los residuos terminales totales en la parte pertinente de los cultivos en el momento de la recolección, después del tratamiento propuesto,
- identificar los principales componentes de los residuos terminales totales,
- indicar la distribución de los residuos entre las partes pertinentes del cultivo,
- cuantificar los principales componentes de los residuos y establecer la eficacia de los procedimientos de extracción de los mismos,
- decidir sobre la definición y expresión de los residuos.

Circunstancias en que se requiere

Estos estudios deberán realizarse en todos los casos, salvo que pueda justificarse que no quedarán residuos en las plantas o productos vegetales que se utilicen como alimentos o piensos.

Condiciones de ensayo

Los estudios de metabolismo deberán incluir cultivos o categorías de cultivos en los que se utilicen productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa de que se trate. Si se prevé una amplia gama de utilizaciones en distintas categorías de cultivos o en los frutos de la categoría en cuestión, deberán efectuarse estudios por lo menos en tres cultivos, a no ser que se pueda justificar que es improbable que exista un metabolismo distinto. En los casos en que se prevea una utilización en distintas categorías de cultivos, los estudios deberán ser representativos de las categorías pertinentes. A tal fin, se podrán clasificar los cultivos en las cinco categorías siguientes: hortalizas de raíz, cultivos de hoja, frutas, legumbres y semillas oleaginosas y cereales. Si se dispone de estudios sobre cultivos de tres de estas categorías y los resultados indican que la vía de degradación es similar en las tres, probablemente no se necesitarán estudios adicionales, a no ser que exista la posibilidad de un metabolismo distinto. Los estudios de metabolismo deberán tener en cuenta asimismo las diferentes propiedades de la sustancia activa y el método de aplicación previsto.

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

Deberá presentarse una evaluación de los resultados de distintos estudios sobre el punto y la vía de captación (por ejemplo, a través de las hojas o raíces), y sobre la distribución de los residuos en las partes pertinentes del cultivo durante la recolección (con un especial énfasis en las partes comestibles, destinadas a la alimentación humana o animal). Si la sustancia activa o los metabolitos no son captados por el cultivo, se expondrá esta circunstancia. La información sobre el modo de acción y las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa puede ser útil para valorar los datos del ensayo.

6.2. *Metabolismo, distribución y expresión de los residuos en el ganado*

Objetivo de los ensayos

Los objetivos de estos estudios son:

- identificar los principales componentes de los residuos terminales totales en los productos animales comestibles,
- cuantificar la tasa de degradación y excreción de los residuos totales en determinados productos (leche o huevos) y excreciones animales,
- indicar la distribución de los residuos entre los productos animales comestibles pertinentes,
- cuantificar los principales componentes de los residuos y mostrar la eficacia de los procedimientos de extracción de los mismos,
- generar datos a partir de los cuales pueda tomarse una decisión sobre la necesidad de efectuar estudios de nutrición del ganado con arreglo al punto 6.4,
- decidir sobre la definición y expresión de los residuos.

Circunstancias en que se requiere

Únicamente se necesitarán estudios de metabolismo en animales, como los rumiantes lactantes (por ejemplo, cabra o vaca) o las aves de corral, cuando el plaguicida utilizado pueda dar lugar a residuos significativos en el pienso ($\geq 0,1$ mg/kg de la dieta total administrada, salvo en casos especiales, como los de acumulación de sustancias activas). Cuando se ponga de manifiesto que la transformación metabólica varía significativamente en la rata respecto a los rumiantes, deberá efectuarse un estudio en el cerdo, a menos que la ingesta prevista en este no sea significativa.

6.3. *Ensayos de residuos*

Objetivo de los ensayos

Los objetivos de estos estudios son:

- cuantificar los niveles máximos probables de residuos en los cultivos tratados durante la recolección o a la salida del almacén según las normas sobre buena práctica agrícola (BPA) propuestas, y
- determinar, cuando proceda, el porcentaje de disipación de los depósitos del producto fitosanitario.

Circunstancias en que se requiere

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

Deberán incluirse en el expediente los datos de ensayos de residuos para los usos de productos fitosanitarios cuya autorización se pida al presentar la documentación para la aprobación de la sustancia activa.

Condiciones de ensayo

Los ensayos controlados deberán ajustarse a las normas sobre BPA propuestas. Las directrices deberán tener en cuenta los residuos más elevados que puedan producirse razonablemente (es decir, número máximo de aplicaciones propuestas, uso de la cantidad máxima prevista, intervalos previos a la cosecha y períodos de retención o de almacenamiento más breves) pero que sigan siendo representativos de las peores condiciones realistas en las que pueda utilizarse la sustancia activa.

Deberán producirse y presentarse datos suficientes para confirmar que los patrones establecidos son adecuados para las regiones y la gama de condiciones que es probable encontrar en las regiones en cuestión para las que se recomienda su utilización.

Al elaborar un programa de ensayo controlado se tomarán normalmente en consideración factores como las diferencias climáticas entre las distintas áreas de producción, las diferencias en los métodos de producción (es decir, usos al aire libre o en invernadero), las estaciones de producción, el tipo de formulaciones, etc.

En general, para que exista un conjunto de condiciones comparables, los ensayos deberán efectuarse durante un mínimo de dos estaciones de crecimiento. Todas las excepciones habrán de justificarse por completo.

Es difícil determinar el número preciso de ensayos necesarios antes de hacer una valoración preliminar de los resultados. Únicamente se fijan requisitos mínimos cuando puede establecerse una comparación entre las áreas de producción en lo que respecta al clima, a los métodos y estaciones de crecimiento de la producción, etc. Suponiendo que las demás variables (clima, etc.) sean comparables, habrá que efectuar un mínimo de ocho ensayos representativos de las áreas de crecimiento propuestas en los cultivos importantes. En los cultivos menores, generalmente habrá que efectuar cuatro ensayos representativos del área de crecimiento propuesta.

Debido al nivel intrínsecamente más elevado de homogeneidad de los residuos procedentes de los tratamientos posteriores a la recolección o de los cultivos protegidos, en estos casos será aceptable la realización de ensayos tan solo en una estación de crecimiento. Respecto a los tratamientos posteriores a la recolección, en principio se requiere un mínimo de cuatro ensayos, preferentemente en localizaciones diferentes y con diferentes variedades de cultivo. A menos que se pueda identificar claramente la peor situación de los residuos, debe efectuarse un grupo de ensayos para cada método de aplicación y tipo de almacenamiento.

El número de estudios por estación de crecimiento podrá reducirse si es posible justificar que los niveles de residuos existentes en las plantas o los productos vegetales será inferior al límite de determinación.

Cuando esté presente en el momento de la aplicación una parte significativa del cultivo consumible, la mitad de los ensayos controlados de residuos incluirán datos que muestren el efecto del tiempo sobre el nivel de residuos (estudios de disipación de residuos), a menos que pueda justificarse que el cultivo consumible no se ve afectado por la aplicación del producto fitosanitario en las condiciones de utilización propuestas.

6.4. *Estudios de nutrición del ganado*

Objetivo de los ensayos

El objetivo es determinar los residuos existentes en los productos de origen animal debido a la presencia de residuos en los piensos o cultivos forrajeros.

Circunstancias en que se requiere

Únicamente deberán efectuarse estudios de nutrición:

- cuando en los cultivos o partes de cultivos (por ejemplo, picos, desechos) utilizados como pienso se produzcan residuos significativos ($\geq 0,1$ mg/kg de la dieta total administrada, excepto en casos especiales, como los de acumulación de sustancias activas), y
- cuando los resultados de los estudios de metabolismo indiquen que puede haber residuos significativos (0,01 mg/kg o superiores al límite de determinación, si este fuera mayor de 0,01 mg/kg) en cualquier tejido animal comestible, teniendo en cuenta los niveles de residuos en los piensos potenciales obtenidos a la dosis 1 ×.

Deberán presentarse, en su caso, estudios de nutrición por separado para los rumiantes lactantes o las aves de corral. Cuando los estudios de metabolismo comunicados con arreglo a lo dispuesto en el punto 6.2 pongan de manifiesto que la transformación metabólica varía significativamente en el cerdo respecto a los rumiantes, deberá efectuarse un estudio de nutrición en el cerdo, a menos que la ingesta prevista en este no sea significativa.

Condiciones de ensayo

El pienso se administra generalmente en tres dosificaciones (nivel de residuos previsto, 3-5 veces y 10 veces el nivel de residuos previsto). Ajustando la dosis 1 ×, se obtiene una ración de pienso teórica.

6.5. *Efectos de la transformación industrial y de la preparación doméstica*

Circunstancias en que se requiere

La decisión sobre la necesidad de llevar a cabo estudios de transformación dependerá de:

- la importancia del producto transformado para la dieta humana o animal,
- el nivel de residuos en el vegetal o producto vegetal que se vaya a transformar,

- las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa o de sus metabolitos, y
- la posibilidad de que se encuentren productos de degradación con significación toxicológica tras la transformación del vegetal o producto vegetal.

Normalmente no será necesario efectuar estudios de transformación si no existen residuos significativos o analíticamente determinables en el vegetal o producto vegetal que se vaya a transformar o si la ingesta máxima diaria teórica (TMDI) total es inferior al 10 % de la ingesta diaria admisible (IDA). Lo mismo ocurre si el vegetal o producto vegetal se ingiere fundamentalmente crudo, excepto en los casos de productos con partes no comestibles, como los cítricos, plátanos o kiwis, para los que se requerirán datos sobre la distribución del residuo en piel y pulpa.

Por «residuos significativos» suelen entenderse los superiores a 0,1 mg/kg. Si el plaguicida de que se trate tiene una toxicidad aguda elevada y/o una IDA baja, se debe considerar la realización de estudios de transformación para los residuos determinables por debajo de 0,1 mg/kg.

Normalmente no es preciso realizar estudios sobre los efectos en la naturaleza del residuo cuando se trate de simples operaciones físicas que no impliquen un cambio de temperatura en el vegetal o producto vegetal, como lavado, pelado o exprimido.

6.5.1. Efectos sobre la naturaleza de los residuos

Objetivo de los ensayos

El objetivo es establecer si durante la transformación aparecen en las materias primas productos de degradación o reacción de los residuos que puedan requerir una evaluación de riesgos independiente.

Condiciones de ensayo

Según el nivel y la naturaleza química de los residuos existentes en la materia prima, deberán investigarse, en su caso, un conjunto de situaciones de hidrólisis representativa (que simulen las operaciones de transformación pertinentes). Podrán investigarse también los efectos de procesos distintos de la hidrólisis en caso de que las propiedades de la sustancia activa o de los metabolitos indiquen que estos procesos pueden dar lugar a productos de degradación significativos. Los estudios se efectuarán normalmente con sustancia activa marcada radiactivamente.

6.5.2. Efectos en los niveles de residuos

Objetivo de los ensayos

Los principales objetivos son:

- determinar la distribución cuantitativa de los residuos en los diferentes productos intermedios y finales y estimar los factores de transferencia,
- permitir una estimación más realista de la ingesta dietética de residuos.

Condiciones de ensayo

Los estudios de transformación deberán ser representativos de procesos de transformación doméstica o de procesos industriales reales.

En el primer caso, generalmente basta con llevar a cabo un conjunto esencial de «estudios de balance» representativos de los procesos comunes relacionados con las plantas o los productos vegetales que contienen residuos significativos. Debe justificarse la selección realizada de estos procesos representativos. La tecnología que se utilice en los estudios de transformación deberá ajustarse al máximo a las condiciones reales aplicadas normalmente en la práctica. Deberá elaborarse un balance en el que se investigue el equilibrio de masas de los residuos en todos los productos intermedios y finales. En la elaboración de ese balance, se podrán reconocer las concentraciones o reducciones de residuos en cada uno de los productos y podrán determinarse los factores de transferencia correspondientes.

Si los productos vegetales transformados representan una parte importante de la dieta y si el «estudio de balance» indica que puede producirse una transferencia significativa de residuos en los productos transformados, deberán efectuarse tres «estudios de seguimiento» para determinar la concentración de residuos o los factores de dilución.

6.6. Residuos en los cultivos subsiguientes

Objetivo del ensayo

El objetivo es permitir una valoración de los posibles residuos en los cultivos siguientes.

Circunstancias en que se requiere

Cuando los datos obtenidos de acuerdo con el apartado 7.1 del presente anexo o con el punto 9.1 del anexo del Reglamento (UE) n° 545/2011 pongan de manifiesto que sigue habiendo residuos significativos (> 10 % de la sustancia activa aplicada como total de la sustancia activa sin transformar y sus correspondientes metabolitos o productos de degradación) en el suelo o en materias vegetales como paja o materiales orgánicos en el momento de la siembra o la plantación de posibles cultivos subsiguientes, que podrían generar residuos por encima del límite de determinación en el momento de la recolección de tales cultivos, deberá estudiarse la situación de los residuos. Habrá que considerar la naturaleza del residuo en los cultivos subsiguientes y realizar, al menos, una estimación teórica del nivel de esos residuos. Si no puede excluirse la aparición probable de residuos en los cultivos subsiguientes, deberán efectuarse estudios de metabolismo y de distribución seguidos, en caso necesario, por ensayos de campo.

Condiciones de ensayo

Si se realiza una estimación teórica de residuos en los cultivos subsiguientes, se facilitarán todos los detalles y su justificación.

En caso necesario, se llevarán a cabo estudios de metabolismo y distribución y ensayos de campo en cultivos representativos seleccionados para reflejar la práctica agrícola normal.

6.7. Límites máximos de residuos (LMR) propuestos y definición de los residuos

Deberá aportarse una justificación completa de los LMR propuestos que incluirá, cuando proceda, los detalles completos del análisis estadístico utilizado.

Al considerar los componentes que han de incluirse en la definición del residuo, deberán tenerse en cuenta la significación toxicológica de los compuestos, las cantidades probablemente presentes y la viabilidad de los métodos analíticos propuestos con fines de control posterior al registro y seguimiento.

6.8. Intervalos previos a la cosecha propuestos para los usos previstos o períodos de retención o almacenamiento propuestos, en caso de uso posterior a la recolección

Deberá aportarse una justificación completa de las propuestas.

6.9. Estimación de la exposición potencial y real a través de la dieta y otros medios

Se deberá prestar atención al cálculo de una predicción realista de la ingesta dietética. Para ello podrá aplicarse un método escalonado que dé lugar a predicciones cada vez más realistas de la ingesta. En los casos pertinentes, deberán considerarse otras vías de exposición, como los residuos procedentes del uso de medicamentos o de fármacos veterinarios.

6.10. Resumen y evaluación del comportamiento de los residuos

Deberá realizarse un resumen y evaluación de todos los datos presentados en esta sección, de conformidad con las orientaciones establecidas por las autoridades competentes de los Estados miembros acerca del formato de dichos resúmenes y evaluaciones. Deberá incluirse una valoración crítica y detallada de dichos datos en el contexto de los criterios y orientaciones pertinentes para la evaluación y la toma de decisiones, con referencia especial a los riesgos para las personas y los animales y a la extensión, calidad y fiabilidad de la base de datos.

