

20100280493

МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗЕМЈОДЕЛСТВО, ШУМАРСТВО И ВОДОСТОПАНСТВО

Врз основа на член 4 став 9 од Законот за производи за заштита на растенијата („Службен весник на Република Македонија” бр. 110/07 и 20/2009), министерот за земјоделство, шумарство и водостопанство во согласност со министерот за здравство и министерот за животна средина и просторно планирање донесе

ПРАВИЛНИК ЗА ПОСТАПКАТА ЗА ОБРАБОТКА НА БАРАЊАТА И ПОДЕТАЛНАТА ДОКУМЕНТАЦИЈА И ПОДАТОЦИТЕ ЗА ДОСИЕТО НА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА

I. ОПШТИ ОДРЕДБИ

Член 1

Со овој правилник се пропишува постапката за обработка на барањата и подеталната документација и податоците за активната супстанција.

Член 2

(1) Одделни изрази употребени во овој правилник го имаат следното значење:

1. **„Техничка активна супстанција”** е активна супстанција, произведена во индустриско технолошка постапка;
2. **„Супстанција за испитување”** е активна супстанција, вклучена во испитувањето со цел за добивање податоци за оценување на активната супстанција;
3. **„Контрола”** е група на нетретирани штетни организми кои се користат за испитување на ефикасноста на испитуваниот производ и се користи за споредба со нов производ;
4. **„Каренца”** е пропишан најкраток временски период изразен во денови кој треба да измине сметано од последното третирање со производот до денот на бербата, жетвата, косењето;
5. **„Третирање”** е нанесување или внесување на производот на растенијата, растителните производи, почвата или во просториите за складирање односно преработка за целите на заштита на растенијата и растителни производи од штетни организми;
6. **„Додаток”** е секоја супстанција покрај активната супстанција, која производителот ја додава на активната супстанција;
7. **„Нечистотии”** се сите компоненти, освен чистите активни супстанции на некој готов производ или од определен микроорганизам, кој настануваат во производниот процес или нивно чување во несоодветни услови;
8. **„Релевантни нечистотии”** се компоненти од токсиколошки или екотоксиколошки аспект, кои според нивната токсиколошка и екотоксиколошка вредност имаат посебно значење;
9. **„Сигнификантни (значајни) нечистотии”** се нечистотии, чија концентрација е поголема од 1g/kg од технички активната супстанција;
10. **„Метаболити”** се материи кои се резултат на реакција или разградување на активните супстанции или продукти од разградувањето и биосинтеза на микроорганизмите или други организми;
11. **„Релевантни метаболити”** се материи од токсиколошки или екотоксиколошки аспект, кои според нивната токсиколошка и екотоксиколошка вредност имаат посебно значење;

12. „**Неекстрактивни остатоци**” во растенијата, растителните производи и во почвата се хемиски соединенија, кои потекнуваат од производите, употребено согласно добрата земјоделска пракса, и кои не може да ги екстрахираме со методите, кои не би предизвикале промена на нивните хемиски својства. За овие остатоци важи дека истите не учествуваат во метаболизмот;

13. „**Фатален ефект**” е ефект кој предизвикува смрт кај организмите.

Член 3

Барателот за оценување на активната супстанца (во понатамошниот текст: барање) барателот треба да го достави до Фитосанитарна управа (во понатамошниот текст: Управата) со деталната содржина на бараната документација со сите податоци за оценување на активната супстанција, пропишаните документи и примероците како и методите и насоките за извршување на пропишаните испитувања и анализи кои се дадени во Прилог 1 кој е составен дел на овој правилник.

Доколку по завршното оценување на активната супстанција дојде до промена на називот и седиштето на производителот на активната супстанција како и името и седиштето на сите производствени погони, во кои се произведува активната супстанција или бројот на производители, производителот за промената треба да ја известува Управата.

Барателот покрај документацијата од став 1 од овој член треба да достави:

- Пропратен допис
- Целосен опис на извршените испитувања;
- Целосен опис на сите отстапувања од методите или насоките од Прилог 1 на овој правилник;
- Целосен опис на сите употребени методи или насоки за испитувања (тестирања), кои не се опишани во Прилог 1 на овој правилник;
- Документација за оценување на досието на активната супстанца, согласно прифатените форми од Европската унија,
- Доказ за уплата на трошоците за проверка на документацијата и
- Податоци за начинот и местото на истражување.

Доколку барателот не ги достави податоците од став 1 и 3 на овој член, кои директно се однесуваат на својствата на производот или на предложената употреба на производот, чиј составен дел е проучуваната активна супстанција, или пак податоците за испитувањата, кои според мислењето на подносителот не се логични или пак технички не може да се обезбедат, треба да достави детално образложение за наведените отстапувања. Управата врз основа на стручното мислење може да побара доставување на овие податоци, доколку оцени дека таквото не доставување на податоци стручно не е поткрепено.

Член 4

Испитувањата што се потребни за добивање на бараните податоци треба да бидат извршени согласно упатствата за испитувања, наведени во Прилог 1 на овој правилник. Управата може да ги прифати добиените податоци кои не се добиени согласно најновите важечки методи или насоки, доколку се добиени согласно методите и насоките, кои важеле во периодот, кога биле вршени испитувањата и анализите, а кои се споредливи со пропишаните методи или насоки.

Доколку методите или насоките за испитување од Прилог 1 на овој правилник, за активната супстанција, која е предмет на оценка, се несоодветни или не се пропишани, или пак ако се употребат други методи или насоки, подносителот треба да достави образложение, врз чија основа Управата ќе одлучи дали се соодветни.

Испитувањата и анализите за добивање на податоците за својствата и безбедноста за здравјето на луѓето и животните како и за животната средина треба да се спроведат согласно одредбите на добрата лабораториска пракса.

Испитувањата врз животните треба да бидат извршени согласно прописите, кои ја уредуваат заштитата на животните.

Член 5

Целосно доставената документација за оценување на активната супстанца која е составен дел од производот за заштита на растенија, Управата го доставува до квалификувани експерти овластени од министерот за земјоделство, шумарство и водостопанство согласно член 6 став 4 од Законот за производи за заштита на растенија на оценување за следните експертски подрачја:

- физичко-хемиски својства, аналитички методи и идентитет на активната супстанца,
- резидуи во или на третираните растенија или растителни производи, храна и добиточна храна,
- исход и однесување на производот после употребата во животната средина,
- екотоксикологија,
- хумана токсикологија и
- ефикасност на производот, употреба на производот и дополнителни податоци.

Квалификуваните експерти од став 1 на овој член за оценка на барањето и подеталната документација за досието, изготвуваат резиме за секое одделно експертско подрачје кое го доставуваат до Управата.

Резимето од став 2 на овој член, се доставува од страна на Управата до стручната комисија формирана согласно член 24 од Законот за производи за заштита на растенија, која врз основа на доставените резимеа изготвува мислење, за досието на активната супстанца и предлог за одобрување на активната супстанца и вклучување во Националната листа на активни супстанции, кое се доставува до министерот за земјоделство шумарство и водостопанство.

Член 6

Подеталната документација која барателот треба да ја достави во прилог на барањето за досието за активна супстанца ги содржи следните податоци:

- идентитет на активната супстанца вклучувајќи го и производителот;
- идентитет на производителот;
- физички и хемиски својства;
- дополнителни податоци за активната супстанца (употреба, начин на ракување, складирање, мерки на безбедност и сл.);
- аналитички методи;
- токсиколошки и метаболитички проучувања;
- резидуи на активната супстанца во или на растенијата или растителни производи, храна и добиточна храна;
- исход и однесување на активната супстанца во животната средина;
- екотоксиколошки проучувања
- резиме и процена на документацијата за оценка на активната супстанца:
- предложена класификација, означување според прописите за класифицирање, пакување и означување на опасни супстанции (симболи, знаци на опасност, фрази за безбедност) и согласно член 25 од Законот за производи за заштита на растенија и
- други податоци.

Подеталната документација со сите податоци за активната супстанца и пропишаните документи, примероци како и методи и насоки за спроведување на предвидените испитувања и анализи од став 1 на овој член се наведени во Прилог 1, на овој правилник.

Член 7

Овој правилник влегува во сила осмиот ден од денот на објавувањето во “Службен весник на Република Македонија”.

Министер за здравство,
д-р **Бујар Османи**, с.р.

Министер за земјоделство, шумарство и
водостопанство,
Љупчо Димовски, с.р.

Министер за животна средина
и просторно планирање,
д-р **Нецати Јакупи**, с.р.

ПРИЛОГ 1

Кратенките, употребени во овој прилог, го имаат следново значење:

ADI– прифатлив дневен внес во mg/kg телесна тежина на ден;

AOEL– дозволено ниво на изложеност на корисникот, означува најголемо активно количество активна супстанција (mg/kg телесна тежина на корисникот) на која може да биде изложен без било какви штетни влијанија врз здравјето;

BKF-биоконцентрациски фактор (BCF - bioconcentration factor);

CA (Chemical Abstracts)- извори на информации за хемиски супстанции;

CAS– број од меѓународниот список на откриени супстанции, кој еднозначно ја идентификува супстанцијата;

CIPAC - Меѓународен одбор за анализа на пестициди;

DKP- добра земјоделска пракса (GAP- good agriculture practice);

DT50lab – потребно време за разградување на 50% активна супстанција во лабораториски услови;

DT90lab - потребно време за разградување на 90 % од активната супстанција во лабораториски услови;

EC50 – средна ефективна концентрација ;

EE3 -Европска Економска заедница);

EINECS– Европски список на постојните супстанции;

ELINCS– Европски список на нови хемиски супстанции;

EPPO-, Европска и медитеранска организација за заштита на растенијата;

FAO -, Организација за храна и земјоделство при Обединетите нации;

ISO -- Меѓународна организација за стандардизација;

IUPAC -- Меѓународен сојуз за чиста и применета хемија;

LC50– е смртна концентрација при која угинуваат 50% од тестните организми;

LD50– е смртна доза при која изумираат 50 % од тестираните организми;

MRL– највисоко дозволено количество на остатоци од производот;

NOAEL - (mg/kg/ден) – концентрација без видливи негативни влијанија;

NOEC-- концентрација без видлив ефект;

NOEL– доза без видлив ефект;

PECGW– предвидена концентрација во подземната вода е количеството остатоци од производот во подземните води;

p-вредност за степенот на ризик;

RSD– релативна стандардна девијација;

SETAC – Друштво за еколошка токсикологија и хемија;

TMDI– вкупен теоретски дневен внес.

А- Хемиски активни супстанции

1. ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА

Податоците за активната супстанција треба да бидат доволни за прецизно определување на активната супстанција, во однос на нејзините својства и дејство.

1.1 Барател

Се наведува името и седиштето на барателот на документацијата, личното име на законскиот застапник како и функцијата, телефонскиот број, бројот на телефакс и адресата на електронската пошта на лицето за контакт, доколку истото не е законски застапник.

Доколку барателот има застапник или претставник во Република Македонија, треба да го наведе името и седиштето на истото, како и името, функцијата, телефонскиот број и бројот на телефакс како и адресата на електронската пошта на лицето за контакт.

1.2 Производител

Се наведува називот и седиштето на производителот на активната супстанција како и името и седиштето на сите производствени погони, во кои се произведува активната супстанција, која е предмет на оценка.

Се наведува името и адресата на лицето за контакт, телефонски број и бројот на телефакс како и адресата на електронската пошта.

Доколку по завршното оценување на активната супстанција дојде до промена на локацијата на производниот погон или бројот на производители, за промената треба да се известат Управата во рок од 30 дена.

1.3 Предложено или усвоено име на активната супстанција според ISO и синоними

Се наведува општото, или предложеното општо име според ISO и другите предложени или усвоени тривијални имиња (синоними) како и адресата на интернационалниот номенклатурен орган.

1.4 Хемиско име (IUPAC и CA номенклатура)

Се наведува хемиското име, како што го определува овој Правилникот и прописот за класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции. Доколку овој прилог не го вклучува хемиското име, се предлага име согласно IUPAC и CA номенклатурата.

1.5 Развоен код на производителот

Се предлага кодот, кој за време на развојната работа се употребува за определување на активната супстанција и производот, кој содржи активна супстанција. За секој наведен код треба да се наведе супстанцијата, на која се однесува, периодот во кој бил во употреба, во која држава членка на Европската унија, во која држава се употребувал, односно сеуште го употребуваат.

1.6 CAS, EC и CIPAC броеви

Се наведуваат CA, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC броевите.

1.7 Молекулска структурна формула, молекулска маса

Се доставува молекулската формула, податоци за молекулската маса и структурна формула на активната супстанција на сите стерео и оптички изомери во активната супстанција.

1.8 Начин на производство (синтеза) на активната супстанција

Се доставува опис на производната постапка за секој произведен погон како и податоците за хемискиот состав на суровините, хемиските реакции, додатоците во производите и нечистотиите, кои се појавуваат во крајниот производ.

Податоците за технолошките постапки се доставуваат на барање на Управата.

Доколку доставените податоци и информации се однесуваат на производство кое е во фаза на развој, податоците за производната постапка, податоците за хемискиот состав на суровините, хемиските реакции, додатоците во производите и нечистотиите, кои се појавуваат во крајниот производ, како и за технолошките постапки повторно се доставуваат до Управата, кога ќе започнат индустриските постапки и индустрискиот обем на производството.

1.9 Чистота на активната супстанција во g/kg

Се наведува најмалата концентрација на чиста активна супстанција во g/kg (без неактивни изомери) во технички активната супстанција, која се употребува при производство на производот.

Доколку доставените податоци и информации се однесуваат на производство во фаза на развој, податоците од став 1 на оваа поточката треба повторно да се достават до Управата, кога ќе започнат индустриските постапки и индустриски обем на производството, доколку (како последица од промените во производството) дојде до променета спецификација на чистотата.

1.10 Определување на изомери, нечистотија и додатоци (на пр. стабилизатори), структурна формула и концентрација (g/kg)

Се наведува најголемата концентрација на неактивните изомери (во g/kg) како и односот меѓу концентрацијата на изомерот и диастереоизомерот. Покрај ова се наведува и концентрацијата на секоја друга состојка (во g/kg), освен додатоците, вклучително со споредните продукти и нечистотиите. Количеството додатоци се наведува во g/kg.

За секоја супстанца, чие количество е поголемо или еднакво на 1 g/kg, се наведуваат следниве податоци:

- хемиско име според IUPAC и CA номенклатурата,
- општо име, предложено име или според ISO,
- CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC бројот ,
- молекулска и структурна формула,
- молекулска маса, и
- најголема концентрација во g/kg.

Доколку постапката за производство е таква, што овозможува во активната супстанција да бидат присутни, релевантни нечистотии и споредни продукти, треба да биде определена и наведена вредноста на секоја ваква нечистотија или спореден продукт. За секоја од овие супстанции се наведуваат употребените аналитички методи и границата на детекција како и следниве податоци:

- хемиско име според IUPAC и CA номенклатурата,
- општо име, предложеното име или според ISO,
- CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC бројот ,
- молекулска и структурна формула,
- молекулска маса, и
- најголема концентрација во g/kg.

Доколку доставените податоци и информации се однесуваат на производство во фаза на развој, податоците од став 2 на оваа поточка треба повторно да се достават до Управата, кога

ќе започнат индустриските постапки и индустрискиот обем на производство, доколку како последица од промените во производството, дојде и до промена на спецификација на чистотата.

Доколку пред изработката на производот, на активните супстанции им се додадат супстанции за да се зачува нивната стабилност и полесно ракување, се наведува нивното трговско име. Покрај овие податоци се наведуваат и следниве податоци:

- хемиско име според IUPAC и CA номенклатурата,
- општо име, предложено име или според ISO,
- CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC бројот,
- молекулска и структурна формула,
- молекулска маса, и
- најголема концентрација во g/kg.

За додадените супстанции, (освен активните супстанции и нечистотии, кои се последица од производствената постапка), се определува видот на додатокот во поглед на делувањето:

- средство против пенење,
- средство против замрзнување,
- врзиво,
- пуфер,
- диспергент,
- стабилизатор, и
- останати сретства ако се во додаток

Во случај ако додадената супстанција (наведена погоре) се замени со друга, како резултат за подобрување на својствата или пак како замена во функција на заштита на животната средина, се известува Управата и се доставуваат дополнителни податоци за измената.

1.11 Аналитички својства на сериите

Репрезентативните примероци од активната супстанција се анализираат за концентрацијата на чистата активна супстанција, неактивните изомери, нечистотии и податоци. Доставените резултати од анализите треба да ги вклучуваат податоците за количеството (во g/kg) на одделни супстанции, чие количество изнесува повеќе од 1 g/kg, (што обично претставува барем 98 % од анализираниот примерок). Се определува и наведува и фактичката концентрација на супстанциите, кои се посебно несакани поради својата токсичност, екотоксичност или влијание врз околината. Доставените податоци треба да вклучуваат резултати од анализите на одделни примероци како и резимирање на овие податоци, со посебен акцент на утврдена најниска и највисока вредност на активната супстанција како и вообичаената концентрација на секоја супстанција.

Доколку активната супстанција се произведува во различни производствени погони, се наведуваат податоците за секој погон одделно.

Доколку активните супстанции биле употребени за добивање на токсиколошки или екотоксиколошки податоци, произведени во лабораторија или во производство во фаза на развој, за активните супстанции произведени на овој начин треба исто така да се направат сите наведени анализи.

2. ФИЗИЧКИ И ХЕМИСКИ СВОЈСТВА НА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА

Доставените податоци и информации треба да ги определуваат физичките и хемиските својства на активните супстанции за утврдување на нивните карактеристики. Доставените податоци, треба да овозможат:

- препознавање на физичките, хемиските и техничките опасности, поврзани со активните супстанции,
- класификација на активната супстанција во поглед на опасноста,
- определување на ограничувањата и условите, поврзани со вклучувањето на Листата на активни супстанции на производите за заштита на растенијата,
- определување на налепницата во врска со ризикот и безбедноста.

Наведените податоци се потребни за сите активни супстанции,

Доставените податоци и информации за активната супстанција и податоците за производот треба да овозможат определување на физичките и хемиските опасности, кои се однесуваат на производот. Истите треба да овозможат класификација на производот и определување на начинот за нивна употреба, така што изложеноста на луѓето, животните и околината да биде сведена на најнизок можен степен.

За активната супстанција, за која е поднесено барање за оценка, се наведува степенот на согласност со FAO спецификациите¹. При можните отстапувања од FAO спецификациите, истите е потребно детално да се опишат и да се образложат.

Кога испитувањата треба да се извршат со специфично чиста активна супстанција, се опишуваат постапките за чистење и се наведува чистотата на испитуваната супстанција. Во случаите, кога е постигнат степен на чистота помал од 980 g/kg, истото треба да се образложи.

Во образложението треба да се наведе дека биле исцрпени сите познати и технички изводливи можности за производство на чиста активна супстанција.

2.1 Точки на топење и вриење

2.1.1 Точки на топење или замрзнување или точката на стврднување на чистата активна супстанција се определува и наведува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи.

2.1.2 Точка на вриење на чистите активни супстанции се определува и наведува согласно прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи. Мерењата треба да се одвиваат до 360 °C.

2.1.3 Доколку точките на топење и вриење не можат да бидат определени поради разградбата или сублимацијата, се наведува температурата, при која доаѓа до разградба или сублимација.

2.2 Релативна густина

Релативната густина на активната супстанција во течна или тврда состојба се определува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи.

2.3 Парен притисок, испарување

2.3.1 Парниот притисок (Pa) на чистата активна супстанција се определува и наведува согласно прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи. Доколку парниот притисок е помал од 10^{-5} Pa, при температура од 20 или 25 °C истиот може да се оцени со помош на графиконите за парниот притисок.

¹ FAO Спецификација на пестициди, барања за регистрација, стандарди за апликација*

2.3.2 Испарливоста на чистата активна супстанција во тврда или течна состојба се определува или пресметува (константа на Хенриевит закон) од нејзината растворливост во вода и од парниот притисок, а податоците се наведуваат во $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$.

2.4 Изглед

2.4.1 Се опишува бојата и агрегатната состојба на техничката активна супстанција и чистата активна супстанција.

2.4.2 Се опишува мирисот, поврзан со техничката и чистата активна супстанција, забележан при ракувањето со активната супстанција во лабораториите или во производните погони.

2.5 Спектри (UV односно VIS, IR, NMR, MS), молекулска екстинкција при одредени бранови должини

2.5.1 Се определуваат и наведуваат спектрите за следење и табелата со карактеристиките на сигналите, потребна за интерпретација на: ултравиолетовиот односно видливиот дел од спектарот (UV односно VIS), инфрацрвениот (IR), нуклеарната магнетна резонанца (NMR) и масениот спектар (MS) на чистата активна супстанција како и молекулската екстинкција при определени бранови должини.

Се определуваат и наведуваат брановите должини, при кои доаѓа до молекулска екстинкција на UV односно во VIS подрачјето, вклучително со брановата должина со највисоката апсорпциона вредност над 290 nm.

Доколку активната супстанција е со одделени оптички изомери, се определува и наведува нивната оптичка чистота.

2.5.2 За утврдување на релевантните нечистотии се определуваат и наведуваат нивните UV односно VIS апсорпциони спектри, како и IR, NMR и MS спектрите.

2.6 Растворливост во вода и влијание на pH вредноста (4 до 10) врз растворливоста

Растворливоста на чистата активна супстанција во водата при нормален воздушен притисок се определува и наведува според методот А6 прописот за класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции. Растворливоста во вода се определува во неутрална средина (т.е. во дестилирана вода во рамнотежа со атмосферскиот CO_2). Доколку активната супстанција јонизира, се определува и наведува растворливоста и во (pH 4 до 6) и алкална средина (pH 8 до 10). Доколку активната супстанција во водната околина е стабилна, односно не може да се определи, врз основа на податоците од испитувањето се наведува образложение.

2.7 Растворливост во органски растворувачи

Доколку растворливоста на активната супстанција е помала од 250 g/kg, растворливоста се определува во долу наведените органски растворувачи при температури од 15 до 25 °C. Се наведува и температурата при која е определена растворливоста:

- алифатичен јаглероводород: по можност n-хептан,
- ароматичен јаглероводород: по можност ксилен,
- халогенизиран јаглероводород: по можност 1.2 дихлороетан,
- алкохол: според можноста метанол или изопропил алкохол,
- кетон: по можност ацетон, и
- естер: по можност етил ацетат.

Доколку за определена активна супстанција еден или повеќе од наведените растворувачи е несоодветен (на пр. реагираат со испитуваната супстанција), наместо нив, може да се

употребат други соодветни растворувачи – алтернативни растворувачи. Во ваков случај изборот на овие растворувачи треба да се поткрепи со нивната структура и поларитет.

2.8 Коефициент на класификација на n-октанол / вода и влијание на рН вредноста (4 до 10)

Коефициентот на класификацијата n-октанол / вода за чистите активни супстанции се определува и наведува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи. Влијанието на рН вредноста (4 до 10) се истражува, доколку супстанцијата во поглед рН вредноста (помалку од 12 за киселините, повеќе од 2 за базите) е кисела или базична.

