

На основу члана 12. став 4. Закона о средствима за заштиту биља („Службени гласник РС”, број 41/09) и члана 24. Закона о Влади („Службени гласник РС”, бр. 55/05, 71/05 – исправка, 101/07, 65/08 и 16/11),

Министар пољопривреде, трговине, шумарства и водопривреде доноси

ПРАВИЛНИК

о садржини и начину поступања са документацијом за процену активне супстанце, односно основне супстанце и методама за испитивање активне супстанце, односно основне супстанце
"Службени гласник РС", број 69 од 20. јула 2012.

І. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

Члан 1.

Овим правилником ближе се прописује садржина и начин поступања са документацијом за процену активне супстанце, односно основне супстанце, као и методе за испитивање активне супстанце, односно основне супстанце.

Члан 2.

Поједини изрази и скраћенице употребљени у овом правилнику имају следеће значење:

- 1) *ADI* је прихватљив дневни унос, изражен у mg/kg телесне тежине по дану (*Acceptable Daily Intake*);
- 2) *AOEL* је дозвољени ниво изложености оператера: највећа количина активне супстанце у mg/kg телесне тежине, којој оператер сме бити изложен без штетних ефеката на здравље (*Accetable Operator Exposure Level*);
- 3) *BCF* је фактор биоконцентрације (*Bioconcentracion Factor*);
- 4) *GAP* је добра пољопривредна пракса (*Good Agriculture Practice*);
- 5) *DFR* су остаци на биљу који се могу уклонити (*Dislodgable Foliar Residues*);
- 6) *DT₅₀* је време потребно за разградњу 50% супстанце (*Period required for 50% dissipation*);
- 7) *DT₉₀* је време потребно за разградњу 90% супстанце (*Period required for 90% dissipation*);
- 8) *EC* број, т.ј. EINECS, ELINCS или NLP број јесте званични идентификациони број супстанце у Европској унији. EINECS број је идентификациони број који је додељен свакој супстанци унесеној у Европски инвентар постојећих хемијских супстанци (енг. *European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances* – EINECS). ELINCS број је идентификациони број који је додељен свакој супстанци која је прошла поступак нотификације и унесена је у Европску листу нотификованих хемијских супстанци (енг. *European List of Notified Chemical Substances* – ELINCS). *EC* број је дат у облику низа од седам цифара типа: XXX-XXX-X. *EC* бројеви започињу EINECS бројевима и то од броја 200-001-8, затим следе ELINCS бројеви почевши од броја 400-010-9 и NLP бројеви почевши од броја 500-001-0;
- 9) *EPPO* је Европска и медитеранска организација за заштиту биља (*European and Mediterranean Plant Protection Organization*);
- 10) *EC₅₀* је средња ефективна концентрација (*Median Effective Concentration*);
- 11) *значајне нечистоће* су нечистоће које се јављају или се потенцијално могу јавити због варијабилности процеса производње или складиштења у количинама ≥ 1 g/kg у активној супстанци, односно основној супстанци, а које произвођач сматра значајним и које се хемијски идентификују и наводе у техничкој спецификацији активне супстанце, односно основне супстанце са навођењем њихових максималних концентрација, а могу се сматрати релевантним или нерелевантним, у зависности од познатих токсиколошких и екотоксиколошких карактеристика;
- 12) *ISO* је Међународна организација за стандардизацију (*International Organisation for Standardization*);
- 13) *IUPAC назив* је назив супстанце по правилима Међународне уније за чисту и примењену хемију (*International Union of Pure and Applied Chemistry* – IUPAC);
- 14) *LD₅₀* је средња смртна доза (*Median Lethal Dose*);
- 15) *LC₅₀* је средња смртна концентрација (*Median Lethal Concentration*);
- 16) *МДК* је максимално дозвољена количина остатака;
- 17) *метаболит* је било који метаболит или производ разлагања активне супстанце, протектанта или синергисте, који настаје било у организмима или животној средини;

18) *микроорганизам* је ћелијски или нећелијски организам који има способност размножавања или преношења генетског материјала (бактерије, гљиве, вируси, вирусима слични организми, вироиди, праживотиње и други);

19) *нечистоћа* је било који састојак осим чисте активне супстанце и/или други облик који је присутан у техничком материјалу активне супстанце, укључујући и компоненте које потичу из процеса производње или процеса разградње током складиштења и неактивне изомере, под условом да нису укључени у ISO име активне супстанце;

20) *NOAEL* је доза без штетних ефеката (*No Observed Adverse Effect Level*);

21) *NOEC* је концентрација без ефеката (*No Observed Effect Concentration*);

22) *NOEL* је доза без ефеката (*No Observed Effect Level*);

23) *остаци средстава за заштиту биља* су једна или више активних супстанци, укључујући и њихове метаболите и производе настале њиховом разградњом или реакцијом, које су присутне на или у биљу, односно на или у производима биљног порекла и јестивим производима животињског порекла или у животној средини, а последица су примене средстава за заштиту биља;

24) *остаци микроорганизама* је активни микроорганизми и супстанце које ти микроорганизми стварају у значајним количинама, а које остају након што микроорганизам нестане и представљају ризик за здравље људи или животиња и/или за животну средину;

25) *PEC_{GW}* је предвидљива концентрација у подземној води, односно концентрација остатака средства за заштиту биља у подземној води (*Predicted Environmental Concentration (Ground Water)*);

26) *релевантне нечистоће* су нечистоће које су значајне у токсиколошком, екотоксиколошком и еколошком смислу, тј. нечистоће активне супстанце у процесу производње или складиштења активне супстанце које су, у поређењу са активном супстанцом, значајне за здравље људи или животну средину или утичу на стабилност активне супстанце или су фитотоксичне за гајене биљке, или су контаминанти биља које служе за производњу хране или проузрокују неки други штетан ефекат и које се хемијски идентификују и наводе у техничкој спецификацији активне, односно основне супстанце, у максималним концентрацијама, а које могу бити релевантне чак и ако су присутне у техничком материјалу < 1 g/kg;

27) *релевантни метаболити* су метаболити који су значајни у токсиколошком, екотоксиколошком и еколошком смислу, тј. метаболити чија се својства у поређењу са родитељском супстанцом битно разликују у смислу биолошке циљане активности или представљају већи или упоредив ризик за организме него родитељска супстанца или поседују одређене токсиколошке особине које се сматрају неприхватљивим;

28) *RSD* је релативна стандардна девијација (*Relative Standard Deviation*);

29) *SETAC* је Друштво за токсикологију и хемију животне средине (*Society of Environmental Toxicology and Chemistry*);

30) *технички производ* је материјал који садржи активну супстанцу, односно основну супстанцу и нечистоће које настају при њеној производњи, а може да садржи и неопходну количину адитива;

31) *тестови и студије* су истраживања или испитивања чија је сврха да се утврде особине и понашање активне супстанце, синергиста, протектаната, коформуланата и средства за заштиту биља, као и да се предвиди изложеност активној супстанци, синергисти, протектанату, коформуланату и/или њиховим релевантним метаболитима, одреди безбедан ниво изложености и створе услови за безбедну примену средстава за заштиту биља;

32) *TMDI* је највећи теоретски дневни унос (*Teoretical Maximum Daily Intake*);

33) *тривијални (генерички) назив (ISO назив)* је назив супстанце договорен од стране Међународне организације за стандардизацију (*International Organisation for Standardisation*);

34) *TRR* су укупни теоретски радиоактивни остаци (*Teoretical Radioactivity Residues*);

35) *FAO* је Организација за храну и пољопривреду Уједињених нација (*Food and Agriculture Organisation*);

36) *CAS број* је идентификациони број додељен свакој појединачној супстанци која је публикована у научној литератури и унесена у регистар Хемијског апстракт сервиса (*Chemical Abstract Service – CAS*);

37) *CIPAC број* је идентификациони број додељен свакој појединачној супстанци од стране Међународног колаборативног савета за пестициде (*Collaborative International Pesticides Analytical Council – CIPAC*);

38) *шаржа* је одређена количина техничког производа произведеног у току производног процеса истим технолошким поступком и истог утврђеног квалитета.

II. ДОКУМЕНТАЦИЈА ЗА ПРОЦЕНУ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ, ОДНОСНО ОСНОВНЕ СУПСТАНЦЕ

Члан 3.

Садржина документације за процену активне супстанце, односно основне супстанце која се предаје уз захтев за регистрацију средства за заштиту биља у складу са законом којим се уређују средства за заштиту биља дата је у Прилогу – Садржина документације за процену активне супстанце, односно основне супстанце и методе за испитивање активне супстанце, односно основне супстанце, који је одштампан уз овај правилник и чини његов саставни део (у даљем тексту: Прилог).

Документација за процену активне супстанце, односно основне супстанце садржи податке на основу којих се са прецизношћу може утврдити активна супстанца, односно основна супстанца у погледу њених особина и деловања, тако да се она може тачно идентификовати, дефинисати према спецификацији и категорисати према врсти.

Подаци у документацији за процену активне супстанце, односно основне супстанце достављају се за сваку активну супстанцу коју средство за заштиту биља садржи, осим ако није другачије прописано.

Саставни део документације из става 1. овога члана чини и:

- 1) детаљан опис спроведених испитивања;
- 2) детаљан опис свих одступања од метода или смерница утврђених у Прилогу овог правилника;
- 3) детаљан опис свих метода или смерница, ако су за испитивања активне супстанце, односно основне супстанце коришћене методе или смернице које нису утврђене у Прилогу.

Ако због природе средства за заштиту биља или његове предложене примене произвођач средства за заштиту биља сматра да неки од података из ст. 1. и 2. овог члана није потребно доставити, као и ако испитивање активне супстанце, односно основне супстанце није научно неопходно или технички могуће о томе се доставља писмено образложење министарству надлежном за послове пољопривреде (у даљем тексту: Министарство), у складу са законом којим се уређују средства за заштиту биља.

Ако изостављање података из ст. 1. и 2. овог члана није стручно оправдано, подносилац захтева се обавештава да је те податке потребно доставити.

Члан 4.

Подаци из документације из члана 3. овог правилника, које подносилац захтева за регистрацију средства за заштиту биља означи као индустријске и трговачке тајне (пословне тајне) су поверљиви подаци, у складу са законом којим се уређују средства за заштиту биља и изузимају се из права на приступ у складу са законом којим се уређује слободан приступ информацијама од јавног значаја.

Документација која садржи поверљиве податке из става 1. овог члана означава се као таква.

Када процену података из документације из члана 3. овог правилника у поступку регистрације врши правно лице које обавља послове од јавног интереса након завршетка процене ту документацију доставља Министарству.

III. МЕТОДЕ ЗА ИСПИТИВАЊЕ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ, ОДНОСНО ОСНОВНЕ СУПСТАНЦЕ

Члан 5.

Испитивања активне супстанце, односно основне супстанце (у даљем тексту: тестови и студије) која се врше ради добијања података за документацију за процену активне супстанце, односно основне супстанце спроводе се у складу са методама утврђеним у Прилогу.

Ако за одређене тестове и студије нису утврђене методе у Прилогу за извођење тестова и студија користе се смернице утврђене у Прилогу.

Министарство може прихватити податке у документацији за процену активне супстанце, односно основне супстанце који нису добијени у складу са методама или смерницама утврђеним у Прилогу, ако су подаци добијени коришћењем метода или смерницама које су важиле у тренутку извођења тестова и студија и ако су те методе или смернице у складу са оним утврђеним у Прилогу.

Ако методе или смернице утврђене у Прилогу нису одговарајуће за извођење тестова и студија или се користе различите методе од оних које су наведену у ставу 3. овог члана, подносилац захтева доставља Министарству писмено образложење чија се прихватљивост процењује.

Тестови и студије који се изводе ради добијања података о својствима и утицајима активне супстанце, односно основне супстанце на здравље људи и животиња и животну средину обављају се у лабораторијама које поступају у складу са смерницама добре лабораторијске праксе, у складу са прописима којима се уређују лекови и медицинска средства.

Тестови и студије на животињама изводе се у складу са прописима којима се уређује добробит животиња.

Тестови и студије који се изводе ради добијања података о својствима и утицајима микроорганизама као активних супстанци, осим тестова и студија који се изводе ради добијања података о својствима и утицајима микроорганизама као активних супстанци на људе, обављају се у складу са посебним прописом којим се уређује садржина и начин поступања са документацијом за процену средства за заштиту биља и методама за испитивање средства за заштиту биља.

IV. ЗАВРШНА ОДРЕДБА

Члан 6.

Овај правилник ступа на снагу осмог дана од дана објављивања у „Службеном гласнику Републике Србије”, а примењује се од 1. јануара 2014. године.

Број 110-00-00171/2012-09

У Београду, 9. јула 2012. године

Министар,

Душан Петровић, с.р.

ПРИЛОГ

САДРЖИНА ДОКУМЕНТАЦИЈЕ ЗА ПРОЦЕНУ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ, ОДНОСНО ОСНОВНЕ СУПСТАНЦЕ И МЕТОДЕ ЗА ИСПИТИВАЊЕ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ, ОДНОСНО ОСНОВНЕ СУПСТАНЦЕ

Глава I.

САДРЖИНА ДОКУМЕНТАЦИЈЕ ЗА ПРОЦЕНУ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ, ОДНОСНО ОСНОВНЕ СУПСТАНЦЕ ХЕМИЈСКОГ ПОРЕКЛА И МЕТОДЕ ИСПИТИВАЊА АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ, ОДНОСНО ОСНОВНЕ СУПСТАНЦЕ ХЕМИЈСКОГ ПОРЕКЛА

Одељак 1.

Идентификација активне супстанце

1.1. Подносилац захтева

Наводи се назив и седиште подносиоца захтева и његовог заступника или представника у Републици Србији, као и име, функција, број телефона и телефакса и електронска адреса лица за контакт.

1.2. Произвођач

Наводи се назив и седиште произвођача активне супстанце, као и назив и адреса свих производних погона у којима се производи активна супстанца. За сваког произвођача активне супстанце наводи се име и презиме лица за контакт, телефонски број и број телефакса, као и електронска адреса, ради пружања најновијих информација о технологији производње, поступцима и квалитету производа (укључујући по потреби и појединачне шарже).

Ако се после процене активне супстанце промени локација производног погона или произвођачи активне супстанце, о наведеним изменама Министарство се обавештава у року од 30 дана.

1.3. Предложени или прихваћени ISO тривијални назив активне супстанце и синоними

Наводи се ISO предложени или прихваћени тривијални назив и када је то потребно, други предложени или прихваћени тривијални називи (синоними), укључујући и назив тела надлежног за номенклатуру.

1.4. Хемијски назив (номенклатура према IUPAC и CA)

Наводи се хемијски назив у складу са прописима којима се уређују хемикалије или, ако није наведен у тим прописима, хемијски назив који је у складу са номенклатуром IUPAC и CA.

1.5. Развојни кодни број/бројеви произвођача

Наводе се кодни бројеви који су се у току фазе развоја употребљавали за идентификацију активне супстанце и ако су доступни, кодни бројеви средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу. За сваки наведени кодни број наводи се хемијски назив супстанце на коју се тај број односи, период у току кога се кодни број користио, као и државе чланице Европске уније и друге државе у којима се кодни број користио или се користи.

1.6. CAS, EC и CIPAC бројеви, ако су доступни

Наводе се CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC бројеви, ако су доступни.

1.7. Молекулска и структурна формула, молекулска маса

Наводи се молекулска формула, подаци о молекулској маси, структурна формула активне супстанце и када је то релевантно за активну супстанцу, структурна формула свих стерео и оптичких изомера који су присутни у активној супстанци.

1.8. Начин производње (синтеза) активне супстанце, односно основне супстанце

За сваки производни погон наводи се опис поступка производње, хемијски састав сировина и хемијски путеви који су коришћени, као и идентификација нуспроизвода и нечистоћа које се јављају у коначном производу. Подаци о технолошком поступку се прилажу на захтев Министарства.

Ако се достављени подаци односе на систем пробне производње ти подаци поновно се достављају Министарству када се устале методе и поступци индустријске производње.

1.9. Чистоћа активне супстанце, односно основне супстанце изражена у g/kg

Наводи се најмањи садржај чисте активне супстанце у g/kg (не укључујући неактивне изомере) у техничкој активној супстанци, односно основној супстанци која се користи за производњу средстава за заштиту биља.

Ако се достављени подаци односе на систем пробне производње, а промене у производњи доводе до промена нивоа чистоће, потребни подаци се поновно достављају Министарству када се устале методе и поступци индустријске производње.

1.10. Идентификација изомера, нечистоћа и адитива, структурна формула и садржај изражен у g/kg

Наводи се, када је то релевантно за активну супстанцу, највећи садржај неактивних изомера изражен у g/kg, као и однос садржаја изомера/диастереоизомера. Наводи се и садржај свих других састојака изражен у g/kg, осим адитива, укључујући и нуспроизводе и нечистоће. Садржај адитива изражава се у g/kg.

За сваки састојак присутан у количини ≥ 1 g/kg наводе се следећи подаци:

- 1) хемијски назив према номенклатури IUPAC и CA;
- 2) ISO тривијални назив или предложени тривијални назив, ако је доступан;
- 3) CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC број, ако је доступан;
- 4) молекулска и структурна формула;
- 5) молекулска маса;
- 6) највећи садржај изражен у g/kg.

Ако је производни поступак такав да у активној супстанци могу бити присутне нечистоће и нуспроизводи који су нарочито непожељни због својих токсиколошких, екотоксиколошких и еколошких својстава утврђује се и наводи садржај сваког таквог састојка. У тим случајевима, за сваки састојак наводе се коришћене аналитичке методе и границе одређивања које су довољно ниске. За сваки састојак или нуспроизвод наводе се и следећи подаци:

- 1) хемијски назив према номенклатури IUPAC и CA;
- 2) ISO тривијални назив или предложени тривијални назив, ако је доступан;
- 3) CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC број, ако је доступан;
- 4) молекулска и структурна формула;
- 5) молекулска маса;
- 6) највећи садржај изражен у g/kg.

Ако се достављени подаци односе на систем пробне производње, а промене у производњи доводе до промена нивоа чистоће, потребни подаци се поново достављају Министарству када се устале методе и поступци

индустријске производње.

Ако наведени подаци нису довољни за потпуну идентификацију састојка (нпр. кондензата), за сваки такав састојак достављају се детаљни подаци о његовом саставу.

Наводи се и трговачки назив састојака који су пре производње средства за заштиту биља додати активној супстанци ради очувања њене стабилности и лакшег руковања. За такве састојке наводе се и следећи подаци:

- 1) хемијски назив према номенклатури IUPAC и CA;
- 2) ISO тривијални назив или предложени тривијални назив, ако је доступан;
- 3) CAS, EC (EINECS или ELINCS) и CIPAC број, ако је доступан;
- 4) молекулска и структурна формула;
- 5) молекулска маса;
- 6) највећи садржај изражен у g/kg.

За додатне састојке који су настали у производном поступку, а нису активне супстанце и нечистоће, наводи се врста додатка у зависности од његове намене, и то: средство против пенушања, средство против замрзавања, везиво, пуфер, диспергент, стабилизатор, остало (описује се).

1.11. Аналитички профил шаржи

Према потреби, анализирају се репрезентативне шарже ради одређивања садржаја чисте активне супстанце, односно основне супстанце, неактивних изомера, нечистоћа и адитива. Приложени резултати испитивања садрже квантитативне податке у смислу садржаја израженог у g/kg за све састојке који су присутни у количинама већим од 1 g/kg и обично обухватају 98% анализираниог узорка.

Утврђује се и наводи стварни садржај састојака који су нарочито непожељни због њихових токсиколошких, екотоксиколошких или еколошких својстава.

Достављени подаци обухватају и резултате испитивања појединачних шаржи, као и резиме тих података из којих ће, према потреби, бити видљив најмањи, највећи и типични садржај сваког битног састојка.

Ако се активна супстанца производи у различитим производним погонима подаци се наводе се за сваки погон посебно.

Када се материјал који је коришћен за добијање токсиколошких и екотоксиколошких података односи на шарже активне супстанце произведене у лабораторији или у систему пробне производње, испитују се те шарже, ако су на располагању и ако је то релевантно.

Одељак 2. Физичке и хемијске особине активне супстанце

2.0. Увод

2.0.1. Достављени подаци описују физичке и хемијске особине активне супстанце и заједно са осталим релевантним подацима, омогућавају одређивање битних својстава активне супстанце. Достављени подаци нарочито омогућавају:

- 1) утврђивање физичких, хемијских и техничких опасности везаних за активне супстанце;
- 2) класификацију активне супстанце у односу на њену опасност;
- 3) утврђивање одговарајућих ограничења и услова у вези са укључењем у Листу одобрених супстанци;
- 4) утврђивање одговарајућих симбола опасности, знакова опасности, ознака ризика и ознака безбедности.

Наведени подаци достављају се за све активне супстанце, осим ако то није другачије прописано.

2.0.2. Достављени подаци, заједно са подацима које су достављени за одговарајуће средство за заштиту биља, омогућавају утврђивање физичких, хемијских и техничких опасности које се односе на то средство за заштиту биља, као и идентификацију и класификацију средства за заштиту биља, обезбеђујући да се средство за заштиту биља може примењивати без непотребних тешкоћа, као и да је изложеност људи, животиња и животне средине сведена на најмању могућу меру обзиром на начин његове примене.

2.0.3. За активну супстанцу за коју је поднет захтев за процену наводи се податак о задовољавању одговарајућих FAO стандарда (спецификација). Одступања од FAO стандарда (спецификација) детаљно се описују и образлажу.

2.0.4. У одређеним случајевима, испитивања се изводе на пречишћеној активној супстанци чија је спецификација већ утврђена. У тим случајевима достављају се принципи метода пречишћавања. Пријављује се

највећа чистоћа тест материјала која се може постићи применом најбоље расположиве технологије. У случајевима када је ниво постигнуте чистоће мањи од 980 g/kg доставља се образложење којим се доказује да су исцрпљене све технички изводљиве могућности за производњу чисте активне супстанце.

2.1. Тачка топљења и тачка кључања

2.1.1. Тачка топљења или, по потреби, тачка мржњења или очвршћавања пречишћене активне супстанце утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.1). Мерења се изводе до 360⁰С.

2.1.2. Тачка кључања пречишћене активне супстанце утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.2). Мерења се изводе до 360⁰С.

2.1.3. Ако се тачка топљења и/или тачка кључања не може утврдити због разградње или сублимације, наводи се температура на којој долази до разградње или сублимације.

2.2. Релативна густина

Релативна густина пречишћене активне супстанце у течном или чврстом стању утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.3).

2.3. Напон паре (у Ра), испарљивост

2.3.1. Напон паре пречишћене активне супстанце утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.4). Ако је напон паре мањи од 10⁻⁵ Ра, напон паре на 20⁰С или 25⁰С може се проценити помоћу криве напона паре.

2.3.2. Испарљивост пречишћене активне супстанце у течном или чврстом стању (Хенријева константа) утврђује се или израчунава на основу њене растворљивости у води и напона паре. Наведени подаци се изражавају у Ра x m³ x mol⁻¹.