Deberá considerarse en especial la significación toxicológica de los metabolitos de animales no mamíferos.

Deberá prepararse un diagrama esquemático de la vía metabólica en las plantas y los animales, con una breve explicación de la distribución y los cambios químicos implicados.

7. Destino y comportamiento en el medio ambiente

Introducción

- i) La información suministrada, unida a la referente a uno o más preparados que contengan la sustancia activa, deberá permitir llevar a cabo una evaluación del destino y del comportamiento de la sustancia activa en el medio ambiente, así como de las especies no objetivo para las que pueden derivarse riesgos de la exposición a la sustancia activa y sus metabolitos y productos de degradación y reacción con repercusiones medioambientales.

- ii) En particular, la información facilitada de la sustancia activa, junto con otros datos pertinentes, y la correspondiente a una o más preparaciones que la contengan, deberá ser suficiente para:
- decidir si la sustancia activa puede o no aprobarse,
 - especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,
 - clasificar la sustancia activa en función de sus peligros,
 - especificar los pictogramas, las palabras de advertencia, y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección del medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes),
 - predecir la distribución, el destino y el comportamiento en el medio ambiente de la sustancia activa, los metabolitos y los productos de degradación y reacción pertinentes, así como los períodos de tiempo utilizados,
 - identificar las especies y poblaciones no objetivo para las que pueden derivarse peligros de una posible exposición, y
 - señalar las medidas necesarias para minimizar la contaminación ambiental y el impacto en las especies no objetivo.
- iii) Deberá proporcionarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado, con arreglo a lo dispuesto en el punto 1.11. En los ensayos que se efectúen con la sustancia activa, el material utilizado deberá reunir las características del empleado para la fabricación de los preparados pendientes de autorización, excepto cuando se utilice material marcado radiactivamente.

Cuando se realicen estudios utilizando una sustancia activa producida en un laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, los estudios deberán repetirse utilizando la sustancia activa fabricada, a menos que pueda justificarse que el material de ensayo empleado es esencialmente el mismo, a efectos de los ensayos y la evaluación medioambientales.

- iv) Cuando se utilice material de ensayo marcado radiactivamente, los marcadores radiactivos deberán colocarse en lugares (uno o más, según se considere necesario) que faciliten la localización de las rutas metabólicas y de degradación, así como la investigación sobre la distribución de la sustancia activa y sus metabolitos y productos de reacción y degradación en el medio ambiente.
- v) Puede ser necesario efectuar estudios separados para metabolitos y productos de reacción y de degradación cuando estos productos presenten riesgos pertinentes para los organismos no objetivo o la calidad del agua, el suelo o la atmósfera, o cuando sus efectos no se puedan valorar mediante los resultados disponibles relativos a la sustancia activa. Antes de llevar a cabo estos estudios será preciso tener en cuenta la información recogida en los puntos 5 y 6.
- vi) Cuando proceda, los ensayos deberán ser diseñados y los datos analizados utilizando métodos estadísticos apropiados.

Deberán comunicarse todos los detalles del análisis estadístico (por ejemplo, todas las estimaciones puntuales deberán darse con intervalos de confianza y deberán darse los valores p exactos en vez de indicar si son significativos o no significativos).

7.1. *Destino y comportamiento en el suelo*

Deberá notificarse, de acuerdo con las normas ISO u otras normas internacionales apropiadas, toda información relevante sobre el tipo de suelo utilizado en los estudios y sus propiedades, como el pH, el contenido de carbono orgánico, la capacidad de intercambio de cationes, la distribución del tamaño de las partículas y la capacidad de retención de agua cuando $pF = 0$ y $pF = 2,5$.

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

Se recomienda, en la medida de lo posible, la utilización de los mismos tipos de suelos en todos los estudios de laboratorio.

Los suelos utilizados para los estudios sobre degradación o movilidad deberán seleccionarse de manera que constituyan una muestra representativa de la gama de suelos típica de las distintas regiones de la UE en las que se utilizan o piensan utilizarse los productos, y que:

- abarquen toda una gama de contenidos de carbono orgánico, de distribución granulométrica y de valores pH, y

— cuando, a partir de otros datos, se espere que la degradación o la movilidad dependan del pH (por ejemplo, índices de solubilidad e hidrólisis, véanse los apartados 2.7 y 2.8), y abarquen los siguientes índices de pH:

— 4,5 a 5,5,

— 6 a 7, y

— 8 (aproximadamente).

Siempre que sea posible, deberán utilizarse muestras de suelo recién extraídas. Cuando sea inevitable utilizar suelos que hayan estado almacenados, el almacenamiento se deberá llevar a cabo durante un tiempo limitado y en condiciones definidas y conocidas. Los suelos que hayan permanecido almacenados durante períodos más largos solo podrán utilizarse para estudios de adsorción y desorción.

El suelo escogido para iniciar el estudio no deberá presentar características extremas con respecto a los parámetros de distribución del tamaño de las partículas, contenido de carbono orgánico y pH.

Las muestras de suelo deberán ser recogidas y manipuladas de acuerdo con la norma ISO 10381-6 (Calidad del suelo — Toma de muestras — Guía para la recogida, manejo y almacenamiento de muestras de suelos para el estudio de procesos microbianos en laboratorio). Cualquier cambio con respecto a esa norma deberá ser comunicado y justificado.

Los estudios de campo deberán efectuarse en condiciones lo más cercanas posible a las de las prácticas agrarias habituales en una gama de tipos de suelo y en condiciones climáticas representativas del área o áreas de utilización. Cuando se realice este tipo de estudios, deberán indicarse las condiciones meteorológicas.

7.1.1. Índice y vías de degradación

7.1.1.1. Vías de degradación

Objetivo de los ensayos

La información suministrada, junto con otros datos relevantes, deberá permitir:

- determinar, cuando sea factible, la importancia relativa de los tipos de procesos que intervengan (equilibrio entre la degradación química y biológica),
- identificar cada uno de los componentes presentes que en cualquier momento representen más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida, incluidos, siempre que sea factible, los residuos no extraíbles,
- cuando sea posible, determinar también los componentes individuales presentes que representen menos del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida,
- establecer la proporción de la presencia de componentes (equilibrio de las masas),
- precisar la naturaleza de los residuos en el suelo que sean causa de preocupación y a los que estén o puedan estar expuestas las especies no objetivo.

En caso de que se haga referencia a residuos no extraíbles, estos deberán definirse como productos químicos derivados de plaguicidas utilizados en el ejercicio de prácticas agrarias correctas que no pueden extraerse con métodos que no produzcan una alteración considerable de su naturaleza química. Se considera que estos residuos no extraíbles excluyen los fragmentos resultantes de transformación metabólica en productos naturales.

7.1.1.1.1. Degradación aerobia

Circunstancias en que se requiere

Siempre deberán notificarse la vía o vías de degradación, excepto cuando la naturaleza o el modo de empleo de los preparados que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de contaminación del suelo, como en el caso de su aplicación a productos almacenados o de los tratamientos para las heridas de los árboles.

Condiciones de ensayo

Deberán indicarse la vía o vías de degradación para un suelo.

Los resultados deberán presentarse mediante una serie de esquemas que muestren las distintas vías existentes y unos balances que reflejen la distribución del marcador radiactivo en función del tiempo entre:

- sustancia activa,
- CO₂,
- compuestos volátiles distintos del CO₂,
- productos de transformación identificados,
- sustancias extraíbles no identificadas, y
- residuos no extraíbles del suelo.

La investigación sobre las vías de degradación deberá incluir todas las etapas posibles para la caracterización y la cuantificación de los residuos no extraíbles formados a los cien días cuando excedan del 70 % de la dosis de sustancia activa aplicada. Las técnicas y metodologías aplicadas deberán seleccionarse en función de cada caso particular. Debe justificarse toda falta de caracterización de los compuestos.

La duración del estudio es, por lo general, de ciento veinte días, excepto cuando tras un período más corto de tiempo los niveles de residuos no extraíbles y de CO₂ puedan extrapolarse a cien días con fiabilidad.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides* ⁽¹⁾.

7.1.1.1.2. Estudios suplementarios

— Degradación anaerobia

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse un estudio de degradación anaerobia, a no ser que pueda demostrarse que es improbable que los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa estén expuestos a condiciones anaerobias.

Condiciones y directrices para la realización del ensayo

Se aplicarán las disposiciones de los párrafos correspondientes del apartado 7.1.1.1.1.

— Fotólisis en el suelo

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse un estudio de fotólisis en el suelo a menos que pueda demostrarse que es improbable que la sustancia activa vaya a depositarse en la superficie del suelo.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

7.1.1.2. Índice de degradación

7.1.1.2.1. Estudios de laboratorio

Objetivo de los ensayos

Los estudios de degradación del suelo deberán proporcionar las estimaciones más exactas posible sobre el tiempo de degradación del 50 % y el 90 % (DT_{50lab} y DT_{90lab}) de la sustancia activa, así como de los metabolitos y productos de degradación y de reacción, en condiciones de laboratorio.

⁽¹⁾ Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC), 1995. *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*, ISBN 90-5607-002-9.

— *Degradación aerobia*

Circunstancias en que se requiere

Siempre deberá notificarse el índice de degradación del suelo, excepto cuando la naturaleza y el modo de empleo de los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de contaminación del suelo, como en el caso de su aplicación a productos almacenados o de los tratamientos para las heridas de los árboles.

Condiciones de ensayo

Deberá indicarse el índice de degradación aerobia de la sustancia activa en tres tipos de suelos además de los mencionados en el apartado 7.1.1.1.1.

A fin de investigar la influencia de la temperatura sobre la degradación, deberá llevarse a cabo un estudio suplementario a 10 °C en uno de los suelos utilizados para la investigación de la degradación a 20 °C, hasta que se disponga de un modelo comunitario de cálculo validado para la extrapolación de los índices de degradación a bajas temperaturas.

En condiciones normales, la duración del estudio es de 120 días, excepto si se degrada más del 90 % de la sustancia antes de que transcurra dicho período.

Deberán efectuarse estudios similares con tres tipos de suelo para todos los metabolitos y productos de degradación y de reacción que puedan encontrarse en el suelo y que, en cualquier momento del estudio, represente más del 10 % de la sustancia activa añadida, excepto cuando sea posible determinar sus valores DT_{50} a partir de los resultados de los estudios de degradación de la sustancia activa.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

— *Degradación anaerobia*

Circunstancias en que se requiere

Deberá notificarse el índice de degradación anaerobia de la sustancia activa cuando sea preciso efectuar un estudio anaerobio con arreglo a lo establecido en el apartado 7.1.1.1.2.

Condiciones de ensayo

El índice de degradación anaerobia de la sustancia activa deberá determinarse en el suelo utilizado en el estudio anaerobio efectuado de acuerdo con el apartado 7.1.1.1.2.

En condiciones normales, la duración del estudio es de 120 días, excepto si se degrada más del 90 % de la sustancia antes de que transcurra dicho período.

Deberán efectuarse estudios similares con un tipo de suelo para todos los metabolitos y productos de degradación y de reacción que puedan encontrarse en el suelo y que, en cualquier momento del estudio, representen más del 10 % de la sustancia activa añadida, excepto cuando sea posible determinar sus valores DT_{50} a partir de los resultados de los estudios de degradación de la sustancia activa.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

7.1.1.2.2. Estudios de campo

— *Estudios de disipación en el suelo*

Objetivo del ensayo

Los estudios de disipación en el suelo deberán proporcionar estimaciones del tiempo necesario para la disipación del 50 % y el 90 % (DT_{50f} y DT_{90f}) de la sustancia activa en condiciones reales. Cuando proceda, deberá comunicarse información sobre los metabolitos y productos de degradación y de reacción.

Circunstancias en que se requiere

Los ensayos deberán realizarse en condiciones en que se dé un valor DT_{50lab} , determinado a una temperatura de 20 °C, con un contenido de humedad del suelo relacionado con un valor pF comprendido entre 2 y 2,5 (presión de succión), superior a 60 días.

En caso de que los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa estén destinados a ser utilizados en condiciones climáticas frías, los ensayos deberán realizarse cuando el valor DT_{50lab} determinado a una temperatura de 10 °C, con un contenido de humedad del suelo relacionado con un valor pF comprendido entre 2 y 2,5 (presión de succión), superior a 90 días.

Condiciones de ensayo

Los estudios separados en una gama de suelos representativos (normalmente de cuatro tipos de suelo distintos) deberán proseguir hasta que se haya disipado > 90 % de la cantidad aplicada. La duración máxima de los estudios será de 24 meses.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

— Estudios de residuos en el suelo

Objetivo del ensayo

Los estudios de residuos en el suelo deberán proporcionar estimaciones del nivel de residuos en el suelo en el momento de la cosecha, de la siembra o de la plantación de los cultivos subsiguientes.

Circunstancias en que se requiere

Deberán efectuarse estudios de residuos en el suelo cuando el valor DT_{50lab} sea superior a un tercio del período transcurrido entre la aplicación y la cosecha y cuando exista cierta posibilidad de absorción por el cultivo siguiente, excepto cuando los estudios de disipación en el suelo proporcionen una estimación fiable de la cantidad de residuos en el suelo en el momento de la siembra o plantación del cultivo siguiente, o cuando pueda demostrarse que dichos residuos no son tóxicos para las plantas ni dejan residuos inaceptables en los cultivos rotatorios.

Condiciones de ensayo

Los estudios deberán proseguirse hasta la cosecha, siembra o plantación del cultivo siguiente, a menos que se haya disipado > 90 % de la cantidad aplicada.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

— Estudios de acumulación en el suelo

Objetivo de los ensayos

Los ensayos deberán generar datos suficientes para evaluar las posibilidades de acumulación de residuos de la sustancia activa y de metabolitos y productos de degradación y de reacción.

Circunstancias en que se requiere

Cuando, a partir de los estudios de disipación en el suelo, se determine que DT_{90f} es superior a un año y esté previsto repetir las aplicaciones, ya sea durante el mismo ciclo de vegetación o en años sucesivos, deberá investigarse la posibilidad de acumulación de residuos en el suelo y el nivel en que se alcanza la concentración máxima, excepto cuando pueda facilitarse información fidedigna mediante un modelo de cálculo o cualquier otro procedimiento de evaluación adecuado.

Condiciones de ensayo

Deberán llevarse a cabo estudios de campo a largo plazo en dos suelos significativos, que supongan numerosas aplicaciones.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

7.1.2. Adsorción y desorción

Objetivo del ensayo

La información proporcionada, junto con otros datos relevantes, deberá permitir determinar el coeficiente de adsorción de la sustancia activa y de los metabolitos y productos de degradación y de reacción.

Circunstancias en que se requiere

Los estudios deberán efectuarse siempre, excepto cuando la naturaleza y el modo de empleo de los preparados que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de contaminación del suelo, como en el caso de su aplicación a productos almacenados o de los tratamientos para las heridas de los árboles.

Condiciones para la realización del ensayo

Los estudios sobre la sustancia activa deberán efectuarse con cuatro tipos de suelo.

Deberán efectuarse estudios similares con al menos tres tipos de suelo para todos los metabolitos y productos de degradación y de reacción que en los estudios de degradación en el suelo representan en cualquier momento más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida.