2.9 Стабилност во вода, степен на хидролиза, фотохемиско разградување, количество и определување на продуктите на разградувањето, константна дисоцијација и влијание врз рН вредноста (4 до 9)

2.9.1 Степен на хидролиза на чистите активни супстанции (обично означени со радиоактивни изотопи, чистота поголема од 95%) за рН вредноста 4, 7 и 9 се определува и наведува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи, под стерилни услови и во темнина. За супстанциите со низок степен на хидролиза, степенот на хидролиза го определуваме при температура од 50 °C или при друга температура.

Доколку при температура од 50 °C дојде до разградување, се определува степенот на разградување при друга температура; се изработува Архениусов дијаграм, со кој може да се оцени хидролизата при температура од 20 °C. Се определуваат настанатите продукти на хидролиза и нивниот постојан однос. Се наведува и оцена за вредност на DT_{50} .

2.9.2 За супстанциите со моларен (декаден) апсорпциски коефициент (ϵ) > 10 ($1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) при бранова должина $\lambda \geq 290 \text{ nm}$ се определува директна фототрансформација на чистата активна супстанција во пречистена (на пр. дестилирана вода) при температура од 20 до 25 °C. Чистата активна супстанција обично е означена со радиоактивен изотоп при вештачка светлина и во стерилни услови, може и со употреба на растворувач. При тоа не треба да се употребуваат стабилизатори, на пр. ацетон како дополнителен растворувач. Изворот на светлината треба да ја симулира сончевата светлина и треба да биде опремен со филтри, кои го спречуваат зрачењето на бранови должини $\lambda < 290 \text{ nm}$. Се определуваат продуктите на разградувањето, чие количество за време на проучувањето изнесува повеќе или еднакво на 10 % активна супстанција, масен биланс, со кој може да се аргументира 90 % од употребената радиоактивност, и фотохемискиот период на распаѓање.

2.9.3 При проучувањето на директната фототрансмисија, количински се определуваат и наведуваат продуктите на разградувањето од директното фоторазградување во вода и пресметките за оцена на теоретскиот животен период на активната супстанција во горниот слој на водата како и фактичкиот работен период на супстанцијата².

2.9.4 Доколку чистата активна супстанција во водата дисоцира, константната на дисоцијација (pK_a вредноста) на чистата активна супстанција се определува и наведува според насоките за испитување бр. 112 на OECD.. Врз основа на теоретски претпоставки се определуваат и наведуваат продуктите на разградувањето. Доколку активната супстанција е сол, се наведува pK_a вредноста на активната состојка.

2.10 Стабилност во воздух, фотохемиско разградување и определување на продуктите на разградувањето

² FAO Спецификација на пестициди, барања за регистрација, стандарди за апликација*

Се доставува оценка на фотохемиските оксидативни разградувања (посредна трансформација) на активната супстанција.

2.11 Запалливост и самозапалување

2.11.1 Запалливоста на техничките активни супстанции, кои се во цврста агрегатна состојба, гасови или супстанции, кои развиваат силни запаливи гасови, се определува и се наведува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи.

2.11.2 Температурата на самозапалувањето на техничките активни супстанции се определува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи, (односно согласно испитувањето UN-Bowes-Cameron-Cage³).

2.12 Точка на палење

Точката на палење на активните супстанции со точка на топење под 40 °C, се определува и наведува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи, се употребуваат и методите во затворен сад.

2.13 Експлозивни својства

Експлозивните својства на техничките активни супстанции се определуваат и наведуваат според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи.

2.14 Површински напон

Површински напон се определува и наведува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи.

2.15 Оксидациски карактеристики

Оксидациските својства на техничките активни супстанции се определуваат и наведуваат според прописот за класификација, пакување и означување на опасни материи, во случај ако врз основа на нејзината структурна формула недвосмислено се утврди дека активната супстанција со запалива супстанција не може да реагира егзотермно. Во ваквите случаи, доволно е да се образложи, зошто оксидациските својства на супстанцијата не се наведени.

3. ДОПОЛНИТЕЛНИ ПОДАТОЦИ ЗА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА

Доставените податоци треба да ја прикажат целта или предвидената цел за употреба на производот, кои содржат активна супстанција, дозата и упатството за употреба.

Во доставените податоци и информации треба детално да бидат наведени вообичаените методи и заштитните мерки за превоз, складирање и ракување со активната супстанција.

Извршените испитувања, доставените податоци и информации како и податоците и информациите од други компаративни истражувања, треба детално да ги определат и образложат безбедносните мерки и постапки во случај на пожар. Врз основа на хемиската структура како и врз основа на хемиските и физичките својства на активната супстанција се оценуваат можните продукти на согорување во случај на пожар.

Испитувањата, доставените податоци и информации како и податоците и информациите од другите компаративни испитувања, треба да ја прикажуваат соодветноста на предложените мерки во вонредни услови.

³ UN – Препораки за транспорт на опасни хемикалии, Поглавје 14, Бр. 14.3.4*

Доколку не е поинаку наведено во досието, бараните податоци и информации се задолжителни за секоја активна супстанција.

3.1 Дејство на активната супстанција според намена на производот

Во зависност од намената и дејството на активната супстанција кон определена целна група штетни организми или агенси се определува дејството на одделни целни болести или организми:

- акарицид,
- бактерицид,
- фунгицид,
- хербицид,
- инсектицид,
- нематоцид,
- регулатори на растењето и развојот,
- одвраќач,
- родентицид,
- семио-хемикалија,
- талпицид,
- вирицид,
- друг начин на дејство .

3.2 Влијание врз штетните организми

3.2.1 Се наведува начинот на дејство врз штетните организми:

- контактно дејство
- делување после третирање,
- инхалациско дејство,
- фунгитоксично дејство,
- фунгистатично дејство,
- десикант,
- инхибиторно дејство врз репродуктивниот материјал, и
- друг начин на дејство.

3.2.2 Се наведува дали активната супстанција во растенијата се преместува (транслоцира) во различни делови на растенијата и доколку се преместува, дали транслокацијата е интраклеточна, интерклеточна или и двете.

3.3 Подрачје предвидено за употреба

Потребно е да се наведат постојните и предложени подрачја за употреба на производот кој содржи одредена активна супстанција:

- во полски услови (во полјоделство, лозарство, овоштарство, хортикултура и шумарство)
- во заштитени простории (пластеници и стакленици),
- на рекреациски и парк површини,
- за уништување на плевели на неземјоделските површини,
- за уредување на градини во дворовите,
- за собните растенија,
- за чување на растителните производи, и
- за други намени .

3.4 Штетни организми за кој е наменет производот

3.4.1 Се наведуваат детали за постојната и планирана употреба на производот, податоци за третираните растенија, за целните растителни групи, или растителни производи одгледувани на отворено поле, односно во заштитени простории и складишта.

3.4.2 Се наведуваат детали за ефикасноста во сузбивањето на штетните организми, според неговата намена и упатство за употреба

3.4.3 Се наведуваат податоците за ефектите, на пр. за спречување на ртењето, задоцнување на зреењето, скратување на стеблото, поттикнување на оплодувањето итн.

3.5 Механизам на дејство

3.5.1 Се доставува изјава за механизмот на дејство на активната супстанција и опис на биохемиските и физиолошки механизми на дејство како и биохемиските патишта на активната супстанција во организмот. Се наведуваат резултатите од компаративните испитувања и спроведените опити.

3.5.2 Доколку активната супстанција, после употребата или третирањето со производот, се разгради во активен метаболит или продукт на разградување, се доставуваат податоци добиени со проучувањата од точките 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 и 9 на овој дел:

- хемиско име според IUPAC и CA номенклатурата,
- тривијално, предложено од страна на производителот и според ISO,
- броевите CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC,
- емпириска и структурната формула, и
- молекулска маса.

3.5.3 Се наведуваат податоци за составот на активните метаболити и продуктите на разградувањето, кои вклучуваат:

- постапки, механизми и реакција,
- кинетички и други податоци за брзината на разградувањето и начинот за намалување на брзината, и
- фактори на околината и други фактори, кои влијаат врз брзината и обемот со разградување.

3.6 Податоци за можни ризици од појава на отпорност и постапките за нејзино спречување

Се наведуваат податоците за можната појава од развој на отпорност или вкрстена отпорност.

3.7 Упатства и заштитни мерки при ракување, складирање, превоз и опасност од пожар

За сите активни супстанции согласно прописот која ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции, треба да се достави безбедносен лист.

3.8 Податоци за уништување или деконтаминација

3.8.1 Уништување во контролирани услови

Најсоодветен или еден од начините за безбедно уништување на производот или амбалажата, се спроведува во овластена институција, каде што се врши контролирано спалување во печка, на висока температура,

Доколку концентрацијата на халогените во активната супстанција е поголема од 60 %, се наведуваат податоци за пиролизните својства на активната супстанција во контролирани услови. Треба да се опишат деталните упатства за безбедно уништување.

3.8.2 Други постапки

Доколку барателот достави други постапки за уништување односно одстранување на активната супстанција, контаминираната амбалажа и супстанција, истите треба детално да се опишат и да се достават податоци за степенот на безбедност и ефикасност на наведените постапки.

3.9 Мерки во случај на несреќа

Се наведуваат постапки за деконтаминација на водата во случај на загадување. Потребно е да бидат приложени детали за средства кои одговараат за ефикасна деконтаминација на водата.

4. АНАЛИТИЧКИ МЕТОДИ

Барателот треба да достави образложение за употребените аналитички методи, потребни за добивање на податоците,

Во описот на користениот метод, треба да бидат наведени податоците за употребената опрема, материјал и условите. За спроведување на анализи се употребува едноставен начин, која бара најниски трошоци и општо достапна опрема.

На барање се доставуваат примероци од:

- аналитичките стандарди за чистата активна супстанција,
- примероци од техничките активни супстанции согласно декларацијата на од производителот,
- аналитичките стандарди на релевантните метаболити и сите други супстанции, кои се наведени во дефиницијата на остатоците,
- аналитички стандарди на релевантните нечистотии, и
- соодветна хроматографска колона според аналитичката метода.

4.1 Методите за анализа на техничките активни супстанции

Методите за анализа на техничката активна супстанција треба да обезбедуваат:

Специфичност

Аналитичкиот метод е специфичен, доколку обезбедува аналитички сигнал само за една компонента, независно од присуството на други компоненти кои даваат занемарливо мали сигнали.

Линеарност

Линеарност е способност на методот, во дадено подрачје да обезбеди прифатлива линеарна корелација помеѓу резултатите и фактичката концентрација на мерената супстанција во примероците.

Точност

Точноста на методот е определена како најблиска вредност на мерената супстанција во примерокот со онаа вредност која е усвоена како референтна вредност (на пр. ISO 5725).

Прецизност

Прецизноста е определена како степен на совпаѓање на резултатите од независните тестови, добиени според утврдени услови.

Повторливост

Мерката на согласност меѓу резултатите, добиени со еден и ист метод при анализа на ист референтен материјал при едни и исти услови (една лабораторија, еден оператор, исто опкружување, во исто време или во помеѓу краток временски интервал). Повторливоста меѓу лабораториите (репродукцибилност): дефиниција согласно ISO 5725, за анализа на техничката активна супстанција повторливоста помеѓу лабораториите не е задолжителна.

Искористеност на методот (аналитички принос)

Фракција од анализот (активна супстанција, релевантен метаболит), определена при додавање на познато количество на аналит кон пробата.

4.1.1 Се доставува прецизен опис на методот за определување на чистата активна супстанција во технички активната супстанција, определена во документацијата, доставена како основа за вклучување во националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата. Се наведува и применливоста на постојните СІРАС методи.

4.1.2 Се применува методот за определување на сигнификантност, односно за определување на релевантните количества нечистотии (на пр. стабилизатори) во технички активната супстанција.

4.1.3 Специфичност, линеарност и повторливост на методите

4.1.3.1 Се прикажува и опишува специфичноста на предложената метода. Се определува степенот на интерференција со другите супстанции во технички активната супстанција (на пр. изомер, нечистотии или додатоци).

За оценка на прецизноста на предложениот метод за определување на чистата активна супстанција во технички активната супстанција, интерференциите со другите супстанции може да се определат како систематски грешки. За сите интерференции, кои кон целокупната определена количина придонесуваат повеќе од ± 3 %, потребно е образложение.

4.1.3.2 Се определува и опишува линеарноста на предложените методи во одредено концентрациско подрачје. При определување на чистата активна супстанција, калибрациското подрачје треба да ја надминува највисоката и најниската номинална концентрација на мерената супстанција во аналитички раствор барем за 20 %. Калибрацијата се прави за три или повеќе концентрации, во две повторувања или во пет концентрации без повторувања. Доставените податоци треба да ја вклучуваат равенката од калибрационите прави и корелациониот коефициент како и репрезентивно и соодветно означената документација за анализа (на пр. Хроматограми од анализите).

4.1.3.3 За определување на чистата активна супстанција и значајните односно релевантните нечистотии во технички активната супстанција, се бара прецизност на методите.

4.1.3.4 За оценка на прецизноста на предложената метода интерференциите со другите супстанции може да се определат како систематски грешки, За сите интерференции, кои кон целокупната определена количина придонесуваат со повеќе од ± 3 % отстапување, потребно е образложение.

5.1.3.2 Се определува и опишува линеарноста на предложените методи во соодветно подрачје. Калибрациското подрачје треба да ја надминува највисоката и најниската номинална концентрација на мерената супстанција во стандарден раствор на производот барем за 20%. Калибрационите прави се определуваат за три или повеќе концентрации, во две повторувања или за пет концентрации без повторувања. Доставените извештаи треба да ја вклучуваат равенката од калибрационите прави и корелациониот коефициент како и

репрезентативно и соодветно означената документација за анализа (на пр. Хроматограми од анализата).

5.1.3.3 Наводот на токсичноста се однесува само на методите за определување на чистата активна супстанција и релевантните нечистотии во производот.

5.1.3.4 За повторливоста при определувањето на чистата активна супстанција се потребни најмалку пет мерења. Се наведува релативната стандардна девијација (% RSD). Најголемите отстапувања (outliers) (утврдени на пр. со Диксоновиот или Грубсовиот тест), може да се отфрлат. Доколку најголемите отстапувања се отфрлат, истото треба да се наведе и се објаснува појавата на големите отстапувања.

4.2 Методи за определување на остатоците од производот

Методите треба да овозможуваат определување на активната супстанција односно релевантните метаболити. За секој метод и за секој репрезентативен примерок, во кој се определуваат остатоците, треба експериментално да се опишат и определат специфичноста, прецизноста, искористеноста на методот како и границите на определувањето.

Предложените методи за определување на остатоците по правило треба да бидат мултирезидуални; стандардниот мултирезидуален метод се оценува и опишува во поглед на неговата соодветност за определување на остатоците. Доколку предложените методи за определување на остатоците не се мултирезидуални методи или не се во корелација со ваквите методи, се предлага алтернативен метод. Доколку ова барање означува употреба на голем број различни методи за определување на одделни супстанции, може да се дозволи употреба на метода за утврдување на вкупниот удел на остатоците ..

Методите за определување на остатоци треба да ги содржат следните карактеристики:

Специфичност

Аналитичкиот метод е специфичен, ако дава аналитички сигнал само за една компонента, независно од присуството на други компоненти кои даваат занемарливо мали сигнали.

Прецизност

Прецизноста е определена како степен на совпаѓање на резултатите од независните анализи, добиени под утврдени услови.

Повторливост

Идентичност на резултатите, добиени со еден и ист метод при анализа на ист референтен материјал при едни и исти услови (една лабораторија, еден оператор, исто опкружување, во исто време или во помеѓу краток временски интервал).

Повторливоста помеѓу лабораториите (репродукцибилност):

Повторливоста помеѓу лабораториите е определена како мерка на идентичност на резултатите, добиени со еден ист метод при мерење на еден и ист референтен материјал при различни услови (различни лаборатории, различни оператори, различно опкружување и време).

Истото треба да биде извршено барем во една независна акредитирана лабораторија за соодветниот метод, т.е во лабораторија која е независна од лабораторијата која првично ги валидирала добиените методи.

Искористеност на методот (аналитички принос)

Фракција од аналитот (активна супстанција, релевантен метаболит), определена при додавање на познато количество на аналит кон пробата.

Граница на определување

Границата на определување (често наведена како граница на квантификација) е дефинирана како најниска концентрација, кој обезбедува прифатлива просечна искористеност на методот (обично 70 до 110%, по можност со релативна стандардна девијација $\leq 20\%$; во определени оправдани случаи прифатлива е пониска или повисока просечна искористеност и поголема релативна стандардна девијација).

4.2.1 Остатоци од производот

Предложените методи треба да бидат соодветни за определување на сите супстанции, опфатени во определувањето на остатоците, како што е определено во точките 6.1 и 6.2 на овој дел за да се определи согласноста со важечките MRL.

Специфичноста на методот треба да овозможи определување на сите супстанции опфатени во определувањето на остатоците со употреба на дополнителен метод за потврдување.

Се определува и опишува повторливоста на методот. Од третириот примерок, земен од поле, кој содржи остатоци, може да се направат повеќе примероци за повторување на анализите. Примероците може да се подготват и од нетретиран примерок, на кој ќе му се додадат бараните количества на аналитички додаток (употреба на метод на стандарден додаток).

Се доставуваат резултати од валидацијата на методот од независна акредитирана лабораторија.

Се определуваат и опишуваат границите на определување, заедно со одделна и просечна искористеност на методот. Експериментално се определуваат и наведува вкупниот RSD и RSD за секое количество стандарден додаток.

4.2.2 Остатоци од производот во почва

Се предлагат методи за анализа за активните супстанции односно релевантните метаболити во почвата.

Специфичноста на методот треба да овозможи определување на активната супстанција односно релевантните метаболити, со употреба на дополнителна метода за потврдување.

Се определува и опишува повторливоста помеѓу лабораториите, искористеноста на методот и границата на определување, вклучително со подинечна и просечна искористеност на методот. Експериментално се определува и наведува вкупниот RSD и RSD за секое количество стандарден додаток.

Предложената долна граница на определување не треба да биде повисока од концентрацијата, која има фитотоксичен ефект или има негативно влијание врз нецелните организми. Обично не смее да биде повисока од 0,05 mg/kg.

4.2.3 Остатоци од производот во вода (вода за пиење, подземни и површински води)

Се определуваат методите за анализа на водата за активната супстанција односно релевантните метаболити.

Специфичноста на методот треба да овозможи определување на активната супстанција односно на релевантните метаболити, со употреба на дополнителниот метод за потврдување на резултатите.

Се определува и опишува повторливоста помеѓу лабораториите, искористеноста на методот и границата на определување, вклучително со поединечна и просечна искористеност на методот. Експериментално се определува и наведува вкупниот RSD и RSD за секое количество стандарден додаток.

Предложената долна граница на определување на остатокот од производот во водата за пиење не треба да биде повисока од 0,1 µg/l. Предложената граница за површинските води не треба да биде повисока од концентрацијата, која има негативно влијание врз нецелните организми и се смета за неприфатлива согласно прописите кои ги уредуваат униформните принципи за оценување и одобрување на производот.

4.2.4 Остатоци од производот во воздухот

Се определуваат методите за анализа на активната супстанција односно релевантните метаболити во воздухот, кои настануваат за време на третирањето или веднаш после третирањето, во случај ако може да се заклучи дека изложеноста на изведувачите, работниците или други присутни лица не е веројатна.

Специфичноста на методот треба да овозможи определување на активната супстанција односно релевантните метаболити, со употреба на дополнителниот метод за потврдување.

Се определува и опишува повторливоста помеѓу лабораториите, искористеноста на методот и границата на определување, вклучително со поединечна и просечна искористеност на методот. Експериментално се определува и наведува вкупниот RSD и RSD за секое количество стандарден додаток.

Предложената граница на определување треба да ги земе во предвид граничните вредности на штетноста по здравјето или степенот на дозволената изложеност.

4.2.5 Остатоци од производот во телесните течности и во ткивата

Доколку активната супстанција е означена како токсична или многу токсична, за неа се употребуваат соодветни аналитички методи.

Специфичноста на методот треба да овозможи определување на активната супстанција односно релевантните метаболити, со употреба на дополнителниот метод за потврдување.

Се определува и опишува повторливоста помеѓу лабораториите, искористеноста на методот и границата на определување, вклучително со поединечна и просечна искористеност на методот. Експериментално се определува и наведува вкупниот RSD и RSD за секое количество стандарден додаток

Се определува и опишува повторливоста, искористеноста на методот во границите на определување, како и просечната искористеност на методот. Експериментално се определува и наведува вкупниот RSD и RSD за одделно количество стандарден додаток.

5. ТОКСИКОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА НА ОСТАТОЦИТЕ ВРЗ МЕТАБОЛИЗМОТ

Доставените податоци за активната супстанција и производот, кој содржи активна супстанција, треба да бидат доволни за оценка на можниот ризик за луѓето, поврзан со постапувањето и употребата на производот и ризикот, кој може да го предизвикаат остатоците од производот во храната и водата. Покрај тоа доставените податоци треба да овозможат;

- одлучување за вклучување на активната супстанција во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата

- определување на условите или ограничувањата, поврзани со вклучувањето во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата
- класификација на активните супстанции според можната опасност,
- определување на ADI,
- определување на AOEL,
- определување на графичките симболи за опасност, текстуалните знаци за опасност, стандардните предупредувања и известувања за заштита на луѓето, животните и околината, кои треба да бидат на амбалажата,
- определување на мерките за прва помош, брза и точна дијагноза, мерки и средства за лекување, и
- изработка на оценка во врска со видот и обемот на можниот ризик за луѓето, животните (пред се домашните и одгледувани животни) и ризикот за другите нецелни видови р'бетници.

Се наведуваат штетните влијанија, утврдени за време на рутинските токсиколошки испитувања (и влијанијата врз органите и посебните системи, како што се имунотоксичноста и невротоксичноста). Се наведуваат податоци за сите видови дополнителни испитувања, потребни за истражување на механизмите, кои притоа учествуваат и за определување на вредноста NOAEL. Се доставуваат сите биолошки податоци, важни за оценка на токсиколошкиот профил на испитуваната супстанција.

За да се утврди релевантноста на нечистотиите и нивниот токсичен ефект, за секое спроведено испитување на активната супстанција треба да се достави детален опис (спецификација) на употребениот материјал. Испитувањата се извршуваат со активна супстанција, која се добива при процесот на производството на производот, и е во постапка за одобрување, со исклучок во случај ако се употреби материјал означен со радиоактивни маркери.

Испитувањата во кои се употребени активни супстанции, произведени во лабораторија или во производство кое е во фаза на развој, треба да се повторат со активната супстанција од производството, во случај ако се работи за иста оценка при токсиколошкото испитување на истата супстанција. Во случај на несигурност треба да се достават резимеа од испитувањата, кои служат како подлога за одлучување за повторно испитување.

При испитувањата за определување на остатоци, кои траат подолг период, по можност се употребува активната супстанција од една единствена серија, доколку истото го овозможува нејзината стабилност.