2.4. Изглед (физичко стање, боја и мирис, ако су познати)

2.4.1. Доставља се опис боје, ако постоји, и физичко стање техничке активне супстанце и пречишћене активне супстанце.

2.4.2. Доставља се опис свих мириса везаних за техничку активну супстанцу и пречишћену активну супстанцу који су уочени током руковања супстанцом у лабораторији или производном погону.

2.5. Спектри апсорпције (UV/VIS, IR, NMR, MS), молекулска екстинкција на одређеним таласним дужинама

2.5.1. Утврђују се и наводе следећи спектри, укључујући и преглед карактеристичних сигнала потребних за тумачење: ултраљубичасто/видљиво зрачење (UV/VIS), инфрацрвено (IR), нуклеарна магнетна резонанца (NMR) и масени спектри (MS) пречишћене активне супстанце и молекулска екстинкција на одређеним таласним дужинама.

Утврђују се и наводе таласне дужине на којима долази до UV/видљиве молекулске екстинкције, укључујући, ако то неопходно и таласну дужину са највишом апсорпцијском вредности изнад 290 nm.

Ако су активне супстанце отопљени оптички изомери наводи се њихова измерена оптичка чистоћа.

2.5.2. За идентификацију релевантних нечистоћа утврђују се и наводе спектри апсорпције UV/видљивог зрачења, IR, NMR и MS спектри.

2.6. Растворљивост у води и утицај pH вредности (од 4 до 10) на растворљивост

Растворљивост пречишћене активне супстанце у води на атмосферском притиску утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.6). Растворљивост у води утврђује се у неутралној средини (односно у дестилованој води која је у равнотежи са атмосферским угљен-диоксидом). Ако активна супстанца лако јонизује, растворљивост се утврђује и у киселој средини (pH 4 до 6) и у алкалној средини (pH 8 до 10) и наводе се добијени подаци. Ако стабилност активне супстанце у води указује да није могуће одредити растворљивост активне супстанце у води доставља се образложење на основу података добијених испитивањем.

2.7. Растворљивост у органским растварачима

Ако је растворљивост техничке активне супстанце мања од 250 g/kg, растворљивост се утврђује и у органским растварачима при температури од 15 до 25⁰С, и то:

- 1) алифатични угљоводоник: по могућности n-хептан;
- 2) ароматични угљоводоник: по могућности ксилен;
- 3) халогени угљоводоник: по могућности 1,2-дихлор-етан;
- 4) алкохол: по могућности метанол или изопропил алкохол;
- 5) кетон: по могућности ацетон;
- 6) естар: по могућности етил-ацетат.

Наводи се температура при којој је растворљивост одређена.

Ако један или више растварача нису погодни за неку одређену активну супстанцу (нпр. растварач реагује са испитиваном супстанцом) могу се употребити други растварачи. Избор других растварача заснива се на њиховој структури и поларности.

2.8. Коефицијент расподеле n-октанол/вода и утицај pH вредности (од 4 до 10)

Коефицијент расподеле n-октанол/вода за пречишћену активну супстанцу утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.8). Испитује се утицај pH вредности (од 4 до 10) ако је супстанца у погледу њене вредности константе дисоцијације (pKa вредност) кисела или алкална (< 12 за киселине, > 2 за алкалије).

2.9. Стабилност у води, степен хидролизе, фотохемијска разградња, количина и опис производа разградње, константа дисоцијације и утицај pH вредности (од 4 до 9)

2.9.1. Степен хидролизе пречишћених активних супстанци (обично радиоактивно обележене, > 95% чистоће) за сваку pH вредност од 4, 7 и 9 у стерилним условима, без присуства светла, утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода С.7). За супстанце са ниским степеном хидролизе може се утврдити на 50⁰С или на другој погодној температури.

Ако дође до разградње на температури од 50⁰С, утврђује се степен разградње на другој температури и израђује се Аренијусов-ов дијаграм ради процене хидролизе на температури од 20⁰С. Утврђују се и наводе настали производи хидролизе и константа брзине и наводи процењена вредност DT₅₀.

2.9.2. За једињења чији је молекулски (декадни) апсорпциони коефицијент (ϵ) > 10 (1 x mol⁻¹ x cm⁻¹) при таласној дужини $\lambda \geq 290$ nm, утврђује се и наводи директна фототрансформација пречишћене активне супстанце, обично радиоактивно обележене, у пречишћеној води (нпр. дестилована вода) на температури од 20⁰С до 25⁰С, на вештачком светлу у стерилним условима и, према потреби, уз примену солубилизатора.

Као помоћни растварач (корастварач) или солубилизатор не користи се супстанца које повећава осетљивост, као што је ацетон. Извор светлости симулира сунчеву светлост и опремљен је филтерима који искључују радијацију на таласним дужинама $\lambda < 290$ nm. Наводе се производи разградње настали током испитивања чија је количина у сваком тренутку износила $\geq 10\%$ додате активне супстанце, биланс масе која представља најмање 90% примењене радиоактивности, као и фотохемијско време полураспада.

2.9.3. Када је неопходно испитивање директне фототрансформације, утврђује се и количински принос директне фотодеградације у води заједно са израчунавањем теоретског животног века супстанце у горњем слоју водених система и стварног животног века супстанце.

Метода је описана у FAO ревидираним смерницама о еколошким критеријумима за регистрацију пестицида ⁽¹⁾.

2.9.4. Ако пречишћена активна супстанца дисосује у води, утврђује се и наводи константа дисоцијације (pKa вредност) пречишћене активне супстанце према OECD Смерници за испитивање 112. На основу теоретских разматрања идентификују се настали производи разградње. Ако је активна супстанца со, наводи се pKa вредност активног састојка.

⁽¹⁾ Организација за храну и пољопривреду Уједињених нација, децембар 1989 (Food and Agriculture Organisation of the United Nations Rome – December 1989), <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Code/Download/ENVICRI.pdf>

2.10. Стабилност на ваздуху, фотохемијска разградња, опис производа разградње

Доставља се процена фотохемијске оксидативне разградње (индиректна фототрансформација) активне супстанце.

2.11. Запаљивост и самозапаљивост

2.11.1. Запаљивост технички активних супстанци које су у чврстом или гасовитом стању или стварају јако запаљиве гасове, утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.10. или А.11. или А.12).

2.11.2. Самозапаљивост технички активних супстанци утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.15. или А.16), а када је то неопходно и према UN-Bowes-Cameron-Cage тесту (UN – Препоруке о транспорту опасних роба, Поглавље 14, Број 14.3.4)⁽²⁾.

⁽²⁾ UN препоруке о транспорту опасних роба, Поглавље 14, Број 14.3.4. (UN – Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Chapter 14, No 14.3.4).

2.12. Температура паљења

Температура паљења технички активних супстанци са тачком топљења испод 40⁰С утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.9). Користи се само метода затвореног суда.

2.13. Експлозивност

Експлозивност технички активних супстанци утврђује се и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.14).

2.14. Површински напон

Површински напон се утврђује и наводи у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.5).

2.15. Оксидационе особине

Оксидационе особине технички активних супстанци утврђују се и наводе у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода А.17), осим ако се на основу њихових структурних формула недвосмислено може доказати да активна супстанца не може егзотермно реаговати са запаљивим материјалом. У тим случајевима, довољно је навести тај податак као образложење зашто нису утврђене оксидационе особине супстанци.

Одељак 3.

Додатни подаци о активној супстанци

3.0. Увод

3.0.1. Достављени подаци описују за коју намену се средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу примењују, или ће се применити, као и количине и начин њихове примене или предложене примене.

3.0.2. Достављају се и подаци о уобичајеним методама и мерама опреза при руковању, складиштењу и превозу активне супстанце.

3.0.3. Достављене студије и подаци заједно са другим значајним студијама, подацима и информацијама, садрже детаљно наведене и оправдане методе и мере опреза које се примењују у случају пожара. На основу хемијске структуре и физичких и хемијских особина активне супстанце процењују се могући производи сагоревања у случају пожара.

3.0.4. Достављене студије и подаци заједно са другим значајним студијама, подацима и информацијама оправдавају предложене мере у хитним случајевима.

3.0.5. Подаци и информације наведени у овом одељку достављају се за све активне супстанце, осим ако није другачије прописано.

3.1. Намена

Наводи се намена средства за заштиту биља: акарицид, бактерицид, фунгицид, хербицид, инсектицид, молускоцид, нематоцид, регулатор раста, репелент, родентицид, семиохемикалија, талпицид, вирицид и друго.

3.2. Ефекат на штетне организме

3.2.1. Наводи се начин деловања на штетне организме: контактено деловање, дигестивно деловање, инхалационо деловање, фунгитоксично деловање, фунгистатично деловање, десикант, инхибитор размножавања и друго.

3.2.2. Ако се активна супстанца транслоцира у биљкама наводи се тип транслокације (апопластна, симпластна или и оба типа).

3.3. Предвиђена подручја примене средства за заштиту биља

За средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу наводи се постојеће или предложено подручје њихове примене, и то:

- 1) на отвореном простору, као нпр., у ратарству, воћарству, цвећарству, шумарству и виноградарству;
- 2) у заштићеним просторима (стакленици, пластеници и сл.);
- 3) у парковима и на површинама за рекреацију;
- 4) за сузбијање корова на непољопривредним површинама;
- 5) на окућницама;
- 6) на собном биљу;
- 7) на ускладиштеним биљним производима;
- 8) друго (описује се).

3.4. Штетни организми који се сузбијају и врста биља или биљних производа који се штите или третирају

3.4.1. Наводе се детаљи о постојећој или предвиђеној примени у смислу усева/засада, групе усева/засада, биља или биљних производа који се третирају или штите.

3.4.2. Наводе се детаљи о штетним организмима који се сузбијају.

3.4.3. У зависности од примене средства за заштиту биља наводе се подаци о ефектима који се постижу, нпр. спречавање клијања, успоравање сазревања, смањење дужине стабљике, побољшање оплодње и сл.

3.5. Начин деловања

3.5.1. Доставља се податак о начину деловања активне супстанце и то у мери у којој је начин деловања разјашњен у смислу биохемијског и физиолошког механизма и биохемијских путева активне супстанце у организму. Достављају се и резултати експерименталних релевантних студија, ако су доступни.

3.5.2. Ако после примене средства за заштиту биља активна супстанца прелази у метаболит или производ разградње да би се постигао предвиђени ефекат, за активни метаболит или производ разградње наводе се, када је то релевантно, подаци добијени у складу са одељком 5. пододељак 5.6. и 5.11, одељком 6. пододељак 6.1, 6.2. и 6.7, одељком 7. пододељак 7.1. и 7.2. и одељком 9. ове главе, као и следећи подаци:

- 1) хемијски назив према номенклатури IUPAC и CA;
- 2) ISO назив и предложени назив;
- 3) CAS, EEC (EINECS или ELINCS) број и CIPAC број, ако је доступан;
- 4) емпиријска и структурна формула;
- 5) молекулска маса.

3.5.3. Достављају се подаци о формирању активних метаболита и производа разградње, који укључују:

- 1) процесе, механизме и реакције до којих долази;
- 2) кинетичке и друге податке о брзини метаболизма или разградње и, ако су познати, податке о начину смањења брзине метаболизма или разградње;
- 3) еколошке и друге факторе који утичу на брзину и обим метаболизма или разградње.

3.6. Подаци о појави или могућој појави развоја резистентности и поступци за њено спречавање

Достављају се подаци о могућој појави развоја резистетности или укрштене резистетности, као и мере за спречавање појаве резистетности.

3.7. Препоручене методе и мере опреза код руковања, складиштења, превоза или у случају пожара

За све активне супстанце доставља се безбедносни лист у складу са посебним прописом којим се уређује садржај безбедносног листа.

3.8. Поступци уништавања или деконтаминације

3.8.1. Контролисано спаљивање (инсинерација)

Најпримеренији начин за уништавање активне супстанце, контаминираног материјала или контаминираних амбалаже је контролисано спаљивање у сертифицираним инсинераторима (спалионицама).

Ако је садржај халогена у активној супстанци већи од 60%, наводе се подаци о пиролитичком понашању активне супстанце у контролисаним условима (укључујући, по потреби, довод кисеоника и утврђено време задржавања) на температури од 800⁰С, као и о количини дибензо-*p*-диоксида и дибензо-фурана у производима пиролизе. Наводе се и детаљна упутства за безбедно уништавање, односно деконтаминацију активне супстанце.

3.8.2. Други поступци

Ако се предлажу друге методе уништавања, односно деконтаминације активне супстанце, контаминираних амбалаже и контаминираних материјала те методе се детаљно описују и достављају се подаци о њиховој ефикасности и безбедности.

3.9. Хитне мере у случају несреће

Наводе се поступци деконтаминације воде у случају несреће.

Одељак 4. Аналитичке методе

4.0. Увод

4.0.1. Одредбе овог одељка односе се искључиво на аналитичке методе потребне за пост-регистрациону контролу и систематско праћење (мониторинг).

4.0.2. Доставља се образложење за примењене аналитичке методе потребне за добијање података прописаних овим правилником или потребне за друге сврхе. Уколико је неопходно, израђују се посебне смернице за те аналитичке методе на основу истих захтева који су утврђени за методе за пост-регистрациону контролу и мониторинг.

4.0.3. Доставља се опис метода, укључујући и појединости о коришћеној опреми, материјалима и условима.

4.0.4. У погледу изводљивости методе обезбеђује се најједноставнији приступ, укључивање минималних трошкова и уобичајено доступна опрема.

4.0.5. Достављају се подаци о: нечистоћама, релевантним нечистоћама, значајним нечистоћама, метаболитима и релевантним метаболитима.

4.0.6. Достављају се следећи узорци:

- 1) аналитички стандард чисте активне супстанце;
- 2) узорак техничке активне супстанце из производње;
- 3) аналитички стандарди релевантних метаболита и свих других састојака који су обухваћени дефиницијом остатака;
- 4) узорци референтних супстанци за релевантне нечистоће, ако су расположиви.

4.1. Методе за испитивање техничког производа

Методе за испитивање техничког производа активне супстанце задовољавају критеријуме: специфичности, линеарности, тачности, прецизности, поновљивости и репродуктивности.

Специфичност је способност методе да разликује мерену супстанцу (аналит) од других супстанци.

Линеарност је способност методе да у датом распону постигне прихватљиву линеарну корелацију између резултата и концентрације мерене супстанце у узорцима.

Тачност методе је степен до кога утврђена вредност мерене супстанце у узорку одговара прихваћеној референтној вредности (нпр. ISO 5725).

Прецизност је степен подударности између резултата независних испитивања добијених у прописаним условима.

Поновљивост је прецизност у условима када исти аналитичар, у кратким временским размацима, користећи исту опрему у истој лабораторији, добије независне резултате испитивања примењујући исту методу на истом тест материјалу.

Репродуктивност се дефинише у складу са ISO 5725 и није потребна за испитивање техничке активне супстанце.

4.1.1. Наводе се и детаљно описују методе коришћене за одређивање чисте активне супстанце у техничкој активној супстанци, као и могућност примене постојећих CIPAC метода.

4.1.2. Наводе се методе за одређивање значајних и/или релевантних нечистоћа и додатака (нпр. стабилизатора) у техничкој активној супстанци.

4.1.3. Специфичност, линеарност, тачност и поновљивост

4.1.3.1. Доказује се и наводи специфичност предложених метода. Утврђује се степен утицаја других супстанци које су присутне у техничкој активној супстанци (нпр. изомери, нечистоће или додаци). Иако се утицај других састојака може сматрати системском грешком, при процени тачности метода предложених за одређивање чисте активне супстанце у техничкој активној супстанци доставља се објашњење за сваки утицај са више од $\pm 3\%$ у укупно одређеној количини. Утицај се доказује код метода за утврђивање нечистоћа.

4.1.3.2. Одређује се и наводи линеарност предложених метода у одговарајућем распону. Код одређивања чисте активне супстанце калибрациони распон прелази (за најмање 20%) највишу и најнижу номиналну концентрацију мерене супстанце у одговарајућем аналитичком раствору. Код утврђивања калибрације раде се мерења са три или више концентрација мерене супстанце у два понављања или у пет појединачно измерених концентрација. Извештаји који се достављају укључују изједначавање калибрационе криве и коефицијента корелације, као и репрезентативну и правилно означену документацију о испитивању, нпр. хроматограме.

4.1.3.3. Методе којима се утврђују чиста активна супстанца и значајне и/или релевантне нечистоће у техничкој активној супстанци захтевају тачност.

4.1.3.4. При утврђивању чисте активне супстанце, односно активне супстанце за поновљивост по правилу се изводи најмање пет мерења. Наводи се RSD. Вредности које значајно одступају, а које се утврде одговарајућим методама (нпр. Диксонсов или Грубсов тест), могу се занемарити, али се на њих јасно указује. Наводи се и објашњава разлог појаве појединих значајних одступања.

4.2. Методе за одређивање остатака

Методе за одређивање остатака омогућавају одређивање активне супстанце и/или релевантних метаболита. За сваку методу и за сваки битан репрезентативни узорак којима се утврђују остаци експериментално се одређује и описује његова специфичност, прецизност, искориштење и граница одређивања.

По правилу методе за одређивање остатака су мултирезидуалне. Стандардне мултирезидуалне методе оцењују се и описују у зависности од њихове погодности за одређивање остатака. Ако предложене методе за одређивање остатака нису мултирезидуалне или ако нису у складу са њима, предлаже се нека алтернативна метода. Ако предложена алтернативна метода има за последицу велики број метода за поједине састојке, може се прихватити метода за одређивање укупног садржаја остатака „метода особина заједничке хемијске групе“ (common moiety method).

Методе за испитивање остатака задовољавају следеће критеријуме: специфичност, линеарност, тачност, прецизност, поновљивост и репродуктивност.

Специфичност је способност методе да разликује мерену супстанцу (аналит) од других супстанци.

Прецизност је степен подударности између резултата независних испитивања добијених у прописаним условима.

Поновљивост је прецизност у условима када исти аналитичар, у кратким временским размацима, користећи исту опрему у истој лабораторији, добије независне резултате испитивања примењујући исту методу на истом тест материјалу.

Репродуктивност је валидација поновљивости искоришћења у репрезентативним узорцима на репрезентативним нивоима, од стране најмање једне лабораторије која не зависи од лабораторије у којој је извршена прва валидација студије, а која може бити у оквиру исте организације (независна лабораторијска валидација).

Искоришћење је проценат количине активне супстанце или релевантног метаболита који је додат у одговарајући узорак, а који не садржи мерљив ниво исте мерене супстанце.

Граница одређивања (граница квантификације) је најнижа тестирана концентрација при којој се добија прихватљиво средње искоришћење (обично 70 до 110%, а износ RSD је по могућности 20%, а у одређеним оправданим случајевима, прихватљиво је веће или мање средње искоришћење, као и већа RSD).

4.2.1. Остаци у биљу или биљним производима или на биљу или биљним производима, у храни (биљног и животињског порекла) или храни за животиње

Предложене методе су одговарајуће за одређивање свих састојака који су обухваћени дефиницијом остатка која је предложена у складу са одељком 6, поделама 6.1. и 6.2. ове главе, ради одређивања усклађености са утврђеним МДК, односно одређивања DFR.

Специфичност метода омогућава одређивање свих састојака који су обухваћени дефиницијом остатка уз примену, по потреби, додатне методе потврде.

Одређује се и наводи поновљивост методе. Из заједничког узорка који је узет на пољу и који садржи остатке може се припремити више идентичних подузорака за испитивање. Истовремено, више узорака за испитивање може се припремити из заједничког нетретираног узорка у аликвотама које су обogaћени до жељеног нивоа.

Наводе се резултати независне лабораторијске валидације.

Одређује се и наводи граница одређивања, укључујући и појединачну и средњу искоришћеност. Експериментално се одређује и наводи укупна RSD, као и RSD за сваку количину обogaћења.

4.2.2. Остаци у земљишту

Достављају се методе за испитивање земљишта у циљу одређивања активне супстанце и/или релевантних метаболита.

Специфичност метода омогућава одређивање активне супстанце и/или релевантних метаболита уз примену, по потреби, додатне методе потврде.

Одређује се и описује поновљивост, искоришћење и граница одређивања, укључујући и појединачно и средње искоришћење. Експериментално се одређује и наводи укупна RSD, као и RSD за сваку количину обogaћења.

Предлаже се граница одређивања која није виша од концентрације чији је ефекат значајан у погледу изложености организама који не припадају циљаној групи или која има фитотоксичне ефекте. Предложена граница одређивања по правилу није већа од 0,05 mg/kg.

4.2.3. Остаци у води (укључујући воду за пиће, подземне воде и површинске воде)

Достављају се методе за испитивање воде у циљу одређивања активне супстанце и релевантних метаболита.

Специфичност метода омогућава одређивање активне супстанце и/или релевантних метаболита уз примену, по потреби, додатне методе потврде.

Одређује се и наводи поновљивост, искоришћење и граница одређивања, укључујући појединачно и средње искоришћење. Експериментално се одређује и наводи укупна RSD, као и RSD за сваку количину обogaћења.

Предложена граница одређивања за воду за пиће не прелази 0,1 µg/l.

Предложена граница одређивања за површинску воду не прелази концентрацију чији се ефекат на организме који не припадају циљаној групи сматра неприхватљивим у складу са посебним прописом којим се уређују јединствена начела за оцењивање средства за заштиту биља.

4.2.4. Остаци у ваздуху

Достављају се методе за испитивање активне супстанце и релевантних метаболита који су присутни у ваздуху, а који настају у току или убрзо после примене, осим ако се може доказати да постоји мала вероватноћа да дође до изложености људи који примењују средства за заштиту биља (оператера), других пољопривредних радника и других присутних лица.

Специфичност метода омогућава одређивање активне супстанце и/или релевантних метаболита уз примену, по потреби, додатне методе потврде.

Одређује се и наводи поновљивост, искоришћење и граница одређивања, укључујући и појединачно и средње искоришћење. Експериментално се одређује и наводи укупна релативна RSD, као и RSD за сваку количину обogaћења.

Код предложене границе одређивања узимају се у обзир одговарајуће граничне вредности релевантне за здравље људи, односно одговарајући нивои изложености.

4.2.5. Остаци у телесним течностима и ткивима

Ако је активна супстанца класификована као токсична или јако токсична, достављају се одговарајуће аналитичке методе.

Специфичност метода омогућава одређивање активне супстанце и/или релевантних метаболита уз примену, по потреби, додатне методе потврде.

Одређује се и наводи поновљивост, искоришћење и граница одређивања, укључујући појединачно и средње искоришћење. Експериментално се одређује и наводи укупна RSD, као и RSD за сваку количину обогаћења.