Directriz de ensayo

Método 106 de la OCDE.

7.1.3. Movilidad en el suelo

7.1.3.1. Estudios de lixiviación en columna

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar los datos suficientes para evaluar la movilidad y el potencial de lixiviación de la sustancia activa y, si es posible, de los metabolitos y productos de degradación y de reacción.

Circunstancias en que se requiere

Deberán efectuarse estudios con cuatro tipos de suelo cuando los estudios de adsorción y desorción que se indican en el apartado 7.1.2 no permitan obtener coeficientes fiables de adsorción.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

7.1.3.2. Lixiviación en columna de residuos envejecidos

Objetivo del ensayo

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

Circunstancias en que se requiere

Los estudios deberán efectuarse, excepto:

- cuando la naturaleza y el modo de empleo de los preparados que contengan la sustancia activa excluyan la posibilidad de contaminación del suelo, como en el caso de su aplicación a productos almacenados o de los tratamientos de las heridas de los árboles, o
- cuando se haya realizado un estudio separado para los metabolitos y productos de degradación y de reacción con arreglo a los apartados 7.1.2 o 7.1.3.1.

Condiciones de ensayo

El período o los períodos de envejecimiento deberán determinarse a partir de la inspección de las características de la degradación de la sustancia activa y de los metabolitos con el fin de garantizar que el correspondiente espectro de metabolitos esté presente en el momento de la lixiviación.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

7.1.3.3. Estudios con lisímetro o estudios de lixiviación sobre el terreno

Objetivo de los ensayos

Los ensayos deberán proporcionar datos sobre:

- la movilidad en el suelo,

- el potencial de lixiviación en las aguas subterráneas,
- la posible distribución en el suelo.

Circunstancias en que se requiere

Será necesario recurrir a la opinión de expertos para decidir si deben realizarse estudios con lisímetros o estudios de lixiviación sobre el terreno, teniendo en cuenta los resultados de estudios sobre degradación o movilidad y las concentraciones ambientales previstas en las aguas subterráneas (PEC_{GW}), calculadas de acuerdo con la sección 9 del anexo del Reglamento (UE) n° 545/2011. El tipo de estudio que deberá llevarse a cabo y las condiciones del mismo deberán consultarse con las autoridades competentes.

Condiciones de ensayo

Habrà que proceder con gran cuidado en la concepción, tanto de las instalaciones experimentales como de los estudios individuales, con el fin de que los resultados obtenidos puedan utilizarse para actividades de evaluación. Los estudios deberán incluir la hipótesis más negativa teniendo en cuenta el tipo de suelo y las condiciones climáticas, así como el índice, la frecuencia y el período de aplicación.

El agua que se filtre de las columnas en las que se halle el suelo deberá analizarse a intervalos apropiados, mientras que los residuos en el material vegetal deberán controlarse en el momento de la cosecha. Los residuos presentes en por lo menos cinco capas de la muestra de suelo deberán determinarse una vez hayan concluido las actividades experimentales. Deberá evitarse la toma intermedia de muestras, dado que la remoción de las plantas (excepto para su cosecha de acuerdo con las prácticas agrícolas habituales) y los terrones influye en el proceso de lixiviación.

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

— Estudios con lisímetro

Condiciones de ensayo

La profundidad mínima de los lisímetros será de 100 cm; su profundidad máxima será de 130 cm. Los terrones deberán hallarse intactos. Las temperaturas del suelo deberán ser similares a las registradas sobre el terreno. Cuando sea necesario, deberá aumentarse el nivel de riego para garantizar el crecimiento óptimo de las plantas y una infiltración de agua en cantidades similares a las de las regiones para las que se solicita la autorización. Cuando, durante el estudio, el suelo haya de ser removido con fines agrarios, deberá dejarse intacto a partir de los 25 cm de profundidad.

— Estudios de lixiviación sobre el terreno

Condiciones de ensayo

Deberá suministrarse información sobre las capas freáticas en los terrenos experimentales. Si en el estudio se aprecia un proceso de formación de grietas en el suelo, deberá describirse detalladamente.

Deberá prestarse gran atención al número de dispositivos para la recogida de agua y su localización. La colocación de dichos dispositivos en el suelo no deberá provocar vías preferentes de flujo.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

7.2. Destino y comportamiento en el agua y en el aire

Objetivo de los ensayos

La información y los datos suministrados, junto con los referentes a uno o más preparados que contengan la sustancia activa y otros datos pertinentes, será suficiente para determinar o permitir estimar:

- la persistencia en los sistemas acuáticos (sedimento de fondo y agua incluidas las partículas en suspensión),
- el grado de peligro de los organismos acuáticos y sedimentarios y de la atmósfera,
- las posibilidades de contaminación del agua de superficie y subterránea.

7.2.1. Índice y vías de degradación en los sistemas acuáticos (en la medida en que no estén incluidos en el apartado 2.9)

Objetivo de los ensayos

La información suministrada, junto con otros datos relevantes, deberá permitir:

- determinar la importancia relativa de los distintos tipos de procesos que intervengan (equilibrio entre la degradación química y biológica),
- cuando se posible, identificar cada uno de los componentes presentes,
- determinar las proporciones relativas de cada componente y su distribución entre agua, incluidas las partículas en suspensión y sedimentos, y
- caracterizar los residuos que sean motivo de preocupación y a los que pueden estar expuestas las especies no objetivo.

7.2.1.1. *Degradación hidrolítica*

Circunstancias en que se requiere

El ensayo deberá realizarse siempre para los metabolitos y los productos de degradación y reacción que representen en cualquier momento más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida, excepto si el ensayo efectuado de acuerdo con el punto 2.9.1 proporciona datos suficientes sobre su degradación.

Condiciones y directrices para la realización del ensayo

Se aplicarán las disposiciones de los párrafos correspondientes del punto 2.9.1.

7.2.1.2. *Degradación fotoquímica*

Circunstancias en que se requiere

En ensayo deberá realizarse siempre para los metabolitos y los productos de degradación y reacción que representen en cualquier momento más del 10 % de la cantidad de sustancia activa añadida, excepto si el ensayo efectuado de acuerdo con los puntos 2.9.2 y 2.9.3 proporciona datos suficientes sobre su degradación.

Condiciones y directrices para la realización del ensayo

Se aplicarán las disposiciones de los párrafos correspondientes de los puntos 2.9.2 y 2.9.3.

7.2.1.3. *Degradación biológica*

7.2.1.3.1. «Biodegradabilidad fácil»

Circunstancias en que se requiere

Este ensayo deberá realizarse siempre, excepto cuando no sea necesario de conformidad con la parte 4 del anexo I del Reglamento (CE) n° 1272/2008.

Directriz de ensayo

Método C.4 del Reglamento (CE) n° 440/2008.

7.2.1.3.2. Estudio del agua y los sedimentos

Circunstancias en que se requiere

Este ensayo deberá efectuarse, excepto si se puede justificar que no habrá contaminación de las aguas de superficie.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

7.2.1.4. *Degradación en la zona saturada*

Circunstancias en que se requiere

Los índices de transformación en la zona saturada de las sustancias activas y los metabolitos y productos de degradación y de reacción pueden proporcionar datos útiles acerca del destino de estas sustancias en aguas subterráneas.

Condiciones de ensayo

Será necesario recurrir a la opinión de expertos para decidir si esta información es necesaria. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

7.2.2. Índice y vías de degradación en la atmósfera (en la medida en que no se hallen incluidos en el apartado 2.10).

Las directrices en cuestión figuran en el informe preparado por el grupo de trabajo de plaguicidas en la atmósfera, FOCUS ⁽¹⁾: «Plaguicidas en la atmósfera: Consideraciones para la evaluación de la exposición (2008)».

7.3. Definición de los residuos

Deberá proponerse una definición de los residuos en función de la composición química de los residuos presentes en el suelo, el agua o la atmósfera y derivados del uso real o propuesto del producto fitosanitario que contenga la sustancia activa, teniendo en cuenta los niveles en que se presenten y sus repercusiones toxicológicas y medioambientales.

7.4. Datos relativos al seguimiento

Deberán facilitarse datos relativos al destino y comportamiento de la sustancia activa y de los metabolitos y los productos de degradación y de reacción.

8. Estudios ecotoxicológicos

Introducción

- i) La información proporcionada, junto a la de uno o más preparados que contengan la sustancia activa, deberá ser suficiente para permitir evaluar el impacto en especies (flora y fauna) no objetivo que posean importancia medioambiental y que probablemente corran el riesgo de estar expuestas a la sustancia activa, sus metabolitos o sus productos de degradación y reacción. Los efectos podrán ser el resultado de una exposición única, prolongada o repetida, y podrán ser reversibles o irreversibles.
- ii) En particular, la información facilitada de la sustancia activa, junto con otros datos pertinentes, y la correspondiente a una o más preparaciones que la contengan, deberá ser suficiente para:
 - decidir si la sustancia activa puede o no aprobarse,
 - especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,
 - permitir una evaluación de los riesgos a corto y largo plazo para especies no objetivo (poblaciones, comunidades y procesos), según convenga,
 - clasificar la sustancia activa en función de sus peligros,
 - especificar las precauciones necesarias para la protección de especies no objetivo, y
 - especificar los pictogramas, las palabras de advertencia, y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección del medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes),
- iii) Será necesario informar de todos los efectos potencialmente adversos descubiertos durante las investigaciones ecotoxicológicas y realizar y dar a conocer, cuando lo soliciten las autoridades competentes, los estudios adicionales que puedan ser necesarios para investigar los posibles mecanismos implicados y para evaluar la importancia de dichos efectos. Se deberá informar de todos los datos biológicos relevantes para la evaluación del perfil ecotoxicológico de la sustancia activa.
- iv) Los datos sobre el destino y el comportamiento en el medio ambiente obtenidos y presentados con arreglo a los apartados 7.1 a 7.4 y sobre los niveles de residuos en las plantas obtenidos y presentados con arreglo a la sección 6 son básicos para la evaluación de los efectos en especies no objetivo, ya que, junto con los datos sobre las características del preparado y su modo de empleo, determinan las características y la amplitud de la exposición potencial. Los estudios toxicocinéticos y toxicológicos y los datos presentados con arreglo a los puntos 5.1 a 5.8 proporcionan información fundamental sobre la toxicidad para especies de animales vertebrados y los mecanismos que entran en acción.

⁽¹⁾ FORum for the Co-ordination of pesticide fate models and their USE.

- v) Cuando proceda, los ensayos deberán ser diseñados y los datos analizados utilizando métodos estadísticos apropiados. Se facilitará información detallada de los análisis estadísticos (por ejemplo, todas las estimaciones puntuales deberán darse con intervalos de confianza y deberán darse los valores *p* exactos en vez de indicar únicamente si son significativos o no significativos).

Sustancia problema

- vi) Deberá proporcionarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado, con arreglo a lo dispuesto en el punto 1.11. Cuando los ensayos se lleven a cabo utilizando la sustancia activa, el material utilizado deberá corresponder a la especificación que se utilice en la fabricación de los preparados que vayan a autorizarse, excepto cuando se utilicen materiales marcados radiactivamente.
- vii) Cuando se realicen estudios utilizando una sustancia activa producida en un laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, los estudios deberán repetirse utilizando la sustancia activa fabricada, a menos que pueda justificarse que el material de ensayo empleado es esencialmente el mismo, a efectos de los ensayos y la evaluación ecotoxicológicos. En caso de duda, se deberán llevar a cabo los estudios extrapolables necesarios para que pueda tomarse una decisión sobre la necesidad de repetir los estudios.
- viii) Los estudios que requieran una administración prolongada del compuesto se realizarán preferentemente utilizando el mismo lote de sustancia activa, si su estabilidad lo permite.

Cuando un estudio implique el uso de dosis diferentes, deberá comunicarse la relación entre la dosis y los efectos adversos.

- ix) En todos los estudios de alimentación deberá indicarse la dosis media obtenida y, cuando sea posible, la dosis en mg/kg de peso corporal. Cuando la administración del compuesto se realice a través de la dieta, el compuesto sometido a examen deberá distribuirse uniformemente en la misma.
- x) Puede ser necesario realizar estudios separados de los metabolitos o de los productos de degradación o reacción, cuando puedan constituir un riesgo importante para organismos no objetivo y cuando sus efectos no puedan evaluarse a partir de los resultados disponibles correspondientes a la sustancia activa. Antes de realizar tales estudios, debe tenerse en cuenta la información de las secciones 5, 6 y 7.

Organismos de ensayo

- xi) Para facilitar la evaluación de la significación de los resultados obtenidos en los ensayos, incluida la estimación de la toxicidad intrínseca y los factores que afectan a la toxicidad, siempre que sea posible deberá usarse la misma raza (u origen registrado) de cada especie pertinente en los diversos ensayos de toxicidad especificados.

8.1. *Efectos en las aves*

8.1.1. Toxicidad aguda oral

Objetivo del ensayo

Cuando sea posible, el ensayo deberá proporcionar los valores DL₅₀, la dosis umbral letal, la evolución temporal de la respuesta y la recuperación y el NOEL, y deberá incluir los resultados anatomopatológicos pertinentes.

Circunstancias en que se requiere

Deberán investigarse los posibles efectos de la sustancia activa en las aves, excepto cuando la sustancia activa se destine únicamente a ser incorporada en preparados que vayan a utilizarse únicamente en espacios cerrados (por ejemplo, en invernaderos o para el almacenamiento de alimentos).

Condiciones de ensayo

Deberá determinarse la toxicidad oral aguda de la sustancia activa para una especie de codorniz (japonesa —*Coturnix coturnix japonica*— o americana —*Colinus virginianus*—) o para el ánade real (*Anas platyrhynchos*). La dosis máxima utilizada en los ensayos no deberá exceder de 2 000 mg/kg de peso corporal.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

8.1.2. Toxicidad alimentaria a corto plazo

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar la toxicidad alimentaria a corto plazo [valores CL_{50} , la concentración mínima letal, concentraciones sin efecto observable (NOEC), y, siempre que sea posible, la evolución temporal de la respuesta y la recuperación] y deberá incluir los correspondientes resultados anatomopatológicos macroscópicos.

Circunstancias en que se requiere

La toxicidad alimentaria (cinco días) de la sustancia activa para las aves deberá investigarse siempre en una especie, excepto cuando se comunique un estudio realizado con arreglo a lo dispuesto en el apartado 8.1.3. Cuando el NOEL agudo oral es ≤ 500 mg/kg de peso corporal o cuando el NOEC a corto plazo es < 500 mg/kg de alimento, el ensayo se realizará en una segunda especie.

Condiciones de ensayo

La primera de las especies estudiadas será una codorniz o un ánade real. Si se somete a ensayo una segunda especie, esta no estará relacionada con la primera.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo al método 205 de la OCDE.

8.1.3. Toxicidad subcrónica y reproducción

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá indicar la toxicidad subcrónica y para la reproducción que la sustancia activa presenta para las aves.