За сите испитувања се доставуваат податоци за фактичките дози во mg/kg телесна тежина или други единици. Бидејќи дозите се определуваат преку пропишаниот режим на хранење, супстанција која служи за испитување треба да биде еднакво распределена во пропишаниот режим на исхрана.

Согласно одредбите за изложеноста на апликантите и корисниците (од прописот кој ја уредува потребната документација за оценка на производот, како резултат на метаболизмот, или на други процеси во или на третираните растенија, или за преработката на третираните производи), потребно е испитување на производот кај кој активната супстанција не е определена како резултат на метаболизмот кај цицачите. Во таков случај, треба да се спроведат испитувања за токсичноста на овие супстанции на крајниот остаток, (особено доколку може да се докаже дека изложеноста на корисникот или работникот на овие супстанции не претставува ризик врз здравјето на луѓето). Токсикокинетичките испитувања и испитувањата на метаболизмот, кои се однесуваат на метаболитите и продуктите на разградувањето, се извршуваат доколку утврдувањето на токсичноста на метаболитите не е можно да се оцени врз основа на резултатите за активната супстанција.

Начинот на испитување на супстанцијата зависи од главните форми на изложеност. Во случаите на изложеност на гасовита фаза, наместо оралните истражувања се извршуваат и инхалациски истражувања.

5.1 Испитувања за апсорпција, распределба и разградување на метаболитите кај цицачите

Се обезбедуваат податоци за извршените испитувања врз определен организам (обично стаорци). Овие податоци обезбедуваат информации за носење соодветни заклучоци за токсиколошката вредност на метаболитите. Информациите за разликите помеѓу видовите може да бидат битни при екстраполацијата на податоците од животните на човекот. Податоците за поминување на активните супстанции преку кожата, апсорпцијата, распределеноста, разградување на метаболитите, може да се употребат при оценка на ризикот за корисникот. Прецизноста во определувањето на токсичните вредности на метаболитите, зависи од резултатите, добиени од супстанцијата која е предмет на испитување.

Целта на испитувањето

Со испитувањата треба да се обезбедат податоци за:

- оценка на степенот и обемот на апсорпцијата,
- распореденост во ткивото како и степенот и нивото на елиминација на супстанцијата која служи за испитување и нејзините метаболити, и
- определување на метаболитите и метаболитичките патишта.

Се истражува ефектот при употреба на највисоката доза од активната супстанција а добиените резултати се споредуваат со резултатите добиени при употреба на единечна определена доза на истата супстанција, и се утврдуваат нивните токсиколошки вредности.

Потребни услови за испитување

Се наведуваат податоците за спроведените токсикокинетички испитувања врз стаорците со еднократно орално внесување на двојна доза и со повторувачко орално внесување на единечни дози. Во одделни случаи е потребно да се направат дополнителни испитувања врз други видови (на пр. на кози или пилиња)

Упатство за испитување

Испитувањата се извршуваат согласно прописот која ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

5.2 Акутна токсичност

Испитувањата, податоците и другите информации, кои се потребни да се достават и оценат, треба да бидат доволни за оценка на еднократната изложеност на активната супстанција, а посебно за определување на:

- токсичноста на активната супстанција,
- временско одвивање и карактеристика на ефектите со сите детали за промените во однесувањето и можните макроскопски следења и симптоми регистрирани на испитуваниот организам при обдукцијата на истиот,
- начинот на токсичното дејство, и
- можните опасности, поврзани со различните начини на изложеност.

Акцентот е на определувањето на добиените податоци од токсичноста, кои треба да бидат доволни за класификација на активната супстанција согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции. Податоците, добиени

со испитувањето на акутната токсичност служат за оценка на можната опасност, која може да се појави при несреќи.

5.2.1 Орална токсичност

Потребни услови за испитување

Испитувањето на акутната орална токсичност на активната супстанција треба да се врши секогаш .

Упатства за испитување

Испитувањето се извршува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.2.2 Перкутна токсичност

Потребни услови за испитување

Испитувањето на акутната, перкутна токсичност на активната супстанција треба да се врши секогаш..

Упатство за испитување

Треба да се проучат локалните и комплексни ефекти. Испитувањето се извршува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.2.3 Инхалациска токсичност

Целта на испитувањето

Со тестот се определува инхалациската токсичност на производот и чадот, кој се ослободува од него, и ефектите врз стаорците.

Потребни услови за испитување

Испитувањето се извршува, доколку активната супстанција е:

- гас или теченост која лесно преминува во гас, која произведува чад или предизвикува чад,
- супстанција, која е вклучена во производите за чадење, аеросолите или производите за ослободување пареа,
- супстанција која се наноси со опрема за замаглување,
- супстанција со парен притисок поголем од 10^{-2} Pa, која е вклучена во производот, наменет за употреба во заштитени простории како складишта или оранжерии,
- вклучена во производот во форма на прав, кое содржи значаен удел од честици со димензија помала од 50 μm (повеќе од 1 % од тежината на супстанцијата),и
- наменета за производи, кои се употребени на начин, кој предизвикува настанување на поголем удел од честици или капки со димензија помала од 50 μm (повеќе од 1 % од тежината на супстанцијата).

Упатство за испитување

Испитувањата се извршуваат според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.2.4 Иритација на кожата

Целта на испитувањето

Со испитувањето се прикажува можноста за иритација на кожата поради активната супстанција и реверзибилноста на забележаните ефекти.

Потребни услови за испитување

Испитувањето за иритација на кожата се врши секогаш, освен доколку постои, можност од сериозни реакции на кожата или доколку ефектите од иритацијата на кожата се незначителни.

Целта на испитувањето

Испитувањето на акутната иритација на кожата се извршува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.2.5 Иритација на очите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се прикажува можноста за иритација на очите како и реверзибилност на забележаните ефекти.

Потребни услови за испитување

Испитувањето за иритација на очите се врши секогаш, освен доколку постои можност од сериозни повреди на очите.

Упатство за испитување

Акутната иритација на очите се определува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.2.6 Преосетливост на кожата

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за оценка на можноста активната супстанција да предизвикува реакции на преосетливост на кожата.

Потребни услови за испитување

Испитувањето се врши секогаш, освен во случај кога активната супстанција предизвикува реакции на преосетливост на кожата .

Упатства за испитување

Испитувањето се извршува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.3 Краткотрајна токсичност

Испитувањата за краткотрајната токсичност треба да обезбедат податоци за количеството активна супстанција, која во условите на испитување нема токсични ефекти. Ваквите испитувања обезбедуваат податоци за ризикот за сите видови, кои употребуваат производ со определена активна супстанција. Испитувањата за краткотрајната токсичност треба да дадат увид во можното кумулативно делување на активната супстанција и ризикот за работниците, кои се изложени на производот. Краткотрајните испитувања обезбедуваат информации потребни за планирање на испитувањата за хроничната токсичност.

Доставените и оценетите резултати треба да бидат доволни за определување на последиците од повторната изложеност на активната супстанција, а посебно за определување на:

- односите помеѓу различни вредности на дозата и нивните штетни ефекти,
- токсичноста на активната супстанција и NOAEL,
- изложеноста на одделни органи,
- временско одвивање и карактеристики на токсичноста со поединости за промените во однесувањето и патолошки промени утврдени при обдукција,

- токсични влијанија и нивните улога во патолошки промени,
- постоењето и реверзибилноста на одредени токсички влијанија, забележани после прекинување на дозирањето,
- начинот на токсично делување, и
- можните опасности, поврзани со различните форми на изложеност.

5.3.1 28-дневно испитување за оралната токсичност

Потребни услови за испитување

28-дневните краткотрајни испитувања на токсичноста не се секогаш потребни, сепак се препорачливи за определување на обемот на ефектите од активната супстанција. Резултатите од извршените испитувања се многу важни за определување на одговорите на прилагодување, кои во испитувањата на хроничната токсичност може да бидат прикриени.

Упатства за испитување

Испитувањето се извршува според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.3.2 90-дневна испитување за оралната токсичност

Потребни услови за испитување

Испитувањата на краткотрајната орална токсичност (90 дена) на активната супстанција за стаорците и за кучињата треба да се вршат секогаш. Со оглед на доказите и сознанијата за осетливоста на кучето при ваквите испитувања, добиените податоци ќе бидат значајни при оценката за оваа вредност на токсичност врз луѓето. Од тие причини потребно е да се направи и 12-месечно испитување за токсичноста на активната супстанција врз кучињата и да се достават добиените резултати.

Упатства за испитување

Испитувањето на супхроничната орална токсичност се извршува согласно прописот, кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

5.3.3 Други начини за утврдување на токсичноста

Потребни услови за испитување

За оценка на изложеноста на работникот се препорачуваат дополнителни испитувања на дејството на активаната супстанција преку кожата.

Кај испарливите супстанции (парен притисок поголем од 10^{-2} Pa) врз основа на стручно мислење се определува, краткотрајната орална или инхалаторна изложеност.

Упатства за испитување

- 28-дневна, дермално испитување: според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции;

- 90 дневна, дермално испитување: супхронична испитување на дермалната токсичност, согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции;

- 28 дневна инхалациско испитување: според метод В8 согласно прописот, кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции;

-90 дневна инхалациско испитување: испитување на супхроничната инхалаторна токсичност согласно прописот, кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

5.4 Испитување на генотоксичноста

Целта на испитувањето

Испитувањата на генотоксичноста се важни за:

- прогноза на можната генотоксичност,
- рано утврдување на генотоксичноста на канцерогените супстанции, и
- објаснување на механизмите на делување на некои канцерогени супстанции.

5.4.1 In vitro испитувања

Потребни се секогаш In vitro испитувања за генетските мутации генетски мутации на бактериите, испитувањата на промените во клетките на цицачите и испитувањат за генетски мутации во клетките на цицачите.

Упатство за испитување

Упатства за:

- испитувањето на повратната мутација кај видот *Salmonella typhimurium* според меотодот В14 согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на активната супстанција,
- In vitro цитогенетско испитување кај цицачите според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции; и
- *in vitro* тест на генетските мутации во клетките на цицачите, согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на активната супстанција.

5.4.2 In vivo испитувања на соматските келии

Потребни услови за испитување

Доколку сите резултати од in vitro испитувањата се негативни при натамошното испитување се земаат во предвид другите достапни податоци (токсикокинетичките, токсикодинамичките и физичко-хемиските податоци за аналогните супстанции).

Доколку in vitro цитогенетскиот тест е позитивен, треба да се направи in vivo тест со соматски клетки (анализа на метафазата во клетките на коскениот мозок на глодарите или испитувања на микројадрата кај глодарите).

Доколку in vitro испитувањата на генетските мутации се позитивни, се извршува in vivo тест за истражување на непредвидената синтеза на ДНК или случаен тест над глувците.

Упатство за испитување

Прифатливи упатства за испитување се:

- тест на микројадрата, согласно прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции;
- случаен тест над глувците (mouse spot test) - согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на активната супстанција; и
- in vivo цитогенетски тестови на коскениот мозок на цицачите, хромозомска анализа според прописот за класификација, пакување и означување на опасни супстанции.

5.4.3 In vivo испитувања на полните клетки

Потребни услови за испитување

In vivo испитувањето на влијанието врз половите клетки се извршува, доколку кој било резултат од in vivo испитувањата на соматските клетки е позитивен. Потребата за извршувањето на испитувањата врз половите клетки за секој случај се проучува одделно, при

што се земаат предвид информациите за токсикокинетиката, употребата и очекуваната изложеност. Со соодветни испитувања се проучува интеракцијата со ДНК (како тест на доминантната фаталност), а со тоа и можностите за пренос на генетски материјал, доколку истиот може квантитативно да се оцени. Поради комплексност на квантитативните испитувања, нивното спроведување треба да биде основано.

5.5 Долготрајна токсичност и канцерогеност

Целта на испитувањето

Податоците за спроведените испитувања за долготрајната токсичност и другите податоци за активната супстанција треба да бидат доволни за утврдување на последиците од повторната изложеност на активната супстанција, а особено за:

- определување на негативните последици од изложеноста на активната супстанција,
- определување на изложеноста на одделни органи,
- определување на односот меѓу определени вредности на дозата и соодветната реакција на истите,
- утврдување на промени во знаците на труење и нивната манифестација, и
- определување на NOAEL.

Податоците за испитувањата на канцерогеност, како и податоците и информациите за активната супстанција, треба да обезбедат доволно податоци за оценка на можната опасност за луѓето при повторната изложеност на активната супстанција, а посебно за:

- определување на канцерогените ефекти, кои се последица од изложеноста на активната супстанција,
- определување за видот и органот на специфично предизвиканите тумори,
- определување на односот помеѓу дозата и реакцијата, и
- определување на највисока доза, која сеуште не предизвикува штетни последици од канцерогените супстанции, кои не предизвикуваат генотоксичност.

Потребни услови за испитување

Определувањето на долготрајната токсичност и канцерогеност на супстанцијата се врши секогаш. Ваквото испитување не е потребно само во исклучителни околности, каде што со токсикокинетичките податоци ќе се докаже дека апсорпцијата на активната супстанција не се одвива во цревата или преку кожата туку преку дишните патишта.

Условите на испитувањето

Испитувањата на внатрешната орална токсичност и канцерогеност (две години) на активната супстанција се извршуваат врз стаорци; овие испитувања може да се комбинираат со други.

Испитувања за канцерогеност на активната супстанција кај глувците

Доколку се претпоставува дека канцерогеноста ја предизвикува механизмот, кој не е генотоксичен, треба да се обезбедат докази, поткрепени со експериментални податоци и податоците со образложение за видот на механизмот на дејство.

Стандардните референтни точки претставуваат дополнителни контролни податоци за реакциите на третирањата. Претходно добиените податоци служат како контролни податоци при интерпретацијата на посебните испитувања за канцерогеност. Доставените претходно добиени податоци треба да произлегуваат од истовремени испитувања на ист вид и раса, одгледувани во споредливи услови. Информациите за доставените, претходно добиени контролни податоци треба да вклучуваат:

- вид и раса односно родова линија, име на извршувачот, потекло на животните кои служат како објекти за испитување, (доколку извршувачот има повеќе локации за одгледување),

- име на лабораторијата и датум на спроведување на испитувањата,
- опис на општите услови на одгледување на животните, видот и количеството на консумираната храна,
- приближна старост (во денови) на контролните животни на почетокот на испитувањата и при смртноста,
- опис на примерокот за смртноста на контролната група, забележан за време или на крајот на испитувањата и други забележувања (на пр. болест, зараза),
- име на лабораторијата и истражувачите, кои ги извршиле испитувањата и кои се одговорни за собирање и анализа на патолошките податоци од испитувањата и
- изјава за природата на туморите, кои може да влијаат врз добиените податоци.

Дозите кои служат за испитување, вклучително и највисоката, се избираат врз основа на резултатите од испитувањето на краткотрајната токсичност, и доколку за време на планирањето на испитувањата, се користат податоци за метаболизмот и токсикинетиката. Количеството највисока доза во испитувањата за канцерогеноста треба да предизвика минимална токсичност, како на пр. слабо намалување на зголемувањето на телесната тежина (< 10 %), без изумирање на ткивата или метаболитската заситеност како и без суштинска промена на вообичаениот животен век, како и други последици како што се туморите. Доколку испитувањата за долготрајната токсичност се извршуваат одделно, највисоката доза треба да предизвика јасни знаци на токсичност без зголемена смртност. Повисоките дози, кои предизвикуваат зголемена токсичност, не се соодветни за оценување.

Појавата на бенигни и малигни тумори при собирањето на податоците и составувањето на извештаите не треба да се поврзува, ако во случај постојат јасни докази дека бенигните тумори со тек на време стануваат малигни. Исто така не треба да се поврзуваат различни неповрзани бенигни или малигни тумори, кои се појавуваат во истиот организам. За прегледност на податоците при известувањето за појавата на туморите се употребува системот на номенклатура и дијагностичките критериуми и насоки за токсиколошка патологија на американското друштво на токсиколошки патолози⁴ или Хановерскиот регистер на тумори⁵. Употребениот систем се наведува во извештајот.

Биолошкиот материјал избран за хистопатолошко истражување треба да вклучува материјал, кој обезбедува понатамошни информации за оштетувањата утврдени со макроскопски набљудувања на патолошките промени. Доколку е потребно за објаснување на механизмите на делувањето, се извршуваат посебни хистолошки (обојување) и хистохемиски методи како и истражувања со електронски микроскоп. Употребените методи треба да се наведат во извештајот.

Упатство за испитување

Испитувањата се извршуваат согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на активната супстанција, тест на хроничната токсичност, тест на канцерогеноста или комбиниран тест на хроничната токсичност, односно канцерогеност.

5.6 Репродуктивна токсичност

Негативни влијанија врз размножувањето се:

- намалување на плодноста на самите единки, и
- промена на нормалниот развој на потомците (развојна токсичност).

⁴ Стандардизиран систем на номенклатура и дијагностички критериуми – Водич за токсиколошка патологија*

⁵ Регистар на тумори Хановер*

Се проучуваат и наведуваат сите влијанија врз репродуктивната физиологија на единките како и можните влијанија врз пренаталниот и постнаталниот развој. Во исклучителни околности, кога испитувањето не е потребно можни се влијанија врз репродуктивната физиологија на единките како и можни влијанија врз пренаталниот и постнаталниот развој. Во исклучителни околности, кога испитувањето не е потребно, ваквата одлуката треба да биде прецизно образложена.

Стандардните референтните точки претставуваат дополнителни контролни податоци за реакциите на третирањата, претходно добиените податоци пак служат како контролни податоци при интерпретацијата на посебните испитувања за размножување. Доставените претходно добиени податоци треба да произлегуваат од истовремени испитувања на ист вид и раса, одгледувани во споредливи услови. Информациите за доставените, претходно добиени контролни податоци треба да вклучуваат:

- вид и раса односно родова линија, име на извршувачот, потекло на животните кои служат како заморчиња за испитување, доколку извршувачот има повеќе локации за одгледување,
- име на лабораторијата и датум на спроведување на испитувањата,
- опис на општите услови на одржување на животните, видот и количеството на конзумираната храна,
- приближна старост (во денови) на контролните животни на почетокот на испитувањата и во време кога настапува нивната смртност,
- опис на примерокот за смртноста на контролната група, забележан за време или на крајот од испитувањата и други забележувања (на пр. болест, зараза), и
- име на лабораторијата и истражувачите, кои ги спроведуваат испитувањата и кои се одговорни за собирање и анализа на патолошките податоци од испитувањата,

5.6.1 Повеќегенерациски испитувања

Целта на испитувањето:

Податоците за спроведените испитувања, како и податоците за активната супстанција, треба да бидат доволни за утврдување на влијанијата од повторната изложеност на активната супстанција врз размножувањето, во врска со:

- определување на посредните и непосредните влијанија врз размножувањето, кои се последица од изложеноста на активната супстанција,
- определување на секое зголемување на општите токсични влијанија (забележани за време на испитувањето на краткотрајната и хроничната токсичност)
- определување на односот помеѓу дозата и реакцијата,
- утврдување на промени во знаците на труење и нивната манифестација, и
- определување на NOAEL.

Потребни услови за испитување

Испитување на репродуктивната токсичност за најмалку две генерации стаорци се врши секогаш.

Упатство за испитување

Испитувањата се извршуваат согласно прописот, кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на активната супстанција, тест на репродуктивна токсичност на две генерации. Се доставуваат и податоците за тежината на репродуктивните органи.

Дополнителни испитувања

За подобра интерпретација на влијанијата врз размножувањето, во случаите, каде што овие податоци се уште не се на располагање, се извршуваат следниве дополнителни испитувања:

- одделни испитувања за единките,
- испитувања на триделните модели (three segment designs),
- испитувања на доминантната смртност за плодноста на единките,
- испитувања на вкрстено парење на третираниите единки со нетретираниите единки и обратно, испитувања за влијанијата врз настанокот и развојот на семето (сперматогенеза),
- испитувања за влијанијата врз настанокот и развојот на јајцеклетките (оогенеза),
- испитувања за подвижноста, мобилноста и морфологијата на семето, и
- испитувања за хормонска активност,

5.6.2 Испитувања за влијанието на токсичноста врз развојот на потомците

Целта на испитувањето:

Доставените податоци за спроведените испитувања, како и податоците и информациите за активната супстанција, треба да бидат доволни за оценка на влијанијата од повторната изложеност на активната супстанција врз развојот на фетусот и плодот, а пред се за:

- определување на посредните и непосредните влијанија врз развојот на фетусот и плодот, кои се последица од изложеноста на активната супстанција,
- определување на токсичноста на активната супстанција преку мајката,
- определување на односот помеѓу дозата и забележаните реакции кај мајката и младенчињата,
- утврдување на промени во знаците на труење и нивната манифестација, и
- определување на NOAEL.

Испитувањата треба да обезбедат дополнителни информации за секое зголемување на општите токсични ефекти врз бременоста на животните.

Потребни услови за испитување

Испитувањата за влијанието на токсичноста врз развојот на потомците се вршат секогаш..

Услови на испитувањето

Влијанието на токсичноста врз развојот на стаорци и зајаци се определува по орален пат. Податоците за деформациите и отстапувањата се даваат одделно. Се доставува и список на кратенки на изрази и дијагностички начела за неправилностите и промените.

Упатство за испитување

Испитувањата се извршуваат согласно прописот, кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на активната супстанција, тестови на тератогеноста (присутните природни тумори) – за глодарите и други групи животни.

5.7 Испитувања на задоцнета невротоксичност

Целта на испитувањето:

Испитувањето треба да обезбеди податоци за оценка на задоцнетата невротоксичност според акутната изложеност на активната супстанција.

Потребни услови за испитување

Овие испитувања се извршуваат кај супстанциите со споредлив или сроден состав како што е составот на супстанциите, кои може да предизвикаат задоцнета невротоксичност (на пр. органофосфати).

Упатство за испитување

Испитувањата се извршуваат согласно насоката 418 од OECD.

5.8 Други токсиколошки испитувања

5.8.1 Испитувања за токсичноста на метаболитите, од став 7 точка 5 на овој дел.

Дополнителни испитувања, кои се однесуваат на активната супстанција, се извршуваат на барање на Управата.

5.8.2 Дополнителни испитувања на активната супстанција

За појасен приказ на влијанијата во одделни случаи се извршуваат следниве дополнителни испитувања:

- испитувања на апсорпција, дистрибуција, елиминирање и метаболизам,
- испитувања на невротоксичните ефекти,
- испитувања на имунотоксиколошките ефекти, и
- испитувања на другите начини на внесување

За дополнителни испитувања се одлучува за секој случај одделно. Притоа се земаат предвид резултатите од достапните токсиколошки испитувања и испитувањата за метаболизмот како и најважните форми на изложеност. Потребните испитувања се планираат одделно, во поглед на проучуваните фактори и поставените цели.

5.9 Здравствени податоци

Согласно прописите, за заштитата на здравјето при работа, потребно е да се достават достапни, практични податоци и информации, важни за откривање на симптоми на токсичност, мерки за прва помош, како и терапевтски мерки. Се доставуваат прецизни упатства за истражувања на противотрови во фармакологијата врз основа на претходни истражувања врз животни. Се истражува ефикасноста на можните противотрови.