Одељак 5. Токсиколошке студије и студије метаболизма

5.0. Увод

5.0.1. Достављени подаци за активну супстанцу, односно основну супстанцу, заједно са подацима достављеним за једно или више средстава за заштиту биља која садрже исту активну супстанцу, односно основну супстанцу омогућавају процену опасности којима су изложени људи при руковању и примени средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу, односно основну супстанцу, као и опасности за људе од остатака средстава за заштиту биља у храни и води. Достављени подаци омогућавају:

- 1) класификацију активне супстанце, односно основне супстанце обзиром на њену опасност;
- 2) утврђивање ADI;
- 3) утврђивање AOEL;
- 4) утврђивање ознака које мора да садржи етикета,
- 5) одређивање одговарајућих мера прве помоћи, дијагностике и лечења, које треба применити у случају тровања људи и
- 6) процену у вези са природом и нивоом ризика за људе, животиње (врсте које људи обично хране и држе или које служе за производњу хране), као и ризика за друге врсте кичмењака које не припадају циљаним групама које се сузбијају.

5.0.2. Наводе се и испитују сви могући штетни ефекти откривени у току рутинских токсиколошких студија (укључујући ефекте на органе и посебне системе, као што су имунотоксичност и неуротоксичност), као и додатне студије које могу бити потребне за анализу могућег механизма, NOAEL (највећа дозе без ефекта) и значај ефеката. Наводе се сви расположиви биолошки подаци који су значајни за оцену токсиколошког профила испитиване супстанце.

5.0.3. За сваку достављену студију доставља се и детаљан опис (спецификација) коришћеног материјала у складу са одељком 1. подељак 1.1. ове главе обзиром на утицај који нечистоће могу имати на токсичне ефекте. У студијама се користи активна супстанца која по спецификацији одговара оној која ће се употребљавати за производњу средства за заштиту биља које ће регистровати, осим када је потребно или дозвољено користити радиоактивно обележен материјал.

5.0.4. Ако се у студијама користи активна супстанца, односно основна супстанца произведена у лабораторији или у систему пробне производње, студије се понављају са техничком активном супстанцом, односно основном супстанцом, осим ако се не докаже да је материјал коришћен за потребе токсиколошког испитивања и оцењивања једнак техничкој активној супстанци. У случају несигурности, прилажу се одговарајуће студије провере које служе као основа за доношење одлуке о могућности понављања студија.

5.0.5. У студијама у којима се количине материјала који се испитује примењују у току одређеног временског периода, количине се, по могућности, узимају из исте серије (шарже) активне супстанце, односно основне супстанце, ако то њена стабилност дозвољава.

5.0.6. За све студије наводе се подаци о стварно постигнутој количини у mg/kg телесне тежине, као и у другим одговарајућим мерним јединицама. Ако се примењује дозирање путем хране, испитивана супстанца равномерно се распоређује у храни.

5.0.7. Ако као последица метаболизма или других процеса у или на третираном биљу, или као последица прераде третираних производа настаје коначни остатак (путем кога су потрошачи или радници изложени), а који није активна супстанца и није идентификован као метаболит код сисара, спроводе се токсиколошка испитивања на том коначном остатку, осим ако се може доказати да изложеност потрошача или радника овим супстанцама не представља значајни ризик за здравље. Токсикокинетичке студије и студије метаболизма у вези са

метаболитима и производима разградње спроводе се једино ако се резултати о токсичности метаболита не могу проценити на основу расположивих резултата о активної супстанци, односно основної супстанци.

5.0.8. Начин испитивања супстанце зависи од главних путева изложености. У случајевима када до изложености долази углавном у гасној фази, примереније је испитати инхалациону од оралне токсичности.

5.1. Студије апсорпције, дистрибуције, излучивања и метаболизма код сисара

Ако није другачије прописано, захтевају се само подаци за једну тест (експерименталну) врсту (обично пацов), који пружају информације које су корисне за осмишљавање и тумачење испитивања (тестова) токсичности. Информације о разликама између врста значајне су при екстраполацији података са животиње на човека, а информације о продирању кроз кожу, апсорпцији, дистрибуцији, излучивању и метаболизму значајне су за процену ризика за оператере. Детаљни захтеви везани за податке зависе од резултата који су добијени за сваку поједину испитивану супстанцу.

Циљ испитивања: Испитивањем се добију подаци за:

- 1) процену брзине апсорпције и апсорбоване дозе;
- 2) расподелу у ткиву, као и ниво и брзину излучивања испитиване супстанце и њених метаболита;
- 3) утврђивање метаболита и метаболичких путева.

Испитује се и утицај нивоа дозе на параметре наведене у ставу 2. овог пододељка и утврђује да ли су резултати након једнократне примене једнаки резултатима после примене вишекратних доза.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше и наводе се подаци о токсикокинетичким студијама на пацовима једнократним уносом (орално) са најмање два нивоа доза, као и токсикокинетички тест на пацовима (орално) вишекратним уносом једне дозе. У појединим случајевима врше се додатна испитивања на другим врстама (нпр. на козама или пилићима).

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом о методама испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.36).

5.2. Акутна токсичност

Студије и подаци који се достављају обезбеђују утврђивање ефеката након једнократне изложености активної супстанци, односно основної супстанци, а нарочито:

- 1) токсичност активне супстанце, односно основне супстанце;
- 2) временски ток и карактеристике ефеката, уз детаљне податке о променама понашања и могућим макрпатолошким налазима обдукције тест животиња;
- 3) ако је могуће, начин токсичног деловања;
- 4) релативна опасност повезана са различитим путевима изложености.

Добијени подаци омогућавају процену нивоа токсичности и класификацију активне супстанце, односно основне супстанце у складу са прописима којима се уређују хемикалије. Подаци добијени испитивањем акутне токсичности посебно су значајни за процену опасности у случају несреће.

5.2.1. Орална токсичност

Околности у којима се захтевају испитивања: Достављају се подаци о испитивањима акутне оралне токсичности.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.1bis. или В.1tris).

5.2.2. Дермална токсичност

Околности у којима се захтевају испитивања: Достављају се подаци о испитивањима дермалне токсичности.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.3).

5.2.3. Инхалациона токсичност

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања инхалационе токсичности врше се ако је активна супстанца, односно основна супстанца:

- 1) гас или течни гас;

- 2) супстанца која ће се користити као фумигант;
- 3) супстанца коју садрже средства за заштиту биља чији је облик формулације генератор дима, аеросол или у облику формулације која ослобађа пару;
- 4) супстанца која ће се користити са уређајима за замагљивање;
- 5) супстанца чији је напон паре $> 10^{-2}$ Pa и садрже је средства за заштиту биља која се примењују у затвореним просторима, као што су складишта и стакленици;
- 6) супстанца коју садрже средства за заштиту биља која су у облику праха и која садрже значајан однос честица пречника 50 μm (масени удео $> 1\%$);
- 7) супстанца коју садрже средства за заштиту биља која се примењују на начин који доводи до стварања значајног однос честица или капљица пречника $< 50 \mu\text{m}$ (масени удео $> 1\%$).

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.2).

5.2.4. Иритација коже

Циљ испитивања: Испитивањем се утврђује могућа способност активне супстанце, односно основне супстанце да иритира кожу и могућа реверзибилност уочених ефеката.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања иритације коже се не врше једино у случају када постоји вероватноћа да дође до озбиљних реакција на кожи или да уопште не дође до реакција.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.4).

5.2.5. Иритација ока

Циљ испитивања: Испитивањем се утврђује могућа способност активне супстанце, односно основне супстанце да иритира око и могућа реверзибилност уочених ефеката.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања иритације ока се не врше једино у случају када постоји вероватноћа појаве тешких ефеката на очима.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.5).

5.2.6. Сензибилизација

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђује довољно података за процену могућег својства активне супстанце да изазове реакције сензибилизације коже.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се не врше једино у случају када је већ познато да супстанца изазива реакцију сензибилизације коже.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.6).

5.3. Краткотрајна токсичност

Студије краткотрајне токсичности спроводе се на начин да се добију подаци о количини активне супстанце која, у условима испитивања, не доводи до токсичног ефекта. Испитивањима се обезбеђују корисни подаци о ризицима за лица која рукују средствима за заштиту биља која садрже активну супстанцу или о корисницима. Испитивања краткотрајне токсичности пружају нарочито увид у могућа кумулативна деловања активне супстанце и ризике за раднике који би могли бити високо изложени. Поред тога, испитивања краткотрајне токсичности обезбеђују податке потребне за осмишљавање тестова хроничне токсичности.

Студије, подаци и информације који се достављају обезбеђују утврђивање ефеката после виšekратне изложености активној супстанци, а нарочито:

- 1) однос између дозе и нежељених ефеката;
- 2) токсичност активне супстанце, укључујући NOAEL, ако је могуће;
- 3) циљане органе, када је то битно;
- 4) временски ток и карактеристике тровања, уз детаљне податке о променама понашања и могућим макропатолошким налазима при обдукцији;
- 5) посебне токсичне ефекте и патолошке промене до којих долази;

6) уколико је потребно, постојаност и реверзибилност одређених токсичних ефеката опажених после прекида дозирања;

7) начин токсичног деловања;

8) релативна опасност повезана са различитим путевима изложености.

5.3.1. 28-дневна студија оралне токсичности

Околности у којима се захтевају испитивања: 28-дневна испитивања користе се за одређивање нивоа доза за даља испитивања. Достављени подаци о резултатима 28-дневних испитивања значајни су за идентификацију прихватљивих одговора који могу бити прикривени у студијама хроничне токсичности.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.7).

5.3.2. 90-дневна студија оралне токсичности

Околности у којима се захтевају испитивања: Достављају се подаци о студијама краткотрајне оралне токсичности (90 дана) активне супстанце за пацова и пса. Ако постоји доказ да је пас знатно осетљивији и ако подаци могу да буду корисни при екстраполацији резултата на човека, спроводи се 12-месечна студија токсичности на псима, о чему се достављају резултати испитивања.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (методе В.26. и В.27).

5.3.3. Други путеви уноса

Околности у којима се захтевају испитивања: За процену изложености оператера препоручују се додатна перкутана испитивања. Одлука о потреби вршења краткотрајне оралне или инхалационе студије изложености за испарљиве супстанце (напон паре > 10-2 Ра) доноси се на основу стручне процене.

Смернице за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија:

- 1) 28-дневна дермална студија: метода В.9;
- 2) 90-дневна дермална студија: метода В.28;
- 3) 28-дневна студија инхалационе токсичности: метода В.8;
- 4) 90-дневна студија инхалационе токсичности: метода В.29.

5.4. Испитивање генотоксичности

Циљ испитивања: Испитивање генотоксичности обезбеђује:

- 1) предвиђање генотоксичног потенцијала;
- 2) рану идентификацију генотоксичних карциногена;
- 3) појашњење механизма деловања неких карциногена.

Ради избегавања реакција које су последица начина тестирања (артефакти) у *in vitro* или *in vivo* тестовима не користе се претерано токсичне дозе. Избор даљих тестова зависи од тумачења резултата који су добијени у свакој појединој фази.

5.4.1. In vitro студије

Околности у којима се захтевају испитивања: Достављају се подаци о *in vitro* испитивањима мутагености (тест генске мутације на бактеријама, тест кластогености на ћелијама сисара и тест генске мутације на ћелијама сисара).

Смернице за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија, и то:

- 1) испитивање реверзних мутација код врсте *Salmonella typhimurium*: метода В.13/14;
- 2) *in vitro* испитивање хромозомских аберација код сисара: метода В.10;
- 3) *in vitro* испитивање генске мутације на ћелијама сисара: метода В.17.

5.4.2. In vivo студије на соматским ћелијама

Околности у којима се захтевају испитивања: Ако су сви резултати *in vitro* студија негативни врше се додатна испитивања узимајући у обзир и друге расположиве значајне податке (укључујући токсикокинетичке, токсико-динамичке и физичко-хемијске податке, као и податке о аналогним супстанцама). Испитивање се може извршити *in vivo* или *in vitro* уз коришћење система за метаболичку активацију који је различит од претходно коришћених.

Ако је *in vitro* цитогенетски тест позитиван врши се *in vivo* тест на соматским ћелијама (анализа метафазе у ћелијама сржи глодара или микронуклеус тест на глодарима).

Ако је било који *in vitro* тест генских мутација позитиван врши се *in vivo* тест ради истраживања непрограмиране синтезе ДНК или Мишји спот тест.

Смернице за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија, и то:

- 1) Микронуклеус тест *In vivo* на еритроцитима сисара: метода В.12;
- 2) *Spot* тест на мишевима: метода В.24;
- 3) *In vivo* испитивање хромозомских аберација на костној сржи сисара: метода В.11.

5.4.3. *In vivo* студије на полним ћелијама

Околности у којима се захтевају испитивања: Ако је било који резултат *in vivo* студија на соматским ћелијама позитиван врши се *in vivo* испитивање утицаја на полне ћелије. Нужност спровођења ових испитивања разматра се од случаја до случаја, узимајући у обзир податке о токсикокинезици, примени и очекиваној изложености. Одговарајућим тестовима испитује се интеракција са ДНК (као што је тест доминантно леталне мутације) ради утврђивања постојања могућности наследних ефеката и, по могућности, њихове квантитативне процене. Због сложености квантитативних студија обезбеђује се да је њихово извођење оправдано и утемељено.

5.5. Дуготрајна токсичност и карциногеност

Циљ испитивања: Извршене и достављене дуготрајне студије, заједно са осталим значајним подацима и информацијама о активној супстанци, омогућавају утврђивање ефекта након виšekратне изложености активној супстанци, а нарочито:

- 1) идентификацију штетних ефеката који су последица изложености активној супстанци;
- 2) идентификацију циљаних органа, уколико је битно;
- 3) утврђивање односа између доза – одговор;
- 4) идентификацију промена уочених знакова токсичности;
- 5) утврђивање NOAEL.

Студије карциногености, заједно са другим значајним подацима о активној супстанци, спроводе се на начин да омогуће процену опасности за људе након виšekратне изложености активној супстанци, а нарочито:

- 1) идентификацију карциногених учинака ефеката који су последица изложености активној супстанци;
- 2) утврђивање специфичности тумора за врсту и орган на којима се јављају;
- 3) утврђивање односа доза – одговор;
- 4) идентификацију највише дозе која не изазива штетне ефекте (гранична доза) код негенотоксичних карциногена.

Околности у којима се захтевају испитивања: Дуготрајна токсичност и карциногеност утврђује се за све активне супстанце. Ако се у изузетним околностима утврди да то испитивање није потребно, та тврдња се детаљно образлаже (нпр. ако токсикокинетички подаци покажу да до апсорпције активне супстанце не долази из црева, кроз кожу или путем система за дисање).

Услови за испитивања: Студије дуготрајне оралне токсичности и карциногености активне супстанце (две године) врше се на пацову као тест врсти. Ове студије се могу комбиновати.

Тест врста за студије карциногености активне супстанце је миш.

Ако се претпоставља да карциногеност проузрокује механизам који није генотоксичан, доставља се образложење засновано на доказима и поткрепљено подацима добијеним у току испитивања, укључујући и податке потребне за разјашњење могућег механизма деловања.

Иако истовремено (у истом тесту) добијени контролни подаци представљају стандардне референтне тачке за одређивање реакција на третман, при тумачењу одређених студија карциногености могу помоћи и контролни подаци из других претходно обављених тестова (историјска контрола). Уколико се доставе, контролни подаци из

других претходно обављених тестова треба да се односе на исту тест врсту и сој, који су узгајани у истим условима и добијени у истраживањима обављеним у исто време. Достављају се и информације о контролним подацима из других претходно обављених тестова, које садрже:

- 1) идентификацију врсте и соја, име добављача, специфични извор истраживаних животиња ако добављач има више од једне географске локације;
- 2) назив лабораторије и време спровођења студије;
- 3) опис општих услова у којима су се животиње држале, укључујући врсту и ако је могуће, количину конзумиране хране;
- 4) приближну старост контролних животиња изражену у данима, на почетку испитивања и у време жртвовања или угинућа животиња;
- 5) опис узрока смртности контролне групе који је уочен у току или на крају испитивања, као и друга важна опажања (нпр. болести, инфекције);
- 6) назив лабораторије и имена истраживача одговорних за прикупљање и тумачење патолошких података добијених испитивањем;
- 7) изјаву о природи тумора који су комбиновани у израчунавању података о учесталости.

Избор доза које се тестирају, укључујући и највећу тестирану дозу, врши се на основу резултата краткотрајних испитивања и података о метаболизму и токсикокинетици, ако су ти подаци расположиви у време планирања студија. Највећа доза у студији карциногености је она која изазива знаке минималне токсичности, као што је благо смањење прираста телесне тежине (мање од 10%), а да не проузрокује некрозу ткива или zasiћеност метаболизма и да значајно не утиче на нормални животни век због других ефеката, осим тумора. Ако се дуготрајна студија токсичности врши одвојено, највећа доза која се користи је таква да изазова недвосмислене знаке токсичности, а да не проузрокује претерану смртност. Веће дозе које проузрокују претерану токсичност не сматрају се одговарајућим за процену која се врши.

При прикупљању података и састављању извештаја учесталост појаве бенигних и малигних тумора међусобно се не спаја, осим ако постоји јасан доказ да бенигни тумори временом постају малигни. У извештајима се међусобно не спајају различити, неповезани тумори, било бенигни или малигни, који се јављају у истом органу. Код назива тумора и у извештајима о њима користи се терминологија коју је развило Америчко друштво токсиколошких патолога⁽³⁾ (American Society of Toxicologic Pathologists) или Хановерски регистар тумора (Hanover Tumour Registry – RENI). Наводи се систем који је коришћен.

Од кључне важности је да биолошки материјал који је изабран за хистопатолошко испитивање укључује материјал изабран ради обезбеђења додатних информација о лезијама које су утврђене у току макроскопског патолошког прегледа. Примењују се и наводе посебне хистолошке методе (бојење), хистохемијске методе и испитивање електронским микроскопом, ако су битне за објашњење механизма деловања и ако су доступне.

Смернице за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (методe B.30, B.32. и B.33).

⁽³⁾ Стандардизовани систем номенклатуре и дијагностичких критеријума – Водич за токсиколошке патологе (Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria – Guides for Toxicologic Pathology).

5.6. Репродуктивна токсичност

Негативни ефекти на репродукцију деле се на:

- 1) поремећај мушке или женске плодности;
- 2) утицај на нормални развој потомства (развијна токсичност).

Испитују се и наводе могући ефекти на све видове репродуктивне физиологије код мушких и женских јединки, као и могући ефекти на пренатални и постнатални развој. Ако се у изузетним околностима утврди да то испитивање није потребно, та се тврдња детаљно образлаже.

Иако истовремено (у истом тесту) добијени контролни подаци представљају стандардне референтне тачке за одређивање реакција на третман, при тумачењу одређених студија репродуктивне токсичности могу помоћи и контролни подаци из других претходно обављених тестова (историјска контрола). Када се достављају контролни подаци из других претходно обављених тестова, ти подаци се односе на исту тест врсту и сој, који су узгајани у истим условима и добијени у истраживањима спроведеним у исто време.

Информације о контролним подацима из других претходно обављених тестова садрже:

- 1) идентификацију врсте и соја, име добављача, специфични извор истраживаних животиња ако добављач има више од једне географске локације;
- 2) назив лабораторије и време спровођења студије;
- 3) опис општих услова у којима су се животиње држале, укључујући и врсту и ако је могуће, количину конзумиране хране;
- 4) приближну старост контролних животиња изражену у данима, на почетку испитивања и у време жртвовања или угинућа животиња;
- 5) опис узрока смртности контролне групе који је опажен у току или на крају испитивања, као и друга важна опажања (нпр. болести, инфекције);
- 6) назив лабораторије и имена истраживача одговорних за прикупљање и тумачење патолошких података добијених испитивањем.

5.6.1. Вишегенерацијске студије

Циљ испитивања: Достављене студије, заједно са осталим значајним подацима и информацијама, омогућавају утврђивање ефекта на репродукцију након виšekратне изложености активној супстанци, а нарочито:

- 1) утврђивање директних и индиректних ефеката на репродукцију који су последица изложености активној супстанци;
- 2) утврђивање сваког повећања општих токсичних ефеката (запажених у току тестирања краткорочне токсичности и тестирања хроничне токсичности);
- 3) одређивање односа доза – одговор, утврђивање промена у уоченим знаковима токсичности;
- 4) одређивање NOAEL.

Околности у којима се захтевају испитивања: Достављају се подаци о студији репродуктивне токсичности на најмање две генерације пацова.

Смернице за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода Б.35). Достављају се и подаци о тежини репродуктивних органа.

Додатне студије: Ради бољег тумачења ефеката на репродукцију, као и ако ти подаци још нису расположиви, достављају се додатне студије да би се добиле следеће информације:

- 1) одвојене студије за мужјаке и женке;
- 2) 3-сегментни модели испитивања;
- 3) студије доминантне смртности за плодност мужјака;
- 4) унакрсно парење третираних мужјака и нетретираних женки и обрнуто;
- 5) ефекти на сперматогенезу;
- 6) ефекти на оогенезу;
- 7) покретљивост и морфологија сперматозоида;
- 8) испитивање хормонске активности.

5.6.2. Студије развојне токсичности

Циљ испитивања и околности у којима се захтевају испитивања: Достављене студије развојне токсичности, заједно са осталим значајним подацима и информацијама о активној супстанци, омогућавају процену ефеката на развој заметка и плода након виšekратне изложености активној супстанци, а нарочито:

- 1) утврђивање директних и индиректних ефеката на развој заметка и плода који су последица изложености активној супстанци;
- 2) утврђивање свих облика токсичности активне супстанце код мајке;
- 3) одређивање односа доза – одговор код женке и потомства;
- 4) утврђивање промена у уоченим знаковима токсичности;
- 5) одређивање NOAEL.

Тестови пружају и додатне податке о сваком повећању општих токсичних ефеката код гравидних животиња.

Услови за испитивања: Развојна токсичност одређује се и код пацова и код кунића оралним путем. Подаци о малформацијама и варијацијама наводе се одвојено. У извештају се наводи речник и начела дијагностификовања малформација и варијација.

Смернице за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода В.31).

5.7. Студије одложене неуротоксичности

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци за процену одгођене неуротоксичности активне супстанце након акутне изложености.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше за супстанце чија је структура слична или сродна са структуром супстанци које су способне да изазову одложену неуротоксичност, као што су органофосфати.

Смернице за испитивање: Испитивања се врше се у складу са OECD смерницом 418.

5.8. Остале токсиколошке студије

5.8.1. Студије токсичности метаболита и релевантних метаболита

Додатне студије које се не односе на активну супстанцу врше се на захтев Министарства, а на предлог оцењивача. Одлуке о потреби додатних студија доносе се од случаја до случаја, у зависности од посебних параметара који се истражују и циљева које треба постићи.

5.8.2. Додатне студије за активну супстанцу

У одређеним случајевима спроводе се додатне студије ради разјашњења уочених ефеката. Додатне студије за активну супстанцу укључују:

- 1) студије апсорпције, расподеле, излучивања и метаболизма;
- 2) студије неуротоксичног ефекта;
- 3) студије имунотоксичних ефеката;
- 4) студије о другим начинима деловања.