Circunstancias en que se requiere

La toxicidad subcrónica y para la reproducción que la sustancia activa presenta para las aves deberá investigarse, excepto cuando pueda justificarse que es improbable que se produzca una exposición continuada o repetida de las aves adultas o de los emplazamientos de nidación durante el período de reproducción.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo al método 206 de la OCDE.

8.2. Efectos en los organismos acuáticos

Para cada sustancia activa se presentarán los datos de los ensayos mencionados en los apartados 8.2.1, 8.2.4 y 8.2.6, aun cuando no sea probable que, en las condiciones de uso propuestas, los productos fitosanitarios que las contengan lleguen a las aguas superficiales. Estos datos son los exigidos en la parte 4 del anexo I del Reglamento (CE) n° 1272/2008.

En apoyo de los datos notificados se presentarán datos analíticos sobre las concentraciones de la sustancia de ensayo en los medios de ensayo.

8.2.1. Toxicidad aguda en peces.

Objetivo del ensayo

El ensayo indicará la toxicidad aguda (CL_{50}) y detallará los efectos observados.

Circunstancias en que se requiere

El ensayo deberá realizarse siempre.

Condiciones de ensayo

Se determinará la toxicidad de la sustancia activa para la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) y para una especie de peces de agua caliente. Cuando hayan de realizarse ensayos con metabolitos o con productos de degradación o reacción, se llevarán a cabo con la especie más sensible de ambas a la sustancia activa.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método C.1 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008.

8.2.2. Toxicidad crónica para los peces

Circunstancias en que se requiere

Se realizará un estudio de toxicidad crónica, excepto cuando pueda justificarse que es improbable que se produzca una exposición continuada o repetida de los peces, o cuando se disponga de un estudio en microcosmos o mesocosmos.

Será necesario recurrir a la opinión de expertos para decidir si debe realizarse el ensayo. Concretamente, en el caso de una sustancia activa de la que se tienen indicaciones que susciten especial preocupación (en cuanto a su toxicidad para los peces o a la posible exposición), el solicitante preguntará a las autoridades competentes qué tipo de ensayos conviene realizar.

Puede estar indicado un ensayo sobre toxicidad en las primeras fases de la vida de los peces cuando los factores de bioconcentración se sitúan entre 100 y 1 000, o cuando la CE_{50} de la sustancia activa es $< 0,1$ mg/l.

Puede estar indicado un ensayo sobre el ciclo vital de los peces cuando:

- el factor de bioconcentración es superior a 1 000 y la eliminación de la sustancia activa en una fase de depuración de catorce días es inferior al 95 %, o
- la sustancia es estable en agua o sedimento ($DT_{90} > 100$ días).

No es necesario realizar un ensayo sobre toxicidad crónica en los juveniles cuando se haya realizado un ensayo sobre toxicidad en las primeras fases de la vida de los peces o un ensayo sobre el ciclo vital de estos. Asimismo, no es necesario llevar a cabo un ensayo sobre toxicidad en las primeras fases de la vida de los peces cuando se haya realizado un ensayo sobre el ciclo vital de estos.

8.2.2.1. *Ensayo sobre toxicidad crónica en los juveniles*

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar datos sobre los efectos en el crecimiento, el umbral de efectos letales y de efectos observables, el NOEC y detalles sobre los efectos observados.

Condiciones de ensayo

El ensayo deberá realizarse con juveniles de trucha arco iris, tras una exposición de veintiocho días a la sustancia activa. Deberán proporcionarse datos sobre los efectos en el crecimiento y en el comportamiento.

8.2.2.2. *Ensayo sobre toxicidad en las primeras fases de la vida de los peces*

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar los efectos en el desarrollo, crecimiento y comportamiento, el NOEC y detalles de los efectos observados en las primeras fases de la vida de los peces.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo al método 210 de la OCDE.

8.2.2.3. *Ensayo sobre el ciclo vital de los peces*

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar datos sobre los efectos en la reproducción de la generación parental y la viabilidad de la generación filial.

Condiciones de ensayo

Antes de realizar estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre el tipo y las condiciones del estudio que debe realizarse.

8.2.3. Bioconcentración en los peces

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar los factores de bioconcentración estacionaria y las constantes del índice de absorción y del índice de depuración, calculados para cada compuesto del ensayo, así como los límites de confianza pertinentes.

Circunstancias en que se requiere

Se determinará y notificará el potencial de bioconcentración de las sustancias activas, de los metabolitos y de los productos de degradación y reacción que probablemente se acumulen en los tejidos grasos (cuando $\log p_{ow} \geq 3$ — véase el apartado 2.8 u otros indicadores de bioconcentración), excepto cuando pueda justificarse que es improbable que se produzca una exposición que genere bioconcentración.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo al método 305E de la OCDE.

8.2.4. Toxicidad aguda para los invertebrados acuáticos

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar la toxicidad aguda de la sustancia activa al cabo de 24 y 48 horas, expresada como la concentración efectiva media (CE₅₀) necesaria para que se produzca inmovilización y, cuando sea posible, la concentración más alta que no cause inmovilización.

Circunstancias en que se requiere

La toxicidad aguda deberá determinarse siempre para las dafnias (preferentemente *Daphnia magna*). Cuando los productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa vayan a utilizarse directamente en aguas superficiales, deberán facilitarse datos suplementarios sobre una especie representativa, como mínimo, de cada uno de los siguientes grupos: insectos acuáticos, crustáceos (de una especie no esté relacionada con las dafnias) y moluscos gasterópodos acuáticos.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método C.2 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008.

8.2.5. Toxicidad crónica para los invertebrados acuáticos

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar, en la medida de lo posible, los valores CE₅₀ de efectos tales como inmovilización y reproducción, la concentración más alta con la que no se producen efectos tales como mortalidad o reproducción (NOEC) y detalles sobre los efectos observados.

Circunstancias en que se requiere

Deberá realizarse un ensayo con dafnias y, como mínimo, con una especie representativa de insecto acuático o molusco gasterópodo acuático, a menos que pueda demostrarse que no es probable que se produzca una exposición continuada o repetida.

Condiciones de ensayo

El ensayo con dafnias deberá realizarse a lo largo de 21 días.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo a la parte II del método 202 de la OCDE.

8.2.6. Efectos sobre el crecimiento de las algas

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar los valores CE₅₀ del crecimiento y del índice de crecimiento, los valores NOEC y detalles de los efectos observados.

Circunstancias en que se requiere

Los efectos que las sustancias activas puedan tener en el crecimiento de las algas deberán comunicarse siempre.

En el caso de los herbicidas, debe realizarse un ensayo con una segunda especie de un grupo taxonómico diferente.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método C.3 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008.

8.2.7. Efectos sobre organismos que viven en sedimentos

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá medir los efectos en la supervivencia y el desarrollo (incluidos los efectos de emergencia de adultos de *Chironomus*), los valores CE₅₀ pertinentes y los valores NOEC.

Circunstancias en que se requiere

Cuando los datos sobre el destino y el comportamiento medioambiental exigidos en la sección 7 pongan de manifiesto que es probable que la sustancia activa se divida y persista en los sedimentos acuáticos, deberá recabarse la opinión de un experto para decidir si es necesario realizar un ensayo de toxicidad aguda o de toxicidad de sedimentación crónica. Para la opinión del experto se tendrá en cuenta la probabilidad de que se produzcan efectos en invertebrados que viven en sedimentos, comparando los datos de toxicidad CE₅₀ de los apartados 8.2.4 y 8.2.5 con los niveles calculados de las sustancias activas en el sedimento a partir de los datos del apartado 9 del anexo del Reglamento (UE) n° 545/2011.

Condiciones de ensayo

Antes de realizar estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre el tipo y las condiciones del estudio que debe realizarse.

8.2.8. Plantas acuáticas

Deberá realizarse un ensayo de los herbicidas en plantas acuáticas.

Antes de realizar estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre el tipo y las condiciones del estudio que debe realizarse.

8.3. Efectos en los artrópodos

8.3.1. Abejas

8.3.1.1. Toxicidad aguda

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar los valores DL₅₀ de la toxicidad aguda, oral y de contacto de la sustancia activa.

Circunstancias en que se requiere

Los posibles efectos en las abejas deben investigarse, excepto cuando los preparados que contengan la sustancia activa vayan a emplearse exclusivamente en situaciones en que no es probable que las abejas resulten expuestas, tales como las siguientes:

- almacenamiento de alimentos en espacios cerrados,
- tratamiento no sistémico de semillas,
- preparaciones no sistémicas para la aplicación al suelo,
- tratamientos por inmersión no sistémicos para cultivos y bulbos trasplantados,
- cierre de heridas y tratamientos curativos,
- cebos rodenticidas,
- utilización en invernaderos sin polinizadores.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo a la directriz 170 de la OEPP.

8.3.1.2. Ensayo sobre la alimentación de colinas de abejas

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar datos suficientes para evaluar los riesgos de los productos fitosanitarios para las larvas de abeja.

Circunstancias en que se requiere

El ensayo deberá realizarse cuando la sustancia activa pueda actuar como regulador del crecimiento de los insectos, excepto si puede justificarse que no es probable que las crías de abeja se vean expuestas a ella.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo al método ICPBR (por ejemplo, P. A. Oomen, A. de Ruijter y J. van der Steen, «Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides». *EPPO Bulletin*, volumen 22, 613-616, 1992).

8.3.2. Otros artrópodos*Objetivo del ensayo*

El ensayo deberá proporcionar suficientes datos para evaluar la toxicidad (mortalidad y efectos subletales) de la sustancia activa para especies de artrópodos seleccionadas.

Circunstancias en que se requiere

Deberán investigarse los efectos en artrópodos terrestres no objetivo (depredadores o parasitoides de organismos dañinos). La información obtenida en estas especies también podrá utilizarse para indicar la toxicidad potencial para otras especies no objetivo que vivan en el mismo ambiente. Esta información se exige en el caso de todas las sustancias activas, excepto cuando los preparados que contengan la sustancia activa vayan a utilizarse exclusivamente en situaciones en las que los artrópodos no objetivo no estén expuestos, tales como las siguientes:

- almacenamiento de alimentos en espacios cerrados,
- cierre de heridas y tratamientos curativos,
- cebos rodenticidas.

Condiciones de ensayo

El ensayo deberá realizarse inicialmente en el laboratorio sobre un sustrato artificial (placa de vidrio o arena de cuarzo, según convenga), a menos que pueda preverse claramente la existencia de efectos adversos basándose en otros estudios. En estos casos, podrán emplearse sustratos más realistas.

En los ensayos deberán utilizarse dos especies sensibles tipificadas: un ácaro parasitoide y otro depredador (por ejemplo, *Aphidius rhopalosiphii* y *Typhlodromus pyri*). Además, deberán utilizarse en el ensayo dos especies más que guarden relación con el uso previsto de la sustancia. Siempre que sea posible y si resulta adecuado, estas especies deberán ser representativas de los otros dos grupos funcionales principales: los depredadores terrestres y de follaje. Si se observan efectos en especies que guarden relación con el uso previsto de la sustancia, podrán realizarse otros ensayos de laboratorio ampliado y de semicampo. La selección de las especies adecuadas para el ensayo deberá ajustarse a las propuestas esbozadas en SETAC: *Guidance Document on Regulatory Testing Procedures for Pesticides with Non-Target Arthropods* ⁽¹⁾. Los ensayos deberán realizarse a la dosis más alta recomendada para la aplicación en el campo.

Directriz de ensayo

Cuando proceda, los ensayos deberán realizarse siguiendo directrices adecuadas que se ajusten al menos a los requisitos para ensayos incluidos en SETAC: *Guidance Document on Regulatory Testing Procedures for Pesticides with Non-Target Arthropods*.

8.4. Efectos sobre las lombrices**8.4.1. Toxicidad aguda***Objetivo del ensayo*

El ensayo deberá proporcionar el valor CL₅₀ de la sustancia activa para las lombrices de tierra, cuando sea posible la concentración máxima que no cause mortalidad y la concentración mínima que cause mortalidad en el 100 % de los casos, y deberá incluir los efectos morfológicos y de comportamiento observados.

⁽¹⁾ Seminario *European Standard Characteristics of beneficials Regulatory Testing* (Escort), 28-30 de marzo de 1994, ISBN 0-95-22535-2-6.

Circunstancias en que se requiere

Los efectos en las lombrices de tierra deberán investigarse cuando los preparados que contengan la sustancia activa se apliquen al suelo o puedan contaminarlo.

Directriz de ensayo

El ensayo deberá realizarse de conformidad con el método C.8 del anexo del Reglamento (CE) n° 440/2008, toxicidad para gusanos de tierra, ensayo con suelo artificial.

8.4.2. Efectos subletales

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar el NOEC y los efectos en el crecimiento, la reproducción y el comportamiento.

Circunstancias en que se requiere

Cuando, en función del modo propuesto de utilización de los preparados que contengan la sustancia activa o del destino y el comportamiento de esta en el suelo ($TD_{90} > 100$ días), se prevea que puede producirse una exposición continuada o repetida de las lombrices de tierra a la sustancia activa o a cantidades importantes de metabolitos o de productos de degradación o reacción, deberá recabarse la opinión de un experto para decidir sobre la utilidad de un ensayo sobre efectos subletales.

Condiciones de ensayo

El ensayo deberá realizarse con *Eisenia foetida*.

8.5. Efectos en microorganismos del suelo no objetivo

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar datos suficientes para evaluar los efectos de la sustancia activa en la actividad microbiana del suelo, en lo relativo a la transformación del nitrógeno y a la mineralización del carbono.

Circunstancias en que se requiere

El ensayo deberá realizarse cuando los preparados que contengan la sustancia activa se apliquen al suelo o puedan contaminarlo en las condiciones prácticas de utilización. En caso de sustancias activas destinadas a la utilización en preparados para la esterilización del suelo, los estudios deberán diseñarse para medir los índices de recuperación tras el tratamiento.

Condiciones de ensayo

Los suelos utilizados deberán proceder de muestras de suelos agrícolas tomadas recientemente. Las zonas de donde se tome el suelo no deberán haber sido tratadas durante los dos años anteriores con ninguna sustancia que pueda alterar considerablemente la diversidad y los niveles de poblaciones microbianas presentes, excepto de manera transitoria.

Directriz de ensayo

SETAC: *Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides*.

8.6. Efectos en otros organismos (flora y fauna) no objetivo que se consideren en situación de riesgo

Deberá facilitarse un resumen de los datos procedentes de ensayos previos utilizados para evaluar la actividad biológica y la fijación del rango de las dosis, positivo o negativo, que facilite información sobre los posibles efectos en especies (flora y fauna) no objetivo, así como una evaluación crítica de los posibles efectos en especies a las que no va destinado el producto.

8.7. Efectos en métodos biológicos de depuración de las aguas residuales

Deberán notificarse los efectos en métodos biológicos de depuración de las aguas residuales, cuando el empleo de productos fitosanitarios que contengan la sustancia activa pueda producir efectos adversos en las plantas de depuración de aguas residuales.