Податоците и информациите во врска со влијанието на случајната или професионалната изложеност на човекот, се важни при потврдувањето на важноста на екстраполацијата и заклучоците во поглед на внатрешните органи, односот меѓу различните вредности на дозата и нивната реакција врз реверзибилноста на токсичните ефекти.

5.9.1 Здравствена контрола на апликантите во производството

Се доставуваат извештаи за програмите за заштита и контрола на здравјето на вработените и детални информации за концепцијата на програмата за изложеноста на активната супстанција и другите хемикалии. Извештаите треба да вклучуваат и податоци во врска со начинот на делување на активната супстанција. Бидејќи се достапни, извештаите треба да вклучуваат и податоци за лицата, изложени на активната супстанција во текот на производството или по употребата на активната супстанција (на пр. кај испитувањата за ефикасноста).

Се доставуваат сите податоци за преосетливоста и појавата на алергии кај работниците и другите лица, изложени на активната супстанција. Доставените информации треба да вклучуваат и детални информации за честотата, степенот и траењето на изложеноста, регистрираните симптоми и други важни клинички податоци.

5.9.2 Непосредно набљудување, на пр. клинички случаи и несреќи со труење

Се доставуваат извештаи, подготвени врз основа на достапните стручни прилози или службени извештаи, за клиничките случаи и појавата на труењето како и извештаите за другите сродни испитувања. Извештаите треба да содржат целосен опис на видот на

изложеноста, степенот и траењето на изложеноста, забележаните клинички симптоми, прва помош и терапевтските мерки, како и спроведените мерења и набљудувања. Информациите добиени од резимеата не се доволни.

Документацијата поткрепена со наброените податоци, посебно е важна при потврдувањето на важноста на екстраполациите на податоци од животните на човекот и при утврдувањето на неочекуваните штетни последици за човекот.

5.9.3 Изложеност на населението и епидемиолошки испитувања

Се доставуваат епидемиолошки испитувања, спроведени согласно важечките меѓународни стандарди⁶, како и податоци за степенот и траењето на токсичноста.

5.9.4 Дијагноза на труењето (определување на активната супстанција), посебни знаци на труење, клинички испитувања

Се доставува детален опис на клиничките знаци и симптоми на труењето како и раните знаци на труење и сите достапни податоци за клиничките испитувања, важни за поставување на дијагнозата, како и деталните податоци за временските одвивања во врска со консумирањето, изложеноста преку кожата и вдишувањето на различни количества активна супстанција.

5.9.5 Упатство за лекување, мерки за прва помош, противотрови, здравствена заштита

Се определуваат мерките за прва помош во случај на труење (фактички или степен на труења) и контаминација на очите.

Во целост се опишуваат постапките на лечење во случај на труење или контаминација на очите и употреба на противотрови. Се доставуваат информации за ефикасноста на алтернативните постапки на лечење, кои се базираат на практични искуства односно на теоретска основа. Се опишуваат контраиндикациите, поврзани со определени услови и постапки за лечење, посебно со оние, кои се однесуваат на општата здравствена состојба.

5.9.6 Последици од труење

Се доставуваат очекуваните последици од труењето и нивното траење и влијание врз:

- видот, степенот и траењето на изложеноста или консумирањето, и
- различните временски периоди помеѓу изложеност или консумирањето и почетокот на лечењето.

5.10 Резиме за токсичноста кај цицачите и вкупна оценка

Се доставува резиме како и детална критичка оценка на сите податоци од потточките 5.1 до 5.10 на овој дел. Оценката на овие податоци се формира согласно соодветните критериуми и упатства за вреднување и одлучување, со посебен акцент врз можниот или фактичкиот ризик за човекот и животните, како и за обемот, квалитетот и сигурноста на базите на податоци.

Треба повторно да се образложат резултатите во врска со аналитичките својства на сериите од активна супстанција (потточка 1.11 на овој дел) и можните корелации при овие испитувања (испитувањата во кои се употребени активни супстанции, произведени во лабораторија или во производство кое е во фаза на развој, треба да се повторат со активната супстанција од

⁶ Водич за добра епидемиолошка пракса за истражувања во околината, развиена од асоцијацијата на епидемиолошка работна група на производителите на хемикалии, како дел од епидемиолошки центар на ресурси и информации, Пилот проект 1991*

производството (став четири на точка 5 на овој дел)), доставени за оценка на токсиколошките својства на технички активната супстанција.

Врз основа на оценка на вкупните податоци како и соодветните критериуми и упатства за одлучување, треба да се достави образложение за предложените NOAEL вредности на соодветните испитувања.

Врз основа на податоците за токсичност се доставуваат научно втемелени предлози за определување ADI и AOEL активните супстанции.

6. ОСТАТОЦИ ОД ПРОИЗВОДОТ ВО ИЛИ НА ТРЕТИРАНИТЕ РАСТИТЕЛНИ ПРОИЗВОДИ, ПРЕХРАМБЕНИ ПРОДУКТИ И ВО ДОБИТОЧНАТА ХРАНА

Вовед

Доставените податоци за еден или повеќе производи, кои содржат активна супстанција, треба да бидат доволни за оценка на можниот ризик за здравјето на луѓето, како последица од остатоците на производот, релевантните метаболити и продуктите на разградувањето и реакцијата, кои остануваат во храната. Покрај овие податоци се предвидуваат и податоци и информации за детален опис (спецификација) на употребената супстанција, согласно потточка 1.11 на овој дел.

Податоците статистички се анализираат. Се наведуваат поединости од статистичките анализи.

Во истражувањата за постоењето на остатоците од производот при чувањето, примероците се замрзнуваат во текот на 24 часа после одземањето. Лесно испарливите или непостојаните примероци се анализираат најдоцна во рок од 30 дена по земањето на примерокот, или шест месеци по земањето примерок, кога станува збор за супстанција, означена со радиоактивни маркери.

Истражувањата на супстанциите, кои не се означени со радиоактивни маркери, се извршуваат на репрезентативните примероци од третираните култури или животни изложени на остатоците од производот. Доколку ова не е можно, еднакви делови од подготвените контролни примероци пред чувањето се мешаат со определени количества на производот.

Доколку разградувањето на остатоците од производот за време на чувањето е поголемо од 30 %, се менуваат условите на чување, или пак не се чуваат примероци пред анализа. Доколку условите на чување се несоодветни испитувањата се повторуваат.

Се доставуваат детални информации за подготовката на примероците како и за условите за чување (температура и траење) на примероците и екстрактите. Се доставуваат и податоците за траењето на остатоците од производот за време на чувањето со употреба на екстракти од примероците, освен ако примероците се анализирани во текот на 24 часа после земањето.

6.1 Метаболизам, распределба и определување на остатоците од производот во или на растенијата

Целите на испитувањето се:

- да се подготви оценка на вкупните крајни остатоци од одделен дел на производите при бербата, според упатството за употреба на производот,
- да се определи брзината на разградувањето и елиминацијата на вкупните остатоци,
- да се определат главните продукти на вкупните крајни остатоци,
- да се наведе распределбата на остатоците меѓу одделни делови на растенијата,

- количински да се определат главните супстанции на остатоците и да се утврди ефикасноста на постапките за екстракција на овие супстанции,и
- да се дефинираат остатоците и нивното изразување.

Потребни услови за испитување

Испитувањата за метаболизмот, распределбата и определувањето на остатоци од производот се вршат секогаш. Исклучок на оваа обврска е дозволена во случај ако постојат докази дека кај третираниите растенија или растителни производи кои се употребуваат како храна или добиточна храна, не се регистрирани остатоци од производот.

Услови на испитувањето

Во испитувањата за метаболизмот, треба да бидат вклучени одгледуваните растенија или растителни видови, за кој се предвидува употреба на производот, а кои ја содржат активната супстанција на производот. Доколку е предвидена широка употреба, на различни групи целни видови растенија, испитувањата треба да се спроведат најмалку на три групи растенија, доколку се докаже дека друг метаболизам не е веројатен. Доколку е предвидена употреба за различни групи одгледувани растенија, испитувањата треба да бидат репрезентативни за одделни групи. Третираниите растенија се класифицираат во една од петте групи: коренски, листен зеленчук, овошни видови, мешункасти видови, маслодајни видови и жита. Доколку резултатите од три групи покажуваат дека патот на разградувањето кај сите три групи може да се споредува, дополнителни испитувања не се потребни, со исклучок ако се утврдени податоци за различен метаболизам на истата активна материја. Кај испитувањата на метаболизмот треба да се земат предвид и различните својства на активната супстанција како и предвидениот начин на третирање.

Се доставува оценка на резултатите од различните испитувања за начинот на навлегување на активната супстанција (на пр. преку листовите или коренот) како и за распределбата на остатоците меѓу одделни делови на растенијата при бербата (со посебен акцент врз деловите, наменети за исхрана на луѓето или животните). Доколку третираниото растение не ги акумулира или не ги апсорбира активните супстанции или соодветните продукти на метаболизмот, истото не се образложува во извештајот. При оценката на испитуваните податоци, од помош може да бидат информациите за начинот на делување како и за физичко – хемиските својства на активната супстанција.

6.2 Метаболизам, распоредување и изразување на остатоците кај одгледуваните животни

Целите на испитување се:

- да се определат главните супстанции на вкупните крајни остатоци во прехранбените продукти од животинско потекло,
- количински да се определи степенот на разградувањето и елиминацијата на вкупните остатоци кај одредени производи од животинско потекло (месо, млеко и јајца) и фекалии
- да се наведе распределбата на остатоците во прехранбените производи од животинско потекло,
- количински да се определат супстанциите на остатоците и да се прикаже ефикасноста на постапката за екстракција на овие супстанции,
- да се подготват податоци, врз чија основа може да се одлучи за потребата од испитувања за исхрана на одгледуваните животни, согласно потточка 6.4 на овој дел, и
- да се дефинираат остатоците и нивното изразување.

Потребни услови за испитување

Испитувањата за метаболизмот кај целните растителни видови, кои се користат за производство на добиточна храна. Испитувањата се потребни, кога употребата на производот може да доведе до значајно акумулирање на остатоци во сточната храна и нивна распределба во производите од животинско потекло (0,1 mg/kg од количеството консумирана храна). Исклучок има во определени случаи, кога активните супстанции не се таложат. Кога метаболизмот кај стаорците и преживарите значително се разликува, треба да се направи и истражување и на прасињата.

6.3 Испитувања на остатоците од производот

Целта на испитувањето

Целите на истражувањата се:

- да се определат највисоките количества остатоци во или на одгледуваните растенија и земјоделски производи при бербата или изнесувањето од магацините, согласно добрата земјоделска пракса и
- да се определи брзината на разградување на акумулираните остатоци од производот.

Потребни услови за испитување

Кога производот се употребува на растенија односно растителни производи, наменети за исхрана или добиточна храна или, кога ваквите растенија може да ги внесат остатоците од почва или другите супстрати, испитувањата се вршат секогаш. Испитувањата не се потребни, доколку резултатите може да се екстраполираат од податоците за другите култури.

Податоците за испитувањата на остатоците се доставуваат за оние начини и видови на употреба на производот, за кои барателот сака да добие дозвола, кога се доставува документацијата за вклучување на активната супстанција во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата.

Услови на испитување

Контролираните опити треба да одговараат на предложената GLP. При предвидените услови за испитување потребно е да се имаат во предвид највисоките количества остатоци (на пр. најголем број предложени третирања, употреба на најголемите предвидени количества, каренцата, работната каренца или периодот на складирање) и да се земат во предвид и реално неповолните услови за употреба на активната супстанција.

Потребно е да се достават податоци со кои ќе се потврди релевантноста на одделни примероци опфатени со анализите за определени подрачја, предвидени за употреба на производот.

При определување на програма за контролираните опити во полски услови, се земаат во предвид влијанијата на климатските различни услови кои владејат во производните реони како и разликите во технологијата на производство (на пр. производство на отворено поле, во оранжерии, време на производство, употребени формулации на производот итн).

Предвидените испитувања потребно е да се спроведат најмалку во две фенолошки фази од вегетативниот развој на целните растителни видови. Сите исклучоци треба прецизно да се образложат.

Потребни се исто така испитувања, доколку предложените подрачја на употреба на производот дозволуваат споредливост, (според климатските услови, применливост на методот во определена фаза на вегетативен развој итн). Во таков случај се предвидуваат најмалку осум тестови. За малите култури (minor crops) вообичаено се потребни најмалку четири опити за соодветно производно подрачје предвидено за употреба на производот.

За третирањата по бербата се потребни најмалку четири опити, кои по можност се спроведени на различни локации и на различни сорти. За секој начин на третирање и складирање се извршуваат низа испитувања, ако е можно јасно да се определи најлошата можна комбинација. Заради повисокиот степен на хомогеност на остатоците, кои потекнуваат од третирањата пред или по бербата прифатливи се и податоците од еден период на растење.

Бројот на потребните испитувања во еден период на растење може да се намали, доколку се докаже дека количеството остатоци во растенијата односно на растителните производи е пониско од границата на определување.

Кога помеѓу третирањата со производот голем дел од одгледуваните растенија или делови од растенијата веќе се во фаза на технолошка зрелост, половина од контролираните испитувања за остатоците од производот, опфатени во извештајот, треба да вклучуваат и податоци, кои укажуваат на ефектот на времето врз количеството остатоци (испитувања за опаѓање на остатоците). Исклучок на ова може да се дозволи ако се заклучи дека употребата на производот во предложените услови, не влијае врз одгледуваните растенија или делови од растенијата во фаза на технолошка зрелост.

6.4 Испитувања за крмење на одгледуваните животни

Цел на испитување

Целта на овие истражувања е да се определат остатоците во прехранбените артикли од животниско потекло, кои се последица од остатоците во добиточната храна или фуражните растенија.

Потребни услови за испитување

Испитувањата на сточната храна и исхраната на животните се потребни:

- во случај кога е со сигурност утврдено акумулацијата на остатоци во храната (0,1 mg/kg од количеството на консумирана храна) ; и
- доколку испитувањата на метаболизмот покажуваат значително присуство на остатоци (0,01 mg/kg кои се над границата на определувања, доколку истата е повисока од 0,01 mg/kg) во сите консумни животински ткива.

Се доставуваат резултатите од одделни испитувања за молзниците од преживарите и носилките од домашни птици. Кога од испитувањата за метаболизмот, доставени согласно потточка 6.2 на овој дел може да се види дека метаболизмот на прасињата значително се разликува од метаболизмот на преживарите, во тој случај се прават испитувања на добиточната храна на прасињата.

Услови на испитувањето

Испитувањата за остатоците од добиточната храната треба да се спроведат во три различни дози од активната супстанца на производот. При определувањето на единечната доза се составува предвидено количество за дневна исхрана.

6.5 Остатоци од производот при индустриска обработка на растителните производи и домаќинството

Потребни услови за испитување

Потребата за извршување на испитувања за преработка, зависи од:

- важноста на произведениот плод за луѓето или животните,

- количеството остатоци во растението или растителниот производ, кој би требало да биде преработен,
- физичко-хемиските својства на активната супстанција или соодветните метаболити, и
- можноста, после преработката на растението или растителните производи да се најдат токсични важни продукти на разградувањето.

Испитувањата врз преработката не се потребни, доколку во растението или растителниот производ наменет за преработка, не настануваат релевантни или аналитичко определени остатоци или, доколку најголемиот теоретски дневен внес (TMDI) е понизок од 10 % од ADI. Испитувањата врз преработката не се потребни за растенијата или растителните производи, кои претежно се консумираат сурови, (со исклучок на производи како што се цитрони, банана или киви), каде што може да се добијат податоци за распределбата на остатоците во лушпата односно во месото на овошните плодови.

Значајни остатоци обично претставуваат остатоците од производот, кои се поголеми од 0.1 mg/kg од испитуваниот примерок. Доколку обработуваното производство има висока акутна токсичност односно низок ADI, испитувањата за преработка се извршуваат и за остатоците под 0,1 mg/kg.

Испитувањата за ефектите на производството врз својствата на остатоците обично не се потребни, кога станува збор за едноставни физички постапки, кои не вклучуваат промени на температурата или растителниот производ, како што се на пр. кроење или мацерирање.

6.5.1 Влијание врз формата и својствата на остатоците

Цел на испитувањето

Целите на овие испитувања е да се утврди, дали од остатоците во суровините за преработка, за време на самата постапка на преработка настануваат продукти на разградување или на реакција, кои бараат посебна оценка на можниот ризик.

Услови на испитувањето

Имајќи го предвид количеството и хемиските карактеристики на остатоците во суровините за преработка, по потреба се испитува низ реакциите на хидролиза, кои симулираат одделни постапки на преработка. Во одредени случаи покрај хидролизата се истражуваат и другите ефекти на преработката, бидејќи својствата на активната супстанција или продуктите на метаболизмот укажуваат дека овие постапки може да доведат до релевантни метаболити. Споментатите испитувања обично се извршуваат со радиоактивно означена активна супстанција.

6.5.2 Влијание врз количеството остатоци

Целта на испитувањето

Целите на овие испитувања се:

- да се определи распределба на остатоците во различни полуготови и готови производи и да се оценат факторите на преносот, и
- да се овозможи реална оценка на внесот на остатоците со исхраната.

Условите на испитување

Испитувањата на преработката треба да ја претставуваат подготовката во домаќинството, односно фактичката индустриска преработка.

Се извршуваат низа основни испитувања на распределбата на остатоците во растенијата или растителните производи, кои содржат релевантни остатоци. Изборот на овие репрезентативни испитувања треба да се образложи. Технологијата употребена при испитувањата на преработката, треба да одговара на фактичките услови во праксата. Се определува и доставува концентрацијата на остатоците во сите полуготови и готови производи како и можните фактори за нивниот пренос.

Доколку преработените растителни производи претставуваат важен дел од исхраната или добиточната храна и доколку испитувањето за распределбата на остатоците покаже дека може да дојде до значаен пренос на остатоците во преработениот производ, за определување на концентрацијата на остатоците се извршуваат уште три натамошни испитувања.

6.6 Остатоци од производот во следните култури

Целта на испитувањето

Целите на овие испитувања е да се определат можните остатоци во културите, кои како следни се одгледуваат на третираната површина (во продолжение на текстотот: следни култури)

Потребни услови за испитување

Остатоците во следните култури треба да се проучат, доколку податоците, добиени, согласно подточка 7.1 на овој дел или согласно одредбите за однесувањето на производот во почва од прописот за потребната документација за оцена на производот, покажуваат дека во почва или во растителниот материјал до времето на појава на сламата, на сеењето односно садењето другите органски супстанции на следните култури, остануваат значајни остатоци (повеќе од 10% од употребената активна супстанција како сума од непроменетата активна супстанција и нејзините соодветни продукти на метаболизмот или продуктите на разградувањето), кои би можеле да доведат до остатоци, чие количество при бербата на следните култури ќе ја премине границата за нивно присуство. Доколку постои веројатност од акумулација на остатоците од следните култури потребни се дополнителни испитувања за нивниот метаболизам и распределба во полски услови.

Услови на испитување

Доколку е извршена теоретска оценка на остатоците во следните култури, се наведуваат деталните податоци за тоа.

Испитувањата на метаболизмот и распределбата како и полските опити се извршуваат на репрезентативните растителни производи, кои ја претставуваат добрата земјоделка пракса.

6.7 Определени највисоки количества остатоци од производот и дефиниција на остатоците

Се доставува целосно образложение за предложените највисоки дозволени вредности на остатоците од производот и сите податоци за употребените статистички методи.

При одлучувањето, кои активни супстанции да бидат вклучени во дефиницијата на остатоците, треба да се земе предвид нивното токсиколошко значење, предвидените количества како и практичноста на предложените аналитички методи за да се врши контрола по одобрувањето.

6.8 Предложена каренца за предвидената употреба или време на складирање во случај на употребата после бербата

Се доставува целосно образложение за предлозите.

6.9 Оценка на можната и фактичката изложеност преку исхраната и други начини на изложеност

Се доставува пресметка на реалната прогноза на внесувањето со исхрана. Истата може да се направи постепено, на начин, кој води кон пореална прогноза на внесувањето. Бидејќи ова е потребно, се земаат предвид и другите начини на изложеност, како на пр. остатоци, кои потекнуваат од лекови или ветеринарни лекови.

6.10 Резиме и оценка на однесувањето на остатоците од производот

Се доставува резиме и оценката на сите податоци од точка 6 на овој дел.. Резимето треба да вклучува детална и критичка оценка на податоците, согласно критериумите и упатствата за оценување и одобрување, со посебен акцент врз ризикот за човекот и животните, како и врз обемот, квалитетот и сигурноста на податоците.

Посебно треба да се определи токсиколошкото влијание на сите продукти на метаболизмот кај животните, кои не спаѓаат во групата цицачи. Треба да се подготви шема на метаболичките патишта кај растенијата и животните, со кратка анализа на распределбата и настанатите хемиски промени.

7 .ОДНЕСУВАЊЕ НА АКТИВНИТЕ СУПСТАНЦИИ ВО ОКОЛИНАТА

Вовед

Доставените информации и податоци за производите, кои ја содржат проучуваната активна супстанција, треба да бидат доволни за оценка на однесувањето на активната супстанција во околината и за оценка на можната загрозеност на нецелните видови, поради изложеност на активната супстанција и нејзините релевантни метаболити.

Доставените податоци и информации за производот, кои ја содржат проучуваната супстанција, треба да бидат доволни за:

- одлучување за вклучување на активната супстанција во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата,
- определување на соодветни услови или ограничувања, поврзани со вклучувањето на активната супстанција во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата,
- класификација на активната супстанција во поглед на можната опасност,
- определување на графичките симболи за опасност, текстуални знаци за опасност, стандардни предупредувања и известувања за заштита на луѓето, животните и околината, кои треба да бидат на амбалажата,
- прогноза на распределбата и однесувањето на активната супстанција, релевантните метаболити, продуктите на разградување и реакција во околината како и временско одвивање на овие процеси,
- определување на нецелните видови популации, загрозени заради потенцијалната изложеност, и
- определување на потребните мерки за минимизирање на загадувањето на околината и влијанието врз нецелните видови.

Се доставува детален опис (спецификација) на употребениот материјал, согласно потточка 1.11 од овој дел. Испитувањата се извршуваат на активна супстанција, во поглед на спецификацијата на употреба при производството на производот, кои се во постапка на

одобрување, освен онаму, каде што се бара или дозволува материјал, означен со радиоактивни маркери.

Испитувањата во кои се употребени активни супстанции, произведени во лабораторија или во производството во фаза на развој, треба да се повторат со технички активната супстанција, во случај ако може да се заклучи дека употребената супстанција од аспект на испитувањето во околина и проценката, е иста.

Бидејќи се употребува супстанција за испитување која е означена со радиоактивни маркери, радиоактивните ознаки се поставуваат на соодветни места (едно или повеќе), кои ги објаснуваат метаболитските патишта и разградувањето, а исто така овозможуваат полесно истражување на класификацијата на активната супстанција и нејзините метаболити, продуктите на реакцијата и продуктите на разградувањето во оклината.