Додатне студије спроводе се у зависности од резултата расположивих токсиколошких студија и студија метаболизма и најважнијих путева изложености, а осмишљавају се за сваки случај посебно, у зависности од посебних параметара који се испитују и циљева које треба постићи.

5.9. Подаци о ефектима на здравље (медицински подаци)

Достављају се подаци и информације из праксе, које су важне за препознавање симптома тровања, као и подаци и информације о ефективности прве помоћи и терапијских мера. Наводе се детаљни подаци за фармаколошка испитивања обављена на животињама, која се односе на противотрове и фармаколошку безбедност. Уколико је потребно, испитују се и наводе ефективности могућих противотрова.

Подаци и информације о последицама изложености људи, ако су расположиви и задовољавајућег квалитета, нарочито су корисни код потврђивања ваљаности екстраполација и закључака у погледу циљаних органа, односа доза – одговор и реверзибилности токсичних ефеката. Корисни подаци се добијају на основу случајне или професионалне изложености.

5.9.1. Здравствени (медицински) надзор над особљем у производњи

Достављају се извештаји о програмима здравственог (медицинског) надзора над особљем, који су поткрепљени детаљним информацијама о врсти програма, о изложености активној супстанци и изложености другим хемикалијама. Ако је то изводљиво, извештаји садрже и податке о механизму деловања активне супстанце. Извештаји садрже и податке о лицима која су изложена у производним погонима или након примене активне супстанце (нпр. у испитивањима ефикасности), ако су ти подаци доступни.

Достављају се доступни подаци о преосетљивости (сензибилизацији), укључујући и алергијске реакције код радника и других изложених лица, као и детаљи о свакој појави преосетљивости (сензибилизације). Достављене информације садрже и детаље о учесталости, нивоу и трајању изложености, уочене симптоме и друге битне клиничке податке.

5.9.2. Непосредна посматрања

Достављају се расположиви извештаји из објављене литературе који се односе на клиничке случајеве и случајеве тровања, уколико су из рецензираних стручних часописа или службених извештаја, заједно са извештајима о свим додатним студијама. Извештаји садрже потпуни опис врсте, нивоа и трајања изложености, уочене клиничке симптоме, примењене мере прве помоћи и лечења, као и извршена мерења и опажања. Информације из резимеа или кратких прегледа не узимају се у обзир.

Ако је довољно детаљна, ова документација је нарочито корисна код потврђивања ваљаности екстраполације података са животиње на човека и при утврђивању неочекиваних штетних ефеката који су специфични за људе.

5.9.3. Посматрања изложености становништва и епидемиолошке студије

Епидемиолошке студије су од посебне важности и достављају се, ако су доступне, и поткрепљене подацима о степену и трајању изложености, као и ако су извршене у складу са признатим стандардима.⁽⁴⁾

⁽⁴⁾ Смернице Добре епидемиолошке праксе за испитивања у области медицине рада и животне средине, развијене од стране Радне групе за епидемиологију Удружења произвођача хемикалија, као део Епидемиолошког центра за ресурсе и информације (ERIC), Пилот пројекат, 1991 (Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991).

5.9.4 Дијагнозе тровања (одређивање активне супстанце, метаболита), посебни знаци тровања, клинички тестови

Доставља се детаљан опис клиничких знакова и симптома тровања, укључујући и ране знакове и симптоме, као и детаљне податке о клиничким истраживањима корисним за дијагностичке сврхе. Осим тога, достављају се детаљни подаци о временским размацама оралног уноса, изложености преко коже или удисања различитих количина активне супстанце.

5.9.5. Предложени третман: мере прве помоћи, противотрови (антидоти) и лечење

Наводе се мере прве помоћи које се примењују у случају тровања (стварног или сумње на тровање) и у случају додира са очима. Детаљно се описују начини лечења у случају тровања или додира са очима, укључујући и примену противотрова (антидота), ако су доступни.

Када је то потребно, достављају се информације о ефективности алтернативних начина лечења који су засновани на стварном искуству, ако постоје или оне које су засноване на теоретским разматрањима. Описују се контраиндикације повезане са одређеним начинима лечења, нарочито оне које се односе на опште здравствене проблеме и стања.

5.9.6. Очекивани ефекти тровања

Уколико су познати, описују се очекивани ефекти тровања и њихово трајање, укључујући и утицај:

- 1) врсте, степена и трајања изложености;
- 2) различитих временских периода између изложености и почетка лечења.

5.10. Резиме токсичности за сисаре и целокупна оцена

Доставља се резиме (сажети приказ) свих података и информација из одељка 5. подељак 5.1 – 5.9. ове главе, укључујући и детаљну и критичку оцену тих података, сачињену у оквиру релевантних мерила и смерница за оцењивање и одлучивање, са посебним освртом на могуће или стварне ризике за људе и животиње као и на обим, квалитет и поузданост базе података.

Када је то потребно, с обзиром на резултате аналитичког профила шаржи активне супстанце (одељак 1. подељак 1.11. ове главе) и свих аналогних испитивања („bridging“) која су извршена (одељак 5, подељак 5.0, тачка 5.0.4. ове главе), доказује се меродавност података достављених за процену токсиколошког профила техничке активне супстанце.

На основу оцене базе података и релевантних мерила и смерница за одлучивање, доставља се образложење за предложене вредности NOAEL за свако релевантно испитивање.

На основу свих релевантних података достављају се научно засновани предлози за утврђивање ADI (AOEL).

Одељак 6.

Остаци у или на третираним производима, храни и храни за животиње

6.0. Увод

6.0.1. Достављени подаци, заједно са подацима које су достављени за једно или више средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу, омогућавају процену ризика за људе проузроковане остацима активне супстанце и релевантних метаболита, производа разградње и реакције, који остају у храни. Осим тога, достављени подаци омогућавају и:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу активне супстанце на Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих услова или ограничења у вези са сваким укључењем активне супстанце на Листу одобрених супстанци.

6.0.2. Доставља се детаљан опис (спецификација) употребљеног материјала, у складу са одељком 1. подељак 1.11. ове главе.

6.0.3. Испитивања се врше у складу са расположивим упутствима или поступцима, односно ЕУ смерницама за добијање података који се односе на остатке (EU Guidelines for the generation of data concerning residues)⁽⁵⁾.

6.0.4. Према потреби, подаци се анализирају одговарајућим статистичким методама. Наводе се појединости о статистичким методама.

6.0.5. Стабилност остатака у току складиштења

У одређеним случајевима испитује се стабилност остатака у току складиштења. За испитивање остатака у току складиштења узорци се замрзавају 24 сата након узорковања. Испарљиви и нестабилни узорак се анализира најкасније 30 дана након узорковања или шест месеци након узорковања, ако је активна супстанца радиоактивно обележена.

Испитивања са супстанцама које нису радиоактивно обележене врше се помоћу репрезентативних супстрата и по могућности на узорцима који садрже остатке, а који су узети са третираних усева или животиња. Ако то није могуће, у једнаке количине припремљених контролних узорака додаје се позната количина хемикалије пре складиштења у оптималним складишним условима.

Ако у току складиштења долази до значајне разградње (више од 30%), неопходно је променити услове складиштења или узорке не складишти пре испитивања и поновити свако испитивање, ако су услови складиштења били незадовољавајући.

Достављају се детаљни подаци о припремању узорака и о условима складиштења узорака и екстракта (температура и трајање). Ако узорци нису анализирани у року од 24 сата након екстракције, достављају се подаци о стабилности екстракта у току складиштења.

⁽⁵⁾ ЕУ Смернице за добијање података који се односе на остатке (EU Guidelines for the generation of data concerning residues)

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

6.1. Метаболизам, расподела и дефиниција остатка у биљу

Циљ испитивања: Циљеви испитивања су:

- 1) процена укупних коначних остатака у одговарајућем делу усева у тренутку жетве или бербе након предвиђене примене;
- 2) утврђивање састава укупног коначног остатка;
- 3) преглед расподеле остатака у појединим деловима усева;
- 4) количинско одређивање састава остатка, као и утврђивање ефективности поступака екстракције за тај састав;
- 5) одлучивање о начину дефинисања и исказивања остатка.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се не врше само у случају када се може доказати да нема остатака у биљу или биљним производима који се употребљавају за исхрану људи или животиња.

Услови за испитивања: Испитивања метаболизма обухватају усева или врсте усева на којима се предвиђа примена средства за заштиту биља које садржи испитивану активну супстанцу.

Ако је предвиђено широко подручје примене на различитим биљним врстама или плодовима тих биљних врста, испитивања се врше на најмање три биљне врсте, осим ако се може доказати да неће доћи до појаве другачијег метаболизма. Ако је предвиђена примена на различитим биљним врстама обезбеђује се да су испитивања репрезентативна за релевантне врсте. У ту сврху биљне врсте разврставају се у једну од пет категорија: коренасто поврће, лиснато поврће, воће, махунарке, уљарице и житарице. Ако су на располагању испитивања о биљним врстама из три од пет наведених категорија и ако резултати показују да је пут разградње за све три категорије сличан, додатна испитивања се не врше, осим ако се може очекивати појава другачијег метаболизма. Приликом испитивања метаболизма у обзир се узимају различита својства активне супстанце и предвиђен начин примене (апликације).

Доставља се оцена резултата различитих испитивања о месту и путу апсорпције активне супстанце (нпр. преко листа или корена), као и расподела остатака између појединих делова у тренутку жетве или бербе (са посебним освртом на делове који су намењени за исхрану људи и животиња). У извештају се наводи образложење ако биљна врста не апсорбује активну супстанцу или релевантне метаболите. Информације о начину деловања и физичко-хемијским својствима активне супстанце користе се при процени података добијених у току теста.

6.2. Метаболизам, расподела и дефиниција остатка у домаћим животињама

Циљ испитивања: Циљеви испитивања су:

- 1) утврђивање главних састојака укупног коначног остатака у јестивим производима животињског порекла;
- 2) количинско одређивање брзине разградње и излучивања укупног остатка у одређеним животињским производима (млеку или јајима), као и у излучевинама;
- 3) преглед расподеле остатака између појединих јестивих животињских органа и ткива;
- 4) количинско одређивање главних састојака остатка и ефективност поступака екстракције за те састојке;
- 5) добијање података на основу којих се може донети одлука о потреби вршења студија остатака храњењем домаћих животиња у складу са одељком 6. пододељак 6.4. ове главе;
- 6) одлучивање о начину дефинисања и исказивања остатка.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивање метаболизма на животињама, као што су преживари у лактацији (нпр. козе или краве) или живина – носиље врши се и случају када примена средства за заштиту биља може довести до значајних остатака у храни за животиње ($\geq 0,1$ mg/kg укупно конзумиране хране за животиње, осим у посебним случајевима, нпр. када се активна супстанца акумулира – накупља). Ако се покаже да су метаболитички путеви код пацова знатно другачији него код преживара, испитивање се спроводи на свињи, осим ако очекивани унос код свиња није значајан.

6.3. Испитивања остатака

Циљ испитивања: Циљеви испитивања су:

- 1) количинско одређивање највећих могућих нивоа остатака на третираним биљним врстама у тренутку бербе, жетве или отпреме из складишта у складу са предложеном добром пољопривредном праксом;
- 2) одређивање, према потреби, динамике опадања остатака у депозиту.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше ако се средство за заштиту биља примењује на биљу или биљним производима који се користе за исхрану људи или животиња или ако би то биље могло апсорбовати остатке из земљишта или других супстрата. Испитивања се не спровode у случају када је могуће извршити екстраполацију података са других биљних врста.

Подаци добијени испитивањем остатака прилажу се уз документацију за оцену активне супстанце за намене средства за заштиту биља на које се захтев односи приликом подношења документације за укључивање активне супстанце у Листу одобрених супстанци.

Услови за испитивања: Контролисани тестови одговарају предложеним нормама добре пољопривредне праксе. Услови тестирања узимају у обзир највеће концентрације остатака до којих долази (нпр. највећи број предложених примена, примена највеће предвиђене количине, најкраћа каренца, време изложености на ускладиштеним пољопривредним производима или време складиштења) и представљају најнеповољније услове у којима ће се активна супстанца примењивати.

Достављају се подаци који омогућавају потврду да утврђени узорци одговарају подручјима примене и различитим условима који могу владати у тим подручјима за која се препоручује примена.

Приликом утврђивања програма контролираног теста узимају се у обзир чиниоци као што су климатске разлике између подручја производње, разлике у начину производње (нпр. производња на отвореном или у стакленицима), фенофазама примене, врста формулације, итд.

Тестови се спроводе у току најмање две вегетационе сезоне ради добијања низа упоредних услова, а одступања се образлажу.

Тачан број потребних тестова одређује се на основу претходне процене резултата тестова. Минимални број тестова примењује се једино ако се може утврдити упоредивост између подручја производње, нпр. у погледу климе, начина производње и вегетационих сезона и сл. Уз претпоставку да су сва остала варирања (клима и сл.) упоредива, за главне биљне врсте је потребно најмање осам тестова који су репрезентативни за подручја гајења биљне врсте. За мале културе и мање значајне намене обично су потребна четири теста типична за предложено подручје.

Због већег нивоа хомогености остатака који се јављају као резултат третмана после жетве/бербе или на биљним врстама које се гаје у заштићеном простору, прихватљиви су тестови из једне вегетационе сезоне. За третмане после жетве/бербе, у начелу су потребна четири теста, изведена по могућности на различитим локацијама и са различитим сортама. Спроводи се серија тестова за сваки начин примене и врсту складиштења, осим ако се јасно могу утврдити најнеповољнији услови у погледу остатака.

Број тестова у вегетационој сезони може се смањити ако се докаже да је ниво остатака у биљу или биљним производима нижи од границе одређивања.

Ако је у тренутку примене средства за заштиту биља присутан значајан део усева намењеног конзумацији, половина контролисаних тестова који се тичу остатака садрже и податке о утицају времена на ниво присутног остатка (студије о динамици опадања остатака), осим ако се докаже да примена средства за заштиту биља нема утицаја на усев у предложеним условима примене.

6.4. Испитивања остатака путем хране за животиње

Циљ испитивања: Циљ испитивања је да се одреде остаци у производима животињског порекла након уноса остатака путем хране за животиње или биља намењеног за исхрану животиња.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања остатака путем хране за домаће животиња врше се у следећим случајевима:

1) ако се у биљу или деловима биља (нпр. одрезаним деловима, отпаду) којима се животиње хране јављају значајне количине остатака ($\geq 0,1$ mg/kg укупно конзумиране хране од стране животиња, осим у посебним случајевима, као што су активне супстанце које се акумулирају – накупљају);

2) ако студије о метаболизму показују да у било ком јестивом животињском ткиву могу бити присутне значајне количине остатака (0,01 mg/kg или изнад границе одређивања ако је она већа од 0,01 mg/kg), узимајући у обзир количину остатака у потенцијалној храни за животиње добијеној након једног obroka.

Достављају се одвојене студије за преживаре у лактацији и/или живину – носиље. Ако студије о метаболизму које су достављене у складу са одредбама одељка 6, поделељак 6.2. ове главе показују да се метаболички путеви код свиња знатно разликују од метаболичких путева код преживара, спроводи се испитивање остатака исхраном свиња, осим ако очекивани унос код свиња није значајан.

Услови за испитивања: Храна за животиње се даје у три нивоа дозирања (очекивани ниво остатка, три или пет пута и 10 пута већи ниво од очекиваног нивоа остатака). При утврђивању појединачне дозе саставља се теоретски оброк хране за животиње.

6.5. Ефекти индустријске прераде и/или припреме у домаћинству

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше у зависности од:

- 1) значаја намирнице у људској исхрани или исхрани животиња;
- 2) нивоа остатака у биљу или биљном производу који се прерађује;
- 3) физичко-хемијских својстава активне супстанце или релевантних метаболита;
- 4) могућности да се након прераде биља или биљних производа наиђе на производе разградње који су од токсиколошког значаја.

Студије понашања остатака у преради се не спроводе ако у биљу или биљном производу које се прерађује нису присутни значајни или аналитички одредиви остаци или ако је теоретски највећи дневни унос мањи од 10% ADI. Студије понашања остатака у преради не спроводе се ни за биље или биљне производе који се једу сирови, осим оних који имају нејестиве делове (нпр. цитруси, банане или киви), за које се могу захтевати подаци о расподели остатака у кори или месу плода.

Значајним остацима сматрају се остаци изнад 0,1 mg/kg. Ако средство за заштиту биља има високу акутну токсичност и/или низак ADI разматра се извођење испитивања за одредиве остатке испод 0,1 mg/kg.

Испитивања о ефектима индустријске прераде и/или припреме у домаћинству на врсту остатака не спроводе се ако се примењује само једноставна физичка прерада биља или биљних производа (као што је прање, ситњење или пресовање), а која не укључује промену температуре биља или биљног производа.

6.5.1. Ефекти на врсту остатака

Циљ испитивања: Циљ испитивања је утврђивање настанка продуката разградње или реакције остатака у току прераде сирових производа, за које је потребна одвојена процена ризика.

Услови за испитивања: У зависности од нивоа и хемијских својстава остатака у сировинама за прераду испитује се, уколико је потребно, низ типичних случајева хидролизе симулирањем релевантних поступака прераде. Осим хидролизе, по потреби, се испитују и ефекти других поступака, ако својства активне супстанце или метаболита указују да би, као последица тих поступака, могли да настану токсиколошки значајни продукти разградње. Студије се спроводе са радиоактивно обележеним обликом активне супстанце.

6.5.2. Ефекти на ниво остатака

Циљ испитивања: Испитивања се спроводе у циљу:

- 1) утврђивања количинске расподеле остатака у производима у различитим фазама прераде и коначним производима и процена фактора преношења;
- 2) реалније процене уноса остатака путем хране.

Услови за испитивања: Студије понашања остатака у преради треба да представљају припрему хране у домаћинству и/или стварну индустријску прераду.

Врши се низ основних студија распореда остатака који су последица типичног поступка прераде појединог биља или биљних производа који садрже значајне остатке.

Избор типичних поступака прераде се образлаже. Технологија примењена у студијама понашања остатака при преради у највећој могућој мери одговара стварним условима који се примењују у пракси. Утврђује се и доставља концентрација остатака у свим производима различитих фаза прераде и коначним производима и могући фактори њиховог преношења.

Ако прерађени биљни производи имају значајну улогу у исхрани и ако основне студије распореда остатака у биљу или биљним производима („билансна студија“) указују да на могућност значајног преношења остатака у прерађене производе, врше се три додатне студије како би се одредила концентрација остатака или чиниоци разређивања или концентрисања.

6.6. Остаци у плодореду

Циљ испитивања: Циљ испитивања је процена могућих остатака у плодореду.

Околности у којима се захтевају испитивања: Процена опасности од преношења остатака се врши ако подаци, који су добијени у складу са одредбама посебног прописа којим се уређује садржина и начин поступања са документацијом за процену средстава за заштиту биља и методе испитивања средстава за заштиту биља, указују да значајна количина остатака (>10% примењене активне супстанце рачунајући као збир непромењене активне супстанце и њених релевантних метаболита или продуката разградње) остаје у земљишту или у биљном материјалу, као што је слама или органски материјал, до тренутка сетве или садње могућих наредних биљних врста у плодореду, што би могло довести до тога да у наредним биљним врстама у тренутку жетве/бербе концентрација остатака буде изнад границе одређивања. При томе се разматра врста остатака у наредним биљним врстама у плодореду и бар теоретски процењује ниво тих остатака.

Ако се не може искључити могућност појаве остатака у наредним биљним врстама у плодореду, врше се испитивања метаболизма и расподеле и, према потреби, испитивања у пољу.

Услови за испитивања: Ако се изврши теоретска процена остатака у биљним врстама, о томе се достављају детаљни подаци и образложење.

Испитивања метаболизма и расподеле и, према потреби, испитивања у пољу, врше се на биљним врстама карактеристичним за уобичајену пољопривредну праксу.

6.7. Предложене максимално дозвољене количине остатака (МДК) и дефиниција остатака

Доставља се образложење за предложене МДК, укључујући детаљан опис коришћених статистичких метода.

При одлучивању које ће се активне супстанце дефинисати као остатак, узима се у обзир њихов токсиколошки значај, предвиђене концентрације и примењивост предложених аналитичких метода у сврху пост-регистрационе контроле и мониторинга.

6.8. Предложене каренце за предвиђену примену или забрана коришћења хране за животиње у данима или време складиштења у случају примене после жетве/бербе

Доставља се детаљно образложење за све предлоге.

6.9. Процена могуће и стварне изложености путем хране и других начина изложености

Врши се калкулација уноса путем хране. Клакулација се ради постепено, добијајући све реалније прогнозе уноса остатака. Уколико је потребно, узимају се у обзир и други извори изложености, као што су остаци после примене хуманих или ветеринарских лекова.

6.10. Резиме и оцена понашања остатака

Доставља се резиме (сажети приказ) и оцена свих података из одељка 6. ове главе. Резиме обухвата детаљну и критичку оцену тих података сачињену у оквиру релевантних мерила и смерница за оцењивање и одлучивање, са посебним освртом на могуће или стварне ризике за људе и животиње као и на опсег, квалитет и поузданост базе података.

Посебно се описује токсиколошки значај свих метаболита у животињама које нису сисари.

Доставља се шематски приказ метаболитичких путева у биљу и животињама, уз кратко објашњење расподеле и хемијских промена до којих долази.

Одељак 7.

Судбина и понашање активних супстанци у животној средини

7.0. Увод

7.0.1. Достављени подаци, заједно са подацима који су достављени за једно или више средстава за заштиту биља које садржи активну супстанцу, омогућавају процену судбине и понашања активне супстанце у животној средини, као и процену угрожености нециљаних врста, које би могле бити изложене активној супстанци, њеним метаболитима, продуктима разградње или реакције, ако су значајни у токсиколошком или еколошком смислу.

7.0.2. Достављени подаци о активној супстанци, заједно са другим значајним подацима о средствима за заштиту биља која садрже активну супстанцу, нарочито омогућавају:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу активне супстанце у Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих услова или ограничења у вези са сваким укључењем активне супстанце у Листу одобрених супстанци;
- 3) класификацију активне супстанце у односу на опасност;
- 4) обележавање на амбалажи (паковању), у сврху заштите људи, животиња и животне средине;
- 5) предвиђање расподеле, задржавања и понашања активне супстанце и релевантних метаболита, продуката разградње и реакције у животној средини као и временско трајање тих процеса;
- 6) утврђивање врста и популација које не припадају циљаним организмима, а које су угрожене због могуће изложености;
- 7) утврђивање мера које треба предузети да би се смањило загађење животне средине и утицај на врсте које не припадају циљаним организмима.

7.0.3. Доставља се детаљни опис (спецификација) коришћеног материјала, у складу са одељком 1. пододељак 1.11. ове главе. Ако се испитује активна супстанца употребљава се материјал који по спецификацији одговара материјалу који ће се употребити у производњи средства за заштиту биља које се региструје, осим када се користи радиоактивно обележени материјал.