9. Resumen y evaluación de las secciones 7 y 8

10. Propuestas, incluidos sus argumentos justificativos, de clasificación y etiquetado de la sustancia activa con arreglo al Reglamento (CE) n° 1272/2008

— Pictogramas

— Palabras de advertencia

— Indicaciones de peligro

— Consejos de prudencia

11. **Expediente de producto sanitario representativo al que se hace referencia en la parte A del anexo del Reglamento (UE) n° 545/2011**

PARTE B

MICROORGANISMOS, INCLUIDOS VIRUS

Introducción

- i) Las sustancias activas se definen en el artículo 2, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1107/2009 y comprenden sustancias químicas y microorganismos, virus incluidos.

La presente parte contempla los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas consistentes en microorganismos, virus incluidos.

El término «microorganismo», tal como se define en el artículo 3 del Reglamento (CE) n° 1107/2009, se aplica a bacterias, hongos, protozoos, virus y viroides, aunque no se limita a ellos.

- ii) Deben presentarse todos los datos pertinentes disponibles así como la información bibliográfica, respecto a todos los microorganismos que sean objeto de la solicitud.

La información más importante e instructiva se obtiene con la caracterización y la identificación del microorganismo. Dicha información se encuentra en las secciones 1 a 3 (identificación, propiedades biológicas y otros datos), que constituyen la base de la evaluación de los efectos sobre la salud humana y el medio ambiente.

Normalmente es necesario presentar datos recientemente obtenidos de experimentos toxicológicos o patológicos convencionales con animales de laboratorio, salvo que el solicitante pueda justificar, basándose en la información anterior, que el uso del microorganismo en las condiciones propuestas carece de efectos nocivos sobre la salud humana o animal y sobre las aguas subterráneas, así como de una incidencia inaceptable sobre el medio ambiente.

- iii) A falta de la aceptación de directrices específicas a nivel internacional, la información requerida se obtendrá aplicando directrices de ensayo disponibles que hayan sido aceptadas por la autoridad competente (por ejemplo, las directrices de la USEPA) ⁽¹⁾; en caso necesario, las directrices de ensayo descritas en la parte A del presente anexo se adaptarán de forma que sean adecuadas para los microorganismos. Los ensayos deberán incluir microorganismos viables y, cuando proceda, inviables, así como un control en blanco.

- iv) En caso de realización de ensayos, debe presentarse una descripción detallada (especificación) del material utilizado y sus impurezas, de conformidad con el apartado 1.4. El material utilizado deberá corresponder a la especificación aplicable a la fabricación de los preparados cuya autorización se solicita.

Cuando se realicen estudios utilizando microorganismos producidos en un laboratorio o en un sistema de producción en planta piloto, los estudios deberán repetirse utilizando microorganismos elaborados, a menos que pueda demostrarse que el material de ensayo empleado es esencialmente el mismo, a efectos de los ensayos y la evaluación.

- v) Cuando se trate de un organismo modificado genéticamente, se presentará una copia de la evaluación del riesgo para el medio ambiente, de acuerdo con el artículo 48 del Reglamento (CE) n° 1107/2009.

- vi) Cuando proceda, los datos se analizarán utilizando métodos estadísticos apropiados. Deberán comunicarse todos los detalles del análisis estadístico (por ejemplo, todas las estimaciones puntuales deberán darse con intervalos de confianza y deberán darse los valores p exactos en vez de indicar si son significativos o no significativos).

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

- vii) Los estudios que requieran una administración prolongada del compuesto se realizarán preferentemente utilizando el mismo lote de sustancia activa, si su estabilidad lo permite.

Si los estudios no se realizan con un único lote del microorganismo, deberá comprobarse la similitud de los diferentes lotes.

Cuando un estudio implique el uso de dosis diferentes, deberá comunicarse la relación entre la dosis y los efectos adversos.

- viii) Si se sabe que la acción fitosanitaria se debe al efecto residual de una toxina o metabolito, o si son de prever residuos significativos de toxinas o metabolitos sin relación con el efecto de la sustancia activa, se deberá presentar un expediente de las toxinas o metabolitos, de acuerdo con los requisitos de la parte A del presente anexo.

1. Identificación del microorganismo

La identificación, junto con la caracterización del microorganismo, proporciona la información más importante y es clave para la toma de decisiones.

1.1. Solicitante

Se indicará el nombre y la dirección del solicitante, así como el nombre, cargo y números de teléfono y telefax de la persona de contacto.

Si, además, el solicitante cuenta con una oficina, agente o representante en el Estado miembro en el que se presente la solicitud de aprobación y, si es diferente, en el Estado miembro ponente nombrado por la Comisión, se indicarán el nombre y la dirección de la oficina, agente o representante local, así como el nombre, cargo y los números de teléfono y telefax de la persona de contacto.

1.2. Productor

Debe facilitarse el nombre y la dirección del productor o productores del microorganismo, así como el nombre y la dirección de cada una de las instalaciones en que se produzca este. Debe facilitarse un punto de contacto (preferentemente un punto central de contacto, con inclusión del nombre y del número de teléfono y de fax), a fin de proporcionar información actualizada y responder a las cuestiones que surjan en relación con el proceso y la tecnología de producción, así como la calidad del producto (en su caso, en relación con los distintos lotes). Si tras la aprobación de la sustancia se produjeran cambios en la ubicación o el número de fabricantes, la información correspondiente deberá notificarse de nuevo a la Comisión y a los Estados miembros.

1.3. Nombre y descripción de la especie, caracterización de la cepa

- i) El microorganismo estará depositado en una colección de cultivos reconocida internacionalmente, en la que habrá recibido un número de entrada.
- ii) Cada microorganismo objeto de la solicitud se identificará con el nombre de la especie. Se indicarán el nombre científico y la clasificación taxonómica, es decir, familia, género, especie, cepa, serotipo, patovar o cualquier otra denominación pertinente del microorganismo.

Se especificará si el microorganismo:

- es o no indígena, a nivel de especie, en la zona prevista de aplicación,
- es un tipo silvestre,
- es un mutante espontáneo o inducido,
- se ha modificado mediante las técnicas descritas en la parte 2 del anexo IA y en el anexo IB de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

En los dos últimos casos, deberán comunicarse todas las diferencias conocidas entre el microorganismo modificado y la cepa silvestre parental.

- iii) Deberá utilizarse la mejor tecnología disponible para identificar y caracterizar el microorganismo a nivel de cepa. Deberán comunicarse los métodos apropiados de ensayo y los criterios utilizados en la identificación (por ejemplo, morfología, bioquímica, serología, identificación molecular, etc.).
- iv) Deberán indicarse los eventuales nombres comunes o alternativos y desusados, así como los códigos utilizados durante la fase de desarrollo.
- v) Deberán indicarse las relaciones con patógenos conocidos.

1.4. Especificación del material utilizado en la fabricación de productos formulados

1.4.1. Contenido del microorganismo

Deberá indicarse el contenido mínimo y máximo del microorganismo en el material utilizado para la fabricación de los productos formulados. El contenido deberá expresarse en términos adecuados, como el número de unidades activas por volumen o peso, o de cualquier otra forma que sea pertinente para el microorganismo.

Cuando la información facilitada se refiera a un sistema de producción en planta piloto, la información requerida se facilitará de nuevo a la Comisión y los Estados miembros una vez estabilizados los métodos y procedimientos de producción a escala industrial, si los cambios habidos en la producción tienen como resultado una modificación de la especificación de la pureza.

1.4.2. Denominación y contenido de impurezas, aditivos y microorganismos contaminantes

Es conveniente tener un producto fitosanitario exento de contaminantes (incluidos los microorganismos contaminantes) en la medida de lo posible. La autoridad competente deberá pronunciarse sobre el nivel y la naturaleza de los contaminantes aceptables desde el punto de vista de la evaluación de riesgos.

Cuando sea posible y pertinente, deberá indicarse la identidad y el contenido máximo de todos los microorganismos contaminantes, expresados en la unidad adecuada. La información sobre la identidad deberá proporcionarse, en la medida de lo posible, según se indica en el punto 1.3 de la parte B del presente anexo.

Los metabolitos relevantes (es decir, que puedan afectar a la salud humana o al medio ambiente) de los que se sepa que proceden del microorganismo deberán identificarse y caracterizarse en las diferentes fases de crecimiento o estados del microorganismo [véase el inciso viii) de la presente introducción].

Cuando sea pertinente, deberá proporcionarse información pormenorizada sobre todos los componentes, como condensados, medio de cultivo, etc.

En caso de presencia de impurezas químicas que sean relevantes para la salud humana o el medio ambiente, deberá indicarse su identidad y su contenido máximo, expresado en términos apropiados.

En caso de presencia de aditivos, deberá indicarse su identidad y su contenido en g/kg.

La información sobre la identidad de las sustancias químicas, como los aditivos, deberá proporcionarse según se indica en el punto 1.10 de la parte A del presente anexo.

1.4.3. Perfil analítico de los lotes

Cuando proceda, se indicarán los mismos datos considerados en el punto 1.11 de la parte A del presente anexo, utilizando las unidades apropiadas.

2. Propiedades biológicas del microorganismo

2.1. Historia del microorganismo y su utilización. Presencia natural y distribución geográfica

Deberá indicarse la familiaridad, entendida como la disponibilidad de datos pertinentes sobre el microorganismo.

2.1.1. Antecedentes

Deben indicarse los antecedentes del microorganismo y su utilización (ensayos, proyectos de investigación o utilización comercial).

2.1.2. Origen y presencia natural

Debe señalarse la región geográfica y el lugar del ecosistema (por ejemplo, planta hospedadora, animal hospedador o suelo) del que se haya aislado el microorganismo. Debe indicarse el método de aislamiento del microorganismo. La presencia natural del microorganismo en el entorno correspondiente se indicará, a ser posible, a nivel de cepa.

En caso de un mutante, o de un organismo modificado genéticamente, se presentará información pormenorizada sobre su producción y aislamiento y sobre los medios por los que pueda distinguirse claramente de la cepa silvestre parental.

2.2. Información sobre el organismo u organismos objetivo

2.2.1. Descripción del organismo u organismos objetivo

Se facilitarán, en su caso, detalles de los organismos nocivos frente a los que se proporcione protección.

2.2.2. Modo de acción

Debe indicarse el principal modo de acción. En relación con el modo de acción, debe indicarse asimismo si el microorganismo produce alguna toxina con efecto residual en el organismo objetivo. En tal caso, debe describirse el modo de acción de dicha toxina.

Cuando proceda, se dará información sobre el lugar de infección, el modo de entrada en el organismo objetivo y las fases sensibles de este. Se recogerán los resultados de los eventuales estudios experimentales.

Debe indicarse de qué manera puede producirse la absorción del microorganismo o de sus metabolitos (especialmente las toxinas), como, por ejemplo, contacto, ingestión o inhalación. Debe indicarse asimismo si el microorganismo o sus metabolitos se transportan en las plantas y, en su caso, cómo tiene lugar este transporte.

En caso de efecto patogénico sobre el organismo objetivo, se indicará la dosis infecciosa (dosis necesaria para causar infección con el efecto previsto en una especie objetivo) y la transmisibilidad (posibilidad de transmisión del microorganismo en la población objetivo, pero también de una especie objetivo a otra especie, ya sea objetivo o no) tras la aplicación en las condiciones propuestas.

2.3. Gama de especificidad de hospedadores y efectos en especies distintas del organismo nocivo objetivo

Se presentará toda la información disponible sobre los efectos en organismos no objetivo dentro de la zona a la que se pueda propagar el microorganismo. Se señalará la presencia de organismos no objetivo que estén estrechamente relacionados con la especie objetivo o que puedan exponerse especialmente.

Se indicará toda experiencia sobre el efecto tóxico de la sustancia activa o sus productos metabólicos en personas o animales, sobre si el organismo es capaz de colonizar o invadir a unas y otros (incluidos los individuos inmunosuprimidos) y sobre si es patógeno. También se indicará toda experiencia sobre si la sustancia activa o sus productos pueden irritar la piel, los ojos o los órganos respiratorios de las personas o los animales, y sobre si son alérgenos en contacto con la piel o por inhalación.

2.4. Fases de desarrollo/ciclo vital del microorganismo

Debe presentarse información sobre el ciclo vital del microorganismo y sobre sus posibles simbiosis, parasitismos, competidores, predadores, etc., incluidos los organismos hospedadores, así como los vectores de los virus.

Se indicarán el tiempo de generación y el tipo de reproducción del microorganismo.

Se dará información sobre la presencia de formas de resistencia y su tiempo de supervivencia, virulencia y potencial de infección.

Se indicará la capacidad del microorganismo para producir metabolitos, incluidas las toxinas que sean importantes para la salud humana o el medio ambiente, en sus diferentes fases de desarrollo tras la liberación.

2.5. Infecciosidad, capacidad de dispersión y de colonización

Deberá indicarse la persistencia del microorganismo y se dará información sobre su ciclo vital en las condiciones ambientales típicas de utilización. Además, se señalará toda sensibilidad particular del microorganismo a determinados aspectos del medio ambiente (por ejemplo, luz ultravioleta, suelo, agua).

Se indicarán los requisitos ambientales (temperatura, pH, humedad, nutrientes, etc.) para la supervivencia, reproducción, colonización, producción de daños (incluidos los tejidos humanos) y eficacia del microorganismo. Debe indicarse la presencia de factores específicos de virulencia.

Se determinará el abanico de temperaturas a las que crece el microorganismo, con inclusión de las temperaturas mínima, máxima y óptima. Esta información tiene valor especial como base para estudios de efectos sobre la salud humana (sección 5).

Debe indicarse asimismo el posible efecto de factores tales como la temperatura, la luz ultravioleta, el pH y la presencia de determinadas sustancias sobre la estabilidad de las toxinas relevantes.

Debe darse información sobre las posibles vías de dispersión del microorganismo (por el aire como partículas de polvo o aerosoles, con organismos hospedadores como vectores, etc.) en las condiciones ambientales típicas de utilización.

2.6. *Relaciones con patógenos humanos, animales o vegetales conocidos*

Se indicará la posible existencia de una o más especies del género del microorganismo activo o, cuando corresponda, de los microorganismos contaminantes que sean patógenas para personas, animales, cultivos u otras especies no objetivo, así como el tipo de enfermedad causado. Se señalará si es posible distinguir claramente el microorganismo activo de las especies patógenas y, en caso afirmativo, de qué forma.

2.7. *Estabilidad genética y factores de la misma*

Cuando sea pertinente, se proporcionará información sobre la estabilidad genética (por ejemplo, tasa de mutación de rasgos relacionados con el modo de acción o absorción de material genético exógeno) en las condiciones ambientales del uso propuesto.

También deberá proporcionarse información sobre la capacidad del microorganismo para transferir material genético a otros organismos, así como sobre su capacidad de ser patógeno para personas, animales o plantas. Si el microorganismo tiene elementos genéticos adicionales de relevancia, se indicará la estabilidad de los rasgos codificados.

2.8. *Información sobre la producción de metabolitos (especialmente toxinas)*

Si otras cepas pertenecientes a las mismas especies microbianas que la cepa objeto de la aplicación producen metabolitos (especialmente toxinas) con efectos inaceptables sobre la salud humana o el medio ambiente durante la aplicación o después de ella, se especificará la naturaleza y la estructura de esta sustancia, su presencia dentro o fuera de la célula y su estabilidad, su modo de acción (incluidos los factores internos y externos del microorganismo necesarios para la acción), así como su efecto sobre personas, animales u otras especies no objetivo.