Одделни испитувања за метаболитите, продуктите на разградувањето или реакција, се извршуваат во случаите, каде што овие продукти може да претставуваат значаен ризик за нецелните организми или за квалитетот на водата, почва и воздухот и каде што овие влијанија не може да се оценат со достапните податоци, кои се однесуваат на активната супстанција. При извршувањето на овие испитувања се земаат превид податоците од точка 5 и 6 на овој дел.

Податоците се анализираат според соодветни статистички методи. Се доставуваат сите детали од статистичките анализи (на пр. се доставуваат сите одделни оценки, границите на доверливост и р-вредноста).

7.1 Однесување на активните супстанции во почвата

Сите информации за видот и својствата на почвата, опфатени во испитувањата, рН вредноста, концентрацијата на органски јаглерод, капацитетот за размена на катјони, структура на почвата и способноста за задржување на водата, текстурата на почва и способноста за коефициент на пропустливост при $pF = 0$ и $pF = 2,5$, се добиваат согласно ISO стандардите и другите меѓународни стандарди.

Микробната биомаса на почвата, употребено за лабораториските испитувања на разградувањето, треба да се определи веднаш пред почетокот и крајот на испитувањата.

Во лабораториските испитувања на почва се употребуваат почви со споредливи својства. Почва, употребена за разградба или мобилност, треба да биде избрана од различни подрачја, каде што се употребува активната супстанција или пак се очекува употреба за карактеристични видови на почви и при тоа треба да:

- опфаќаат различни концентрации на органски јаглерод, текстурни класи на почва и рН вредности;
- во случаите на очекувана зависност на разградувањето или мобилноста од рН (на пр. растворливост и степен на хидролиза, како што е наведено во точките 2.7 и 2.8 на овој дел), опфаќаат следни рН вредности:
- 4.5 до 5.5,
- 6.0 до 7.0,
- ≈ 8 .

Примероците од употребените почви треба да бидат земени веднаш пред испитувањата. Доколку е потребно примероците од почва да се чуваат, чувањето треба да биде временски ограничено, условите пак да бидат определени и наведени. Долготрајно чуваните примероци може да се употребат само за испитувањата на апсорпција и десорпција.

Почвите, кои се избрани за почеток на проучувањето може да имаат екстремни карактеристики во поглед на параметрите како што се: текстура на почва, концентрацијата на органскиот јаглерод и рН.

Почва се избира и обработува согласно ISO 10381-6 (квалитет на почва – собирање на промероци – упатства за собирање, обработка и чување на почва за оценка на микробните процеси во лабораторија). Се наведуваат и сите отстапувања.

Полските опити се извршуваат во услови, кои се споредливи со добра земјоделска пракса на различни видови почви и климатски услови, карактеристични за подрачјето на употребата. Во случаите на истражувања во полски услови се наведуваат податоците за временските услови.

7.1.1 Начин и степен на разградување

7.1.1.1 Начин на разградување

Целта на испитувањето

Доставените податоци и информации, треба да бидат доволни за:

- определување на одделни процеси на разградување на активните супстанции (рамнотежа помеѓу хемиското и биолошкото разградување),
- определување на одделни супстанции, кои во секое време изнесуваат повеќе од 10% од активната супстанција,
- утврдување на релативните удели на застапените супстанции (во поглед на масата), и
- определување на остатоците во почва, на кои може да бидат изложени нецелните организми.

7.1.1.1.1 Аеробно разградување

Потребни услови за испитување

Извештајот за патиштата или начинот на разградување се изготвува секогаш, освен во случај ако својствата и начинот на употреба на производот, кои содржат активна супстанција, исклучуваат контаминација на почва (на пр. средства за употреба на складираните производи или за лечење на оштетувањата на дрвјата).

Услови на испитување

Се доставуваат податоци за начинот на разградување на одделни типови почви. Резултатите, кои ги покажуваат патишта на разградувањето, се прикажуваат шематски во форма на односи на одделни количества, кои ја покажуваат класификацијата на одделни количества, односно ја покажуваат класификацијата на производот означени со радиоактивни маркери како функција на време, во поглед на:

- активната супстанција,
- CO₂,
- други испарливи супстанции (освен CO₂),
- одделни продукти на трансформација, и
- неекстрактибилни остатоци во почва.

Истражувањата на патиштата и начините за разградување треба да вклучуваат одделни чекори за определување на својствата и количествата на неекстрактибилните остатоци, кои се формираат по истекувањето на 100 дена, доколку истите надминат 70 % од употребената доза активна супстанција. Употребените постапки се избираат за секој случај одделно.

Испитувањата се одвиваат во рок од 120 дена, во случај ако е можно количеството неекстрактибилни остатоци и CO₂ сигурно да се екстраполираат на временски период од 100 дена веќе по краток временски период.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷

7.1.1.1.2 Дополнителни испитувања

Анаеробно разградување

Потребни услови за испитување

Извештајот за анаеробното разградување не е секогаш потребен, доколку може да се заклучи дека производот нема да биде изложен на анаеробни услови.

Услови на испитувањето и упатство за испитување

Важат одредбите на точка 7.1.1.1.1 на овој дел.

Фотолитиза на почва

Потребни услови за испитување

Извештајот за фотолитизата на почва се изготвува секогаш, доколку може да се заклучи дека активната супстанција нема да се таложи на површината на почва.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷.

7.1.1.2 Степен на разградување

7.1.1.2.1 Лабораториски испитувања

Целта на испитувањето

Испитувањата за разградувањето треба да бидат доволни за најдобрата можна оценка на времето за разградување на 50 % и 90 % од активната супстанција, метаболитите и продуктите на разградувањето или реакцијата (DT_{50lab} и DT_{90lab}) во лабораториски услови.

Аеробно разградување

Потребни услови за испитување

Извештајот за степенот на разградувањето во почва се изготвува секогаш, освен кога својствата и начинот на употреба на производот, кој содржи активна супстанција ја исклучува контаминацијата на почва (на пр. средства за употреба на складирани производи или за лекување на повредите на дрвјата).

Услови на испитувањето и упатство за испитување

Се доставуваат податоците за степенот на аеробното разградување на активната супстанција во три дополнителни типови почва (покрај веќе наведените податоци во точка 7.1.1.1.1. на овој дел).

⁷ Друштво на токсикологија на животната средина и хемија, 1995. Процедури за процена на исходот врз околината и екотоксикологија на пестициди, ISBN 90-5607-002-9*

Се изработува валидиран модел за екстраполација на степените на разградување при ниски температури за определување на 0 влијанието на температурата врз разградувањето, (на една од типовите почви употребени за истражување на разградувањето при 20 °C, се извршува дополнително испитување при 10 °C).

Испитувањето трае 120 дена, освен доколку пред истекот на овој период не се разгради повеќе од 90 % од активната супстанција.

За сите метаболити, продукти на разградување и реакција, кои се појавуваат во почва и кои за време на одвивањето на испитувањата изнесуваат повеќе од 10 % од количеството на додадената активна супстанција, во случај ако нивните вредности на DT₅₀ биле определени од резултатите на испитувањата за разградување на активната супстанција, се доставуваат слични испитувања за три типа почви.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷.

Анаеробно разградување

Потребни услови за испитување

Податоците за степенот на анаеробното разградување треба да се наведат, доколку согласно потточка 7.1.1.1.2 на овој дел испитувањата на анаеробното разградување не се секогаш потребни..

Услови на испитувањето

Степенот на анаеробно разградување на активната супстанција треба да се проучи во почва, употребено во анаеробни услови согласно точка 7.1.1.1.2 на овој дел.

Испитувањата трае 120 дена, освен доколку пред истекот на овој период се разгради повеќе од 90 % од активната супстанција.

За сите метаболити, продукти на разградување и на реакција, кои се појавуваат во почва и кои за време на одвивањето на испитувањата изнесуваат повеќе од 10 % од количеството на додадената активна супстанција, доколку нивните вредности на DT₅₀ биле определени од резултатите на испитувањата за разградување на активната супстанција, се доставуваат слични испитувања за три типа почви.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷.

7.1.1.2.2 Опити во полски услови

Испитувања за разградување во почва

Целта на испитувањето

Испитувањата за распаѓањето во почва треба да обезбедат оценка на времето, за распаѓање на 50 % и 90 % (DT_{50f} и DT_{90f}) од активната супстанција во полски услови. Се доставуваат податоците за метаболитите како и продуктите на разградување и реакција.

Потребни услови за испитување

Испитувањата се извршуваат во услови, кога вредноста DT_{50lab} , е определена при $20^{\circ}C$ и при содржина на влага во почва, која се однесува на рF вредноста од 2 до 2,5 (потпритисок), повеќе од 60 дена.

Бидејќи производитите, кои содржат активна супстанција, се наменети за употреба во постудени климатски услови, испитувањата се извршуваат, доколку вредноста DT_{50lab} , е определена при $10^{\circ}C$ и при релативна влажност во почва, која се однесува на рF вредноста од 2 до 2,5 (потпритисок), повеќе од 90 дена.

Услови на испитување

Одделни испитувања на репрезентативните типови почви (обично на четири различни типа) се спроведуваат до разградувањето на повеќе од 90 % од употребеното количество активна супстанција. Испитувањата траат најмногу 24 месеци.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷

Испитувања за остатоците од производот во почва

Целта на испитувањето

Испитувањето за остатоците треба да обезбеди оценка на количеството остатоци во почва при бербата на одгледуваните растенија односно за време на сеењето или садењето на следните култури.

Потребни услови за испитување

Испитувањата на остатоците во почва се доставуваат, доколку DT_{50lab} е подолг од третината од периодот меѓу употребата и бербата на плодот и доколку може да дојде до апсорпција на остатоците во следните култури. Доставка на вакви податоци во случај ако остатоците во почвата при сеењето или садењето на следните култури не се фитотоксични или пак не оставаат значајно количество остатоци во растенијата во текот на една вегетација.

Услови на испитување

Одделни испитувања треба да се одвиваат до бербата на плодот или до сеењето на следните култури, доколку се разградиле повеќе од 90 % од употребеното количество активна супстанција.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷

Испитувања за акумулација во земјиштето

Целта на испитувањето

Испитувањата треба да обезбедат оценка на можното акумулирање на остатоци од производот, метаболитите како и продуктите на разградување и на реакција.

Потребни услови за испитување

Испитувањата за натрупување на остатоците се вршат секогаш, доколку врз основа на разградувањето на активната супстанција во почва се утврди дека DT_{90f} е подолг од една година и доколку во ист период на растење или во следните години се предвидува повторна употреба. Се истражува можноста за акумулирање на остатоците во почва и се определува

најголемата можна концентрација, доколку сигурни податоци може да се добијат со употреба на модели или други соодветни оценки.

Услови на испитување

Долгорочните опити во полски услови се извршуваат на два типа почви и вклучуваат повеќекратно користење на производот. Пред спроведувањето на овие испитувања потребна е претходна согласност за видот на потребните испитувања.

7.1.2 Апсорпција и десорпција

Целта на испитувањето

Доставените податоци и информации треба да бидат доволни за определување на количеството на апсорпција на активната супстанција, метаболитите како и продуктите на разградување и на реакција.

Потребни услови за испитување

Испитувањата се вршат секогаш, кога својствата и начинот на употреба на производот, кое содржи активна супстанција ја исклучува контаминацијата на почва (на пр. средства за употреба на складирани производи или за лекување на повредите кај дрвјата).

Услови на испитувањето и упатство за испитување

Се доставуваат резултатите на испитувањата за четири типови почви.

За сите метаболити, продукти на разградување и на реакција, кои се појавуваат во почва и кои за време на одвивањето на испитувањата изнесуваат повеќе од 10 % од количеството на додадената активна супстанција, доколку нивните вредности на DT_{50} биле определени од резултатите на испитувањата за разградување на активната супстанција, се доставуваат слични испитувања барем за три типа почви.

Упатство за испитување

Испитувањата за апсорпција и десорпција се изведуваат со метод 106 од OECD.

7.1.3 Мобилност во почва

7.1.3.1 Испитувања на испирање во колони

Целта на испитувањето

Со испитувањето треба да се обезбедат податоци за оценка на мобилноста и можното испирање на активната супстанција, релевантните метаболити како и продуктите на разградување и на реакција.

Потребни услови за испитување

Испитувањата на четири типови почви се вршат секогаш, ако со испитувањата за апсорпција и десорпција, наведени во потточката 7.1.2 на овој дел, не може да се добијат сигурни вредности на количникот на апсорпција.

Упатство за испитување

SETAC – Постапките за оценување на влијанието на производите врз околината и нивната екотоксичност⁷

7.1.3.2 Застарени остатоци (aged residue) при спроведување на испирањето во колони.

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за оценка на мобилноста и испирањето на релевантните метаболити, како и продуктите на разградување и на реакција.

Потребни услови за испитување

Испитувањата не се не треба да се вршат, доколку:

- својствата и начинот на употреба на производот, кои содржат активна супстанција, ја исклучуваат контаминацијата на почва (на пр. средства за употреба на складираните производи или за лекување на повредите на дрвјата), или
- било спроведено посебно испитување за метаболитите како и за продуктите на разградување и на реакција, согласно потточка точка 7.1.2 или 7.1.3.1 на овој дел.

Услови на испитувањето

Периодот на застарување се определува врз основа на прегледот на примерокот за разградба на активната супстанција и метаболитите, со што се обезбедува спектарот на метаболитите за време на испирањето.

Упатство за испитување

SETAC –Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екоотоксичност⁷

7.1.3.3 Лизиметриски испитувања или испитувања за испирање на отворено

Целта на испитувањето

Испитувањата треба да обезбедат податоци за:

- мобилноста на производот во почва,
- можностите за испирање во подземните води, и
- можност за распоредување во почва.

Потребни услови за испитување

Потребата за извршување на лизиметриски испитувања или испитувања за испирање на отворено, треба стручно да се образложи. Оценката се базира врз резултатите од разградувањето, другите испитувања за мобилноста и предвидените концентрации во подземните води (PEC_{GW}), пресметките согласно одредбите за однесувањето на производот во околината согласно прописот кој ја уредува потребната документација за оценка на производот.

Условите за испитување

Испитувањата треба да ги вклучуваат реално најлошите можни услови во смисла на земјиштето, климата, количеството, бројот на апликации и времето на употреба.

Остатоците во најмалку пет профили на почви, се определуваат по завршувањето на работа за испитување на производот. (Земање примероци во меѓувреме не е соодветно, бидејќи отстранувањето на растенијата освен при бербата на плодот согласно добрата земјоделска пракса и профилот на почва влијае врз процесот на испирање).

Во редовни временски интервали се бележи количеството врнежи, температурата на почва и воздухот (барем неделно).

Лизиметриски испитувања

Условите за испитување

Најмалата длабочина на лизиметрите е 100 см, најголемата длабочина е 130 см. Профилот на земјиштето не треба да биде матен. Температурата на почва треба да биде споредлива со вообичаените температури во поле. Со дополнително наводнување се обезбедува оптимален раст на растенијата и количество внесена вода, кое е споредливо со вообичаеното количество на подрачјата, за кои е предвидено одобрување на производот. Длабочината на

обработката на почвата за време на одвивањето на истражувањата не треба да надминува 25 см.

Испитувања за испирање на отворено

Условите за испитување

Се доставуваат информации за подземните води на полињата на кои се вршат испитувањата. Доколку за време на одвивањето на испитувањата на површината на почва се појават пукнатини, истото во целост се опишува. Важни се бројот и локацијата на уредите за собирање вода, кои не треба да бидат наместени во преовладувачките патишта на проток на водите во почва.

Упатство за испитување

SETAC –Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷

7.2 Однесување на активната супстанција во вода и воздух

Целта на испитувањето

Доставените информации и податоци за активната супстанција како и податоците за производот, кои ја вклучуваат проучуваната активна супстанција, треба да бидат доволни за определување или оценка на:

- постоење во водните системи (седимент од дното и водата),
- ризик за водните системи, организмите, кои живеат во седиментите и ризикот за воздухот, и
- можност од загадување на површинските и подземните води.

7.2.1 Начин и степен на разградување во водните системи (доколку не ги вклучува потточка 2.9 на овој дел)

Целта на испитувањето

Доставените податоци и информации треба да бидат доволни за:

- определување на значењето на одделни процеси на разградување на активните супстанции (односот помеѓу хемиското и биолошкото разградување),
- определување на одделни супстанции,
- определување на количество на супстанциите и нивна распределба во водата и седиментот и
- определување на релевантните остатоци, на кои би можеле да бидат изложени нецелните видови.

7.2.1.1 Разградување со хидролиза

Потребни услови за испитување

Испитувањата се потребни за метаболитите, продуктите на разградување и на реакција, доколку претставуваат повеќе од 10 % од количеството на супстанција, доколку од испитувањата, направени согласно потточка 2.9.1 на овој дел, на располагање има доволно податоци за нивното разградување.

Услови на испитување и упатство за испитување

Стабилност во вода, степен на хидролиза, фотохемиско разградување, количество и определување на продуктите на разградувањето, константна дисоцијација и влијание врз рН вредноста (4 до 9). (Важат одредбите на точка 2.9.1 на овој дел)

7.2.1.2 Фотохемиско разградување

Потребни услови за испитување

Испитувањата се вршат за сите метаболити, продукти на разградување и на реакција, доколку претставуваат повеќе од 10 % од количеството активна супстанција, доколку од испитувањата, спроведени согласно потточките 2.9.2 и 2.9.3 од овој дел, има доволно податоци за патиштата на нивното разлагање.

Услови на испитување и упатство за испитување

Стабилност во вода, степен на хидролиза, фотохемиско разградување, количество и определување на продуктите на разградувањето, константна дисоцијација и влијание врз рН вредноста (4 до 9). (Важат одредбите на точка 2.9.2 и 2.9.3 на овој дел).

7.2.1.3 Биолошко разградување

7.2.1.3.1 Брзо биолошко разградување

Потребни услови за испитување

Испитувањето е се врши секогаш, согласно прописите за класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

Упатство за испитување

За биолошките испитувања се следат методот С4 од ЕЕС.

7.2.1.3.2 Испитување за водата и седиментите

Потребни услови за испитување

Испитувањето се врши секогаш, доколку не е возможно загадување на површинската вода.

Упатство за испитување

SETAC –Постапките за оценување на влијанието на производите врз околината и нивната екотоксичност⁷

7.2.1.4 Разградување во заситено подрачје

Потребни услови за испитување

Податоците за степените на трансформација на активната супстанција, метаболитите како и продуктите на разградување и на реакција во заситено подрачје обезбедуваат информации за однесувањето на овие супстанции во подземните води.

Условите за испитување

За одлуката за потребноста на овие информации, потребно е стручно мислење за условите и начинот за извршување на испитувањата.

7.2.2 Начин и степен на разградување во воздух (доколку не е вклучено во потточка 2.10 на овој дел)

7.3 Определување на остатоците

Во поглед на хемискиот состав на остатоци, кои се појавуваат во почва, вода или воздухот, кои произлегуваат од употребата или предложената употреба на производот, кое што содржи активна супстанција, се доставува предлог за определување на остатоците. При ова се зема предвид нивното количество и токсиколошкото како и екотоксиколошкото значење.

7.4 Податоци од контролата

Се доставуваат сите податоци за однесувањето на активната супстанција, метаболитите како и продуктите на разградувањето и на реакцијата.

8 .ЕКОТОКСИКОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА

Вовед

Доставените податоци за активна супстанција и производот, треба да бидат доволни за оценка на ризикот за нецелните видови (флора и фауна), кои се изложени на активната супстанција, и нејзините релевантни метаболити, продукти на разградувањето и на реакцијата. Влијанието може да биде последица од еднократна или долготрајна изложеност и може да биде повратно или неповратно.

Доставените податоци и информации за активната супстанција и производот, треба да бидат доволни за:

- вклучување на активната супстанција во Националната листа, како се вика
- определување на услови или ограничувања, поврзани со вклучувањето на активната супстанција во Националната листа, која
- оценка на краткотрајниот и долготрајниот ризик за нецелните видови (популации, групи и процеси),
- класификација на активната супстанција во поглед на можната опасност,
- определување на мерки за заштита на нецелните видови, и
- определување на графичките симболи за опасност, текстуални знаци за опасност, стандардни предупредувања и известувања за заштита на луѓето, животните и околината, кои треба да бидат на амбалажата.

Се доставуваат податоци за сите можни несакани влијанија, утврдени за време на рутинските екотоксиколошки испитувања. Дополнителните испитувања потребни за истражување на механизмите, кои притоа учествуваат и за оценка на значењето на овие влијанија се извршуваат на барање на Управата. Се доставуваат сите биолошки податоци и информации, важни за оценка на екотоксиколошките својства на активната супстанција.

Оценката на влијанието врз нецелните видови се изработува врз основа на податоците и информациите за однесувањето на активната супстанција во околината, добиени согласно потточките 7.1 до 7.4 на овој дел, како и податоците за остатоците од производот во растенијата или растителните производи, добиени согласно точка 6 на овој дел. Наведените податоци и информации за својствата и начинот на употреба на производот, го определуваат видот и обемот на можната изложеност. Токсикокинетичките и токсиколошките испитувања и информации, доставени согласно точките 5.1 до 5.8 на овој дел, обезбедуваат информации за токсичноста за рбетниците и механизмите, кои притоа настапуваат.

Податоците се анализираат статистички. Се наведуваат сите детали од статистичките анализи (на пр. се доставуваат сите одделни оценки, граници на доверба и р-вредностите).

Супстанција која служи за испитување

Се доставува детален опис (спецификација) на употребениот материјал, како што определува потточка 1.11 на овој дел. Испитувањата се извршуваат со активна супстанција, која во поглед на спецификациите се произведува при производството на производот, кој е во постапка за одобрување, со исклучок каде се користи материјал, означен со радиокативни маркери.

Испитувањата во кои се употребени активни супстанции, произведени во лабораторија или при производство во фаза на развој, треба да се повторат со технички активната супстанција, доколку може да се заклучи дека употребената супстанција која служи за испитување од позиција на екотоксиколошкото испитување е оценета за иста. Во случај на несигурност треба

да се достават податоци за корелациони испитувања, кои служат како основа за одлучување за повторување на испитувањата.

Кај испитувањата, каде што определени дози се употребуваат подолг период, се употребува доза од една единствена серија активна супстанција, доколку истото го дозволува стабилноста на активната супстанција.

Доколку испитувањата вклучуваат употреба на различни дози, треба да се достават податоци за односот помеѓу дозите и несаканите ефекти.

За сите испитувања на смеса од добиточна храна се доставуваат податоци за постигнатата просечна доза и податоците во mg/kg телесна тежина. Бидејќи за мерење се употребува храната или добиточната храна, супстанцијата кој е земена за испитување, подеднакво се разделува во оброците.

Посебни испитувања за метаболитите, продуктите на разградување или реакција се потребни, доколку истите може да претставуваат значаен ризик за нецелните организми. При изработката на овие испитувања се земаат предвид податоците од точките 5 и 6 на овој дел.