Ако се у истраживањима употребљава активна супстанца произведена у лабораторији или у систему пробне производње, испитивања се понављају са техничком активном супстанцом, осим ако се може доказати да је, за потребе еколошког испитивања и оцењивања, материјал једнак.

7.0.4. Ако се употребљава радиоактивно обележени материјал, ознаке радиоактивности се постављају на места (једна или више, према потреби) која омогућавају разјашњење метаболитичких путева и путева разградње и лакше испитивање расподеле активне супстанце и њених метаболита, продуката реакције и разградње у животној средини.

7.0.5. По потреби се спровode одвојена испитивања метаболита, продуката разградње или реакције, ако представљају значајан ризик за нециљане организме, односно за квалитет воде, земљишта и ваздуха, као и у случају да се њихов утицај не може оценити на основу расположивих података који се односе на активну супстанцу. Пре обављања таквих испитивања узимају се у обзир подаци из одељка 5. и 6. ове главе.

7.0.6. Испитивања се постављају и подаци анализирају помоћу одговарајућих статистичких метода.

Доставља се детаљан опис статистичких анализа (нпр. за све процене наводи се граница поузданости и дају тачне *p*-вредности, а не само статистички значај).

7.1. Судбина и понашање активне супстанце у земљишту

Сви битни подаци о врсти и својствима земљишта које је коришћено у истраживању, укључујући рН вредност, опсеге садржаја органског угљеника, катјонски измењивачки капацитет, текстуру и способност задржавања воде при $pF=0$ и $pF=2,5$ достављају се у складу са ISO стандардима или другим међународним стандардима.

Пре почетка и на крају испитивања одређује се микробна биомаса земљишта која је коришћена у лабораторијским испитивањима разградње.

У току свих лабораторијских испитивања користи се исто земљиште.

Земљиште које се користи у истраживањима разградње или покретљивости бира се тако да представља типичну врсту земљишта за различита подручја у којима се примењује активна супстанца или се предвиђа њена примена, односно тако да земљиште обухвата:

1) различите опсеге садржаја органског угљеника, текстурне саставе и рН вредности;

2) одређене рН вредности, и то: 4,5 до 5,5; 6 до 7 и 8 (приближно), ако се на основу других података очекује да ће разградња или покретљивост зависити од рН вредности (нпр. ниво растворљивости и брзина хидролизе (одељак 2. поделак 2.7. и 2.8. ове главе).

Ако је могуће, користе се свежи узорци земљишта. Изузетно, ако се користе ускладиштени узорци земљишта, користе се узорци земљишта за које је складиштење извршено на правилан начин и временски ограничено, а услови складиштења су утврђени и приложени. Узорци земљишта ускладиштени дуже време могу се користити једино за испитивање адсорпције и десорпције.

За почетак испитивања бира се земљиште које нема екстремне вредности текстура, опсег садржаја органског угљеника и рН вредност.

Земљиште се узоркује и са њиме поступа у складу са стандардом SRPS/ISO 10381-6 (Квалитет земљишта – Узорковање – Упутство за узимање узорка, руковање и складиштење земљишта за оцену микробиолошких процеса у лабораторији). Наводи се и образлаже свако одступање.

Тестови у пољу се врше у условима што сличнијим уобичајеној пољопривредној пракси на различитим врстама земљишта и у климатским условима типичним за подручје/подручја примене. У случају тестова у пољу наводе се временски услови.

7.1.1. Начин и брзина разградње

7.1.1.1. Начин разградње

Циљ испитивања: Достављени подаци омогућавају утврђивање:

1) значења појединих процеса разградње активне супстанце (хемијска и биолошка разградња);

2) појединих присутних састојака који, у било ком тренутку, чине више од 10% количине додате активне супстанце, укључујући и остатке који се не могу екстраховати;

3) појединих присутних састојака који чине мање од 10% количине додате активне супстанце;

4) удела у TRR;

5) остатака у земљишту којима су изложене или којима могу бити изложене нециљане врсте.

7.1.1.1.1. Аеробна разградња

Околности у којима се захтевају испитивања: Доставља се извештај о путевима или начину разградње, осим ако врста и начин примене средства за заштиту биља које садржи активну супстанцу искључује загађење земљишта, као што је примена на ускладиштеним производима или за лечење рана на дрвенастим биљним врстама.

Услови за испитивања: Прилажу се подаци о путевима или начину разградње за поједину врсту земљишта.

Резултати испитивања путева разградње приказују се шематски, у облику размере појединих количина који показују расподелу средстава за заштиту биља означених радиоактивним маркерима као функцију времена у односу на:

1) активну супстанцу;

2) CO_2 ;

3) испарљива једињења која нису CO_2 ;

4) утврђене појединачне продукте разградње;

- 5) супстанце које се могу екстраховати;
- 6) остатке у земљишту који се не могу екстраховати.

Испитивање путева разградње укључује све могуће кораке за утврђивање својстава и количине остатака који се не могу екстраховати, а који настају након 100 дана, ако су изнад 70% од примењене количине активне супстанце. Избор техника и метода врши се у зависности од сваког појединачног случаја. Ако се једињења у остацима која се не могу екстраховати не могу одредити доставља се и образложење.

Испитивање траје 120 дана, осим ако су након краћег временског периода нивои остатака који се не могу екстраховати и CO₂ такви да се могу на поуздан начин екстраполирати на период од 100 дана.

Смернице за испитивања: Поступци за процену утицаја пестицида на животну средину и екотоксичности пестицида – SETAC⁽⁶⁾.

7.1.1.1.2. Додатне студије

– Анаеробна разградња

Околности у којима се захтевају испитивања: Доставља се извештај о анаеробној разградњи, осим ако се може доказати да средство за заштиту биља које садржи активну супстанцу вероватно неће бити изложено анаеробним условима.

Услови и смернице за испитивања: Примењују се одредбе подтачке 7.1.1.1.1. овог одељка.

– Фотолиза на земљишту

Околности у којима се захтевају испитивања: Доставља се извештај о фотолизи на земљишту, осим ако се може доказати да се активна супстанца неће таложити на површини земљишта.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

7.1.1.2. Брзина разградње

7.1.1.2.1. Лабораторијске студије

Циљ испитивања: Испитивања о разградњи у земљишту обезбеђују што је могуће бољу процену времена потребног за разградњу 50% и 90% (DT_{50lab} и DT_{90lab}) активне супстанце и релевантних метаболита, продуката разградње и реакције у лабораторијским условима.

– Аеробна разградња

Околности у којима се захтевају испитивања: Доставља се извештај о брзини разградње у земљишту, осим ако врста и начин примене средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу искључују загађење земљишта, као што је примена на ускладиштеним производима или за лечење рана на дрвенастим биљним врстама.

Услови за испитивања: Доставља се извештај о степену аеробне разградње активне супстанце у три додатне врсте земљишта, поред оних које су наведене у подтачки 7.1.1.1.1. овог одељка.

До израде коначног модела за екстраполацију степена разградње на нижим температурама, на врсти земљишта на коме је испитивана разградња при 20⁰C спроводи се додатно испитивање на 10⁰C, ради истраживања утицаја температуре на разградњу.

Испитивање траје 120 дана осим ако се, пре истека тог временског периода, разгради више од 90% активне супстанце.

Сличне студије за три врсте земљишта достављају се за све релевантне метаболите, продукте разградње и реакције, који настају у земљишту и који, у било ком тренутку у току испитивања чине више од 10% количине додате активне супстанце, осим ако се њихове вредности DT₅₀ могу одредити на основу резултата студија о разградњи активне супстанце.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

– Анаеробна разградња

Околности у којима се захтевају испитивања: Ако се испитивање анаеробне разградње врши у складу са подтачком 7.1.1.1.2. овог одељка, доставља се и брзина анаеробне разградње активне супстанце.

Услови за испитивања: Брзина анаеробне разградње активне супстанце испитује се у земљишту које је коришћено за студију о анаеробној разградњи која је извршена у складу са подтачком 7.1.1.1.2. овог одељка.

Испитивања уобичајено трају 120 дана, осим ако се више од 90% активне супстанце разгради пре истека тог временског периода.

Сличне студије се достављају за једну врсту земљишта, за све релевантне метаболите, продукте разградње и реакције, који настају у земљишту и који у било ком тренутку у току испитивања чине више од 10% количине додате активне супстанце, осим ако се њихове вредности DT_{50} могу одредити на основу резултата студија о разградњи активне супстанце.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

7.1.1.2.2. Тестови у пољу

– Студије разградње у земљишту

Циљ испитивања: Испитивањем разградње у земљишту одређује се време потребно за разградњу 50% и 90% (DT_{50f} и DT_{90f}) активне супстанце у пољу. Достављају се информације о метаболитима, продуктима разградње и реакције.

Околности у којима се захтевају испитивања: Тестови се врше у условима када је вредност DT_{50lab} , утврђена на температури од 20°C и при уделу влаге у земљишту повезаним са rF од 2 до 2,5 (подпритисак), већи од 60 дана.

Ако је средство које садржи активну супстанцу намењено за примену у хладним климатским условима, тестови се спроводе када је DT_{50lab} , утврђен на температури од 10°C и при учешћу влаге у земљишту повезаном са rF од 2 до 2,5 (подпритисак), већи од 90 дана.

Услови за испитивања: Појединачна испитивања о низу типичних земљишта (обично четири различите врсте) врше се све док се не разгради > 90% употребљене количине активне супстанце. Студије трају најдуже 24 месеца.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

– Студије остатака у земљишту

Циљ испитивања: Испитивањима остатака у земљишту процењује се количина остатака у земљишту у време жетве или бербе или у време сетве или садње наредне биљне врсте у плодореду.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања остатака у земљишту достављају се када је DT_{50lab} већи од једне трећине временског периода између примене и жетве и када може доћи до апсорпције у наредној биљној врсти у плодореду. Подаци се не достављају ако се остаци у земљишту у време жетве или садње наредне биљне врсте у плодореду могу поуздано проценити на основу података из студија о разградњи у земљишту или ако се може доказати да ти остаци не могу бити фитотоксични за наредну биљну врсту у плодореду или у тим биљним врстама оставити остатке изнад МДК.

Услови за испитивања: Појединачна испитивања спроводе се све до тренутка жетве или времена сетве или садње, изузев ако се > 90% употребљене количине разградило.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

– Испитивања о накупљању у земљишту

Циљ испитивања: Испитивањима се добијају подаци за процену могућег накупљања остатака активне супстанце и релевантних метаболита, продуката разградње и реакције након вишегодишње узастопне примене.

Околности у којима се захтевају испитивања: Ако се на основу студија о разградњи у земљишту утврди да је DT_{90f} дуже од једне године и ако је предвиђена виšekратна примена у истој вегетационој сезони или у наредним годинама, испитује се могућност накупљања остатака у земљишту и ниво при коме се постиже највећа концентрација, осим ако се поуздане информације могу добити неким рачунским моделом или другим одговарајућим процењивањем.

Услови за испитивања: Дугорочни тестови у пољу врше се на два одговарајућа земљишта уз виšekратну примену средства за заштиту биља.

Врста и услови под којима ће се испитивања извршити спроводе се на основу решења о одобравању испитивања у истраживачке или развојне сврхе, које доноси министар у складу са законом којим се уређују средства за заштиту биља.

⁽⁶⁾ Друштво за токсикологију и хемију животне средине (SETAC), 1995. Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида, ISBN 90-5607-002-9 (Society of Environmental Toxicology and Chemistry)

(SETAC), 1995. *Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides*, ISBN 90-5607-002-9).

7.1.2. Адсорпција и десорпција

Циљ испитивања: Достављени подаци и информације обезбеђују утврђивање коефицијента адсорпције активне супстанце и релевантних метаболита, продуката разградње и реакције.

Околности у којима се захтевају испитивања: Доставља се извештај о студијама, осим ако врста и начин примене средства за заштиту биља које садржи активну супстанцу искључује могућност загађења земљишта, као што је примена на ускладиштеним производима или за лечење рана на дрвенастим биљним врстама.

Услови за испитивања: Достављају се извештаји о студијама за четири врсте земљишта.

Сличне студије, за најмање три врсте земљишта, достављају се и за све релевантне метаболите, продукте разградње и реакције који у било ком тренутку у току разградње у земљишту чине више од 10% количине додате активне супстанце.

Смернице за испитивања: OECD метода 106.

7.1.3. Покретљивост у земљишту

7.1.3.1. Студије испирања у колони земљишта

Циљ испитивања: Испитивањем се добијају подаци за процену покретљивости и могућег испирања активне супстанце, као и релевантних метаболита, продуката разградње и реакција.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше на четири врсте земљишта ако истраживањима адсорпције и десорпције која су прописана тачком 7.1.2 овог поделака није могуће добити поуздане вредности коефицијената адсорпције.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

7.1.3.2. Испирање – распоред концентрационог профила остатака у ступцу колоне земљишта

Циљ испитивања: Испитивањем се добијају подаци потребни за процену покретљивости и могућег испирања релевантних метаболита, продуката разградње и реакције.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се не врше ако:

1) врста и начин примене средства за заштиту биља које садрже активну супстанцу искључује могућност загађења земљишта, као што је примена на ускладиштеним производима или лечење рана на дрвенастим биљним врстама, или

2) је извршена посебна студија за метаболите, продукте разградње или реакције у складу са тачком 7.1.2. или са тачком 7.1.3. подтачка 7.1.3.1. овог одељка.

Услови за испитивања: Период старења одређује се на основу прегледа узорака разградње активне супстанце и метаболита како би се осигурало да у тренутку испирања буде присутан стварни спектар метаболита.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

7.1.3.3. Лизиметријске студије или студије испирања у пољу

Циљ испитивања: Испитивањем се добијају подаци о:

- 1) покретљивости у земљишту;
- 2) могућем испирању у подземне воде;
- 3) могућој расподели у земљишту.

Околности у којима се захтевају испитивања: Одлука о спровођењу лизиметријских студија или студија испирања у пољу доноси се на основу стручне процене, узимајући у обзир резултате студија о разградњи и других студија о покретљивости, као и очекиване концентрације у подземним водама (PEC_{GW}) израчунате у складу са посебним прописом којим се уређује садржина и начин поступања са документацијом за процену средства за заштиту биља и методама за испитивање средства за заштиту биља.

Услови за испитивања: Студије обухватају најнеповољније могуће случајеве, узимајући у обзир врсту земљишта, климатске услове, количину примене, као и учесталост и годишње доба примене.

Вода која се цеди из колона земљишта анализира се у одговарајућим временским размацима, а остаци у биљном материјалу одређују се у тренутку жетве. Остаци у профилу земљишта, у најмање пет слојева, одређују

се после завршетка рада. У међувремену се избегава узорковање земљишта обзиром да одстрањивање биља (осим код жетве према уобичајеној пољопривредној пракси) и земљишта унакрсно утичу на процес испирања.

Падавине, температура земљишта и ваздуха бележе се у редовним временским размацима (најмање једном недељно).

– *Лизиметријске студије*

Услови за испитивања: Испитивања се спроводе на дубини лизиметра од најмање 100 cm, а највише 130 cm на неоштећеном пресеку земљишта, при температури земљишта која је слична температури у пољу.

Ако је потребно, примењује се додатно натапање водом да се обезбеди оптимални раст биља, а да вода дода у количини сличној оној у подручјима за која се тражи регистрација средстава за заштиту биља.

– *Студије испирања у пољу*

Услови за испитивања: Достављају се подаци о стању подземних вода на тест пољима. У извештају о испитивању описују се пукотине у земљишту уочене у току испитивања.

Нарочита пажња се обраћа на број и локацију уређаја за сакупљање воде. Постављање уређаја за сакупљање воде у земљиште врши се тако да не доприноси стварању путева протицања.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

7.2. Понашање активне супстанце у води и ваздуху

Циљ испитивања: Достављене информације и подаци, заједно са онима који су достављени за једно или више средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу, као и друге битне информације, обезбеђују утврђивање и процену:

- 1) перзистентности у воденим системима (седимент и вода, укључујући суспендоване честице);
- 2) нивоа опасности за воду, организме који живе у седименту и ваздух (према Хенријевом закону);
- 3) могућег загађења површинских и подземних вода.

7.2.1. Начин и брзина разградње у воденим системима

Циљ испитивања: Достављени подаци о испитивању начина и брзине разградње у воденим системима (које није обухваћено одељком 2. пододељак 2.9. ове главе) омогућавају:

- 1) утврђивање важности појединих процеса разградње активних супстанци (хемијска и биолошка разградња);
- 2) утврђивање појединих присутних састојака, ако је могуће;
- 3) утврђивање релативних удела присутних састојака и њихова расподела у води, укључујући суспендоване честице и седимент;
- 4) утврђивање екотоксиколошки значајних остатака којима су изложене или могу бити изложене нециљане врсте.

7.2.1.1. Хидролитичка разградња

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше за све релевантне метаболите, продукте разградње и реакције, који у било ком тренутку представљају више од 10% количине активне супстанце, осим ако је испитивање извршено у складу са одељком 2. пододељак 2.9. тачка 2.9.1. ове главе даје довољно података о њиховој разградњи.

Услови и смернице за испитивања: Примењују се одредбе одељка 2. пододељак 2.9. тачка 2.9.1. ове главе.

7.2.1.2. Фотохемијска разградња

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се врше за све метаболите, продукте разградње и реакције, који у било ком тренутку представљају више од 10% количине активне супстанце, осим ако испитивање извршено у складу са одељком 2. пододељак 2.9. тач. 2.9.2. и 2.9.3. ове главе даје довољно података о њиховој разградњи.

Услови и смернице за испитивања: Примењују се одредбе одељка 2. пододељак 2.9. тач. 2.9.2. и 2.9.3. ове главе.

7.2.1.3. Биолошка разградња

7.2.1.3.1. „Вољна биоразградивост“

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се не врше у случају да се у складу са прописима којима се уређују хемикалије таква испитивања не захтевају.

Смернице за испитивања: Испитивања се врше у складу са методама које су уређене посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода С.4).

7.2.1.3.2. Студије воде и седимента

Околности у којима се захтевају испитивања: Подноси се извештај о извршеним испитивањима, осим ако се може доказати да неће доћи до загађења површинских вода.

Смернице за испитивања: Поступци за процену утицаја пестицида на животну средину и екотоксичности пестицида – SETAC.

7.2.1.4. Разградња у засићеној зони

Околности у којима се захтевају испитивања: Начин и степен разградње активних супстанци и метаболита, продуката разградње и реакције у засићеној зони могу пружити корисне информације о задржавању тих супстанци у подземним водама.

Услови за испитивања: Врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

7.2.2. Начин и брзина разградње у ваздуху

За испитивања начина и брзине разградње у ваздуху, која нису обухваћена одељком 2, пододељак 2.10. ове главе, користе се смернице из извештаја припремљеног од стране радне групе Форума за координацију модела судбине пестицида и њихова примена (Forum for the Co-ordination of pesticide fate models and their Use – FOCUS)⁽⁷⁾.

⁽⁷⁾ Форум за координацију модела судбине пестицида и њихова примена (Forum for the Co-ordination of pesticide fate models and their Use – FOCUS) за пестициде у ваздуху – Пестициди у ваздуху: Разматрања за процену изложености, 2008 (FOCUS Working Group on Pesticides in Air: „PESTICIDES IN AIR: CONSIDERATIONS FOR EXPOSURE ASSESSMENT, 2008“).

7.3. Подаци о мониторингу

Достављају се подаци о одговарајућем мониторингу понашања активне супстанце и метаболита, продуката разградње и реакције.

Одељак 8. Екотоксиколошке студије

8.0. Увод

8.0.1. Достављени подаци, заједно са подацима о једном или више средстава за заштиту биља који садрже активну супстанцу, омогућавају процену утицаја на нециљане врсте (флору и фауну) које могу бити угрожене због изложености активној супстанци, њеним метаболитима, производима разградње и реакције, који су у значајним концентрацијама присутни у животној средини. До утицаја може доћи након једнократне, продужене или виšekратне изложености, а утицај може бити повратан и неповратан.

8.0.2. Подаци о активној супстанци, заједно са другим значајним подацима, као и онима о једном или више средстава за заштиту биља који је садрже, нарочито омогућавају:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу активне супстанце у Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих услова и ограничења у вези са сваким укључењем активне супстанце у Листу одобрених супстанци;
- 3) процену краткорочних и дугорочних ризика за нециљане врсте – популације, заједнице и процесе, према потреби;
- 4) класификацију активне супстанце обзиром на опасност;
- 5) утврђивање мера опреза у циљу заштите нециљаних врста;
- 6) обележавање на амбалажи (паковању) у сврху заштите људи, животиња и животне средине.

8.0.3. Достављају се извештаји о свим потенцијално штетним ефектима који су утврђени у току рутинских екотоксиколошких испитивања, а када је то потребно, и извештаји о извршеним додатним испитивањима за која се покаже да су потребна за испитивање могућих механизма и процену значаја тих ефеката. Достављају се сви

расположиви биолошки подаци и информације које су битне за процену екотоксиколошких особина активне супстанце.

8.0.4. Подаци о судбини и понашању у животној средини, добијени и достављени у складу са одељком 7. пододељак 7.1. до 7.4. ове главе, као и подаци о количини остатака у биљу које су добијене и достављене у складу са одељком 6. ове главе од кључног су значаја за процену утицаја на нециљане врсте, јер заједно са информацијама о врсти средства за заштиту биља и начину његове примене одређују врсту и опсег могуће изложености. Токсикокинетичке и токсиколошке студије и подаци достављене у складу са одељком 5. пододељак 5.1. до 5.8. ове главе пружају битне информације о токсичности за кичмењаке и о механизмима деловања.

8.0.5. Тестови се дизајнирају и подаци анализирају коришћењем одговарајућих статистичких метода када је то могуће. Доставља се детаљан опис статистичких анализа (нпр. за све процене наводи се граница поузданости и дају тачне *p*-вредности, а не само статистички значај).

8.0.6. Активна супстанца која се испитује: Доставља се детаљан опис (спецификација) коришћеног материјала, у складу са одељком 1. пододељак 1.11. ове главе. Ако се испитује активна супстанца употребљава се материјал који по спецификацији одговара материјалу који ће се употребљавати у производњи средства за заштиту биља које се региструје, осим када се користи радиоактивно обележен материјал.

8.0.7. Ако се у истраживањима користи активна супстанца произведена у лабораторији или у систему пробне производње, испитивања се понављају са техничком активном супстанцом, осим ако се може доказати да је, за потребе екотоксиколошког испитивања и оцењивања, испитана супстанца која је коришћена једнака техничкој активној супстанци. У случају несигурности, предлажу се одговарајући тестови провере који ће служити као основ за доношење одлуке о евентуалној потреби за понављањем испитивања.

8.0.8. У случају испитивања код којих се дозе примењују у току одређеног временског периода, дозе се узимају из исте серије (шарже) активне супстанце, ако то њена стабилност дозвољава.

Када се у испитивању користе различите дозе доставља се извештај о односу између доза и штетних ефеката.