Se deben describir las condiciones en que el microorganismo produce los metabolitos (especialmente las toxinas).

Se presentará toda la información disponible sobre el mecanismo por el que los microorganismos regulen la producción de estos metabolitos.

Se dará toda la información disponible respecto a la influencia de los metabolitos producidos sobre el modo de acción del microorganismo.

2.9. *Antibióticos y otros agentes antimicrobianos*

Muchos microorganismos producen ciertas sustancias antibióticas. En todas las fases del desarrollo de un producto fitosanitario microbiano deberá evitarse la interferencia con el uso de antibióticos en medicina o veterinaria.

Deberá darse información sobre la resistencia o sensibilidad del microorganismo a los antibióticos u otros agentes antimicrobianos, especialmente la estabilidad de los genes que codifiquen la resistencia a los antibióticos, salvo que pueda justificarse que el microorganismo carece de efectos nocivos sobre la salud humana o animal, o que no puede transferir su resistencia a los antibióticos u otros agentes antimicrobianos.

3. **Otros datos sobre el microorganismo**

Introducción

- i) Los datos facilitados deberán especificar la finalidad prevista de las utilidades que se hagan o se vayan a hacer de los preparados que contengan el microorganismo, así como la dosis y la forma de empleo actual o propuesto.

- ii) Los datos facilitados especificarán los métodos y las precauciones normales que deban aplicarse para la manipulación, almacenamiento y transporte del microorganismo.
- iii) Los estudios y datos presentados deberán demostrar la adecuación de las medidas propuestas para situaciones de emergencia.
- iv) Será necesario presentar los datos referidos en relación con todos los microorganismos, a menos que se especifique lo contrario.

3.1. *Función*

Se especificará la función biológica de entre las recogidas a continuación:

- lucha contra bacterias,
- lucha contra hongos,
- lucha contra insectos,
- lucha contra ácaros,
- lucha contra moluscos,
- lucha contra nematodos,
- lucha contra malas hierbas,
- otro tipo (especifíquese).

3.2. *Ámbitos previstos de utilización*

Se especificarán el o los ámbitos de utilización, actuales o propuestos, de los preparados que contengan el microorganismo, de entre los que se recogen a continuación:

- utilización de campo, como agricultura, horticultura, silvicultura y viticultura,
- cultivos protegidos (por ejemplo, en invernaderos),
- actividades recreativas,
- lucha contra malas hierbas en zonas no cultivadas,
- jardinería doméstica,
- plantas de interior,
- productos almacenados,
- otros (especifíquense).

3.3. *Cultivos o productos protegidos o tratados*

Se ofrecerán detalles de las utilizaciones actuales y previstas en términos de cultivos, grupos de cultivos, vegetales o productos vegetales protegidos.

3.4. *Método de producción y control de calidad*

Se proporcionará toda la información sobre cómo se produce el microorganismo a granel.

Tanto el proceso y los métodos de producción como el producto serán objeto de un control continuo de la calidad por parte del solicitante. En particular, se debe vigilar la aparición de cambios espontáneos en las características principales del microorganismo, así como la ausencia o presencia de contaminantes significativos. Se presentarán los criterios de garantía de la calidad de la producción.

Se describirán y especificarán las técnicas aplicadas para garantizar la uniformidad del producto, así como los métodos de ensayo relativos a su normalización, el mantenimiento y la pureza del microorganismo (por ejemplo, el análisis de peligros y puntos de control crítico o APPCC).

3.5. *Información sobre la aparición o posible aparición de resistencias en los organismos objetivo*

Se deberá proporcionar la información de que se disponga sobre la posible aparición de resistencia o resistencia cruzada en los organismos objetivo. Cuando sea posible, se describirán las estrategias adecuadas de su gestión.

3.6. *Métodos para evitar la pérdida de virulencia de los inóculos del microorganismo*

Se presentarán métodos para evitar la pérdida de virulencia de los cultivos de inicio.

Además, se describirán todos los métodos disponibles que puedan impedir la pérdida de los efectos del microorganismo sobre la especie objetivo.

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

Cada microorganismo irá acompañado de su correspondiente ficha de datos de seguridad, de conformidad con el artículo 31 del Reglamento (CE) nº 1907/2006.

3.8. *Procedimientos de destrucción o descontaminación*

En muchos casos, el único medio o el más adecuado para eliminar de manera segura los microorganismos, los materiales contaminados o los envases contaminados es la incineración controlada en un incinerador autorizado.

Deben describirse completamente los métodos para eliminar con seguridad el microorganismo o, en caso necesario, matarlo antes de la eliminación, así como los métodos para eliminar los envases y materiales contaminados. Se proporcionarán datos sobre dichos métodos para establecer su eficacia y seguridad.

3.9. *Medidas en caso de accidente*

Debe darse información sobre los métodos para conseguir que el microorganismo sea inocuo en el medio ambiente (por ejemplo, agua o suelo) en caso de accidente.

4. **Métodos analíticos**

Introducción

Las disposiciones de la presente sección solo serán aplicables a los métodos analíticos necesarios para el control y seguimiento posteriores al registro.

Podría considerarse el seguimiento posterior a la aprobación respecto a todas las áreas de la evaluación de riesgos. Esto es especialmente así en relación con la aprobación de (cepas de) microorganismos que no son indígenas de la zona prevista de aplicación. Los solicitantes deberán justificar los métodos analíticos utilizados para obtener los datos exigidos en el presente Reglamento o para otros fines; si es preciso, se establecerán orientaciones aparte para esos métodos según los mismos requisitos impuestos en el caso de los métodos para el control y seguimiento posteriores al registro.

Deberán facilitarse descripciones de los métodos que incluyan datos del equipo, los materiales y las condiciones utilizadas. Deberá informarse sobre la aplicabilidad de los eventuales métodos reconocidos internacionalmente.

En la medida de lo posible, dichos métodos deberán basarse en las técnicas más sencillas, costar lo menos posible y utilizar material que pueda obtenerse fácilmente.

También será necesario presentar datos sobre especificidad, linealidad, exactitud y repetibilidad, según se definen en los puntos 4.1 y 4.2 de la parte A del presente anexo, en relación con los métodos utilizados para analizar los microorganismos y sus residuos.

A efectos de la presente sección, se entenderá por:

Impurezas, metabolitos, metabolitos relevantes, residuos	Lo definido en el Reglamento (CE) nº 1107/2009
Impurezas relevantes	Impurezas, según se definen más arriba, de importancia para la salud humana o animal o para el medio ambiente

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

- i) muestras del microorganismo elaborado,
- ii) patrones analíticos de los metabolitos relevantes (especialmente toxinas) y de todos los demás componentes incluidos en la definición de «residuo»,
- iii) si están disponibles, muestras de sustancias de referencia de las impurezas relevantes.

4.1. *Métodos de análisis del microorganismo elaborado*

- métodos de identificación del microorganismo,
- métodos de presentación de información sobre la posible variabilidad del microorganismo activo o del inóculo,
- métodos para diferenciar un mutante del microorganismo respecto a la cepa parental silvestre,
- métodos de determinación de la pureza del inóculo a partir del cual se producen los lotes y métodos de consecución de dicha pureza,
- métodos de determinación del contenido del microorganismo en el material fabricado utilizado para la producción de productos formulados y métodos de demostración de que el nivel de microorganismos se mantiene aceptable,
- métodos de determinación de impurezas relevantes en el material fabricado,
- métodos para establecer la ausencia y cuantificar (con los límites apropiados de determinación) la posible presencia de todo patógeno para seres humanos y otros mamíferos,
- métodos para determinar la estabilidad durante el almacenamiento y plazo de conservación del microorganismo, cuando corresponda.

4.2. *Métodos para detectar y cuantificar los residuos (viables o inviables)*

De

- los microorganismos activos, y
- los metabolitos relevantes (especialmente las toxinas)

en el interior o en la superficie de las plantas cultivadas, en alimentos y piensos, en tejidos y fluidos animales y humanos, en el suelo, en el agua (con inclusión del agua potable, las aguas subterráneas y las aguas superficiales) y en el aire cuando corresponda.

Deberán incluirse asimismo métodos analíticos relativos a la cantidad o la actividad de productos proteínicos, como el ensayo de cultivos exponenciales y sobrenadantes de cultivos en un bioensayo con células animales.

5. **Efectos sobre la salud humana**

Introducción

- i) La información disponible basada en las propiedades del microorganismo y de los organismos correspondientes (secciones 1 a 3), con inclusión de los informes sanitarios y médicos, puede ser suficiente para decidir si el microorganismo es capaz o no de causar efectos (infecciosos, patógenos o tóxicos) sobre la salud humana.
- ii) La información presentada, junto a la proporcionada en relación con uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para evaluar los riesgos que comporta para las personas, directa o indirectamente, la manipulación y utilización de los productos fitosanitarios que contengan dicho microorganismo, los riesgos para los manipuladores de los productos tratados y los riesgos para el ser humano derivados de los residuos o contaminantes que permanezcan en los alimentos y en el agua. Además, la información proporcionada será suficiente para:
 - poder tomar la decisión de aprobar o no el microorganismo,

- especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,
 - especificar las frases de riesgo y seguridad (una vez introducidas) para la protección de las personas, los animales y el medio ambiente que deben figurar en el envase (recipientes),
 - determinar los primeros auxilios pertinentes y las medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas que deberán aplicarse en caso de infección u otro efecto adverso en el ser humano.
- iii) Deberán comunicarse todos los efectos observados durante las investigaciones. Se realizarán asimismo las investigaciones que puedan ser necesarias para evaluar el mecanismo probable y el significado de estos efectos.
- iv) En todos los estudios deberá indicarse la dosis real alcanzada en unidades de formadores de colonias por kg de peso corporal (ufc/kg), así como en cualquier otra unidad adecuada.
- v) La evaluación del microorganismo deberá realizarse por etapas.

La primera etapa (etapa I) incluye la información básica disponible y los estudios básicos que deben realizarse con todos los microorganismos. Será necesario disponer de la opinión de expertos para decidir sobre el programa de ensayos apropiado en cada caso. Normalmente es necesario presentar datos recientemente obtenidos de experimentos toxicológicos o patológicos convencionales con animales de laboratorio, salvo que el solicitante pueda justificar, basándose en la información anterior, que el uso del microorganismo en las condiciones propuestas carece de efectos nocivos sobre la salud humana y animal. A falta de la aceptación de directrices específicas a nivel internacional, la información requerida se obtendrá aplicando directrices de ensayo disponibles (por ejemplo, las directrices USEPA OPPTS).

En caso de que los ensayos realizados en la etapa I hayan mostrado efectos adversos sobre la salud, se llevarán a cabo estudios de la etapa II. El tipo de estudio a realizar dependerá de los efectos observados en los estudios de la etapa I. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

ETAPA I

5.1. Información básica

Se requiere información básica sobre el potencial de los microorganismos para producir efectos adversos, como la capacidad de colonizar, causar daño y producir toxinas y otros metabolitos relevantes.

5.1.1. Datos médicos

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 10 de la Directiva 98/24/CE del Consejo, deberán presentarse datos e información sobre el reconocimiento de los signos de intoxicación, cuando se disponga de ellos, y sobre la eficacia de los primeros auxilios y las medidas terapéuticas. En su caso, se deberá investigar y notificar la eficacia de los posibles antagonistas. Cuando corresponda, se deberá indicar los métodos para matar el microorganismo o hacer que pierda su infecciosidad (véase el punto 3.8).

Cuando se dispone de ellos y son de la calidad necesaria, los datos y la información sobre los efectos de la exposición humana son especialmente valiosos para confirmar la validez de las extrapolaciones realizadas y las conclusiones extraídas con respecto a los órganos objetivo, la virulencia y la reversibilidad de los efectos adversos. Dichos datos pueden obtenerse tras una exposición accidental o profesional.

5.1.2. Control médico del personal de las instalaciones de fabricación

Se deberán presentar los informes disponibles de los programas de vigilancia de la salud profesional, avalados por información detallada de la configuración del programa y la exposición al microorganismo. Cuando sea posible, dichos informes deberán incluir datos relevantes sobre el mecanismo de acción del microorganismo. Cuando se disponga de ellos, dichos informes deberán incluir datos de las personas expuestas en las instalaciones de fabricación o tras la aplicación del microorganismo (por ejemplo, en los ensayos de eficacia).

Deberá prestarse especial atención a las personas cuya sensibilidad pueda estar afectada, por ejemplo debido a una enfermedad anterior, medicación, inmunidad debilitada, embarazo o lactancia.

5.1.3. Sensibilización/observaciones sobre alergenicidad, cuando corresponda

Se proporcionará la información disponible sobre sensibilización y respuesta alérgica de los trabajadores, incluidos los trabajadores de las instalaciones de fabricación, de la agricultura y de la investigación, así como otras personas expuestas al microorganismo, y se deberán recoger todos los datos relevantes sobre cualquier caso de hipersensibilidad y sensibilización crónica. La información proporcionada incluirá detalles sobre frecuencia, nivel y duración de la exposición, signos observados y demás datos clínicos pertinentes. Se indicará si los trabajadores se han sometido a ensayos de alergia o si se les ha preguntado si tienen síntomas de alergia.

5.1.4. Observación directa, por ejemplo casos clínicos

Se deberán presentar, junto con los informes de todo estudio de seguimiento llevado a cabo, los informes existentes en la documentación publicada sobre el microorganismo o sobre miembros muy próximos del mismo grupo taxonómico (en relación con casos clínicos), si son de revistas de referencia o de informes oficiales. Dichos informes son muy valiosos y deberán recoger descripciones completas de la naturaleza, nivel y duración de la exposición, así como de los signos clínicos observados, los primeros auxilios y las medidas terapéuticas aplicadas, y las mediciones y observaciones realizadas. La información resumida tiene un valor limitado.

Cuando se hayan realizado estudios con animales, los informes relativos a los casos clínicos pueden ser especialmente valiosos para confirmar la validez de las interpretaciones de los datos de animales respecto a las personas y para identificar efectos adversos inesperados que sean específicos para el ser humano.

5.2. Estudios básicos

A fin de interpretar correctamente los resultados obtenidos, tiene extrema importancia que los métodos de ensayo sugeridos sean apropiados respecto a la sensibilidad para las especies, vía de administración, etc., así como desde el punto de vista de la biología y de la toxicología. La forma de administración del microorganismo examinado depende de las principales vías de exposición del ser humano.

A fin de evaluar los efectos a medio y largo plazo tras una exposición aguda, subaguda o semicrónica a los microorganismos, es necesario utilizar las opciones que establecen la mayoría de las directrices de la OCDE, para ampliar los estudios correspondientes con un período de recuperación (tras el cual se debe realizar un estudio histopatológico completo, microscópico y macroscópico, con inclusión de la búsqueda de microorganismos en los tejidos y órganos). Así se facilita la interpretación de determinados efectos y se ofrece la posibilidad de reconocer la infecciosidad o la patogenicidad, lo que a su vez contribuye a tomar decisiones sobre otros asuntos, tales como la necesidad de realizar estudios a largo plazo (carcinogenicidad, etc.; véase el punto 5.3), o acerca de realizar o no estudios de residuos (véase el punto 6.2).