Организми кои се испитуваат

За објективна оценка за значењето на добиените резултати и за оценка на фактичката токсичност и факторите, кои влијаат на токсичноста, во наведените испитувања се употребува истото одобрение за потеклото на одделен вид.

8.1 Влијание врз птиците

8.1.1 Акутна орална токсичност

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедува вредноста LD₅₀, временското изложување и закрепнување на животните како и NOEL вредностите. Испитувањето треба да ги вклучува сите важни макроскопски симптоми кои можат да се регистрираат.

Потребни услови за испитување

Истражувањата за можните влијанија на активната супстанција врз птиците се вршат секогаш, во случај ако активната супстанција е наменета исклучиво за производот намнет за употреба во затворени простории (на пр. овоштарници или во складишта за храна).

Услови за испитување

Се определува акутната орална токсичност за препелиците (*Coturnix coturnix japonica* или *Colinus virginianus*) или за дивите патки (*Anas platyrhynchos*). Највисоката употребена доза не треба да надминува 2000 mg/kg телесна тежина.

Упатство за испитување

SETAC –Постапките за оценување на влијанието на пестицидите врз околината и нивната екотоксичност⁷.

8.1.2 Краткотрајна токсичност

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за краткотрајната орална (LC₅₀ вредност), најниската концентрација која предизвикува смртност (LLC), NOEC како и времето потребно

за реакција и закрепнување. Покрај тоа испитувањето треба да ги вклучува сите важни макроскопски набљудувања и регистрирани промени.

Потребни услови за испитување

Испитувањата на оралната (петдневна) токсичност на активната супстанција за птиците се извршува на еден вид, во случај ако се доставени резултатите од испитувањата, извршени согласно потточка 8.1.3 на овој дел. Доколку акутниот орален NOEL е помал или еднаков на 500 mg/kg телесна тежина или доколку краткотрајниот NOEC е помал од 500 mg/kg храна, испитувањето се извршува уште на еден вид.

Услови за испитување

Почетните испитувањата се спроведуваат врз препелиците или на дивите патки. Доколку се тестираат други видови, истите не треба да бидат сродни со веќе тестираниот вид.

Упатство за испитување

Испитувањето се извршува согласно методот 205 од OECD.

8.1.3 Субхронична токсичност и влијание врз размножувањето

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за супхроничната токсичноста на активната супстанција и за токсичноста, која влијае врз размножувањето на птиците.

Потребни услови за испитување

Испитувањата за супхроничната токсичност и влијанието на активната супстанција врз размножувањето на птиците се вршат секогаш, во случај ако може да се заклучи дека постојаната или повторната изложеност на возрасните птици или изложеноста на гнездата за време на парењето, носењето јајца или одгледувањето младенчиња, не е веројатна.

Упатство за испитување

Испитувањето на супхроничната токсичноста на активната супстанција и за токсичноста, која влијае врз размножувањето на птиците се врши согласно методот 206 од OECD.

8.2 Последици за водните организми

За секоја активна супстанција се доставуваат податоци од испитувањата, наведени во потточките 8.2.1, 8.2.4 и 8.2.6 на овој дел, во случај ако не се очекува производот кој ја содржи активната супстанција да дојде во контакт со површинските води.

Доставените податоци треба да се дополнат со аналитичките податоци за концентрацијата на испитуваната супстанција во производот за оценување.

8.2.1 Акутна токсичност за рибите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за акутната токсичност (LC₅₀) и детали за ефектите.

Потребни услови за испитување

Испитувањето се врши секогаш.

Услови за испитување

Се определува акутната токсичност на активната супстанција за пастрмката шаренка (*Oncorhynchus mykiss*) и за топловодните видови риби. Бидејќи испитувањата треба да се

спроведат со метаболити, продукти на разградување и на реакција, се употребува видот, кој во испитувањата со активната супстанција се покажал како најосетлив.

Упатство за испитување

Испитувањето се извршува според метод С1 согласно прописот за класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

8.2.2 Хронична токсичност за рибите

Потребни услови за испитување

Испитувањата за хроничната токсичност се вршат секогаш, со исклучок ако може да се заклучи дека постојаната или повторувачката изложеност на рибите не е веројатна, или доколку постојат податоци за испитувањата во аквариуми или базени.

Испитувањата на хроничната токсичност се вршат секогаш, со исклучок ако може да се заклучи дека постојаната или повторувачката изложеност не е веројатна или доколку постојат податоци за испитувањата во аквариуми и базени.

Испитувањето се спроведува врз основа на стручно мислење. Доколку активната супстанција покажува знаци на токсичност или потенцијална изложеност на рибите, пред спроведувањето на овие испитувања, потребна е претходна согласност од Управата.

Доколку вредностите на биоконцентрациските фактори (ВКФ) се движат помеѓу 100 и 1000 или доколку EC_{50} на активната супстанција е помал од 0,1 mg/l, се препорачува испитување за токсичноста при раните развојни фази на рибите.

Испитувањето на животниот циклус на рибите е соодветен доколку:

- факторот на биоконцентрацијата е поголем од 1000 и отстранувањето на активната супстанција во текот на 14 дневната фаза на чистење е помало од 95 %, или
- станува збор за супстанција, која опстојува во вода или седименти (DT_{90} е подолг од 100 дена).

Доколку е спроведено испитување за влијанието на хроничната токсичност врз животниот циклус на рибите, дополнителни испитувања за младата популација на рибите не потребна.

8.2.2.1 Хронична токсичност за младенчињата на рибите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за влијанието врз растот, граничните летални вредности и граничните вредности на ефектот, NOEC вредноста какои други детали за влијанието врз младата популација на рибите.

Услови за испитување

Испитувањето треба да се спроведе на младата популација на пастрмката шаренка по 28 дневна изложеност на активната супстанција. На овој начин се добиваат податоци за нивниот раст и однесување.

8.2.2.2 Испитувања за токсичноста за раните развојни фази на рибите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за влијанието врз растот, развојот и однесувањето, NOEC вредноста и други детали за влијанието врз раните фази од развојот на рибите.

Упатство за испитување

Испитувањето за токсичноста за раните развојни фази на рибите се извршува согласно методот 210 од OECD.

8.2.2.3 Испитување на животниот циклус на рибите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за влијанието врз репродукцијата на генерациите родители и опстанок на потомците.

Услови за испитување

За извршувањето на овие испитувања барателот треба да добие претходна согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

8.2.3 Биоконцентрација кај рибите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за определување на биоконцентрациските фактори при константни услови, податоци за брзината на натрупување, податоци за брзината на исфрлање како и податоците за константата на степенот на чистење, пресметките за секоја супстанција за испитување и степенот на доверба.

Потребни услови за испитување

Истражувањата на потенцијалната биоконцентрациска активна супстанција, метаболитите, продуктите на разградување и реакција, кои може да се излучат во масните ткива (види точка 2.8 на овој дел или други показатели на биоконцентрацијата), се задолжителни, со исклучок ако може да се заклучи дека изложеноста која доведува до биоконцентрација не е веројатна.

Упатство за испитување

Испитувањето на што се извршува согласно методот 305E од OECD.

8.2.4 Акутна токсичност за водните не'рбетници

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за определување на 24 и 28-часовната изложеност на активната супстанција, изразена како EC₅₀ за имобилизација и најголема концентрација, со која не се предизвикува имобилизација.

Потребни услови за испитување

Определувањето на акутната токсичност за водната болва од родот *Daphnia* (по можност *Daphnia magna*) се врши секогаш. Доколку производот, кои содржат активна супстанција, се намнети за непосредна употреба на површинските води, треба да се достават дополнителни податоци, добиени на најмалку еден карактеристичен вид од следниве групи: водни инсекти, водни ракови (видови, кои не се сродни на видот *Daphnia magna*, или кои не спаѓаат во водни болви) и водните полжави.

Упатство за испитување

Испитувањето се извршува според методот С2, согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

8.2.5 Хронична токсичност за водните не'рбетници

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за определување на вредноста EC₅₀ за ефектите на имобилизација и размножување како и за најголемите концентрации, кои сеуште не

предизвикуваат последици врз размножувањето или смртноста (NOEC), и други детали за влијанието врз водните не'рбетници.

Потребни услови за испитување

Определувањето на хроничната токсичност за водната болва од родот *Daphnia* и за најмалку еден карактеристичен вид од групата водни инсекти и водни полжави, се врши секогаш, освен доколку може да се заклучи дека постојаната или повторувачката изложеност не е веројатна.

Услови за испитување

Испитувањето со водните болви од типот *Daphnia* треба да се одвива 21 ден.

Упатство за испитување

Испитувањето на што се извршува според методот 202 од OECD.

8.2.6 Влијание врз растот на алгите

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за определување на вредноста EC₅₀ за влијанијата врз развојот и интензитетот на пораст на алгите, вредноста на NOEC и други детали за влијанието врз растото на алгите.

Потребни услови за испитување

Определувањето на влијанијата на активната супстанција врз развојот на алгите се врши секогаш. Кај хербицидите се потребни дополнителни испитувања на видот алга, која и припаѓа на втората таксономска група.

Упатство за испитување

Испитувањето се извршува според методот С3, согласно прописот за класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

8.2.7 Влијание врз организмите, кои живеат во седиментите на дното на истечните и неисечните води.

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за влијанието врз животот и развојот и за влијанието врз формирањето возрасни единки од родот *Chironomus* како и вредностите EC₅₀ и NOEC.

Потребни услови за испитување

За извршувањето на овие испитувања барателот треба да се добие согласот од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

Бидејќи податоците за однесувањето на активната супстанција во околината, како што ги определува точка 7 на овој дел, укажуваат на можност од акумулација и постоење на активната супстанција во водните седименти, за да се донесе одлуката за извршување на испитувањата на акутната токсичност потребно е стручно мислење. Ваквото стручно мислење треба да се темели на споредливи податоци на EC₅₀ за токсичноста за водните не'рбетници, наведени во точките 8.2.4 и 8.2.5 на овој дел како и на податоците за предвидените количества активна супстанција во седиментите, согласно одредбите за однесувањето на производот во околината согласно прописот кој ја уредува потребната документација за оценка на производот.

Услови за испитување

За извршувањето на овие испитувања треба да се добие согласот од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

8.2.8 Водни растенија

Испитувањето на влијанието на хербицидите врз водните растенија се врши секогаш.

За извршувањето на испитувањата барателот треба да се добие согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

8.3 Влијание врз членконогите

8.3.1 Пчели

8.3.1.1 Акутна токсичност

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за определување на акутната орална токсичност и контактната вредност на LD₅₀ за активната супстанција.

Потребни услови за испитување

Се истражуваат влијанијата врз пчелите, со исклучок ако производот, кои содржат активна супстанција се наменети исклучиво за употреба во услови, кога изложеноста на пчелите не е веројатна, како што се:

- складирање на храната во затворени простории,
- несиметрични навлаки на семињата,
- несиметрични средства за третирање на почвата,
- несиметрични средства за наводнување при пресадување на растенијата и кромитките,
- заштита и лечење на оштетувањата на дрвјата,
- мамки за стаорци, и
- употреба во заштитени простории без опрашувачи.

Упатство за испитување

Испитувањето на акутната токсичност се извршува согласно насоката 170 од EPPO.

8.3.1.2 Испитување за хранењето на пчелниот зародиш

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за оценка на можниот ризик, кој активната супстанца го претставува за ларвите на пчелите.

Потребни услови за испитување

Испитувањето се врши задолжително, доколку активната супстанција може да делува како регулатор, со исклучок ако може да се заклучи дека изложеноста на пчелниот зародиш не е веројатна.

Упатство за испитување

Испитувањето испитување за хранењето на пчелниот зародиш се извршува согласно методот ICPBR⁸

8.3.2 Други членконоги

⁸ P.A. Omen, A. de Ruyter in J. Van der Steen. Метод за хранење на пчели медарки со регулатори за раст на инсекти, Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides. EPPO Билтен, Вол. 22, стр. 613 до 616, 1992.*

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедуваат податоци за оценка на токсичноста (смртна и супсмртна доза) на активната супстанција за избраните видови членконоги.

Потребни услови за испитување

Се истражуваат влијанијата врз нецелните земјишни членконоги (на пр. предатори односно паразитоиди на штетните организми). Податоците може да се употребат и за определување на можната токсичност за другите нецелни видови, кои населуваат иста околина. Овие информации се потребни за сите активни супстанции, со исклучок ако станува збор за производот, кои содржат активна супстанција, наменета исклучиво за употреба во услови, кога изложеноста на членконогите не е веројатна, како што е:

- складирање на храната во затворени простории,
- заштита и лечење на оштетувањата на дрвјата, и
- мамки за стаорци.

Услови за испитување

Испитувањата се извршуваат на вештачки супстрат, во лабораторија (на пр. кварцен песок), со исклучок ако несаканите ефекти може да се прогнозираат од другите извршени испитувања. Во овие случаи може да се употребат реални супстрати.

Испитувањето на два осетливи стандардни вида, паразитоиден и грабливи вошки (на пр. *Aphidius rhopalosiphi* и *Typhlodromus pyri*), се врши задолжително. Испитувањето се извршува уште на два вида, избрани во поглед на предвидената употреба на активната супстанција, по можност видот предатори, кои живеат во почва и предаторите, кои живеат над земјата. Доколку кај наведените видови се забележат влијанија, се извршува понатамошно лабораториско испитување. Видовите кои служат за испитување се избираат согласно SETAC насоките за испитување на пестицидите врз нецелните членконоги⁹. Испитувањето се извршува при највисоки дози и најголем број третирања, препорачани за употреба.

Упатство за испитување

Испитувањето треба да се изврши согласно насоките за испитување на пестицидите врз нецелните членконоги⁹ од SETAC.

8.4 Влијание врз дождовниците

8.4.1 Акутна токсичност

Целта на испитувањето

Врз основа на испитувањето се определува вредноста LC_{50} на активната супстанција за дождовниците и најголемата концентрација, која сеуште не предизвикува смртност како и најниската концентрација, која предизвикува 100 % смртност. Испитувањето треба да ги вклучува сите забележани влијанија врз нивата морфологија и однесување.

Потребни услови за испитување

Испитувањето на влијанието врз дождовниците се врши задолжително, доколку производот, кое содржи активна супстанција е наменето за третирање на почва или доколку во фактички услови на употреба, може да ја контаминира почвата.

Упатство за испитување

⁹ SETAC – Документ водич за процедури за испитување на пестициди со не целни членконоги; Работилница за европски стандарди за карактеристиките (Escort), 28 to 30 March 1994, ISBN 0-95-22535-2-6*

Испитувањето се извршува согласно прописот кој ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции, токсичност за дождовниците, испитување во антропогени почви.

8.4.2 Супфатални последици

Целта на испитувањето

Со испитувањето се обезбедува вредноста NOEC и податоците за влијанието врз растот, размножувањето и однесувањето.

Потребни услови за испитување

Доколку врз основа на предложениот начин на употреба на производот, кои содржат активна супстанција или врз основа на податоците за нивното однесување во почва ($DT_{90} > 100$ дена), се очекува постојана или повторна изложеност на дождовниците на активната супстанција или на поголеми количества метаболити, продукти на разградување или на реакција, за донесување на одлука за извршување на супфаталното испитување потребно е стручно мислење.

Услови за испитување

Испитувањата се извршуваат на видот *Eisenia foetida*.

8.5 Влијание врз нецелните микроорганизми

Целта на испитувањето

Испитувањето треба да обезбеди податоци за оценка на влијанието на активната супстанција врз подземните микроорганизми при претворањето на азот и минерализацијата на јаглерод.

Потребни услови за испитување

Испитувањето на влијанието врз нецелните организми се врши задолжително, доколку производот, кои содржат активна супстанција се наменти за третирање на почви или доколку во фактички услови на употреба, може да ја контаминираат почвата. Доколку активната супстанција е наменета за употреба во производот за стерилизација на почва, се извршува испитување за мерење на степенот на обновувањето на активноста по третирањето.

Услови за испитување

Употребените примероци во испитувањата треба да бидат свежо земени од земјоделските почви. Местата на одземање најмалку две години пред одземањето не смеат да бидат третирани со супстанција, кој суштински би ја променила популациската независност и степенот на присуство на микробните популации.

Упатство за испитување

Испитувањето треба да се изврши согласно насоките за испитување на пестицидите врз нецелните членконоги⁹ од SETAC.

8.6 Влијанија врз другите, потецијално загрозени нецелни организми (флора и фауна)

Се доставува резиме на сите податоци од претходните испитувања за оценка на биолошката активност и определување на дозите, врз основа на кои може да се донесе заклучок за можните влијанија врз другите нецелни видови, флора и фауна. Покрај тоа се доставува и кртитичка оценка на значењето на можното влијание врз нецелните видови.

8.7 Влијание врз биолошките порцеси во постапките за чистење на отпадните води

Доколку биолошката употреба на производот, кој содржи активна супстанција, негативно влијае врз биолошките постапки за чистење на отпадните води се доставуваат податоци за овие влијанија.

9 .РЕЗИМЕ И ОЦЕНКА НА ТОЧКА 7 И 8

10.КЛАСИФИКАЦИЈА И ОЗНАЧУВАЊЕ

Се доставува предлог и образложение на предлогот за класификација и означување, согласно прописот кои ја уредува класификацијата, пакувањето и означувањето на опасните супстанции.

- симболи за опасност,
- ознаки за опасност,
- стандардни предупредувања,
- стандардни известувања.

11 . ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ПРОИЗВОДОТ, согласно одредбите на прилогот од Правилникот за постапката за обработка на барањата и подеталната документација и податоците за оценување на досието за производот за заштита на растенијата и потребните податоци, документи и постапката за пререгистрација на производите за заштита на растенијата , која ја уредува потребната документација за оценка на производот.

Б – активни супстанции на база на микроорганизми и вируси

Вовед

За микроорганизмите, кои се предмет на оценување се доставуваат податоци и информации од стручна литература.

Се доставуваат сите податоци, добиени врз основа на конвенционални токсиколошки и патолошки испитувања врз лабораториски животни, во случај ако барателот, врз основа на претходни податоци може да заклучи дека употребата на микроорганизмот во предложените услови на употреба нема штетен ефект врз здравјето на луѓето, животните или на подземните води и дека нема никакво штетно влијание врз околината.

До влегувањето во сила на посебните, меѓународно признати упатства, за добивање на потребните податоци се употребуваат упатства, кои ги усвојува Управата (како што се на пр. USEPA упатства¹). Соодветните упатства за испитување, определени со во Прилогот дел А на овој правилник, треба да се прилагодат, така што да соодветствуваат на испитувањето на микроорганизмот. Испитувањата треба да вклучуваат активни микроорганизми и неактивни форми на микроорганизми како и нивна контрола.

Доколку испитувањето вклучува употреба на различни дози, се наведуваат податоците за односот помеѓу дозата и несаканите последици.

Испитувањата во кои се употребени микроорганизми, произведени во лабораторија или во производство во фаза на развој, треба да се повторат со технички активна супстанција (микроорганизам), во случај ако може да се заклучи дека употребената испитувана супстанција од аспект на испитувањето и оценувањето е иста.

Доколку микроорганизмот е генетски модифициран се доставуваат копии од оценката на податоците, кои се однесуваат на оценката на ризикот од негово внесување во околината, согласно прописите за генетски модифицирани организми.

Податоците се анализираат со помош на статистички методи. Се наведуваат сите детали на статистичките анализи (на пр. се дава одделна средна вредност, граница на доверба, р-вредноста, со навод »статистички сигнификантно« односно »статистички несигнификантно«).

Кај испитувањата, каде што определни дози се употребуваат подолг период, се употребуваат дози од само еден вид на микроорганизам, доколку неговата стабилност го дозволува тоа.

Доколку испитувањето вклучува употреба на микроорганизми од различни видови, треба да се достават податоци за особините на тие видови.

Доколку е познато дека делувањето се базира на спореден (резидуален) ефект на токсините/метаболитите или пак се предвидуваат значајни остатотоци од токсините/метаболитите, кои не се последица од делувањето на активниот микроорганизам, треба да се достават податоци за метаболитите согласно дел А од овој Прилог

1. ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА ОРГАНИЗМОТ

¹ USEPA Водич за микробиолошки испитувања за пестициди, OPPTS Серија 885, Фебруари 1996

Идентификацијата и карактеризацијата на микроорганизмот ги претставуваат најважните податоци и клучните точки во постапката за одобрување.

1.1 Барател

Се наведува името и седиштето на барателот на барањето, како и неговата функција, телефонски број, бројот на телефакс и адресата на електронската пошта на лицето за контакт.

Доколку барателот има овластен застапник во Република Македонија, треба да го наведе името и седиштето на застапништвото, застапникот како и името, функцијата, телефонскиот број и бројот на телефакс како и адресата на електронската пошта на лицето за контакт.

1.2 Производител

Се наведува името и седиштето на производителот на микроорганизмот како и името и седиштето на сите производни погони, во кои се произведува микроорганизмот и кој е предмет на оценка.

Се наведува името и адресата на лицето за контакт, нејзиниот телефонски број и бројот на телефакс како и адресата на електронската пошта.

Доколку по заклучната оценка на микроорганизмот дојде до промена на локацијата на производниот погон или бројот на производителите, за промената треба да се известат Управата во рок од 30 дена.

1.3 Име и опис на видот односно расата

Микроорганизмот треба да биде сместен и запишан во меѓународно признаената збирка на култури. Се наведува референтниот број на збирката и културата, како и другите податоци во врска со ова.

Секој микроорганизам, кој е предмет на оценка треба да биде идентификуван и за него да биде наведено таксономското име на видот. Се наведува, ако е можно, латинското име и таксономската група како на пр.: семејство, род, вид, раса, серотип, патовариетет или какво било друго именување.

Се наведува, дали микроорганизмот е:

- на подрачјето на предвидената употреба автохтон вид,
- дива (природна) форма,
- спонтан или индуциран мутант, и
- модифициран согласно прописите за генетско модифицирани организми.

Доколку микроорганизмот е модифициран се наведуваат сите познати разлики помеѓу модифицираниот микроорганизам и појдовната, родителска раса. Се наведуваат и постапките на испитувањето и критериумите употребени при идентификацијата (морфолошки, биохемиски, молекуларни).

Се наведува општо или алтернативно име како и кодните имиња употребени за време на развојната постапка.

Се наведува сродноста со познатите патогени.

1.4 Спецификација на супстанцијата за производство на производот

1.4.1 Количина на микроорганизмот

Се наведува најмалата и најголемата концентрација на микроорганизмот во супстанцијата за производство на производот. Количината се изразува во број на активни единици волумен, тежина или на друг, за микроорганизмите соодветен начин.

Доколку доставените информации се однесуваат на производство во фаза на развој, податоците од став 1 на оваа потточка треба повторно да се достават до Управата, кога ќе почнат индустриските постапки и индустрискиот обем на производство, доколку заради промени во производството дојде до променета спецификација на чистотата.