8.0.9. За сва испитивања у којима се активна супстанца примењује у смеши са храном, достављају се подаци о просечно достигнутој дози укључујући дозу у mg/kg телесне тежине. Ако се активна супстанца примењује дозирање путем исхране, тест смеша се равномерно распоређује у исхрани и аналитички контролише.

8.0.10. Врше се одвојене студије метаболита, продуката разградње и реакција ако ти продукти могу представљати значајан ризик за нециљане организме и ако се њихов учинак не може оценити на основу расположивих података који се односе на активну супстанцу. При спровођењу испитивања узимају се у обзир одредбе одељака 5, 6. и 7. ове главе.

8.0.11. Тест организми: Ради лакшег оцењивања значаја резултата тестова, укључујући и процену стварне токсичности и чинилаца који утичу на токсичност, у различитим тестовима код сваке релевантне врсте користи се сој или врста истог регистрованог порекла.

8.1. Ефекти на птице

8.1.1. Акутна орална токсичност

Циљ испитивања: Испитивањем се утврђује LD₅₀ вредност, најнижа смртна доза, време ефекта и опоравка и NOEL, укључујући и релевантне макроскопске патолошке налазе.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитују се могући ефекти активне супстанце на птице, осим ако је активна супстанца намењена само за примену у средствима за заштиту биља која се примењују искључиво у затвореним просторима (нпр. у стакленицима или у складиштима хране).

Услови за испитивања: Одређује се акутна орална токсичност активне супстанце за препелице (јапанску препелицу – *Coturnix coturnix japonica* или вирџинијску препелицу – *Colinus virginianus*) или за дивљу патку (*Anas platyrhynchos*). Највећа доза при тестирању не треба да буде већа од 2000 mg/kg телесне тежине.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

8.1.2. Краткотрајна орална токсичност

Циљ испитивања: Испитивањима се утврђује LC₅₀ вредност, најнижа смртна концентрација (LLC), NOEC, време ефекта и опоравка, укључујући и релевантне макроскопске патолошке налазе.

Околности у којима се захтевају испитивања: Врши се петодневно испитивање токсичности за птице при уносу активне супстанце са храном, осим ако је достављен извештај у складу са одредбама тачке 8.1.3. овог

пододељка. Ако је акутни орални NOEL 500 mg/kg телесне тежине или ако је краткотрајни NOEC < 500 mg/kg хране тест се спроводи на још једној врсти.

Услови за испитивања: Испитивање се прво спроводи на препелици или дивљој патки. Када се за испитивања користи друга врста користи се врста која није сродна првој испитаној врсти.

Смернице за испитивања: Испитивање се врши у складу са OECD методом 205.

8.1.3. Субхронична токсичност и утицај на размножавање

Циљ испитивања: Испитивањем се добијају подаци о субхроничној токсичности активне супстанце и токсичности на репродукцију птица.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитује се субхронична и репродуктивна токсичност активне супстанце за птице, осим у случају када се може доказати стална или поновљена изложеност одраслих јединки птица или изложеност гнезда птица у време размножавања.

Смернице за испитивања: Испитивање се врши у складу са OECD методом 206.

8.2. Ефекти на водене организме

За сваку активну супстанцу достављају се подаци из тестова који су наведени у тач. 8.2.1., 8.2.4. и 8.2.6. овог пододељка, чак и када се не очекује да би средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу могла доспети до површинских вода у предложеним условима примене.

Достављени подаци поткрепљују се аналитичким подацима о концентрацијама испитиване супстанце у тест медијуму.

8.2.1. Акутна токсичност за рибе

Циљ испитивања: Испитивања обезбеђују податке о акутној токсичности (LC₅₀) и појединости о уоченим ефектима.

Околности у којима се захтевају испитивања: Испитивања се спровode без обзира на околности.

Услови за испитивања: Акутна токсичност активне супстанце одређује се за пастрмку (*Oncorhynchus mykiss*) и за једну врсту топловодних риба. Ако се спровode испитивања метаболита, продуката разградње и реакције, користи се она врста која се у испитивањима са активном супстанцом показала осетљивијом.

Смернице за испитивања: Испитивања се спровode у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода C.1).

8.2.2. Хронична токсичност за рибе

Околности у којима се захтевају испитивања: Студије хроничне токсичности се не врше ако се може доказати да стална или поновљена изложеност риба није могућа или ако су на располагању подаци о студијама у стандардном акваријуму или базену (microsom или mesocosm студије).

Тест се бира на основу стручне процене. Ако је активна супстанца токсична или постоји могућност изложености риба пре извођења испитивања врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

Тест токсичности за рану фазу развоја рибе се врши ако је BCF између 100 и 1000 или ако је EC₅₀ активне супстанце < 0,1 mg/l.

Тестирање свих животних развојних стадијума рибе изводи се када је:

1) BCF већи од 1000, а излучивање активне супстанце у току 14-дневног временског периода чишћења мање од 95%, или

2) супстанца стабилна у води или седименту (DT₉₀ > 100 дана).

Испитивање хроничне токсичности на јувенилној риби не врши се ако је извршен тест токсичности за рану фазу развоја рибе или тест свих животних стадијума развоја рибе. Тест токсичности за рану фазу развоја рибе не врши се ако је извршен тест животног стадијума рибе.

8.2.2.1. Тест хроничне токсичности за јувенилни стадијум рибе

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци о ефектима на раст, граничним смртним нивоима и граничним нивоима ефеката, NOEC, као и други подаци од утицаја на јувенилни стадијум рибе.

Услови испитивања: Испитивање се врши на јувенилној калифорнијској пастрмки након 28-дневне изложености активној супстанци, ради добијања података о ефектима на раст и понашање.

8.2.2.2. Тест токсичности за рани стадијум развоја рибе

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци о ефектима на раст, развој и понашање, NOEC, као и други подаци од утицаја на рани стадијум развоја рибе.

Смерница за испитивање: Испитивање се врши у складу са OECD методом 210.

8.2.2.3. Тест свих животних развојних стадијума рибе

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци о ефектима на размножавање родитељске генерације и виталност потомства.

Услови испитивања: Врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

8.2.3. Биоконцентрација у рибама

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци за одређивање BCF у условима равнотеже, подаци о константи брзине уноса и брзине излучивања, израчунати за сваку испитивану супстанцу, као и границе поузданости.

Околности у којима се захтева испитивање: Доставља се извештај о извршеном испитивању биоконцентрационог потенцијала активне супстанце, метаболита и продуката разградње и реакције, за које постоји вероватноћа да се расподеле у масном ткиву (када је $\log_{POW} \geq 3$ видети одељак 2. поделељак 2.8. ове главе или друге релевантне показатеље биоконцентрације), осим ако се може доказати да изложеност која доводи до биоконцентрације није могућа.

Смерница за испитивање: Испитивање се врши у складу са OECD методом 305E.

8.2.4. Акутна токсичност за водене бескичмењаке

Циљ испитивања: Испитивањем се одређује 24-часовна и 48. часовна акутна токсичност активне супстанце, изражена као EC₅₀ имобилизације, као и највећа концентрација која не доводи до имобилизације.

Околности у којима се захтева испитивање: Без обзира на околности одређује се акутна токсичност за врсте из рода *Daphnia* (пожељно за *Daphnia magna*). Ако се средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу употребљавају директно на површинским водама, достављају се и додатни подаци о најмање једној репрезентативној врсти из сваке од следећих група: водени инсекти, водени ракови (врсте које нису сродне врсти *Daphnia magna*) и водени пужеви и шкољке.

Смернице за испитивања: Испитивања се врше у складу са методама које су прописане посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода C.2).

8.2.5. Хронична токсичност за водене бескичмењаке

Циљ испитивања: Испитивањем се одређују вредности EC₅₀ за ефекте као што су имобилизација и репродукција, као и највеће концентрације код којих се не јављају ефекти на смртност (NOEC) и друга запажања о утицају на водене организме.

Околности у којима се захтева испитивање: Утврђује се хронична токсичност за водене буве из рода *Daphnia* и за најмање једну значајнију врсту из групе водених инсекта и из групе водених пужева и шкољки, осим ако се може доказати да неће доћи до сталне или поновљене изложености.

Услови испитивања: Тест са воденим бувама из рода *Daphnia* траје 21 дан.

Смерница за испитивање: Испитивање се врши у складу са OECD методом 202, Део II.

8.2.6. Ефекти на раст алги

Циљ испитивања: Испитивањем се утврђују вредности EC₅₀ за раст и брзину раста, NOEC и друга запажања о ефектима на раст алги.

Околности у којима се захтева испитивање: Без обзира на околности одређује се утицај активне супстанце на раст алги. За хербициде се испитивање врши на још једној врсти алге која припада другој таксономској групи.

Смернице за испитивања: Испитивања се врше у складу са методама које су уређене посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода C.3).

8.2.7. Ефекти на организме који живе у седименту

Циљ испитивања: испитивањем се обезбеђују подаци о ефектима на преживљавање и развој (укључујући и ефекте на појаву одраслих облика из рода *Chironomus*), као и EC₅₀ и NOEC.

Околности у којима се захтева испитивање: Ако подаци о понашању активне супстанце у животној средини, који су прописани одељком 7. ове главе, указују да активна супстанца може да доспе и да задржи у воденом седименту, стручно се процењује потреба извођења испитивања акутне или хроничне токсичности за седимент, којим се утврђује постојање могућности појаве ефеката на бескичмењаке који живе у седиментима, упоређујући ЕС₅₀ за водене бескичмењаке из тач. 8.2.4. и 8.2.5 овог пододељка са нивоима активне супстанце у седименту који се предвиђају према подацима који су добијени у складу са посебним прописом којим се уређује садржина и начин поступања са документацијом за процену средстава за заштиту биља и методама испитивања средстава за заштиту биља.

Услови испитивања: Врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

8.2.8. Водене биљке

Врши се испитивање утицаја хербицида на водене биљке.

Пре извођења испитивања врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

8.3. Ефекти на зглавкаре

8.3.1. Пчеле (*Aphis mellifera*)

8.3.1.1. Акутна токсичност

Циљ испитивања: Испитивањем се добијају подаци за утврђивање акутне оралне и контактне LD₅₀ за активну супстанцу.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивање могућег утицаја на пчеле се не врши ако су средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу намењена искључиво за примену у ситуацијама у којима изложеност пчела није могућа, као што су:

- 1) складиштење хране у затвореним просторима;
- 2) третирање семена средством за заштиту биља контактнoг деловања;
- 3) третирање земљишта средством за заштиту биља контактнoг деловања;
- 4) потапање пресадница и луковица средством за заштиту биља контактнoг деловања;
- 5) средства за заштиту биља за зарашћивање и лечење рана (која не садрже инсектицид);
- 6) родентицидни мамци;
- 7) примена у стакленицима без опрашивача.

Смерница за испитивање: Испитивање се врши у складу са ЕРРО смерницом 170.

8.3.1.2. Тест испитивања храњења медоносних пчела

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци за процену могућих опасности које средства за заштиту биља представљају за ларве медоносних пчела.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивање се спроводи када активна супстанца може деловати као регулатор раста инсеката, осим ако се може доказати да изложеност пчелињег легла није могућа.

Смерница за испитивање: Испитивање се врши у складу са ICPBR методом ⁽⁸⁾.

⁽⁸⁾ P. A. Oomen, A. de Ruyter and J. van der Steen. *Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides. EPPO Bulletin, Volume 22, pp. 613 to 616, 1992.*

8.3.2. Остали зглавкари

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци за процену токсичности (летални и сублетални ефекти) активне супстанце за одабране врсте зглавкара.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитују се ефекти на копнене нециљане зглавкаре (нпр. предаторе или паразите штетних организама). Подаци које се добију за копнене нециљане зглавкаре могу се користити и за утврђивање могуће токсичности за друге нециљане врсте које живе у истом окружењу и достављају се за све активне супстанце, осим ако су средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу предвиђена искључиво за примену у ситуацијама у којима нециљани зглавкари неће бити изложени, као што је:

- 1) складиштење хране у затвореним просторима;

- 2) средства за зарашћивање и лијечење рана;
- 3) родентицидни мамци.

Услови испитивања: Испитивање се врши прво у лабораторији, на вештачком супстрату (тј. стакленој плочици или кварцном песку, према потреби). Стварни супстрати се користе ако се штетни ефекти могу јасно предвидети на основу других испитивања.

Испитивања се врше на две осетљиве стандардне врсте, једној паразитној и једној предаторској грињи (нпр. *Aphidius rhopalosiphii* и *Typhlodromus pyri*). Испитивања се врше на још две додатне врсте које су релевантне за предвиђену примену супстанце, по могућности врсте предатора који живе у земљи и на лишћу.

Ако се код врста које су релевантне за предвиђену примену средства за заштиту биља запазе ефекти спроводе се додатна испитивања у контролисаним условима у пољу. За избор релевантних тест врста користе се предлози наведени у SETAC документу о истраживању пестицида на нециљаним зглавкарима – Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods⁽⁹⁾. При испитивању се користи количина која је једнака највећој количини предложеној за примену на пољу.

Смерница за испитивање: Испитивање се врши у складу са одговарајућим смерницама које испуњавају све захтеве који су наведени у SETAC документу – Смернице за обавезне поступке при истраживању пестицида на нециљаним зглавкарима (SETAC – Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods).

⁽⁹⁾ From the Workshop European Standard Characteristics of beneficials Regulatory Testing (Escort), 28 to 30 March 1994, ISBN 0-95-22535-2-6.

8.4. Ефекти на кишне глисте

8.4.1. Акутна токсичност

Циљ испитивања: Испитивањем се утврђује LC₅₀ активне супстанце за кишне глисте, највећа концентрација која не доводи до смртности и најнижа концентрација која доводи до 100% смртност, укључујући и ефекте на морфологију и понашање.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивање ефеката на кишне глисте врши се ако се средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу примењују на земљиште или ако могу довести до загађења земљишта.

Смерница за испитивање: Испитивања се врше у складу са методама које су уређене посебним прописом којим се уређују методе испитивања опасних својстава хемикалија (метода C.8).

8.4.2. Сублетални ефекти

Циљ испитивања: Испитивањем се утврђује NOEC и подаци о ефектима на раст, размножавање и развој.

Околности у којима се захтева испитивање: Када се на основу предложеног начина примене средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу или на основу података о њиховом понашању у земљишту (DT₉₀ > 100 дана) може очекивати стална или поновљена изложеност кишних глиста активној супстанци или значајној количини метаболита, продуката разградње или реакције, потреба испитивања сублеталних ефеката стручно се процењује.

Услови испитивања: Испитивање се врши на врсти *Eisenia foetida*.

8.5. Ефекти на нециљане микроорганизме земљишта

Циљ испитивања: Испитивањем се обезбеђују подаци за процену утицаја активне супстанце на активност микроорганизама у земљишту у смислу трансформације азота и минерализације угљеника.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивање се врши ако се средства за заштиту биља која садрже активну супстанцу примењују на земљиште или ако могу загадити земљиште у стварним условима примене. Ако је активна супстанца предвиђена за примену у средствима за заштиту биља за дезинфекцију (стерилизацију) земљишта, испитивања се врше тако да се може мерити брзина опоравка микробиолошке активности након третирања.

Услови испитивања: Испитује се свеже узорковано пољопривредно земљиште које у току претходне две године није третирано ни са једном активном супстанцом која би могла значајно изменити разноврсност и ниво популације микроорганизама, изузимајући пролазне промене.

Смернице за испитивања: Поступци за процену судбине у животној средини и екотоксичности пестицида – SETAC.

8.6. Ефекти на остале потенцијално угрожене нециљане организме (флора и фауна)

Доставља се резиме (сажети приказ) расположивих података, позитивних или негативних, добијених предистраживањима извршеним у циљу процене биолошке активности и распона доза.

Сажети приказ пружа информације о могућем утицају на друге нециљане врсте флоре и фауне и садржи критичку оцену валидности података о могућем утицају на нециљане врсте.

8.7. Ефекти на биолошке методе пречишћавања отпадних вода

Ако примена средстава за заштиту биља која садрже активну супстанцу негативно утиче на биолошке поступке чишћења отпадних вода прилажу се подаци о таквим ефектима.

9. Резиме (сажети приказ) и оцена података

Доставља се резиме (сажети приказ) и оцена свих података из одељка 7. и 8. ове главе, који укључују детаљну и критичку оцену тих података сачињену у складу са релевантним мерилима и смерницама за оцењивање и одлучивање.

10. Предлози за класификацију и обележавање

Предлози за класификацију и обележавање достављају се са одговарајућим образложењем за предложену класификацију и обележавање активних супстанци у складу са прописима којима се уређују класификација, паковање, обележавање и оглашавање хемикалија и одређеног производа са графичким приказом опасности (пиктограм), знацима опасности, ознакама ризика и ознакама безбедности.

11. Документација за репрезентативно средство за заштиту биља

Прилаже се документација за репрезентативно средство за заштиту биља у складу са посебним прописом којим се уређује садржина и начин поступања са документацијом за процену средстава за заштиту биља и методама за испитивање средства за заштиту биља.

Глава II. САДРЖИНА ДОКУМЕНТАЦИЈЕ ЗА ПРОЦЕНУ АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ НА БАЗИ МИКРООРГАНИЗАМА И МЕТОДЕ ИСПИТИВАЊА АКТИВНЕ СУПСТАНЦЕ НА БАЗИ МИКРООРГАНИЗАМА

Увод

(1) Прилажу се најновији подаци добијени уобичајеним токсиколошким истраживањима или тестовима патогености на лабораторијским животињама, осим ако се може доказати да на основу претходно добијених информација микроорганизам у предложеним условима примене нема штетних ефеката на здравље људи и животиња или на подземне воде, као ни неприхватљивог утицаја на животну средину.

(2) За све микроорганлизме за достављају се расположива сазнања и информације из стручне литературе. Најважније и најкорисније информације добијају се карактеризацијом и идентификацијом микроорганизама. Такве информације су утврђене у одељку 1, 2. и 3. (идентитет, биолошка својства и друге информације) ове главе, које представљају основу за процену ефеката на здравље људи и животну средину. Нови подаци добијени из конвенционалног токсиколошког и/или патолошког испитивања на лабораторијским животињама су по правилу потребни, осим ако подносилац захтева може на основу претходних информација да докаже да коришћење микроорганизама, под предложеним условима примене, нема штетне ефекте на здравље људи и животиња или на подземне воде или било који неприхватљив утицај на животну средину.

(3) Потребне информације се добијају применом расположивих смерница за испитивање које усвојеним од стране надлежних органа (нпр. US EPA⁽¹⁰⁾). Према потреби, смернице за испитивање утврђене у Глави I. овог прилога прилагођавају се тако да буду примерене микроорганизмима. Испитивање се спроводи на активним микроорганизмима и, ако је потребно, на инактивним микроорганизмима, укључујући и контролу.

(4) За изведене тестове доставља се детаљан опис (спецификација) коришћеног материјала и његових нечистоћа, у складу са одељком 1. пододељак 1.4. ове главе. Користи се материјал који је по спецификацији истоветан материјалу који се употребљава у производњи средства за заштиту биља које се региструје.

Ако се у испитивањима користе микроорганизми произведени у лабораторији или у систему пробне производње, испитивања се понављају са техничком активном супстанцом (микроорганизмом), осим ако се

докаже да је, за потребе испитивања и оцењивања, испитивана супстанца (микроорганизам) која је употребљена једнака техничкој активној супстанци.

(5) Ако је микроорганизам генетски модификован доставља се и копија оцено података за процену његовог ефекта на животну средину, у складу са прописима којима се уређују генетски модификовани организми.

(6) Подаци се анализирају помоћу одговарајућих статистичких метода. Доставља се детаљни опис статистичких анализа (нпр. за све пројене се наводи граница поузданости, и тачне p -вредности, а не само статистички значај).

(7) У случају испитивања код којих се дозе примењују у току одређеног временског периода, дозе се, по могућности, узимају из исте серије (шарже) микроорганизама, ако његова стабилност то допушта.

Ако се за испитивање користе микроорганизми из различитих серија, прилажу се подаци о сличности тих серија.

Када испитивање подразумева употребу различитих доза наводи се однос између дозе и негативног ефекта.

(8) Ако је познато да се деловање заснива на резидуалном ефекту токсина или метаболита или ако се очекују значајни остаци токсина или метаболита који нису повезани са деловањем активне супстанце, за те се токсине или метаболите доставља се документација у складу Главом I овог прилога.

Ако је познато да се деловање заснива на резидуалном ефекту токсина или метаболита као споредних производа у производњи, или ако се очекују значајни остаци токсина или метаболита који нису активне супстанце и који нису повезани са деловањем активне супстанце, за те токсине или метаболите доставља се документација у складу са Главом I овог прилога и наводи да ли се те супстанце издвајају из техничке активне супстанце пре производње средства за заштиту биља.

(¹⁰) *USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, February 1996.*

Одељак 1. Идентификација микроорганизама

1.1. Подносилац захтева

Наводи се назив и седиште произвођача – подносиоца захтева и његов заступника или представника у Републици Србији, као и име, функција, број телефона и телефакса, као и електронска адреса лица за контакт.

1.2. Произвођач

Наводи се назив и седиште произвођача микроорганизама, као и назив и адреса свих производних погона у којима се производи микроорганизам. За сваког од њих се наводи име и презиме лица за контакт, телефонски број и број телефакса, као и електронска адреса, ради пружања најновијих информација о технологији производње, поступцима и квалитету производа (укључујући по потреби појединачне шарже).

Ако се после процене микроорганизама промени локација производног погона или произвођачи, о наведеним изменама Министарство се обавештава у року од 30 дана.

1.3. Назив и опис врсте, утврђивање соја

За сваки микроорганизам достављају се подаци о депоновању и упису у међународно признату збирку култура и јединствени регистрациони број.

Сваки микроорганизам идентификује се и именује на нивоу врсте. Наводи се научни назив и таксономска група, тј. породица, род, врста, сој, серотип, патовар или друга категорија која одговара микроорганизму.

Наводе се и следећи подаци:

- 1) да ли је микроорганизам на предвиђеном подручју примене аутохтона врста;
- 2) да ли је микроорганизам дивљег (природног) типа;
- 3) да ли је микроорганизам спонтани или индуковани мутант;
- 4) да ли је модификован у складу са прописима којима се уређују генетички модификовани организми.

У случају спонтаног или индукованог мутанта, односно генетски модификованог микроорганизама, наводе се све познате разлике између модификованог микроорганизама и полазног дивљег соја.

За идентификацију и утврђивање микроорганизама на нивоу соја примењује се најбоља расположива технологија. Наводе се поступци испитивања и мерила за идентификацију (нпр. морфологија, биохемија,

серологија, молекуларна идентификација).

Наводи се заједничко име или алтернативна и заменска имена, као и кодна имена коришћена у току развоја, ако постоје.

Наводи се сродност са познатим патогенима.