5.2.1. Sensibilización⁽¹⁾

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar información suficiente para determinar la capacidad del microorganismo para provocar reacciones de sensibilización por inhalación, además de la exposición cutánea. Deberá hacerse un ensayo con exposición maximizada.

Circunstancias en que se requiere⁽²⁾

Deberá presentarse información sobre la sensibilización.

5.2.2. Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas

Los estudios, datos e información proporcionados y evaluados serán suficientes para identificar los efectos derivados de una sola exposición al microorganismo y, en particular, establecer o indicar:

- la toxicidad, patogenicidad e infecciosidad del microorganismo,
- la evolución temporal y las características de los efectos, junto con datos completos de los cambios en el comportamiento y las eventuales observaciones patológicas graves de la autopsia,
- a ser posible, el modo de la acción tóxica,

⁽¹⁾ No es adecuado aplicar a los microorganismos los métodos disponibles de estudio de la sensibilización cutánea. Muy probablemente, la sensibilización por inhalación supone un problema mucho mayor que la exposición cutánea a los microorganismos, pero por ahora se carece de métodos validados de prueba. Por tanto, es de suma importancia desarrollar este tipo de métodos. Hasta ese momento, todos los microorganismos deberían considerarse sensibilizantes potenciales. Este punto de vista tiene también en cuenta la existencia de individuos inmunodeficientes o con otro tipo de sensibilidad (por ejemplo, mujeres embarazadas, recién nacidos o ancianos).

⁽²⁾ Debido a la ausencia de métodos adecuados de prueba, todos los microorganismos se considerarán sensibilizantes potenciales, salvo que el solicitante desee demostrar la ausencia de este potencial sensibilizante mediante la presentación de datos. Por tanto, esta exigencia de datos se considerará provisionalmente como no obligatoria sino optativa.

- los peligros relativos de las diferentes vías de exposición, y
- los análisis de sangre a lo largo de los estudios para evaluar la eliminación del microorganismo.

Los efectos patogénicos o tóxicos agudos pueden ir acompañados por infecciosidad o efectos a más largo plazo que no es posible observar inmediatamente. Por tanto, con vistas a la evaluación sanitaria, es necesario llevar a cabo estudios sobre la capacidad de infectar mamíferos de ensayo en relación con la ingesta oral, la inhalación y la inyección intraperitoneal o subcutánea.

Durante los estudios de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas, deberá efectuarse una estimación de la eliminación del microorganismo o la toxina activa a partir de los órganos considerados importantes para el examen microbiológico (por ejemplo, hígado, riñones, bazo, pulmones, cerebro, sangre y punto de administración).

Las observaciones que se hagan deberán reflejar la opinión de científicos expertos y podrán incluir el recuento de microorganismos en todos los tejidos que puedan verse afectados (por ejemplo, que presenten lesiones) y en los órganos principales: riñones, cerebro, hígado, pulmones, bazo, vejiga, sangre, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, timo y lesiones en el punto de inoculación de animales muertos o moribundos, así como de animales sacrificados a lo largo del estudio y al final del mismo.

La información generada a partir de los ensayos de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas tiene especial importancia para la evaluación de los peligros que pueden surgir en caso de accidente y de los riesgos que pueden afectar al consumidor debido a la exposición a los posibles residuos.

5.2.2.1. *Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas por vía oral*

Circunstancias en que se requiere

Deberán presentarse informes sobre la toxicidad, la patogenicidad y la infecciosidad agudas del microorganismo por vía oral.

5.2.2.2. *Toxicidad, patogenicidad e infecciosidad agudas por inhalación*

Circunstancias en que se requiere

Deberán presentarse informes sobre la toxicidad, la patogenicidad y la infecciosidad agudas del microorganismo por inhalación⁽¹⁾.

5.2.2.3. *Administración única intraperitoneal o subcutánea*

El ensayo intraperitoneal/subcutáneo se considera muy sensible para estudiar en especial la infecciosidad.

Circunstancias en que se requiere

La inyección intraperitoneal se precisa para todos los microorganismos, pero podrá acudirse a la opinión de expertos para evaluar si es preferible la inyección subcutánea en lugar de la intraperitoneal si la temperatura máxima de crecimiento y multiplicación es inferior a 37 °C.

5.2.3. *Ensayo de genotoxicidad*

Circunstancias en que se requiere

Si el microorganismo produce exotoxinas, según se expone en el punto 2.8, es necesario estudiar también la genotoxicidad de estas toxinas y demás metabolitos relevantes presentes en el medio de cultivo. Estos ensayos con las toxinas y metabolitos deberán hacerse, siempre que sea posible, con la sustancia química purificada.

Si los estudios básicos no indican la formación de metabolitos tóxicos, se considerará la necesidad de hacer estudios del propio microorganismo, según la opinión de expertos sobre la pertinencia y validez de los datos básicos. En el caso de los virus, deberá tratarse el riesgo de mutagénesis por inserción en células de mamífero o el riesgo de carcinogenicidad.

Objetivo del ensayo

Estos estudios son útiles para:

- prever el potencial genotóxico,
- detectar precozmente los carcinógenos genotóxicos,
- esclarecer el mecanismo de acción de determinados carcinógenos.

⁽¹⁾ El estudio de inhalación podrá sustituirse por un estudio intratraqueal.

Es importante adoptar un enfoque flexible, de modo que la selección de nuevos ensayos se efectúe en función de la interpretación de los resultados obtenidos en cada fase.

Condiciones de ensayo ⁽¹⁾

La genotoxicidad de los microorganismos celulares se estudiará después de romper las células, siempre que sea posible. Deberá justificarse el método utilizado para preparar la muestra.

La genotoxicidad de los virus se estudiará en cepas aisladas infectantes.

5.2.3.1. *Estudios in vitro*

Circunstancias en que se requiere

Deberán presentarse resultados de ensayos de mutagenicidad *in vitro* (ensayo de mutación génica en bacterias y, en células de mamífero, ensayos de clastogenicidad y de mutación génica).

5.2.4. *Estudio con cultivos celulares*

Esta información deberá darse en relación con los microorganismos que se repliquen intracelularmente, como virus, viroides o ciertas bacterias y protozoos, salvo que los datos de los capítulos 1 a 3 demuestren claramente que el microorganismo no se replica en animales de sangre caliente. Deberá realizarse un estudio con cultivos celulares o tisulares de diferentes órganos humanos. La selección podrá basarse en los órganos objetivo previsibles para la infección. Si no se dispone de cultivos celulares o tisulares de determinados órganos humanos, podrán utilizarse otros cultivos celulares y tisulares de mamífero. Respecto a los virus, es fundamental considerar la capacidad de interacción con el genoma humano.

5.2.5. *Información sobre la toxicidad y patogenicidad a corto plazo*

Objetivo del ensayo

Deberán diseñarse estudios de toxicidad a corto plazo para proporcionar información sobre la cantidad de microorganismo que puede tolerarse sin efectos tóxicos en las condiciones del estudio. Dichos estudios deberán proporcionar datos útiles sobre los riesgos que corren las personas que manipulan y utilizan los preparados que contengan el microorganismo. Concretamente, los estudios a corto plazo proporcionan información fundamental sobre el posible efecto acumulativo del microorganismo y los riesgos que corren los trabajadores que puedan estar expuestos intensamente a él. Además, los estudios a corto plazo proporcionan información útil para diseñar los estudios de toxicidad crónica.

Los estudios, datos e informaciones que deberán proporcionarse y evaluarse habrán de ser suficientes para permitir la detección de los efectos de la exposición repetida al microorganismo y, en particular, establecer o indicar:

- la relación entre la dosis y los efectos adversos,
- la toxicidad del microorganismo, incluyendo en caso necesario el NOAEL de las toxinas,
- los órganos objetivo, cuando sea pertinente,
- la evolución temporal y las características de los efectos, junto con datos completos de los cambios en el comportamiento y las eventuales observaciones patológicas graves de la autopsia,
- los efectos tóxicos específicos y cambios anatomopatológicos,
- en su caso, la persistencia y reversibilidad de determinados efectos tóxicos observados, una vez interrumpida la administración,
- a ser posible, el modo de la acción tóxica, y
- los peligros relativos de las diferentes vías de exposición.

Durante el estudio de toxicidad a corto plazo, deberá realizarse una estimación de la eliminación del microorganismo desde los órganos principales.

Deberán incluirse investigaciones sobre los criterios de valoración de patogenicidad e infecciosidad.

⁽¹⁾ Como los métodos actuales de ensayo están concebidos para realizarse con sustancias químicas solubles, es necesario desarrollar métodos que puedan aplicarse a los microorganismos.

Circunstancias en que se requiere

Deben presentarse informes sobre la toxicidad a corto plazo (mínimo de 28 días) del microorganismo.

Ha de justificarse la selección de especies sometidas a ensayo. La longitud del estudio dependerá de los datos sobre toxicidad aguda y eliminación.

Es necesaria la opinión de expertos para decidir cuál es la vía preferible de administración.

5.2.5.1. *Efectos sobre la salud tras una exposición repetida por inhalación*

Se considera necesario presentar información relativa a los efectos sobre la salud tras una exposición repetida por inhalación, especialmente a efectos de la evaluación del riesgo profesional. La repetición de la exposición puede influir en la capacidad de eliminación del microorganismo (por ejemplo, resistencia) por parte del hospedador (humanos). Por otra parte, para una adecuada evaluación de riesgos es necesario tratar la toxicidad tras la exposición repetida a contaminantes, medio de cultivo, coformulantes y microorganismos. No ha de olvidarse que los coformulantes de los productos fitosanitarios pueden influir en la toxicidad e infecciosidad de los microorganismos.

Circunstancias en que se requiere

Es necesario presentar información sobre la infecciosidad, patogenicidad y toxicidad a corto plazo (por vía respiratoria) de un microorganismo, salvo que la información presentada anteriormente sea suficiente para evaluar los efectos sobre la salud humana. Esto puede darse cuando se haya demostrado que el material estudiado no tiene ninguna fracción inhalable o que no se prevé la repetición de la exposición.

5.2.6. Tratamiento propuesto: medidas de primeros auxilios y tratamiento médico

Se deberán indicar los primeros auxilios que hayan de aplicarse en caso de infección y en caso de contaminación de los ojos.

Se describirán en detalle los tratamientos terapéuticos que se deban utilizar en caso de ingestión o contaminación de los ojos y la piel. Se proporcionará información basada en la experiencia práctica, si existe y se dispone de ella, y, en los demás casos, información teórica sobre la eficacia de los tratamientos alternativos, en su caso.

Se dará información sobre la resistencia a los antibióticos.

(FIN DE LA ETAPA I)

ETAPA II

5.3. *Estudios específicos de toxicidad, patogenicidad e infecciosidad*

En algunos casos puede ser necesario llevar a cabo estudios adicionales para aclarar los efectos adversos observados en las personas.

En particular, deberán realizarse estudios sobre toxicidad, patogenicidad e infecciosidad crónicas, carcinogenicidad y toxicidad para la función reproductora si de estudios anteriores se deduce que el microorganismo puede tener efectos a largo plazo sobre la salud. Por otra parte, en caso de producción de toxinas, se deberán llevar a cabo estudios cinéticos.

Los estudios requeridos deberán diseñarse caso por caso a la vista de los parámetros concretos que se vayan a investigar y de los objetivos que se deban alcanzar. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

5.4. *Estudios in vivo en células somáticas*

Circunstancias en que se requiere

Si todos los resultados de los estudios *in vitro* son negativos, se deberán realizar ensayos adicionales, teniendo en cuenta el resto de información pertinente de que se disponga. El ensayo podrá ser un estudio *in vivo* o un estudio *in vitro* en que se utilice un sistema de metabolización distinto de los utilizados anteriormente.

Si el resultado del ensayo citogenético *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* utilizando células somáticas (análisis de la metafase de la médula ósea de roedores o ensayo de micronúcleos en roedores).

Si alguno de los ensayos de mutación génica *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* para investigar la síntesis del DNA no programada o llevar a cabo un ensayo de la mancha en el ratón.

5.5. *Genotoxicidad: estudios in vivo con células reproductoras*

Objetivo del ensayo y condiciones de ensayo

Véase el punto 5.4 de la parte A.

Circunstancias en que se requiere

Cuando algún resultado de los estudios *in vivo* en células somáticas sea positivo, puede estar justificado llevar a cabo ensayos *in vivo* para determinar los efectos sobre las células germinales. La necesidad de llevar a cabo estos ensayos deberá evaluarse en cada caso a partir del resto de la información pertinente de que se disponga, con inclusión de la utilización y la exposición prevista. Sería necesario examinar la interacción con el ADN mediante ensayos apropiados (tales como el ensayo de letalidad dominante) para estudiar la potencialidad de producir efectos hereditarios y, si fuera posible, realizar una valoración cuantitativa de dichos efectos. Se reconoce que, dada la complejidad de los estudios cuantitativos, su utilización exigiría que se consideraran muy justificados.

(FIN DE LA ETAPA II)

5.6. *Resumen de la toxicidad, patogenicidad e infecciosidad en mamíferos y evaluación global*

Se deberá presentar un resumen de todos los datos e información proporcionados en los puntos 5.1 a 5.5, y se incluirá una evaluación detallada y crítica de dichos datos en el contexto de los criterios y directrices relevantes de evaluación y toma de decisiones, con particular referencia a los riesgos que pueden surgir para personas y animales, y la amplitud, calidad y fiabilidad de los datos básicos.

Deberá explicarse si la exposición de los animales o personas afecta a la vacunación o al seguimiento serológico.

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

Introducción

i) La información presentada, junto con la correspondiente a uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para realizar una evaluación del riesgo para personas o animales derivado de la exposición al microorganismo y a sus residuos y metabolitos (toxinas) que permanezcan en la superficie o en el interior de plantas o productos vegetales.

ii) Además, la información proporcionada será suficiente para:

— poder tomar la decisión de aprobar o no el microorganismo,

— especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,

— en su caso, establecer límites máximos de residuos, intervalos previos a la cosecha para proteger a los consumidores y períodos de espera, a fin de proteger a los trabajadores que manipulen los cultivos y productos tratados.

iii) Para la evaluación del riesgo derivado de los residuos, podrá no ser necesario presentar datos experimentales sobre los niveles de exposición al residuo cuando pueda justificarse que el microorganismo y sus metabolitos no son peligrosos para el ser humano a las concentraciones que se podrían dar como resultado del uso autorizado. Esta justificación podrá basarse en la bibliografía publicada, en la experiencia práctica y en la información presentada en las secciones 1 a 3 y 5.

6.1. *Persistencia y probabilidad de la multiplicación en el interior o la superficie de cultivos, piensos o alimentos*

Deberá presentarse una estimación justificada de la persistencia o competitividad del microorganismo y sus metabolitos secundarios relevantes (especialmente las toxinas) en el interior o la superficie de los cultivos en las condiciones ambientales reinantes durante el uso previsto y después de este, teniendo en cuenta especialmente la información aportada en la sección 2.