1.4.2 Определување на количина на нечистотии, додатоци, контаминирани микроорганизми

Пожелно е производот да не содржи контаминанти. Степенот и својствата на прифатливите контаминанти се определува врз основа на стручна оценка во поглед на ризикот. Се наведува идентитетот и најголемата количина на сите контаминиращки микроорганизми. Податоците за идентитетот се наведуваат согласно потточка од овој дел 1.3(**Име и опис на видот односно расата**)

Предвидените релевантни метаболити се определуваат при различни степени на развој или раст на микроорганизмот.

Се наведуваат прецизни податоци за состојките, како на пр: кондензат, хранлива подлога.

Се наведуваат и определуваат релевантните хемиски нечистотии и нивната количина.

Се наведуваат и определуваат податоците и нивната количина во g/kg.

Податоците за идентитетот на хемиските супстанции како на пр. додатоците се наведуваат согласно потточка 1.10 **Определување на изомери, нечистотија и додатоци (на пр. стабилизатори), структурна формула и концентрација (g/kg)** на дел А од овој прилог.

1.4.3 Аналитички карактеристики на видовите

Се наведуваат податоците согласно потточка 1.10. на дел А од овој прилог.

2 БИОЛОШКИ СВОЈСТВА НА МИКРООРГАНИЗМИТЕ

2.1 Податоци за микроорганизмот и неговата употреба, распространетост и географска класификација во природата

Како доказ за познавањето на биолошките својства на микроорганизмот се наведува достапната литература и другите соодветни знаења.

2.1.1 Историја на микроорганизмот

Се наведуваат основните податоци за микроорганизмот и неговата употреба (испитувања, истражувачки проекти и комерцијална употреба).

2.1.2 Потекло и застапеност на микроорганизмот во природата

Се наведува географското подрачје и местото во екосистемот (домаќин или земјиштето од кое е изолиран микроорганизмот) како и начинот на изолација на микроорганизмот. Се наведува природната застапеност на расите во соодветна околина.

Во случај на мутанти и генетско модифицирани микроорганизми се наведуваат детални податоци за производството и изолацијата на микроорганизмот како и за начинот со кој јасно може да го издвоиме од појдовната, родителска дива (природна) раса.

2.2 Податоци за целниот организам

2.2.1 Опис на целниот организам

Покрај податоците за целниот организам, по потреба се наведуваат деталите за штетниот организам за кој е предвидена употребата.

2.2.2 Начин на делување

Се наведува начинот на делување. Доколку микроорганизмот создава токсини, кои имаат влијание врз целниот организам, се опишува и начинот на делување на токсините.

Се наведуваат податоците за начинот на инфицирање и продирање на микроорганизмот во целниот организам, како и податоците за неговите осетливи развојни фази. Се доставуваат податоци за сите спроведени истражувања.

Се наведува на каков начин целниот организам реагира на дејството на микроорганизмот односно неговите метаболити (посебно токсините); контактно, орално или преку вдишување. Се наведува, дали микроорганизмот односно неговите метаболити во третираното растенијата се транслоцираат во различни делови од растенијата, како и начинот на транслокација. Во случај на патогени ефекти врз целниот микроорганизам, се наведува инфективната доза на микроорганизмот (количеството кое е потребно за да се инфицира целниот организам) и неговата преносливост (способност за ширење на микроорганизмот во целната популација, како и од еден на друг целен организам) после апликацијата во предвидените услови на употреба.

2.3 Избор на домаќин како и споредни ефекти врз нецелните организми

Се наведуваат сите податоци и информации за ефектот врз нецелните организми на подрачјето, каде што микроорганизмот може да се прошири. Се наведува присуството на нецелните организми, кои се сродни со целни видови или пак оние кои се посебно изложени. Се наведуваат сите информации за токсичните ефекти на микроорганизмот односно неговите метаболити врз луѓето и животните како и податоците за тоа, дали микроорганизмот може да ги насели или зарази луѓето или животните (заедно со имунолошката реакција на поединците) и се наведуваат податоци за патогеноста на микроорганизмот. Се наведуваат информациите за иритацијата на кожата, очите, органите за дишење како и информациите за алергиските дејства во случај на контакт со кожа или вдишување.

2.4 Развоен степен и животен круг на микроорганизмот

Се доставуваат податоци за животниот циклус на микроорганизмот, опис на амбалажата, особини во паразитизмот и конкурентноста, се наведува домаќинот како и векторите на вируси.

Се наведува времето и начинот на размножување и распространување на микроорганизмот.

Се доставуваат податоци за појавата на латентната состојба, нивниот животна средина и начин на опстојување, како и степенот на изразената вирулентноста и инфективност на неговиот репродуктивен потенцијал.

Се наведуваат можните релевантни метаболити токсини, во различни развојни фази на микроорганизмот после неговата апликација.

2.5 Инфективност, способност за распространување и формирање на колонии

Се доставуваат податоци за животниот циклус на микроорганизмот, неговите форми на опстанок во предложените услови за употреба, како и неговата осетливост на други фактори врз околината и др.

Се наведуваат еколошките услови за опстанок, форми и начин на размножување, образување на колонии, способноста за предизвикување на штетни ефекти врз луѓето и ефикасноста на

микроорганизмот кон целните организми. Се наведува и застапеноста како и влијанието на други вирулентни микроорганизми врз биоцидното дејство и конкурентноста на други секундарни колонизатори во патогенезата на микроорганизмот кон целните организми.

Се определува температурното подрачје за развој и опстанок на микроорганизмот, определување на гранични темпертаурни вредности како и температурни услови како за нормален развојот на истиот.

Се наведуваат можните влијанија на температурата, УВ светлинат, рН, присуството на определени супстанции, како и други фактори врз егзистенцијата на релевантните токсини.

Се наведуваат податоци за степенот на влијание на еколошките фактори врз развојот и распространувањето на микроорганизмот (аминохорно, како прашкасти честички или аеросоли, пренесување од еден на друг преоден домаќин како и вектори на преносување на инокулумот и др.) во услови на предложената употреба.

2.6 Конкурентност меѓу патогените организми за растенијата, животните и луѓето

Потребно е да се нагласат начините на опстанок на видовите од родот, на кој му припаѓа активниот микроорганизам односно контаминирачкиот микроорганизам, кој е патоген за луѓето, животните, растенијата како и кон други нецелни организми, во зависност од видот на болест, што ја предизвикува. Треба да се нагласи и опише начинот на дејство на микроорганизмот кон целните патогени видови.

2.7 Генетска стабилност на микроорганизмот и влијанија на други фактори

Се доставуваат податоци и информации за генетската стабилност (тоа е брзината на мутациите на особини, кои го определуваат начинот и интензитет на дејство според способноста за усвојување прифаќање на надворешен генетски материјал) во условите предвидени за употреба.

Се доставуваат и податоци за способноста на микроорганизмот за пренос на сопствен генетски материјал на други организми, како и податоци за неговата способност да биде патоген за растенијата, животните или луѓето. Доколку микроорганизмот носи релевантни дополнителни генетски материјал, треба да се наведат податоците за нивната стабилност.

2.8 Настанување на метаболитите односно токсините

Имајќи во ја во предвид способноста на сродните видови или физиолошки раси, од ист вид на кој припаѓа активниот микроорганизам да образуваат метаболити односно токсини за време или по нивната употреба, треба да се достават податоци за природата и структурата на овие супстанции, нивната присутност во клетките или надвор од клетките, нивната опстанок и начинот на делување (вклучително со сите надворешни и внатрешни фактори, кое се потребни за делување на микроорганизмот), како и податоци за нивното влијание брз луѓето, животните односно врз другите нецелни организми.

Се образложуваат условите под кои микроорганизмот создава метаболити односно токсини.

Треба да се достават податоци и информации за механизмот на инфекција и патогенитет преку ослободување на метаболити, агресини и токсини.

Треба да се достават сите податоци и информации за влијанието на нецелните организми врз делувањето на микроорганизмот.

2.9 Антибиотици и други антимикробни супстанции

Многу микроорганизми создаваат супстанции со антимикробен ефект. За сите степени од развојот на микроорганизмот треба да биде спречено секако можно меѓусебно влијание со употреба на антибиотици во медицината односно ветеринарството.

Се доставуваат податоци и информации за отпорноста или осетливост на микроорганизмот на антибиотици или други антимикробни супстанции, а посебно за стабилноста на гените за отпорност на антибиотици, ако во случај се докаже дека микроорганизмот нема штетни ефекти врз луѓето или животните и дека отпорноста на антибиотици или други антимикробни супстанции не е пренослива.

3. ДОПОЛНИТЕЛНИ ПОДАТОЦИ ЗА МИКРООРГАНИЗМОТ

Доставените податоци и информации треба да ја опфатат предвидената цел, доза и начин на употреба на производот.

Доставените податоци и информации треба да ги определуваат вообичаените постапки и предвидените мерки при ракувањето, чувањето и транспортот на микроорганизмот.

Испитувањата, податоците и информациите треба да ја прикажат соодветноста на предложените постапки во случај на вонредни мерки.

Доколку не е поинаку наведено бараните податоци и информации се потребни за секој микроорганизам.

3.1 Делување

Биолошкото делување се определува во поглед на употребата и тоа:

- бактерицид,
- фунгицид,
- инсектицид,
- акарицид,
- нематоцид,
- вироцид,
- хербицид, и
- и за сузбивање на други целни групи организми според поднесеното барање за одобрување

3.2 Подрачје на предвидена употреба

За производот, кој содржи активни микроорганизми, треба прецизно да се наведе постојното или предложеното подрачје на употреба. Се избира помеѓу следниве подрачја на употреба:

- на отворено, како на пр. во полјоделство, овоштарство, лозарство, хортикултура и шумарство
- во затворени простории,
- на рекреативски и украсни површини,
- за уништување на плевелот на неземјоделските површини, за уредување на дворните површини, за собните растенија, за чување на растителните производи ; и
- за друго (задолжително треба да се наведе)

Се наведуваат детали за постојната и предложената употреба на производот во смисла да се наведе видот на растенијата или растителните производи, кои се наменети за заштита.

3.3 Начин на производство и контрола на квалитет

Се наведуваат податоците за производството на микроорганизмот пред пакувањето. Производниот процес односно методот како и производот треба да бидат под постојана контрола од барателот. Се следат и се наведуваат сите спонтани промени на главните карактеристики на микроорганизмот и присуството на значајни контаминанти. Се предлагаат критериуми за обезбедување на квалитетно производство.

3.4 Податоци за можна појава на отпорност

Се доставуваат сите податоци и информации за појавата и развој на отпорност или вкрстена отпорност на популацијата на целни организми како и стратегија за спречување на оваа појава.

3.5 Методи за спречување на загубата на вирулентноста на појдовната култура на микроорганизмот

Се наведуваат методите за спречување на загубата на вирулентност на појдовната култура.

Се опишуваат сите методи за спречување на загубата на ефикасноста на активниот организам врз целните видови.

3.6 Препорачани постапки и заштитни мерки во врска со ракувањето, складирањето, превозот или пожар

За секој микроорганизам, слично како за хемиска активна супстанција, се доставува безбедносен лист².

3.7 Постапки за уништување или деконтаминација на производот и неговата амбалажа

Во поголем број случаи најсоодветен или еден од начините за безбедно отстранување на микроорганизмот, контаминираниите материјали или амбалажата, е спалувањето во направа за спалување, која има службена дозвола за ова.

Се предлага детален опис на постапките за отстранување односно претходно уништување на микроорганизмите како и на контаминираниите супстанции или амбалажата. Се наведуваат податоци за наведените постапки од кои ќе се види нивната безбедност и ефикасност.

3.8 Мерки во случај на несреќа

Се наведуваат постапките за враќање на микроорганизмот во околината (на пр. вода, земјиште) не штетно (неинфективно) во случај на несреќа.

4 АНАЛИТИЧКИ МЕТОДИ

Следењето и контролата може да ги вклучува сите подрачја на оценка на ризикот, уште повеќе бидејќи расите на микроорганизмот на предвиденото подрачје на употреба не се автихтони. Се доставува образложение и поткрепа на употребените методи, потребни за добивање податоци, како што ги бара овој правилник или пак за други цели.

Во доставениот опис на употребениот метод треба да бидат наведени податоците за употребената опрема, материјали и услови. Се наведува употребливоста на меѓународно признати методи.

За спроведување на анализите се употребуваат едноставни методи, кои бараат најмалку трошоци и општо достапна опрема.

Податоците за специфичноста, линеарноста, точноста и повторливоста на методите треба да бидат наведени согласно потточките **4.1 Методите за анализа на техничките активни супстанции** и **4.2 Методи за определување на остатоците од производот од дел А** на овој прилог.

Барателот на барање треба да достави:

² Концизен извештај од првиот состанок за микро-организми, Дос. 6853/VI/98

- примероци од технички активната супстанција (микроорганизам),
- аналитички стандардни релевантни метаболити (посебно токсини) и сите други супстанции, кои се наведени во определувањето на остатоците,
- примероци од референтните супстанции на релевантните нечистотии.
- соодветни хроматографски колони

4.1 Методи за анализа на техничката активна супстанција (на микроорганизмот) се;

- Методи за идентификација на микроорганизмот;
- Методи за обезбедување на информации за можната варијабилност на појдовната култура на активниот микроорганизам;
- Методи за одделување на мутантите од појдовната родителска природна раса;
- Методи за определување и контрола на чистотата на основната култура за производство на видовите;
- Методи за определување на количина на микроорганизмот во техничката супстанција за производство на производот и методите за следење односно одржување на микроорганизмите-контаминанти на сеуште дозволено ниво.;
- Методи за определување на релевантни нечистотии во технички активната супстанција
- Методи за надзор над застапеноста и квантификацијата (со соодветна граница на определување) на опасните патогени за човекот и другите цицачи; и
- Методи за определување на чувањето на својствата за време на складирањето и животен циклус на микроорганизмот.

4.2 Методи за определување и количинско вреднување на остатоците (живи и неживи) се:

- активни микроорганизми и
- релевантни метаболити (посебно токсини) во или на третирани растенија и растителните производи, храната, сточната храна, животински или човечки течности и ткива, земјиште, вода, (вода за пиење, подземни или површински води) или во воздухот.

Се доставуваат и податоците за аналитичките методи за определување на количеството и активноста на протеинските продукти, како на пример испитувања на изложените култури и доминантна култура во животинските клеточни биолошки испитувања.

5 .ВЛИЈАНИЕ ВРЗ ЧОВЕКОТ

Податоците и информациите за својствата на микроорганизмот и другите соодветни организми (точките 1-3 на овој дел), вклучително со медицинските извештаи и резултати за здравствената состојба може да бидат доволни за да се донесе одлука за можното негативно влијание врз луѓето.

Доставените податоци за активниот микроорганизам и производот, кои го содржат микроорганизмот, треба да бидат доволни за оценка на можниот ризик за луѓето, поврзан со постапувањето и употребата на производот и ризикот, кој може да предизвикаат остатоците од производот или контаминантите во храната и водата. Покрај тоа доставените податоци треба да обезбедат услови за:

- за вклучување на микроорганизмот во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата
- определување на условите или ограничувањата, поврзани со вклучувањето во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата
- определување на графичките симболи за опасност, текстуални знаци за опасност, стандардни предупредувања и известувања за заштита на луѓето, животните и околината, кои треба да бидат на амбалажата, и

- определување на мерки за прва помош како и дијагностички и терапевтски постапки, потребни во случај на труење на луѓето.

Се наведуваат сите влијанија, утврдени за време на испитувањата. Треба да се направат и дополнителни испитувања, потребни за истражување на можните механизми, кои учествуваат при ова и за оценка на значењето на овие влијанија.

За сите испитувања се наведуваат податоци за фактичките дози, изразени во број на единици, способни за создавање на колонии на kg на телесна тежина (cfu/kg) или други соодветни единици.

Оценката на микроорганизмот треба да се спроведи според одделни степени.

Прв степен – основното испитување ги вклучува достапните основни информации и основните испитувања, кои треба да бидат извршени за сите микроорганизми. За соодветниот начин на испитување се одлучува за различен случај одделно врз основа на стручно мислење. Потребни се вообичаени токсиколошки односно патолошки испитувања врз животни кои служат за испитување, во случај ако барателот врз основа на претходни информации докаже дека употребата на микроорганизмот во предвидените услови на употреба, нема штетно влијание врз здравјето на луѓето или животните.

Втор степен – понатамошното испитување се спроведува, доколку испитувањата во основното испитување покажат штетни ефекти врз здравјето на луѓето или животните. Видот на потребните понатамошни испитувања зависи од влијанијата, утврдени во основното испитување. Пред спроведувањето на овие испитувања барателот треба да добие треба да се добие согласот од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

ПРВ СТЕПЕН – основно испитување

5.1 Основни податоци

Се доставуваат основни податоци за можноста од предизвикување на штетно влијанија на микроорганизмот, како на пр. способноста за создавање на колонии, токсини и други релевантни метаболити како нивното штетно дејство.

5.1.1 Здравствени податоци

Согласно прописите за заштита и здравје при работа се доставуваат достапните, практичните податоци и информации, важни за препознавање на знаците на болеста и за ефикасна прва помош како и терапевтски методи. Се доставуваат упатства за уништување или враќање на микроорганизмот во неинфективна форма пот(точка 3.8).

Податоците и информациите во врска со влијанието на случајната или професионалната изложеност на човекот, се важни при потврдувањето на важноста на екстраполациите и заклучоците во поглед на целните организми, вирулентноста и реверзибилноста на негативните ефекти. Наведените податоци може да се добијат врз основа изложеноста при несреќи или за време работа.

5.1.2 Здравствен надзор над персоналот во производството

Се доставуваат извештаи за програмите за надзор на здравјето на вработените и детални информации за концептот на програмата, како и за изложеноста на микроорганизмот. Извештаите треба да вклучуваат податоци во врска со начинот на делување на микроорганизмот. Каде што се достапни, овие извештаи треба да вклучуваат и податоци за лицата, изложени на активната супстанција во производните погони или по употребата на активната супстанција (на пр. кај испитувањата на ефикасноста).

Посебно внимание треба да им се посвети на категоријата работници во производството на производот, чија чувствителност може да се зголеми, како на пр. преодни болести, оздравување, намалена отпорност, бременост или доење).

5.1.3 Пресотетливост и појава на алергии

Се доставуваат сите податоци за преосетливоста и појавата на алергии кај работниците во производните погони, работниците во земјоделството и истражувачите како и другите лица, изложени на микроорганизмот. Доставените информации треба да вклучуваат детални податоци за честотата, степеност и траењето на изложеноста, забележани симптоми и другите важни клинички податоци. Се наведуваат информациите за извршените испитувања на алергичност кај работниците или појава на симптомите на алергија кај работниците.

5.1.4 Непосредно набљудување на пр. клинички примери

Се доставуваат извештаи, подготвени врз основа на достапните стручни прилози или службени извештаи за микроорганизмот и таксономско сродните организми како и извештаите за другите сродни испитувања. Извештаите треба да содржат целосен опис на видот на изложеноста, степенот и траењето на изложеноста, забележаните клинички симптоми, прва помош и терапевтските мерки, како и спроведените мерења и опсервации. Информациите добиени од резимеата не се доволни и треба да се земат во предвид останатите стручни мислења и податоци за целниот предмет на испитувањето.

Поради големото значење при потврдувањето на важноста на екстраполацијата на податоците од животните на човекот и при утврдувањето на неочекуваните штетни последици за човекот, се доставуваат сите постоечки податоци за испитувањето над животните.

5.2 Основни испитувања

За правилна интерпретација на добиените податоци е важно предложените методи на испитување да бидат соодветни во поглед на осетливоста на видот, начинот на внесување итн, како од биолошка, така и од токсиколошка основа. Начинот на испитување на микроорганизмот зависи од главните видови на изложеност.

За оценка на средните и долгорочните ефекти по акутната, или семихроничната изложеност на микроорганизмот, се избираат испитувања, распоредени во период на закрепнувањето (според кое се извршува целосна макроскопско и микроскопско набљудување, вклучително со утврдување на микроорганизмите во ткивните органи), се наведува во OECD насоките. Со ова се овозможува полесна интерпретација на одделни влијанија и се обезбедува можност за утврдување на инфективноста и патогеноста, која претставува помош при донесувањето на други одлуки како што се: потреба за правење на долгорочни испитувања (канцерогеност, потточка 5.3) и испитувања за остатоците (потточка 6.2)

5.2.1 Преосетливост

Целта на испитувањето

Со испитувањата се обезбедуваат податоците и информации потребни за оценка на влијанието на микроорганизмот врз појава на преосетливост со вдишување и изложеност преку кожата. Се спроведуваат обемни испитувања.

Потребни услови за испитувања

Се доставуваат податоците и информациите за преосетливоста. До усвојувањето на соодветни валидирани методи сите микроорганизми се вклучуваат меѓу можните предизвикувачи на преосетливоста, затоа испитувањата не се потребни.

5.2.2 Акутна токсичност, патогеност и инфективност

Испитувањата, податоците и другите информациите, кои се потребни да се обезбедат, треба да бидат доволни за определување на ефектите од еднократната изложеност, а посебно за определување или означување на:

- токсичноста, патогеноста и инфективноста на микроорганизмот,
- временското истекување и карактеристика на ефектите со сите детали за промените во однесувањето и можните макроскопски патолошки наоди при обдукцијата,
- начинот на токсично делување,
- можните опасности, поврзани со различните начини на изложеност, и
- крвните анализи за време на траењето на испитувањата, потребни за оценка на чистењето (елиминација) на микроорганизмот.

Бидејќи акутната токсичност односно патогените ефекти може да ги следи инфективност односно долготрајни ефекти, кои не може веднаш да бидат забележани, за оценка на ефектот врз здравјето на луѓето треба да се направат испитувања за инфективната способност на микроорганизмот во врска со конзумирањето, вдишувањето и внесувањето преку кожата (интраперитонално/субкутано вбригување) на видови цицачи кои служат за испитување.

За време на одвивањето на испитувањата за акутната токсичност, патогеноста и инфективноста се оценува елиминацијата (чистењето) на микроорганизмот и токсините во органите, соодветни за проучување на микроорганизмите (црн дроб, бубрези, слезенка, бели дробови, мозок, крв).

Извршените набљудувања треба да го одразуваат стручното мислење и може да вклучуваат броене на микроорганизмите во сите заразени ткива, во главните органи (црн дроб, бубрези, слезенка, бели дробови, мозок, крв, мочен меур, лимфни жлезди, дигестивен тракт, тимус) како и оштетувањата на местата на инокулацијата кај животните на кои се јавува смртност.

Информациите и податоците добиени за време на испитувањето на акутната токсичност, патогеноста и инфективност се важни за оценка на потенцијалната опасност во случај на несреќа како и оценка на изложеноста на потрошувачот на можните остатоци.

5.2.2.1 Акутна орална токсичност, патогеност и инфективност

Потребни услови за испитување

Испитувањето на акутната токсичност, патогеност и инфективност на микроорганизмот се врши секогаш.