1.4. Спецификација активних супстанци коришћених за производњу средстава за заштиту биља

1.4.1. Садржај микроорганизама

Наводи се најмањи и највећи садржај микроорганизама у материјалу за производњу средстава за заштиту биља. Садржај се изражава у одговарајућим јединицама, као што је број активних јединица по запремини или тежини или на неки други начин примерен микроорганизму.

Ако се достављени подаци односе на систем пробне производње, потребни подаци се поновно достављају када се методе и поступци индустријске производње устале, ако промене у производњи доводе до промене спецификације чистоће.

1.4.2. Идентитет и садржај нечистоћа, адитива, контаминирајућих микроорганизама

Потребно је да средство за заштиту биља не садржи контаминанте (укључујући контаминирајуће микроорганизме). Ниво и врста прихватљивих контаминаната се утврђује на основу процене ризика коју врши Министарство.

Уколико је могуће и примерено, наводи се идентитет и највећи садржај свих контаминирајућих микроорганизама изражен у одговарајућој јединици. Подаци о идентитету наводе се на начин прописан одељку 1, поделељак 1.3. ове главе.

Релевантни метаболити (за које је познато да их стварају микроорганизми) идентификују се и карактеришу у различитим стањима или фазама раста микроорганизама у складу са овим прилогом.

Када је то битно, наводе се и детаљни подаци о свим компонентама као што су кондензати, састав супстрата уз навођење података о антибиотцима или фунгицидима додатим у супстрат.

За хемијске нечистоће које су значајне за здравље људи и/или животну средину наводи се њихов идентитет и највећи садржај изражен у одговарајућим јединицама.

Код адитива, наводи се њихов идентитет и садржај у g/kg. Подаци о идентитету хемијских супстанци као што су адитиви наводе се у складу са Главом I, одељак 1. поделељак 1.10. овог прилога.

1.4.3. Аналитички профил шаржи (серија)

Када је то битно, наводе се подаци у складу са Главом I, одељак 1. поделељак 1.10. овог прилога.

Одељак 2. Биолошка својства микроорганизама

2.1. Историја микроорганизама и њихова примена, појава и географска распрострањеност у природи

Као доказ о познавању биолошких особина микроорганизама наводи се доступна литература и друга одговарајућа сазнања.

2.1.1. Историјска позадина

Наводе се основни подаци о микроорганизму и његовој примени (тестови, истраживачки пројекти и комерцијална употреба).

2.1.2. Порекло и заступљеност у природи

Наводи се географско подручје и место у еколошком систему (нпр. биљка домаћин, животиња домаћин или земљиште из кога је изолован микроорганизам) и начин изолације микроорганизама.

Уколико је могуће, наводи се природна заступљеност микроорганизама у релевантном окружењу и то на нивоу соја.

У случају мутанта или генетски модификованог микроорганизама наводе се детаљни подаци о производњи и изолацији, као и о начинима помоћу којих се може јасно разликовати од полазног соја.

2.2. Подаци о циљаном организму

2.2.1. Опис циљаног организма

Када је то релевантно, достављају се детаљи о штетним организмима за чије сузбијање је предвиђена примена.

2.2.2. Начин деловања

Наводи се главни начин деловања. Ако микроорганизам ствара токсине са резидуалним деловањем на циљане организме, описује се начин деловања токсина.

Када је то релевантно, наводе се подаци о месту инфекције и начину уласка у циљани организм, као и његовим осетљивим развојним фазама. Прилажу се подаци о свим експерименталним истраживањима.

Наводи се могући начин уноса микроорганизма или његових метаболита, а нарочито токсина (нпр. контактном, дигестивном, удисањем). Наводе се подаци о транслоцирању микроорганизма или његовог метаболита у биљу и ако је битно, о начину транслоцирања.

У случају патогених ефеката на циљани организм, наводи се инфективна доза микроорганизма (доза која је потребна да проузрокује инфекцију циљаног организма) и преносивост (могућност ширења микроорганизма у циљаној популацији, као и са једног на други циљани организм) након примене у предложеним условима употребе.

2.3. Спектар домаћина и ефекти на нециљане организме

Наводе се сви расположиви подаци и информације о ефектима на нециљане организме у подручју у коме се микроорганизам може проширити. Наводи се присуство нециљаних организама који су или сродни са циљаним врстама или су посебно изложени.

Наводи се свако сазнање о токсичном ефекту активне супстанце микроорганизма или њених метаболита на људе или животиње, о способности микроорганизма да зарази људе или животиње (укључујући јединке са ослабљеним имунитетом), као и о патогеном дејству. Наводи се свако сазнање о о могућности да активна супстанца или њени продукти микроорганизам или његов метаболит изазову надражај коже, очију или дисајних органа људи или животиња, као и преосетљивост у додиру са кожом или удисањем.

2.4. Развојни стадијум и животно циклус микроорганизма

Достављају се подаци о животном циклусу микроорганизма, симбиози, паразитизму, компетитивности, предаторству итд., укључујући и организме домаћине, као и векторе вируса.

Наводи се време размножавања и начин размножавања микроорганизма.

Достављају се подаци о појави фаза мировања и њиховом времену преживљавања, вируленцији и инфективном потенцијалу.

Наводи се способност микроорганизма да у различитим развојним фазама након примене ствара метаболите, укључујући и токсине, који представљају ризик за здравље људи и/или животну средину.

2.5. Инфективност, ширење и способност стварања колонија

Наводе се подаци о животном циклусу микроорганизма, његовој постојаности у типичним еколошким условима примене, као и његовој осетљивости на одређене услове у животној средини (нпр. UV зрачење, земљиште, воду).

Наводе се еколошки услови за преживљавање (температура, рН, влажност, супстрат, итд.), размножавање, стварање колонија, штете које може проузроковати (заједно са људским ткивом) и ефективности микроорганизма, као и заступљеност специфичних фактора вируленције.

Утврђује се распон температура на којима микроорганизам расте, укључујући најмању, највећу и оптималну температуру. На основу ових података се одређује неопходност спровођења студија о ефектима на здравље људи.

Наводе се могући ефекти фактора као што су температура, UV зрачење, рН и присуство одређених супстанци и других фактора на стабилност релевантних токсина.

Достављају се подаци о могућим начинима ширења микроорганизма (ваздухом као честице прашине или аеросоли, са организмима домаћинима као преносиоцима, итд.) у условима предвиђене примене.

2.6. Повезаност са познатим патогенима биља, животиња или људи

Наводи се могућност постојања врста из рода којем припада активни микроорганизам или када је то битно, контаминирајући микроорганизам који је патоген за људе, животиње, биље или друге врсте које не припадају циљаним организмима. Наводи се тип болести које проузрокује. Када је то могуће, наводи се начин разликовања активног микроорганизма од наведених патогених врста.

2.7. Генетска стабилност и фактори који на њу утичу

Према потреби, достављају се подаци о генетској стабилности (тј. брзини мутације својстава која су везана за начин деловања или уноса егзогеног генетског материјала) у условима предложене примене.

Достављају се подаци о способности микроорганизма да преноси генетски материјал на друге организме, као и о његовој способности патогеног деловања на биље, животиње или човека. Ако микроорганизам носи додатне битне генетске елементе, наводе се подаци о њиховој стабилности.

2.8. Информације о стварању метаболита (нарочито токсина)

Ако се за друге сојеве који припадају истој микробиолошкој врсти којој припада сој за који се подноси захтев зна да стварају метаболите (нарочито токсине) са штетним ефектима на здравље људи и/или животну средину у току или након примене, наводи се врста и структура те супстанце, њена присутност унутар или изван ћелије и њена стабилност, начин деловања (укључујући и спољне и унутрашње факторе микроорганизма потребне за деловање), као и ефекат на људе, животиње или друге нециљане врсте.

Описују се услови у којима микроорганизам ствара метаболите (нарочито токсине).

Наводе се све расположиве информације о механизму којим микроорганизам регулише стварање метаболита, нарочито токсина.

Наводе се сви доступни подаци и информације о утицају насталих метаболита на начин деловања микроорганизма.

2.9. Антибиотици и друге антимикробне супстанце

Микроорганизми који се у било којој развојној фази користе у медицини или ветерини не користе се у средствима за заштиту биља.

Наводе се подаци и информације о отпорности или осетљивости микроорганизма на антибиотике или друге антимикробне супстанце, нарочито у погледу стабилности гена кодираних за отпорност на антибиотике, осим ако се може доказати да микроорганизам нема штетних ефеката на здравље људи или животиња или да се отпорност на антибиотике или друге антимикробне супстанце не може пренети.

Одељак 3.

Додатне информације о микроорганизмима

3.0. Увод

3.0.1. Додатне информације описују за коју намену се средства за заштиту биља која садрже микроорганизам употребљавају и дају податке о количини и начину њихове примене.

3.0.2. У додатним информацијама наводе се уобичајени поступци и мере опреза при руковању, складиштењу и превозу микроорганизма.

3.0.3. Достављене студије, подаци и информације приказују прикладност предложених мера које треба предузети у хитним случајевима.

3.0.4. Подаци наведени у тач. 3.0.1. до 3.0.3. овог одељка достављају за сваки микроорганизам, осим ако није другачије прописано.

3.1. Намена

Наводи се биолошко деловање средства за заштиту биља: акарицид, бактерицид, фунгицид, хербицид, инсектицид, молусокицид, нематоцид, вирицид и др.

3.2. Предвиђена подручја примене

За средство за заштиту биља које садржи микроорганизам наводи се постојеће или предложено подручје примене, и то:

- 1) на отвореном простору, као нпр. у ратарству, воћарству, цвећарству, шумарству и виноградарству;
- 2) у заштићеним просторима (стакленици, пластеници и слично);

- 3) у парковима и на површинама за рекреацију;
- 4) за сузбијање корова на непољопривредним површинама,
- 5) на окућницама;
- 6) на собном биљу;
- 7) на ускладиштеним биљним производима;
- 8) друго (описује се).

3.3. Врсте биља или биљних производа који се третирају или штите

Наводе се појединости о постојећој или предвиђеној намени у погледу биља, врста биља или биљних производа.

3.4. Начин производње и контрола квалитета

Достављају се детаљни подаци о начину серијске производње микроорганизама.

Обезбеђује се стални надзор над квалитетом производног процеса и производа. Нарочито се прате спонтане промене главних карактеристика микроорганизама, као и присуство значајних контаминаната.

Наводе се критеријуми за обезбеђење квалитета.

Наводе се и детаљно описују технике које се користе за осигурање уједначеног производа и тест методе за стандардизацију, одржавање и чистоћу микроорганизама (нпр. анализа опасности и критичних контролних тачака – HACCP).

3.5. Подаци о појави или могућој појави развоја отпорности циљаних организама

Достављају се доступне информације о могућој појави и развоју отпорности или унакрсне отпорности популације циљаних организама, као и стратегија за спречавање тих појава.

3.6. Методе спречавања губитка вируленције полазне културе микроорганизама

Наводе се методе спречавања губитка вируленције полазних култура.

Ако је доступна, описује се свака метода која служи за спречавање губитка ефективности микроорганизама на циљане врсте.

3.7. Препоручени поступци и мере опреза при руковању, складиштењу, превозу или у случају пожара

За сваки микроорганизам се доставља се безбедносни лист, у складу са посебним прописом којим се уређује садржај безбедносног листа.

3.8. Поступци уништавања или деконтаминације

Најприменији начин за уништавање микроорганизама, контаминираних материјала или контаминираних амбалаже је контролирано спаљивање у сертифицираним инсинераторима (спалионицама).

Детаљно се описују методе сигурног збрињавања микроорганизама или, уколико је потребно, његовог инактивирања пре збрињавања и методе збрињавања контаминираних амбалаже и контаминираних материјала. Достављају се подаци о тим методама како би се утврдила њихова ефективности сигурност.

3.9. Мере у случају несреће

Достављају се информације о поступцима којима се микроорганизам може учинити безопасним за животну средину (нпр. у води или земљишту) у случају несреће.

Одељак 4. Аналитичке методе

4.0. Увод

4.0.1. Одредбе овог одељка односе се искључиво на аналитичке методе потребне у сврху пострегистрационе контроле и мониторинга.

4.0.2. Пострегистрациона контрола и мониторинг укључују сва подручја процене ризика, нарочито у случају када сојеви микроорганизама у предвиђеном подручју примене нису аутохтони.

4.0.3. Доставља се образложење за примењене аналитичке методе коришћене за добијање података у складу са овим правилником или за друге намене.

4.0.4. Уколико је потребно, израђују се посебне смернице за такве методе на основу истих захтева који су утврђени за методе у сврху пострегистрационе контроле и мониторинга.

4.0.5. Доставља се опис метода, укључујући појединости о коришћеној опреми, материјалима и условима. Наводи се и примењивост сваке међународно признате методе.

4.0.6. У погледу изводљивости методе обезбеђује се најједноставнији приступ, укључивање минималних трошкова и уобичајено доступна опрема.

4.0.7. Подаци о специфичности, линеарности, тачности и поновљивости метода наводе се у складу са Главом I, одељак 4. пододељак 4.1 и 4.2. овог прилога.

4.0.8. Достављају се следећи узорци:

- 1) узорак микроорганизама из производње;
- 2) аналитички стандарди релевантних метаболита (нарочито токсина) и свих других састојака који су обухваћени појмом остатака микроорганизама;
- 3) узорци референтних супстанци за релевантне нечистоће, ако су доступни.

4.1. Методе за испитивање микроорганизама из производње

Примењују се следеће методе за испитивање микроорганизама из производње:

- 1) методе за идентификацију микроорганизама;
- 2) методе за добијање информација о могућој променљивости полазне културе активног микроорганизама;
- 3) методе за разликовање мутанта микроорганизама од полазног дивљег соја;
- 4) методе за утврђивање и надзор чистоће полазне културе из које се производе шарже (серије);
- 5) методе за одређивање садржаја микроорганизама у техничкој супстанци за производњу средства за заштиту биља и методе за доказивање да се контаминирајући микроорганизми контролисано задржавају на прихватљивом нивоу;
- 6) методе за одређивање релевантних нечистоћа у техничкој активној супстанци;
- 7) методе за утврђивање одсуства и квантификације (ако је могуће са границама одређивања) присуства било којих патогена за људе и сисаре;
- 8) методе за одређивање стабилности при складиштењу и рок употребе микроорганизама.

4.2. Методе за одређивање и квантификацију остатака (одрживих и неодрживих)

Методе за одређивање и квантификацију остатака (одрживих и неодрживих) обезбеђују да се на и/или у третираном биљу или биљним производима, у храни и храни за животиње, у животињским и људским ткивима и телесним течностима, у земљишту, води (укључујући воду за пиће, подземне воде и површинске воде), и ако је то битно и у ваздуху, одреде:

- 1) активни микроорганизми;
- 2) релевантни метаболити (нарочито токсини).

Достављају се и подаци о аналитичким методама за одређивање количине и деловања протеинских производа, нпр. тестирањем разређења култура и супернатанта у биотесту на животињским ћелијама.

Одељак 5. Ефекти на здравље људи

5.0. Увод

5.0.1. Доступни подаци, засновани на својствима микроорганизама и одговарајућих организама, укључујући здравствене и медицинске извештаје, обезбеђују одређивање инфективних, патогених или токсичних ефеката микроорганизама на здравље људи.

5.0.2. Достављени подаци о активном микроорганизму, заједно са подацима који су достављени за једно или више средстава за заштиту биља који садрже микроорганизам обезбеђују оцену могућег ризика за људе повезаног са руковањем и употребом средства за заштиту биља, као и ризика који проузрокују остаци средства за заштиту биља или контаминати у храни и води.

Достављени подаци омогућавају и:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу микроорганизма у Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих ограничења и услова у вези са укључењем у Листу одобрених супстанци;
- 3) утврђивање одговарајућих симбола опасности, знакова опасности, ознака ризика и ознака безбедности;
- 4) одређивање мера прве помоћи као и дијагностичких и терапијских поступака у случају тровања људи.

5.0.3. Наводе се сви ефекти који су уочени у току испитивања и врше се додатна испитивања потребна за процену механизма деловања, као и за оцену значаја тих ефеката.

5.0.4. За све студије наводе се стварне дозе изражене као број јединки које чине колонију на kg телесне тежине (cfu/kg), као и у другим одговарајућим јединицама.

5.0.5. Оцењивање микроорганизма врши се по степенима. Први степен обухвата расположиве основне информације и испитивања која се врше за све микроорганизме.

Достављају се најновији подаци добијени уобичајеним токсиколошким и/или тестовима патогености на лабораторијским животињама, осим ако се основу претходно добијених информација докаже да микроорганизам у предложеним условима примене нема штетних ефеката на здравље људи и животиња.

Ако истраживања из пододелка 5.1. овог одељка указују на штетне ефекте на здравље људи и животиња, врше се испитивања из пододелка 5.1. овог одељка. Врста испитивања које се врши зависи од ефеката који су уочени у току испитивања из пододелка 5.1. овог одељка. Пре извођења испитивања врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

5.1. Први степен – основно испитивање

5.1.1. Основне информације

Достављају се основни подаци о могућности микроорганизма да проузрокује штетне ефекте, као што су способност стварања колонија, токсина и других метаболита и њихова штетна деловања.

5.1.1.1. Подаци о ефектима на здравље (Медицински подаци)

У складу са прописима којима се уређује заштита на раду достављају се доступни подаци и информације потребне за препознавање симптома болести, као и подаци и информације о ефективности прве помоћи и лечења и према потреби, испитује се ефективност могућих противотрова и о томе сачињавају извештаји.

Када је то битно, наводе се методе инаktivације микроорганизма или оне којима се он може учинити неинфективним (одељак 3. пододељак 3.8. ове главе).

Подаци и информације о ефектима изложености људи нарочито су корисни код потврђивања ваљаности екстраполација и закључака у погледу циљаних органа, вируленције и реверзибилности штетних ефеката. Такви се подаци могу добити на основу случајне или професионалне изложености.

5.1.1.2. Здравствени (медицински) надзор над запосленима у производњи

Достављају се доступни извештаји о програмима надзора здравља запослених и детаљне информације о плану програма надзора и изложености микроорганизму. Извештаји, уколико је то могуће, укључују и податке значајне за начин деловања микроорганизма. Извештаји садрже и податке о лицима која су изложена активној супстанци у производним погонима или након примене активне супстанце (нпр. при испитивању ефикасности), ако су ти подаци доступни.

Нарочито се наводе подаци о лицима која су посебно осетљива, због нпр. претходне болести, узимања лекова, ослабљеног имунитета, трудноће, дојења.

5.1.1.3. Преосетљивост и појава алергија

Достављају се подаци о осетљивости и алергијским реакцијама запослених, укључујући и запослене у производним погонима, у пољопривреди, на истраживачким пословима, као и о другим лицима која су изложена микроорганизму, и када је то битно, детаљни подаци о појавама преосетљивости и хроничне осетљивости.

Подаци садрже појединости о учесталости, степену и трајању изложености, симптомима, као и о другим битним клиничким опажањима. Наводи се податак о евентуалном подвргавању запослених алерголошким тестовима, односно анкетирању о алергијским симптомима.

5.1.1.4. Непосредно опажање, примера ради клинички случајеви

Достављају се доступни извештаји израђени на основу стручне литературе о микроорганизму или таксономски сродним организмима (која се односе на клиничке случајеве), заједно са извештајима из других сродних студија. Наведени извештаји садрже потпуни опис врсте, степена и трајања изложености, клиничке симптоме, примењене мере прве помоћи и лечења, као и извршена мерења и опажања. Информације из резимеа (сажетих приказа) или кратких прегледа нису довољне.

Ако су обављена испитивања на животињама, извештаји о клиничким случајевима нарочито су значајни при екстраполацији података са животиње на човека и при утврђивању неочекиваних штетних ефеката који су специфични за људе.

5.1.2. Основне студије

За правилну процену резултата најважније је да су предложене методе испитивања одговарајуће у односу на осетљивост врсте, начин уноса итд., и да су релевантне са биолошког и токсиколошког становишта. Начин уноса тест микроорганизма зависи од главних путева изложености људи.

У циљу процене средњих и дуготрајних ефеката за акутну, субакутну или семихроничну изложеност микроорганизму, примењују се поступци наведени у OECD смерницама које предвиђају да се испитивања прошире и на период опоравка (након кога се спроводи потпуна макроскопска и микроскопска патолошка анализа, укључујући и утврђивање микроорганизма у ткивима и органима), чиме се олакшава тумачење одређених ефеката и пружа могућност препознавања инфективности и/или патогености, што помаже при доношењу одлука о другим питањима, као што су: потреба извођења дуготрајних испитивања карциногености (одељак 5. пододељак 5.3 ове главе) и студије остатака (одељак 6. пододељак 6.2. ове главе).

5.1.2.1. Преосетљивост

Циљ испитивања: Испитивањем се добијају подаци и информације потребни за оцену утицаја микроорганизма на појаву преосетљивости приликом удисања и изложености путем коже.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивања преосетљивости нису обавезна, јер нису утврђене одговарајуће методе за испитивање. У случају да подносилац захтева жели да докаже да микроорганизам не изазива преосетљивост доставља резултате извршених испитивања.

5.1.2.2. Акутна токсичност, патогеност и инфективност

Студије, подаци и информације који се достављају и процењују омогућавају идентификацију ефеката једнократне изложености микроорганизму, а нарочито утврђивање или указивање на:

- 1) токсичност, патогеност и инфективност микроорганизма;
- 2) временски ток и карактеристике ефеката, уз детаљне податке о променама понашања и могућим макроскопским патолошким налазима при обдукцији;
- 3) начин токсичног деловања, када је то могуће;
- 4) опасност повезана са различитим путевима изложености;
- 5) анализе крви у току испитивања потребне за оцену излучивања (клиренс) микроорганизма.

Акутне токсичне, односно патогене ефекте могу пратити инфективност и/или други дуготрајни ефекти који се не могу одмах уочити. У циљу процене ефеката на здравље, спроводи се испитивање на тест сисарима којим се испитује могућност инфекције оралним уносом, удисањем и интраперитонеалним или субкутаним убризгавањем.

У току испитивања акутне токсичности, патогености и инфективности оцењује се расподела микроорганизма и/или активног токсина у органима који су примерени за проучавање микроорганизма (нпр. јетра, бубрези, слезена, плућа, мозак, крв).

Испитивања укључују утврђивање броја микроорганизма у свим нападнутим ткивима примера ради она са лезијама) и у главним органима: бубрезима, мозгу, јетри, плућима, слезени, мокраћном мехуру, крви, лимфним чворовима, дигестивном тракту, тимусу и лезијама на месту инокулације код угинулих или оболелих животиња које умиру, и то у току испитивања и код коначног жртвовања животиња.

Информације и подаци добијени испитивањем акутне токсичности, патогености и инфективности користе се за процену потенцијалне опасности у случају несреће, као и ризика за потрошаче због изложености могућим остацима.

5.1.2.2.1. Акутна орална токсичност, патогеност и инфективност

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивање се спроводи без обзира на околности.

5.1.2.2.2. Акутна инхалацијска токсичност, патогеност и инфективност

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивања се спроводи без обзира на околности.