Por otra parte, en la solicitud se hará constar en qué medida y con qué base se considera que el microorganismo puede o no multiplicarse en el interior o en la superficie de la planta o producto vegetal, o durante la transformación de las materias primas.

6.2. *Información adicional necesaria*

Los consumidores pueden estar expuestos a los microorganismos durante un plazo considerable debido al consumo de productos alimenticios tratados; por tanto, deberán evaluarse los posibles efectos sobre los consumidores a partir de estudios crónicos o semicrónicos, de manera que pueda establecerse, a efectos de gestión del riesgo, un criterio de valoración toxicológico, como la ingesta diaria admisible (IDA).

6.2.1. Residuos inviables

Un microorganismo inviable es un microorganismo incapaz de replicarse o de transferir material genético.

Si en los puntos 2.4 y 2.5 se ha visto que son persistentes cantidades significativas del microorganismo o de los metabolitos que produce, especialmente toxinas, será necesario presentar datos experimentales completos sobre los residuos según se contempla en la sección 6 de la parte A del presente anexo, si se prevé que vayan a darse concentraciones del microorganismo o sus toxinas en el interior o la superficie de los alimentos o piensos tratados que sean superiores a las concentraciones en condiciones naturales, o de fenotipo diferente.

De acuerdo con el Reglamento (CE) n° 1107/2009, la conclusión sobre la diferencia entre concentraciones naturales y una concentración elevada debida al tratamiento con el microorganismo debe basarse en datos obtenidos experimentalmente, y no en extrapolaciones o cálculos a partir de modelos.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

6.2.2. Residuos viables

Si la información presentada con arreglo al punto 6.1 indica la persistencia de cantidades importantes de microorganismos en el interior o la superficie de los productos, alimentos o piensos tratados, habrán de investigarse los posibles efectos sobre personas o animales, salvo que pueda justificarse, sobre la base de la sección 5, que el microorganismo y sus metabolitos o productos de degradación no son peligrosos para el ser humano a las concentraciones y en la forma que pudieran darse como resultado del uso autorizado.

De acuerdo con el Reglamento (CE) n° 1107/2009, la conclusión sobre la diferencia entre concentraciones naturales y una concentración elevada debida al tratamiento con el microorganismo debe basarse en datos obtenidos experimentalmente, y no en extrapolaciones o cálculos a partir de modelos.

Debe prestarse especial atención a la persistencia de residuos viables si en los puntos 2.3 o 2.5 o en la sección 5 se ha encontrado infecciosidad o poder patógeno respecto a los mamíferos, o si de alguna otra información se deduce que puede haber peligro para los consumidores o los trabajadores. En tal caso, las autoridades competentes podrán exigir estudios similares a los contemplados en la parte A.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

6.3. Resumen y evaluación del comportamiento de los residuos, a partir de los datos presentados en virtud de los puntos 6.1 y 6.2

7. Destino y comportamiento en el medio ambiente

Introducción

- i) La base de la evaluación del destino y el comportamiento en el medio ambiente está constituida por información sobre el origen, las propiedades y la supervivencia del microorganismo y sus metabolitos residuales, así como por su uso previsto.

Normalmente es necesario aportar datos experimentales, salvo que pueda justificarse la posibilidad de evaluar el destino y comportamiento en el medio ambiente con la información ya disponible. Esta justificación puede basarse en la bibliografía publicada, en la experiencia práctica y en la información presentada en las secciones 1 a 6. Reviste un interés particular la función del microorganismo en los procesos ambientales.

- ii) La información presentada, junto con el resto de la información pertinente, y la correspondiente a uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para que pueda evaluarse su destino y comportamiento, así como los de sus residuos y toxinas, en caso de que sean relevantes para la salud humana o el medio ambiente.

- iii) En particular, la información proporcionada será suficiente para:

- decidir si el microorganismo puede o no aprobarse,
- especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,

- especificar los pictogramas (una vez introducidos), las palabras de advertencia, y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección del medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes),
 - predecir la distribución, destino y comportamiento en el medio ambiente del microorganismo y sus metabolitos, así como la evolución temporal prevista,
 - señalar las medidas necesarias para minimizar la contaminación ambiental y el impacto en las especies no objetivo.
- iv) Deberán caracterizarse todos los metabolitos relevantes (es decir, de interés para la salud humana o el medio ambiente) formados por el organismo estudiado en todas las condiciones ambientales pertinentes. Si hay metabolitos relevantes presentes en el microorganismo o producidos por él, podrá exigirse la presentación de datos según se indica en la sección 7 de la parte A del presente anexo, si se cumple la totalidad de las condiciones siguientes:
- el metabolito relevante es estable fuera del microorganismo (véase el punto 2.8), y
 - el efecto tóxico del metabolito relevante es independiente de la presencia del microorganismo, y
 - se espera que el metabolito relevante esté presente en el ambiente en concentraciones considerablemente superiores a las que habría en condiciones naturales.
- v) Deberá tenerse en cuenta la información disponible sobre la relación con microorganismos silvestres relacionados que se encuentren en la naturaleza.
- vi) Antes de realizar los estudios contemplados más abajo, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre si es necesario llevar a cabo los estudios y, en caso afirmativo, para el tipo de estudios que deban realizarse. Habrá de tenerse en cuenta asimismo la información procedente de las demás secciones.

7.1. *Persistencia y multiplicación*

Cuando sea apropiado, deberá aportarse información adecuada sobre la persistencia y multiplicación del microorganismo en todos los compartimientos ambientales, salvo que pueda justificarse la improbabilidad de que se dé una exposición al microorganismo en un compartimiento ambiental concreto. Se concederá especial atención a los aspectos siguientes:

- competitividad en las condiciones ambientales reinantes durante el uso previsto y después de este, y
- dinámica de la población en climas extremos regional o estacionalmente (sobre todo, verano cálido, invierno frío y lluvia) y en relación con las prácticas agrarias aplicadas tras el uso previsto.

Se indicará la evolución temporal de los niveles estimados del microorganismo especificado tras el uso del producto en las condiciones propuestas.

7.1.1. *Suelos*

Se dará información sobre la viabilidad o la dinámica de la población en varios suelos, cultivados y sin cultivar, representativos de suelos típicos de las diversas regiones de la UE donde se prevea o se dé el uso. Deberán seguirse las disposiciones sobre la selección de suelos y su recogida y manipulación, según se contemplan en la introducción del punto 7.1 de la parte A. Si el organismo estudiado va a utilizarse en asociación con otros medios (por ejemplo, lana mineral), estos deberán incluirse en la serie estudiada.

7.1.2. *Agua*

Deberá proporcionarse información sobre la viabilidad/dinámica de la población en sistemas naturales de sedimento y agua, en condiciones tanto de oscuridad como de iluminación.

7.1.3. *Aire*

En caso de preocupación especial por una exposición de los operadores, trabajadores o circunstantes, podrá ser necesario aportar información sobre las concentraciones en el aire.

7.2. Movilidad

Deberá evaluarse la posible propagación del microorganismo y de sus productos de degradación en los compartimientos ambientales pertinentes, salvo que pueda justificarse la improbabilidad de que se dé una exposición al microorganismo en compartimientos ambientales concretos. En este contexto, son especialmente interesantes los aspectos siguientes: el uso previsto (por ejemplo, en campo o invernadero, aplicación al suelo o a las plantas), las fases del ciclo vital, con inclusión de la presencia de vectores, la persistencia y la posibilidad de que el organismo colonice algún hábitat adyacente.

Es necesario atender especialmente a la propagación, la persistencia y las distancias probables de transporte, si se han comunicado indicios de toxicidad, infecciosidad o patogenicidad, o si alguna otra información sugiere un posible peligro para personas, animales o el medio ambiente. En tal caso, las autoridades competentes podrán exigir estudios similares a los contemplados en la parte A. Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

8. Efectos en los organismos no objetivo

Introducción

- i) La información sobre la identidad, las propiedades biológicas y otros datos de las secciones 1 a 3 y 7 constituye la base para la evaluación del efecto sobre las especies no objetivo. Puede encontrarse información adicional útil sobre el destino y el comportamiento en el medio ambiente en la sección 7, y sobre los niveles de residuos en las plantas en la sección 6; dicha información, junto con la relativa al preparado y su modo de empleo, define la naturaleza y la amplitud de la posible exposición. La información presentada de acuerdo con la sección 5 aportará datos esenciales respecto a los efectos sobre los mamíferos y los mecanismos implicados.

Normalmente es necesario aportar datos experimentales, salvo que pueda justificarse la posibilidad de evaluar los efectos sobre organismos no objetivo con la información ya disponible.

- ii) La selección de los organismos no objetivo adecuados para los ensayos de los efectos ambientales deberá basarse en la identidad del microorganismo (con inclusión de la especificidad del hospedador, el modo de acción y la ecología del organismo). A partir de estos datos debería ser posible seleccionar los organismos de ensayo adecuados, como pueden ser los organismos estrechamente relacionados con el organismo objetivo.
- iii) La información proporcionada, junto a la relativa a uno o más preparados que contengan el microorganismo, deberá ser suficiente para permitir evaluar el impacto en especies (flora y fauna) no objetivo que posean importancia medioambiental y que probablemente corran el riesgo de estar expuestas al microorganismo. Los efectos podrán ser el resultado de una exposición única, prolongada o repetida, y podrán ser reversibles o irreversibles.
- iv) En particular, la información proporcionada sobre el microorganismo, junto con otros datos relevantes, y la referente a uno o más preparados que lo contengan deberán permitir:
 - decidir si el microorganismo puede o no aprobarse,
 - especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de aprobación,
 - permitir una evaluación de los riesgos a corto y largo plazo para especies no objetivo (poblaciones, comunidades y procesos), según convenga,
 - clasificar el microorganismo según el peligro biológico,
 - especificar las precauciones necesarias para la protección de especies no objetivo, y
 - especificar los pictogramas (una vez introducidos), las palabras de advertencia, y las correspondientes indicaciones de peligro y consejos de prudencia para la protección del medio ambiente que deberán llevar los envases (recipientes).
- v) Será necesario informar de todos los efectos potencialmente adversos descubiertos durante las investigaciones ambientales de rutina y realizar y dar a conocer, cuando lo soliciten las autoridades competentes, los estudios adicionales que puedan ser necesarios para investigar los posibles mecanismos implicados y para evaluar la importancia de dichos efectos. Se deberá informar de todos los datos biológicos relevantes de que se disponga para la evaluación del perfil ecológico del microorganismo.
- vi) En todos los estudios deberá indicarse la dosis media alcanzada en ufc/kg de peso corporal, así como en cualquier otra unidad adecuada.

- vii) Podría ser necesario realizar estudios separados de los metabolitos relevantes (especialmente toxinas), cuando dichos productos puedan constituir un riesgo importante para organismos no objetivo y cuando sus efectos no puedan evaluarse a partir de los resultados disponibles correspondientes al microorganismo. Antes de realizar tales estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes sobre si es necesario llevarlos a cabo y, en caso afirmativo, para el tipo de estudios que deba realizarse. Habrá de tenerse en cuenta asimismo la información procedente de las secciones 5 y 7.
- viii) Para facilitar la evaluación de la significación de los resultados obtenidos en los ensayos, siempre que sea posible deberá utilizarse la misma cepa (o el mismo origen registrado) de cada una de las especies relevantes en los diferentes ensayos especificados.
- ix) Los ensayos deberán realizarse salvo que pueda justificarse que el organismo no objetivo no va a estar expuesto al microorganismo. Si se justifica que el microorganismo no provoca efectos tóxicos o no es patógeno o infeccioso respecto a los vertebrados o las plantas, solo será necesario investigar la reacción con los organismos no objetivo adecuados.
- 8.1. *Efectos en las aves*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para las aves.
- 8.2. *Efectos en los organismos acuáticos*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los organismos acuáticos.
- 8.2.1. *Efectos en los peces*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los peces.
- 8.2.2. *Efectos en invertebrados de agua dulce*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los invertebrados de agua dulce.
- 8.2.3. *Efectos en el crecimiento de las algas*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre efectos en el crecimiento, la tasa de crecimiento y la capacidad de recuperación de las algas.
- 8.2.4. *Efectos en plantas distintas de las algas*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre efectos en plantas distintas de las algas.
- 8.3. *Efectos en las abejas*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para las abejas.
- 8.4. *Efectos en artrópodos distintos de las abejas*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para los artrópodos distintos de las abejas. La selección de las especies estudiadas estará basada en el uso posible de los productos fitosanitarios (por ejemplo, aplicación foliar o en el suelo). Deberá prestarse especial atención a los organismos utilizados en la lucha biológica y a los que intervengan de forma importante en la gestión integrada de plagas.
- 8.5. *Efectos sobre las lombrices*
Objetivo del ensayo
Deberán comunicarse datos sobre la toxicidad, la infecciosidad y la patogenicidad para las lombrices de tierra.

8.6. *Efectos sobre microorganismos del suelo no objetivo*

Deberá darse información sobre los efectos en los microorganismos no objetivo pertinentes y en sus predadores (por ejemplo, protozoos en caso de inóculos bacterianos). Deberá recabarse la opinión de expertos para decidir si es necesario realizar estudios adicionales. Tal decisión tendrá en cuenta la información disponible en virtud de la presente y otras secciones, particularmente los datos sobre la especificidad del microorganismo y la exposición prevista. Asimismo, podrá obtenerse información útil a partir de las observaciones realizadas en ensayos de eficacia. Deberá prestarse especial atención a los organismos utilizados en la gestión integrada de cultivos.

8.7. *Estudios adicionales*

Adicionalmente se podrán incluir más estudios de efectos agudos sobre otras especies o procesos (como sistemas de aguas residuales) o estudios de etapas más elevadas, como estudios de efectos crónicos, subletales o sobre la función reproductora en organismos no objetivo seleccionados.

Antes de llevar a cabo estos estudios, el solicitante deberá obtener el acuerdo de las autoridades competentes para el tipo de estudio que vaya a realizar.

9. **Resumen y evaluación del efecto sobre el medio ambiente**

Deberán hacerse un resumen y una evaluación de todos los datos relativos a las repercusiones sobre el medio ambiente, de acuerdo con las orientaciones elaboradas por las autoridades competentes de los Estados miembros respecto a la presentación de tales resúmenes y evaluaciones. Deberá incluirse una evaluación detallada y crítica de esos datos en el contexto de los criterios y directrices relativos a la evaluación y a la toma de decisiones, haciendo especial hincapié en los riesgos, reales o posibles, para el medio ambiente y las especies no objetivo, así como en el tamaño, la calidad y la fiabilidad de la base de datos. Deberán tratarse, en particular, los aspectos siguientes:

- distribución y destino en el medio ambiente y evolución temporal,
 - identificación de poblaciones y especies no objetivo en situación de riesgo e importancia de su posible exposición,
 - presentación de las precauciones necesarias para evitar o minimizar la contaminación del medio ambiente y para proteger las especies no objetivo.
-