5.2.2.2 Акутна инхалациска токсичност, патогеност и инфективност

Потребни услови за испитување

Испитувањето на акутната инхалациска токсичност, патогеност и инфективност на микроорганизмот се врши секогаш. Инхалациското испитување може да се замени со интратрахеално испитување.

5.2.2.3 Интраперитонална/субкутана единечна доза

Интраперитоналниот/супкутан тест е многу чувствителен тест за утврдување на инфективноста.

Потребни услови за испитување

Тестот со интраперитонално инектирање се врши за сите микроорганизми, како замена врз основа на стручно мислење се спроведува тест на супкутаното инектирање, доколку најголемата температура за раст на микроорганизмите е пониска од 37 °C.

5.2.3 Испитување на генотоксичноста

Доколку микроорганизмот во хранливи подлоги, согласно точка 2.8 на овој дел, излучува егзотоксини или други релевантни метаболити се испитува и генотоксичноста. Тестот се изведува со пречистени токсини и метаболити.

Доколку основите испитувања не покажат излучување на токсини и релевантни метаболити, испитувањата на микроорганизмот се бараат врз основа на стручно мислење за соодветната и неспорна на основните на испитувања. Во случајот на вирусите се проучува опасноста од мутации предизвикани со внесувањето на генетскиот материјал на вирусите во клетките на цицачите или опасноста од канцерогеност.

Целта на испитувањето

Испитувањата за генотоксичноста се важни за:

- прогноза на можната генотоксичност,
- рано утврдување на генотоксичните канцерогени материи, и
- објаснување за механизмот на дејство на некои канцерогени супстанции.

Потребата и изборот на натамошните истражувања, зависи од резултатите и нивното толкување.

Услови за испитување

Генотоксичноста на микроорганизмите се тестира по уништувањето на клетките. Се доставуваат начини за подготовка на примерок и образложение за изборот на употребената метода.

Генотоксичност на вирусите треба да се проучи врз основа на на инфективните изолати.

5.2.3.1 *In vitro* испитувања

Потребни услови за испитување

In vitro испитувањата на мутагеноста (генетски мутации на бактериите, испитувања на кластогеноста во клетките на цицачите и испитувања на генетските мутации во клетките на цицачите) се задолжителни.

5.2.4 Испитувања на клеточните култури

Податоците се доставуваат за сите микроорганизми, кои се размножуваат интрацелуларно како што се: вируси, виroidи, некои бактерии и протозои (празивотни), во случај ако резултатите на испитувањата од точките 1 до 3, јасно покажуваат дека микроорганизмите не се размножуваат во топлокрвните организми. Испитувањата на клеточните култури се извршуваат на културите на клетките и ткивата во луѓето, кои се определуваат врз база на очекуваните целни органи по заразата. Доколку културите на клетките и органите на човекот не се достапни, се употребуваат културите на клетките и органите на другите цицачи. Кај вирусите посебно внимание треба да се посвети на можноста за меѓусебно влијание со човечкиот геном.

5.2.4 Краткотрајна токсичност и патогеност

Испитувањата на краткотрајната токсичност треба да обезбедат податоци за количеството на микроорганизмот, кое во условите на испитувањето нема токсични влијанија. Ваквите испитувања обезбедуваат податоци за ризикот за сите видови, кои употребуваат производи со определен микроорганизам. Испитувањата на краткотрајната токсичност треба да овозможат увид во можното кумулативно делување на микроорганизмот и ризикот за работниците, кои се изложени на производот. Краткотрајните испитувања обезбедуваат информации, потребни за планирање на испитувањата на хроничната токсичност.

Предложените и оценетите резултати треба да бидат доволни за определување на последиците од повторната изложеност на микроорганизмот, а пред се за определување на:

- односот помеѓу дозата и негативните влијанија,
- токсичноста на микроорганизмот и NOAEL за токсините,
- изложеноста на одделни органи,
- временско истекување и карактеристики на труењето со деталите за промените во однесувањето и можните патолошки резултати при обдукцијата,
- посебни токсични влијанија и предизвиканите токсиколошки промени,
- трајноста и реверзибилноста на определени токсични ефекти, забележани по прекинот на дозирањето,
- начинот на токсично дејствување, и
- можните опасности, поврзани со различните форми на изложеност.

За време на одвивањето на испитувањата на краткотрајната токсичност се оценува елиминацијата на микроорганизмот. Треба да бидат вклучени истражувањата на патогеноста и инфективноста.

Потребни услови за испитување

Краткотрајните испитувања на токсичноста (најмалку 28 дена) на микроорганизмот се вршат секогаш. Изборот на видовите наменети за испитувања, треба да биде потврдени. Должината на траењето на испитувањата зависи од акутната токсичност и податоците за елиминацијата (чистењето) на микроорганизмот во организмите наменети за испитување.

Начинот на изведување на испитувањето се определува врз база на стручно мислење.

5.2.5.1 Влијание врз здравјето при повеќекратно вдишување

Се доставуваат информации за ефектите врз здравјето при повеќекратна изложеност со вдишување, а пред се за оценка на ризикот од изложеност на работниците. Повторната изложеност може да влијае врз способноста за чистење (отпорност) на организмот домаќин (човекот). За оценка на ризикот, токсичноста на повторната изложеност на контаминантите, хранливи подлоги, податоците за микроорганизмот е многу важен, бидејќи податоците на производот може да влијаат врз токсичноста и инфективноста на микроорганизмот.

Потребни услови за испитување

Информациите и податоците за краткотрајната инфективност, патогеност и токсичност (со вдишување) се доставуваат секогаш, освен ако доставените податоци се доволни за оценка на ефектот врз здравјето на човекот и доколку се докаже дека материјалот за испитување содржи фракции, опасни во случај на вдишување, доколку не се очекува повторна изложеност.

5.2.6 Предложен постапки на лечење: мерки на првата помош и здравствена нега

Се определуваат мерките на првата помош во случај на инфекција и контаминација на очите.

Во целост се опишуваат постапките на лечење во случај на конзумирање или контаминација на очите или кожата. Се доставуваат информации за ефикасноста на алтернативните постапки за лечење, кои се базираат врз практичните искуства односно врз теоретска основа.

Се наведуваат податоците за отпорност на антибиотици.

ВТОР СТЕПЕН

5.3 Испитувања за специфичната токсичност, патогеност и инфективност

Во одделни случаи се обавуваат дополнителни испитувања за објаснување на негативните влијанија на производот врз човекот.

Доколку резултатите од претходните испитувања покажат дека микроорганизмот може да предизвика штетен ефекти врз здравјето, се изведуваат испитувања за хроничната токсичност, патогеност и инфективност, канцерогеност како и репродуктивна токсичност. Доколку микроорганизмот излучува токсини се изведуваат и »кинетички« испитувања.

Испитувањата треба да бидат засновани одделно, од аспект на различните фактори и цели. Пред изведувањето на овие испитувања треба да се добие согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

5.4 *In vivo* испитувања на соматските клетки

Потребни услови за испитување

Доколку сите резултати од *in vitro* испитувањата се негативни при натамошното испитување се земаат предвид другите достапни податоци. Испитувањето може да се изведе *in vivo* или *in vitro* со употреба на други видови метаболички процеси различни од оној претходниот.

Доколку *in vitro* цитогенетскиот тест е позитивен, треба да се направи *in vivo* тест со соматски клетки (анализа на метафазата во клетките на коскениот мозок на глодарите или тестот на микројадрата кај глодарите)

Доколку *in vitro* испитувањата на генетските мутации се позитивни. Се спроведуваат *in vivo* тест за истражување на непредвидената синтеза на ДНК или случаен тест над глувците.

5.5 Генотоксичност - *in vivo* испитувања на полови клетки

Потребни услови за испитување

In vivo испитувањето на влијанието врз половите клетки се спроведува, доколку кој било резултат од *in vivo* испитувањата на соматските клетки е позитивен. Потребата за спроведување на испитувањата врз половите клетки за секој случај се проучува одделно, при што се земаат предвид податоците за употребата и очекуваната изложеност. Со соодветни испитувања се истражува интеракцијата со ДНК (како тест на доминатната фаталност), а со тоа и можностите за пренос на генетски материјал, доколку можат квантитативно да се оценат. Заради комплексност на квантитативните испитувања, нивното спроведување треба да биде основано.

5.6 Резиме на податоците за токсичноста, патогеноста и инфективноста за цицачите како и вкупна оцена

Се доставува резиме и оцена на сите податоци од точките 5.1 до 5.5 на овој дел. Оцената на овие податоци се формира согласно соодветните критериуми и упатства за вреднување и одлучување, со посебен акцент врз можниот или фактичкиот ризик за човекот и животните, како и за обемот, квалитетот и сигурноста на базите на податоци.

Се наведува, дали поради изложеноста на животното односно човекот, потребно е вакцинирање односно серолошко следење.

6. ОСТАТОЦИ ОД ПРОИЗВОДОТ ВО ИЛИ НА ТРЕТИРАНИТЕ РАСТИТЕЛНИ ПРОИЗВОДИ, ПРЕХРАМБЕНИ ПРОДУКТИ И СТОЧНАТА ХРАНА

Вовед

Доставените податоци како и податоците за едно или повеќе производи, кои содржат микроорганизам, треба да бидат доволни за оценка на можниот ризик по здравјето на луѓето и животните, кој е последица од изложеноста на микроорганизмот, неговите остатоци како и релевантните метаболити (токсини), кои остануваат во или на третираните растенија или растителни производи.

Добиените информации треба да бидат доволни за:

- вклучување на микроорганизмот во Националната листа која,
- определување на условите или ограничувањата во врска со вклучувањето во Националната листа која, и
- определување на MRL, каренца и работна каренца.

За оцена на ризикот како последица од остатоците се доставуваат податоци за степенот на изложеност на остатоците, во случај ако се докаже дека микроорганизмот и неговите метаболити во концентрациите, се последица од предвидената употреба и не се опасни за човекот. Доказите може да бидат добиени врз основа на достапните стручни прилози, практичните искуства и информации доставени согласно точките од 1 до 3 на точка 5 на овој дел.

6.1 Постоене и веројатност од размножување во или на третираните растенија, растителни производи, храната и сточната храна

Земајќи ги предвид податоците од точка 2 на овој дел, се доставува образложение на оценката за постоењето на микроорганизмот и релевантните секундарни метаболити (токсини) во или на третираните растенија во преовладувачките еколошки услови и при предвидената употреба и по неа.

Се наведува во каков обем и на каков начин микроорганизмот може да се размножува во или на растителниот производ за време на преработката на свежи растителни производи.

6.2 Дополнителни податоци

Потрошувачите може да бидат изложени на микроорганизмот заради консумирање на третираните растенија. Можниот ефект врз потрошувачите се изведува од испитувањата на хроничната и семихроничната изложеност, што пак овозможува определување ADI и другите клучни вредности.

6.2.1 Неактивни остатоци

Неактивен микроорганизам е микроорганизмот, кој не е способен за размножување или пренос на генетскиот материјал.

Доколку во испитувањата од потточките 2.4 и 2.5 на овој дел било утврдено постоење на микроорганизам или нивни метаболити, а пред се токсини и доколку се очекува концентрациите на микроорганизмот односно на неговите токсини во или на третираните растенија, растителни производи, храната, сточната храна да бидат повисоки од оние во природни услови, треба да се достават податоци за остатоците, согласно точка 6, на дел А од овој прилог.

Заклучоците во врска со природната концентрација и прекумерната концентрација, како последица од третирањето со микроорганизми, треба да се на основа на експериментално добиените податоци, а не на екстраполацијата или на пресметките добиени со употреба на модели.

За извршувањето на овие испитувања треба да се добие согласот од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

6.2.2 Активни остатоци

Доколку податоците добиено согласно потточка 6.1 на овој дел укажуваат на постоењето на микроорганизмот во или на третираните растителни прозводи, храната или сточната храна се проучува можното влијание врз здравјето на луѓето и животните.

Заклучоците во врска со природната концентрација и прекумерната концентрација, како последица од третирањето со микроорганизми, треба да се на основа на експериментално добиените податоци, а не на екстраполацијата или на пресметките добиени со употреба на модели.

Доколку согласно точка 2.3, 2.5 и 5 на овој дел е утврдена инфективност или патогеност за цицачите, односно, доколку други податоци и информации укажуваат на опасност за потрошувачот, може да бидат побарани дополнителни испитувања.

За извршувањето на овие испитувања треба да се добие согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

6.3 Резиме и оценка на однесувањето на остатоците, која произлегува од податоците доставени согласно точките 6.1 и 6.2 на овој дел.

7 ОДНЕСУВАЊЕ ВО ОКОЛИНАТА

Податоците и информациите за потеклото, својствата, квалитетот и остатоците од микроорганизмите и метаболитите како и за предвидената употреба, претставуваат основа за оценка на однесувањето во околината.

Експерименталните податоци се доставуваат секогаш, во случај ако се докаже дека однесувањето во околината може да се оцени врз основа на веќе добиените податоци и информации. Доказите може да бидат добиени врз основа на достапните стручни прилози, практични искуства и информации доставени согласно точките од 1 до 6 на овој дел. Посебно значајни се податоците за развојот и однесувањето на микроорганизмот во околината (согласно точка 2.1.2 на овој дел).

Доставените информации и податоци за микроорганизмот како и податоците и информациите за производот, кои го содржат проучуваниот микроорганизам, треба да бидат доволни за оценка на однесувањето на микроорганизмот и релевантните остатоци и токсини во околината.

Предложените информации и податоци треба да бидат доволни за:

- вклучување на микроорганизмот во Националната листа, која
- определување на соодветни услови или ограничувања, поврзани со вклучувањето на микроорганизмот во Националната листа, која
- определување на графички симболи за опасност, текстуални знаци за опасност, стандардни предупредувања и известувања за заштита на луѓето, животните и околината, кои треба да бидат на абалажата,
- предвидување за дистрибуцијата и однесувањето на активната супстанција, релевантните метаболити, продуктите на разградувањето и ново настанатите продукти во околината како и времеското одвивање на овие процеси, и
- определување на мерките за намалување на загадувањето на околината и на влијанијата врз нецелните видови.

Се определуваат сите важни метаболити, кои ги создава микроорганизам кој служи за испитување, во одделни услови во средината. Доколку овие метаболити се присутни во

микроорганизмот или микроорганизмот ги создава, може да се побараат податоците, добиени согласно точка 7, **ОДНЕСУВАЊЕ НА АКТИВНИТЕ СУПСТАНЦИИ ВО ОКОЛИНАТА**

дел А на овој прилог, кога:

- релевантните метаболити постојат надвор од микрорганализмот,
- токсичниот ефект на метаболитите е независен од присуството на микроорганизмот, и
- се очекува дека концентрациите на релевантните метаболити во околината се повисоки од оние во природните услови.

При оценката на однесувањето во околината треба да се имаат во предвид сите податоци и информации за односите на микроорганизмот со автохтоните типови односно за влијанието врз истите.

За извршувањето на овие испитувања треба да се добие согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

7.1 Постоене и размножување

Се доставуваат податоци и информации за постоењето и размножувањето на микроорганизмот во околината, во случај ако се докаже дека дека изложеноста на микроорганизмот во одделни делови на околината не е можна. Посебно се зема предвид:

- конкуренцијата (натпреварувањето) во природни услови, при предвидената употреба и по неа, и
- популационата динамика во одделни временски периоди и екстремни регионално карактеристични климатски услови (посебно: жешки лета, студени зими и количеството на воден талог).

Треба да се достави оценка за раширеноста на микроорганизмот за време на употребата на производот во предвидените услови.

7.1.1 Почва

Треба да се достават податоците за популационата динамика односно динамиката на опстанок на микроорганизмот во различни типови почва, карактеристични за подрачјата на предвидената употреба. При изборот се земаат предвид одредбите на потточка 7.1, на дел А на овој прилог. Доколку микроорганизам кој служи за испитување се употребува во врска со други медиуми, како на пр: камена волна, истото се вклучува во испитувањето.

7.1.2 Вода

Треба да достават податоците за популационата динамика односно динамиката на опстанок на микроорганизмот во природни седименти и водните системи во услови на светлина и мрак.

7.1.3 Воздух

Доколку постои исклучителна опасност за изведувачите, работниците и другите присутни лица се доставуваат податоци за концентрацијата на микроорганизмот во воздухот.

7.2 Мобилност (преносливост)

Се оценува можноста за ширење на микроорганизмот и неговите продукти на разградување во одделни делови на околината, во случај ако може да се докаже дека одделни делови од околината никогаш не се во контакт со микроорганизмот. При оценката посебно значење има предвидената употреба (на отворено, во затворен простор, внесување во почвата или на

растенијата), развојните степени во животниот циклус, застапеност на векторите, постоењето и способноста за создавање колонии во блиските животни околин.

Доколку податоците укажуваат на токсичност, инфективност, патогеност или можна опасност за човекот, животните или околината, потребно е да се посвети посебно внимание на податоците за раширеноста, постоењето и можните начини на пренос. Управата може да побара податоци добиени на начин опишан во делот А на овој прилог, за извршувањето на овие испитувања треба да се добие согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

8 .ВЛИЈАНИЕ НА АКТИВНАТА СУПСТАНЦИЈА НА БАЗА НА МИКРООРГАНИЗАМ И ВИРУСИ ВРЗ НЕЦЕЛНИТЕ ОРГАНИЗМИ

Податоците и информациите за идентитетот, биолошките својства и останатите податоци согласно точките од 1 до 3 на точка 7 на овој дел, се основа за оценка на влијанието на микроорганизмот врз нецелните видови. Важни се и податоците и информациите од точките 5,6 и 7 на овој дел, како и податоците за својствата на производот и начинот на употреба, кои ја определуваат можноста за изложеност.

Експерименталните податоци се доставуваат задолжително, во случај ако се докаже дека влијанието врз нецелните организми може да се оцени врз основа на веќе добиените податоци.

Изборот и определувањето на нецелните организми за испитување на влијанието врз околината треба да се базира врз својствата на микроорганизмот (вклучително со домаќините, начинот на делување и екологијата на микроорганизмот).

Доставените информации и податоци за микроорганизмот и производот, кои го содржат проучувниот организам, треба да бидат доволни за оценка на влијанието врз нецелните видови (флора и фауна), кои може да бидат изложени на микроорганизмот. Влијанието може да биде последица од еднократна, повеќекратна или долготрајана изложеност и може да биде повратно или неповратно.

Доставените информации и податоци за микроорганизмот и производот, кои содржат микроорганизам треба да бидат доволни за:

- вклучување на микроорганизмот во Националната листа на активни супстанции на производите за заштита на растенијата
- определување на соодветни услови и ограничувања, поврзани со вклучувањето на микроорганизмот во Националната листа, на активни супстанции на производите за заштита на растенијата
- изработка на оценка на краткотрајниот и долготрајниот ризик на изложеност за нецелните организми, популациите, заедниците и нивниот развој,
- класификација на микроорганизмот во поглед на можната »биолошка опасност«,
- определување на мерките потребни за заштита на нецелните видови, и
- определување на графички симболи за опасност, текстуални знаци, за опасност, стандардни предупредувања и известувања за заштита на луѓето, животните и околината, кои треба да бидат на амбалажата.

Треба да се достават и оценат сите податоци и информации за можните штетни ефекти, добиени во основните испитувања за влијанието врз околината како и податоците за дополнителните испитувања, спроведени на барање на Управата, кои се потребни за истражување на можните начини на делување. Се доставуваат сите достапни биолошки

податоци и информации, кои се важни за оценка на еколошките карактеристики на микроорганизмот. За сите студии се наведуваа фактичките податоци, изразени во број на единици, способни за создавање (colony forming units) на kg телесна тежина (cfu/kg) или други соодветни единици.

Посебни испитувања за важните (суштински) метаболити (пред се токсини) се потребни, доколку истите претставуваат важен ризик за нецелните организми и доколку ваквите влијанија не можат да се оценат врз основа на податоците, кои се однесуваат на микороорганизмот. Пред спроведувањето на овие испитувања барателот треба да добие согласност од Управата за видот на потребните испитувања. При изработката на овие испитувања се земаат предвид податоците од точките 5, 6 и 7 на овој дел.

За полесна оценка на резултатите од испитувањата во испитувањата се употребува иста раса од одделен вид кој служи за испитување.

Испитувањата се се вршат задолжително, во случај ако се докаже дека нецелните организми нема да бидат изложени на микроорганизмот. Доколку се докаже дека микроорганизмот нема токсичен ефект, не е патоген или инфективен за 'рбетниците или растенијата, се проучува влијанието врз одделни нецелни организми.

8.1 Влијание врз птиците

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за птиците.

8.2 Влијание врз водните организми

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за водните организми.

8.2.1 Влијание врз рибите

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за рибите.

8.2.2 Влијание врз водните не'рбетници

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за водните не'рбетници.

8.2.3 Влијание врз растењето на алгите

Се доставуваат податоци и информации за влијането врз растење и способноста за нивна регенерација.

8.2.4 Влијание врз другите водни растенија

Се доставуваат податоци и информации за влијането врз другите водни растенија.

8.3 Влијание врз пчелите

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за пчелите.

8.4 Влијание врз другите членконоги

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за другите членконоги. Изборот на видовите за испитување зависи од начинот на употреба на производот (фолијарна употреба, внесување во почвата). Посебно внимание треба да се посвети на организмите, кои се употребуваат за биолошка и интегрална заштита на растенијата.

8.5 Влијание врз дождовниците

Се доставуваат податоци и информации за токсичноста, инфективноста и патогеноста за дождовниците.

8.6 Влијание врз подземните микроорганизми

Се доставуваат податоци за влијанието врз нецелните подземни микроорганизми и нивните предатори. Одлуката за потребата од дополнителни испитувања се донесува врз основа на стручно мислење. Притоа се земаат предвид податоците од ова поглавје, а посебно податоците за својствата на микроорганизмите и можната изложеност. Може да се употребат и податоците добиени во испитувањата на ефикасноста. Посебно внимание треба да се посвети на организмите, кои се употребуваат при интегралната заштита на растенијата.

8.7 Дополнителни испитувања

Дополнителните испитувања може да вклучат истражување на акутната токсичност врз дополнителните видови кои служат за испитување и други процеси (на пр. преработка на отпад) или испитувања за хроничната токсичност и репродуктиваната токсичност за избраните нецелни организми кои служат за испитување.

За извршувањето на овие испитувања треба да се добие согласност од Фитосанитарната управа за видот на потребните испитувања.

9 РЕЗИМЕ И ОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО ВРЗ ОКЛИНАТА

Формата на резимето и оценките на сите податоци во врска со влијанието врз околината, се подготвуваат и доставуваат до Управата. Истите треба да вклучуваат детална оценка на податоците во однос на пропишаните критериуми и упатства за оценка и одлучување, со посебен акцент врз ризикот за околината и нецелните видови, до кои доаѓа или може да дојде а исто така и врз обемот, квалитетот и сигурноста на податоците. Посебно треба да содржи:

- прогноза на ширењето и однесувањето во оклината,
- определување на загрозените видови и популации, како и прогноза за можната изложеност на истите, и
- определување на заштититни мерки, потребни за намалување или спречување на загадувањето на околината и за заштита на нецелните видови.