Инхалационо испитивање се може заменити интратрахеалним испитивањем.

5.1.2.2.3. Једнократна интраперитонеална/субкутана доза

Овај тест је врло осетљив за откривање одређене инфективности микроорганизама.

Околности у којима се захтева испитивање: Испитивање са интраперитонеалним ињектирањем врши се за све микроорганизме. Ако је највиша температура за раст и размножавање нижа од 37°C, стручно се процењује примереност субкутаног, односно интраперитонеалног ињектирања.

5.1.2.3. Испитивање генотоксичности

Околности у којима се захтева испитивање: Ако микроорганизам ствара егзотоксине или друге метаболите, спроводи се испитивање генотоксичности токсина и метаболита. При том испитивању уколико је могуће, користе се пречишћени токсини и метаболити.

Ако основна испитивања не указују на стварање токсичних метаболита, у зависности од стручног мишљења о важности и валидности основних података, спроводи се испитивање самих микроорганизама. У случају вируса, испитује се ризик од инсерционе мутагенезе у ћелијама сисара, односно ризик од карциногености.

Циљ испитивања: Испитивања генотоксичности омогућавају:

- 1) предвиђање генотоксичног потенцијала;
- 2) рану идентификацију генотоксичних карциногена;
- 3) појашњење механизма деловања неких карциногена.

Избор даљих испитивања зависи од тумачења резултата у сваком ступњу.

Услови испитивања: Када је то могуће, генотоксичност ћелијских микроорганизама испитује се после деобе ћелија. Доставља се образложење за методу коришћену за припрему узорка.

Генотоксичност вируса испитује се на зараженим изолатима.

5.1.2.3.1. In vitro студије

Околности у којима се захтева испитивање: Достављају се резултати *in vitro* испитивања мутагености (генске мутације на бактеријама, тест кластогености на ћелијама сисара и тест генске мутације на ћелијама сисара).

5.1.2.4. Испитивања на културама ћелија

Достављају се информације о испитивању на културама ћелија за све микроорганизме који се размножавају интрацелуларно, као што су вируси, вироиди или посебне бактерије и праживотиње, осим ако подаци из одељка 1, 2. и 3. ове главе јасно показују да се микроорганизам не размножава у топлокрвним организмима.

Испитивање на културама ћелија спроводи се на људским ћелијама или на културама ткива различитих органа. Избор се заснива на очекиваним циљаним органима након инфекције. Ако људске ћелије или културе ткива одређених органа нису доступне, употребљавају се ћелије и културе ткива других сисара. За вирусе нарочито се испитује могућност међусобне интеракције са људским геномом.

5.1.2.5. Испитивање краткотрајне токсичност и патогености

Циљ испитивања: Испитивања краткотрајне токсичности обезбеђују податке о количини микроорганизама који у условима испитивања не показује токсични ефекат. Ова испитивања обезбеђују податке о ризицима за оне који рукују средствима за заштиту биља која садрже микроорганизам или их употребљавају. Краткотрајна испитивања нарочито указују на могуће кумулативно деловање микроорганизама и ризике за запослене који им могу бити интензивно изложени. Осим тога, краткотрајна испитивања обезбеђују податке за планирање испитивања хроничне токсичности.

Студије, подаци и информације које се достављају омогућавају идентификацију ефеката након поновљене изложености микроорганизму, а нарочито за утврђивање или указивање на:

- 1) однос између дозе и штетних ефеката;
- 2) токсичност микроорганизама и NOAEL за токсине;
- 3) циљане органе, када је то битно;
- 4) временски ток и карактеристике ефеката, уз детаљне податке о променама понашања и могућим макроскопским патолошким налазима при обдукцији;
- 5) посебне токсичне ефекте и патолошке промене;
- 6) постојаност и реверзибилност одређених токсичних ефеката опажених после прекида дозирања;
- 7) начин токсичног деловања, када је то могуће;

8) могућу опасност повезану са различитим путевима изложености.

У току испитивања краткотрајне токсичности врши се процена расподеле микроорганизма у главне органе, укључујући и испитивања патогености и инфективности.

Околности у којима се захтева испитивање: Краткотрајне студије токсичност микроорганизма у току најмање 28 дана спровode се без обзира на околности.

Избор тест врста се образлаже. Трајање испитивања зависи од података о акутној токсичности и података о расподели микроорганизма у истраживаном организму.

5.1.2.5.1. Ефекти на здравље након поновљене инхалационе изложености

Подаци о ефектима на здравље након поновљене инхалационе изложености су неопходне, нарочито за процену ризика изложености запослених. Поновљена изложеност може утицати на способност излучивања (нпр. отпорност) домаћина (човека). За валидну процену ризика токсичност након поновљене изложености контаминатима, медијима за гајење културе, додацима у формулацији и микроорганизму је нарочито важна из разлога што додаци у средству за заштиту биља могу утицати на токсичност и инфективност микроорганизма.

Околности у којима се захтева испитивање: Наводе се подаци о краткотрајној инфективности, патогености и токсичности (удисањем) микроорганизма, осим ако су већ наведени подаци довољни за процену ефеката на здравље људи, као у случају када је доказано да се тест материјал не може унети удисањем и/или да се не очекује поновљена изложеност.

5.1.2.6. Предложени третман: мере прве помоћи и лечење

Наводе се мере прве помоћи које се примењују у случају инфекције и у случају додира са очима.

У целини се описују поступци лечења који се примењује у случају оралног уноса или контаминације очију и коже. Достављају се подаци о ефективности алтернативних начина лечења, који се заснивају на стварном искуству или на теоретским разматрањима.

Достављају се информације о отпорности на антибиотике.

5.2. Други степен

5.2.1. Студије специфичне токсичности, патогености и инфективности

У појединим случајевима спровode се додатна испитивања којима се детаљније објашњавају штетни ефекти на људе.

Ако резултати претходних испитивања указују да микроорганизам може да проузрокује дуготрајне ефекте на здравље спровode се испитивања хроничне токсичности, патогености и инфективности, као и карциногености и репродуктивне токсичности. Уколико микроорганизам излучује токсине врше се кинетичка испитивања.

Испитивања се осмишљавају сваки случај посебно, обзиром на посебне параметре које треба испитати и циљеве које треба постићи.

Пре извођења испитивања врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

5.2.2. In vivo студије на соматским ћелијама

Околности у којима се захтева испитивање: Ако су сви резултати *in vitro* испитивања негативни, приликом наставка испитивања користе се други доступни подаци.

Испитивање се може извршити *in vivo* или *in vitro* уз коришћење система метаболизма различитог од оног који је претходно коришћен. Ако је *in vitro* цитогенетски тест позитиван, врши се *in vivo* тест са соматским ћелијама (анализа метафазе у ћелијама коштане сржи глодара или микронуклеус тест на глодарима).

Ако је било који *in vitro* тест генских мутација позитиван врши се и *in vivo* тест како би се истражила непрограмирана синтеза ДНК или Спот тест на мишевима.

5.2.3. Генотоксичност – In vivo студије на полним ћелијама

Циљ испитивања и услови испитивања: Испитивање генотоксичности обезбеђује:

- 1) предвиђање генотоксичног потенцијала;
- 2) рану идентификацију генотоксичних карциногена;
- 3) појашњење механизма деловања неких карциногена.

Ради избегавања реакција које су последица начина тестирања (артефакти) у *in vitro* или *in vivo* тестовима не користе се претерано токсичне дозе. Избор даљих тестова зависи од тумачења резултата који су добијени у свакој појединој фази.

Околности у којима се захтева испитивање: Ако је било који резултат *in vivo* испитивања на соматским ћелијама позитиван, врши се *in vivo* испитивање ефеката на полне ћелије. Неопходност извођења ових испитивања разматра се узимајући у обзир друге битне доступне информације, укључујући и примену и очекивану изложеност. Одговарајућим тестовима испитује се интеракција са ДНК (као што је тест доминантне леталности) ради утврђивања постојања могућност наследних ефеката, као и да би се, ако је то могуће, извршила квантитативна процена наследних ефеката. Квантитативна испитивања су веома сложена и њихово извођење захтева оправданост.

5.3. Резиме (сажети приказ) токсичности, патогености и инфективности за сисаре и целокупна оцена

Доставља се сажети приказ свих података и информација из одељка 5. ове главе, укључујући детаљну и критичку оцену тих података сачињену у оквиру релевантних мерила и смерница за оцењивање и одлучивање, са посебним освртом на могуће или стварне ризике за људе и животиње, као и на обим, квалитет и поузданост базе података.

Наводи се податак о потреби вакцинисања или серолошког праћења због изложености људи и животиња.

Одељак 6.

Остаци у или на третираном биљу, биљним производима, храни и храни за животиње

6.0. Увод

6.0.1. Достављени подаци, заједно са подацима које су достављени за једно или више средстава за заштиту биља која садрже микроорганизам, омогућавају процену ризика за људе и/или животиње до којих долази због изложености микроорганизму и његовим остацима и метаболитима (токсинима) који остају у или на биљу или биљним производима.

6.0.2. Достављени подаци омогућавају:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу микроорганизма у Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих ограничења и услова у вези са укључењем у Листу одобрених супстанци;
- 3) утврђивање МДК, каренце и радне каренце.

6.0.3. За процену ризика проузрокованих остацима нису потребни експериментални подаци о нивоима изложености остацима, ако се може образложити да микроорганизам и његови метаболити нису опасни за људе у концентрацијама које се могу јавити као резултат ауторизоване примене. Образложење се може заснивати на објављеној литератури, стварном искуству и на подацима које су достављене у одељку 1, 2, 3. и 5. ове главе.

6.1. Постојаност и вероватноћа размножавања у или на биљу, храни и храни за животиње

У складу са одредбама одељка 2. ове главе доставља се, поткрепљена доказима, процена постојаности микроорганизма и релевантних секундарних метаболита (нарочито токсина) у или на биљу или биљним производима, храни и храни за животиње у условима средине који преовладавају у тренутку предвиђене примене или након ње.

Наводи се у којој мери и на основу чега се сматра да се микроорганизам може размножавати у или на биљу или биљном производу или у току прераде сирових биљних производа.

Наводе се могући неповољни утицаји на намирнице које се производе ферментацијом.

6.2. Додатне информације

На основу хроничних и субхроничних испитивања утврђују се могући ефекти на потрошаче, тако да се могу одредити токсиколошки закључци, као што је ADI.

6.2.1. Неодрживи остаци

Неодрживи микроорганизам је микроорганизам који нема способност размножавања или преноса генетског материјала.

Ако подаци из одељка 2. пододељак 2.4. и 2.5. ове главе указују да су битне количине микроорганизма или насталих метаболита постојане, а нарочито токсина, достављају се детаљни подаци испитивања о остацима у складу са одељком 6. ове главе, уколико се очекује да ће концентрације микроорганизма и/или његових токсина у или на третираном биљу или биљним производима који служе као храна или храна за животиње бити веће него у природним условима или у другачијем фенотипском стању.

Закључци о разлици између природних концентрација и повишене концентрације због третирања микроорганизмом заснивају се на подацима добијеним испитивањима, а не на екстраполацијама или израчунавањима која су израђена према моделима.

Пре извођења ових испитивања подносилац захтева прибавља решење о одобравању испитивања у истраживачке или развојне сврхе, које доноси министар у складу са законом којим се уређују средства за заштиту биља.

6.2.2. Одрживи остаци

Ако подаци достављени у складу са пододељком 6.1. овог одељка указују на постојаност значајних количина микроорганизама у или на третираним производима, храни или храни за животиње испитују се и могући ефекти на људе и животиње, осим ако се, у складу са одељком 5. ове главе, може доказати да микроорганизам и његови метаболити и/или продукти разградње нису опасни за људе у концентрацијама и облику који могу настати као резултат ауторизоване примене.

Закључак о разлици између природних концентрација и повишене концентрације због третирања микроорганизмом заснива се на подацима добијеним испитивањима, а не на екстраполацијама или прорачунима који су израђени према моделима.

На постојаност одрживих остатака обраћа се нарочита пажња ако подаци из одељка 2. пододељак 2.3. и 2.5. или одељка 5. ове главе указују на инфективност или патогеност или ако било која друга информација указује на опасност за потрошаче и запослене. У том случају врше се испитивања из Главе I овог прилога.

Пре извођења ових испитивања подносилац захтева прибавља решење о одобравању испитивања у истраживачке или развојне сврхе, које доноси министар у складу са законом којим се уређују средства за заштиту биља.

6.3. Резиме (сажети приказ) и оцена понашања остатака на основу достављених података из Главе I одељак 6. пододељак 6.1. и 6.2. овог прилога

Доставља се резиме (сажети приказ) и оцена свих података из Главе I одељак 6. пододељак 6.1. и 6.2. овог прилога. Резиме обухвата детаљну и критичку оцену тих података сачињену у оквиру релевантних мерила и смерница за оцењивање и одлучивање.

Одељак 7. Судбина и понашање у животној средини

7.0. Увод

7.0.1. Процена понашања микроорганизама у животној средини врши се на основу података и информација о пореклу, својствима и преживљавању остатака микроорганизама и његових резидуалних метаболита, као и његове предвиђене примене.

Достављају се експериментални подаци, осим ако се може доказати да се процена понашања микроорганизама у животној средини може извршити на основу већ расположивих података и информација, у ком случају се доставља образложење засновано на на објављеној литератури и стварном искуству, као и на информацијама које су добијеним у складу са одељком 1, 2, 3, 4, 5. и 6. ове главе, са нарочитим освртом на податке о развоју и понашању микроорганизама у животној средини.

7.0.2. Достављени подаци о микроорганизму, заједно са другим подацима о средствима за заштиту биља која садрже истраживани микроорганизам омогућавају процену понашања микроорганизама и његових остатака и токсина у животној средини.

7.0.3. Достављене информације и подаци обезбеђују:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу микроорганизама у Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих ограничења и услова у вези са укључењем у Листу одобрених супстанци;
- 3) утврђивање одговарајућих симбола опасности, знакова опасности, ознака упозорења и ознака обавештења у сврху заштите људи, животиња и животне средине који се наводе на амбалажи (паковању);
- 4) предвиђање расподеле, задржавања и понашања микроорганизама и његових метаболита у животној средини, као и временско трајање тих процеса;
- 5) утврђивање мера које је потребно предузети како би се смањило загађење животне средине и утицај на нециљане врсте.

7.0.4. Описују се сви релевантни метаболити које ствара тест организам у свим битним условима животне средине. Ако су релевантни метаболити присутни у микроорганизму или ако их он ствара, захтевају се и подаци наведени у Глави I одељак 7. овог прилога, када је:

- 1) релевантни метаболит стабилан изван микроорганизама;
- 2) токсични ефекат релевантног метаболита не зависи од присутности микроорганизама;

3) релевантни метаболит настао у животној средини у концентрацијама које су знатно више него у природним условима.

7.0.5. При процени понашања у животној средини узимају се у обзир подаци и информације о односу са аутохтоним типовима микроорганизама.

7.0.6. Пре извођења студија врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

7.1. Постојаност и размножавање

Када је то битно, достављају се одговарајући подаци о постојаности и размножавању микроорганизама у свим деловима животне средине, осим ако се може образложити да одређени део животне средине неће бити изложен микроорганизму.

Приликом достављања података и информација из става 1. овог пододелака, нарочита пажња посвећује се:

1) конкурентности у условима животне средине који превладавају у тренутку или после примене;

2) динамици популације у екстремним сезонским или регионалним климатским условима (нарочито врућа лета, хладне зиме, обилне падавине) и утицају на примену.

Оцењује се ниво присутности микроорганизама у временском периоду након примене средства за заштиту биља у предвиђеним условима примене.

7.1.1. Земљиште

Достављају се подаци о динамици популације и одрживости у различитим типовима обрађених и необрађених земљишта значајних за подручја предвиђене примене.

Избор и узорковање земљишта, као и руковање узорцима врши се на начин прописан у Глави I одељак 7. пододелака 7.1. овог прилога.

Када се тест организам употребљава у вези са другим материјалима (нпр. каменом вуном), испитивање обухвата и те материјале.

7.1.2. Вода

Достављају се подаци о динамици популације и одрживости микроорганизама у природним системима седимента и воде у условима светла и таме.

7.1.3. Ваздух

Ако постоји оправдана опасност да би оператери, запослени или друга присутна лица могла бити изложена, могу бити потребне информације о концентрацијама микроорганизама у ваздуху.

7.2. Мобилност

Процењује се могућност ширења микроорганизама и његових продуката разградње у битне делове животне средине, осим ако се може доказати да постоји мала могућност изложености делова животне средине микроорганизму. При процени посебан значај има предвиђена примена (примера ради поље или стакленик, примена на земљиште или на усеве), развојне фазе животног циклуса, укључујући присутност преносника, постојаност и способност организма да колонизира суседне елементе животне средине.

Ако подаци указују на токсичност, инфективност или патогеност или ако било која друга информација указује на могућу опасност за људе, животиње или животну средину, нарочита пажња посвећује се раширености, постојаности и могућим путевима преноса. У том случају достављају се испитивања слична онима која су утврђена у Глави I овог прилога.

Врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

Одељак 8. Ефекти на нециљане организме

8.0. Увод

8.0.1. Подаци и информације о идентитету, биолошким својствима и остали подаци добијени у складу са одељком 1, 2, 3, 5, 6. и 7. ове главе представљају основ за процену утицаја на нециљане врсте, као и подаци о особинама средства за заштиту биља и начину примене који одређују врсту и обим могуће изложености.

Достављају се експериментални подаци, осим ако се може доказати да се процена ефеката на нециљане организме може извршити на основу већ добијених података.

8.0.2. Избор одговарајућих нециљаних организама у сврху испитивања ефеката на животну средину заснивају се на својствима микроорганизама (укључујући специфичност домаћина, начин деловања и екологију организма). На основу тих података могуће је изабрати одговарајуће тест организме, као што су организми који су у ближем сродству са циљаним организмима.

8.0.3. Достављени подаци о микроорганизму, заједно са подацима достављеним за једно или више средстава за заштиту биља која садрже истраживани микроорганизам омогућавају процену утицаја на нециљане врсте (флора и фауна) које су еколошки важне и могу бити угрожене због изложености микроорганизму. До ефекта може доћи након једнократне, продужене или поновљене изложености и он може бити повратан и неповратан.

8.0.4. Достављени подаци о микроорганизму, заједно са подацима који су достављени за једно или више средстава за заштиту биља која садрже истраживани микроорганизам омогућавају:

- 1) доношење одлуке о могућем укључењу микроорганизама у Листу одобрених супстанци;
- 2) утврђивање одговарајућих ограничења и услова у вези са укључењем у Листу одобрених супстанци;
- 3) оцену краткотрајног и дуготрајног ефекта на нециљане врсте – популације, заједнице и њихов развој, ако је битно;
- 4) разврставање микроорганизама обзиром на могућу биолошку опасност;
- 5) утврђивање мера опреза у циљу заштите нециљаних врста;
- 6) утврђивање симбола опасности, знакова опасности, ознака упозорења и ознака обавештења у сврху заштите људи, животиња и животне средине који се наводе на амбалажи (паковању).

8.0.5. Доставља се извештај о свим потенцијалним штетним ефектима који су утврђени у току рутинских испитивања ефеката на животну средину, а потребно је извршити и доставити и додатна испитивања за која се покаже да су потребна за испитивање укључених механизма и процену значаја тих ефеката. Достављају се сви расположиви биолошки подаци и информације које су битне за процену еколошког профила микроорганизама.

8.0.6. За сва испитивања се наводе просечне постигнуте количине изражене у cfu/kg телесне тежине, као и у другим одговарајућим јединицама.

8.0.7. Одвојена испитивања за битне метаболите (нарочито токсине) спроводе се ако ти производи могу представљати значајан ризик за нециљане организме и ако се њихов ефекат не може оценити на основу расположивих података који се односе на микроорганизам. Пре извођења тих испитивања врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити. Испитивања се спроводе у складу са одељком 5, 6. и 7. ове главе.

8.0.8. Ради лакше оцене значаја резултата испитивања, у различитим тестовима код сваке релевантне врсте користи се исти сој (или регистровано порекло).

8.0.9. Испитивања се спроводе, осим ако се може доказати да нециљани организам неће бити изложен микроорганизму. Ако се докаже да микроорганизам не изазива токсичне ефекте или да није патоген или инфективан за кичмењаке или биље, испитује се једино реакција на одговарајуће нециљане организме.

8.1. Ефекти на птице

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за птице.

8.2. Ефекти на водене организме

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за водене организме.

8.2.1. Ефекти на рибе

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за рибе.

8.2.2. Ефекти на слатководне бескичмењаке

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за слатководне бескичмењаке.

8.2.3. Ефекти на раст алги

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о ефектима на раст алги, брзину раста и способност обнављања.

8.2.4. Ефекти на друго биље осим алги

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о ефектима на друго биље осим алги.

8.3. Ефекти на пчеле (*Aphis mellifera*)

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за пчеле.

8.4. Ефекти на друге зглавкаре, осим пчела

Циљ испитивања: Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за друге зглавкаре осим пчела. Избор тест врста врши се на основу могуће примене средстава за заштиту биља (нпр. фолијарна примена или примена на земљиште). Нарочита пажња посвећује се организмима који су намењени за биолошко сузбијање и организмима који имају важну улогу у интегрисаном сузбијању штетних организама.

8.5. Ефекти на кишне глисте

Достављају се подаци и информације о токсичности, инфективности и патогености за кишне глисте.

8.6. Ефекти на нециљане микроорганизме земљишта

Достављају се подаци и информације о утицају на нециљане микроорганизме земљишта и њихове предаторе. Врши се стручна процена о врсти додатних испитивања која треба извршити, узимајући у обзир све релевантне податке и информације, а нарочито податке и информације о специфичности микроорганизма и очекиваној изложености. Користе се подаци и информације добијене у току испитивања ефикасности. Нарочита пажња се посвећује организмима који се користе у интегралном сузбијању штетних организама.

8.7. Додатна испитивања

Додатна испитивања укључују даља испитивања акутних ефеката код других врста или процеса (као што је канализацијски систем) или испитивања на вишем нивоу, као што су испитивања хроничних или сублеталних ефеката или ефеката на размножавање на одабраним нециљаним организмима.

Врши се стручна процена о врсти испитивања која треба извршити.

Одељак 9.

Резиме (сажети приказ) и процена ефеката на животну средину

Доставља се резиме (сажети приказ) и оцена свих података који се односе на утицај на животну средину који укључују детаљну и критичку оцену тих података сачињену у складу са релевантним мерилима и смерницама за оцењивање и одлучивање, са посебним освртом на могуће или стварне ризике за животну средину и нециљане врсте, као и на опсег, квалитет и поузданост базе података.

Нарочито се разматра следеће:

- 1) расподела и понашање у животној средини и временско трајање тих процеса;
- 2) идентификација угрожених нециљаних врста и популација, као и обим њихове могуће изложености,
- 3) утврђивање мера опреза које треба предузети како би се избегла или смањила контаминација животне средине и заштитиле нециљане врсте.