

LINEE GUIDA PREVISTE DAL NUOVO REGOLAMENTO (UE) 528/2012

Raffaella Cresti

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Regolamento (UE) 528/2012 (1) (*Biocidal Products Regulation*, BPR), concernente l'immissione sul mercato e l'uso dei biocidi, all'art. 76 stabilisce il ruolo centrale dell'Agenzia Europea per le sostanze chimiche (*European CHemical Agency*, ECHA) nel coordinamento delle attività di valutazione dei biocidi. Tra i compiti assegnati al segretariato dell'Agenzia (ECHA) quello di “[...] fornire orientamenti di natura tecnico-scientifica e strumenti per l'attuazione del presente regolamento da parte della Commissione e delle autorità competenti degli Stati Membri e fornire sostegno ai servizi nazionali di assistenza tecnica [...]”.

In ragione di ciò l'ECHA ha definito un piano di lavoro che vede il coinvolgimento dei Paesi Membri, degli stakeholder e della Commissione Europea i cui obiettivi sono quelli di armonizzare, semplificare e rivedere la struttura delle linee guida attualmente esistenti e utilizzate nella valutazione dei principi attivi e dei prodotti biocidi. A tal fine i documenti verranno organizzati in due volumi, il primo concernente gli aspetti regolatori e procedurali mentre il secondo affronterà le tematiche più strettamente tecnico-scientifiche. La suddivisione per aree tematiche consentirà una consultazione più mirata dei documenti di orientamento in funzione delle diverse esigenze degli addetti ai lavori. Uno degli scopi che si intende raggiungere dalla revisione delle linee guida è quello di eliminare eventuali parti sovrapponibili, ripetizioni per contenere il numero di documenti a disposizione. Attualmente sono stati istituiti oltre quaranta progetti che prevedono non soltanto la revisione delle linee guida ma anche la stesura di nuove che tengano conto delle nuove disposizioni introdotte dal BPR. La maggior parte di questi progetti è coordinata da ECHA e dalla Commissione. In particolare, l'Agenzia si è fatta carico di gestire le attività che riguardano i documenti più strettamente tecnici, lasciando alla Commissione il compito di seguire i lavori inerenti le linee guida di tipo legislativo.

Linee guida regolatorie

Tra le linee guida che sono state finora approvate e riguardano le questioni regolatorie ci sono il documento di orientamento concernente la condivisione dei dati (Guida alla condivisione dei dati) (2) e quello sugli obblighi di cui all'art. 95 del BPR (*Guidance on active substances and suppliers*) (3).

Guida alla condivisione dei dati

Gli art. 62 e 63 del BPR individuano i principi per la condivisione dei dati (*data sharing*) e le modalità per garantire una giusta compensazione tra le parti in caso vengano condivisi i dati. Infatti il nuovo regolamento introduce l'obbligo per i proprietari dei dati di dividerli laddove questi riguardino test condotti su animali vertebrati. Tutto ciò al fine di ridurre i costi ed evitare inutili sperimentazioni. In particolare, secondo quanto prescritto dal BPR, i richiedenti:

“cercano in ogni modo di raggiungere un accordo [con il proprietario dei dati] in merito alla condivisione dei risultati dei test o degli studi richiesti dal potenziale richiedente [...] [e la] e la “compensazione per la condivisione dei dati è determinata in modo equo, trasparente e non discriminatorio, tenuto conto degli orientamenti definiti dall’Agenzia”.

In tale contesto l’Agenzia svolge un ruolo attivo fornendo ai potenziali richiedenti, attraverso la piattaforma centralizzata R4BP (*Register 4 Biocidal Product*; Registro per i biocidi), informazioni in merito ai test su vertebrati già disponibili, la cui disponibilità va obbligatoriamente verificata ogni qualvolta si intenda condurre un nuovo test. Altresì su richiesta ECHA fornisce informazioni anche in merito alla proprietà di dati o studi non condotti su vertebrati. In caso di controversie per il mancato accordo nella condivisione dei dati, l’Agenzia fornisce assistenza alle parti interessate e, sulla base di una valutazione degli sforzi condotti per adempiere alle disposizioni del BPR, decide sulle modalità attraverso le quali i dati dovranno essere condivisi.

Guidance on active substances and suppliers

L’art. 95 del BPR (“Misure transitorie relative all’accesso al fascicolo sul principio attivo”) stabilisce le norme che regolamentano l’accesso ai dati relativi ai principi attivi biocidi nel passaggio dal vecchio regime istituito dalla Direttiva 98/8/CE (4) (*Biocidal Product Directive*, BPD) al nuovo del BPR. In particolare, i dispositivi di cui all’art. 95 vengono esplicitati al considerando 8 del BPR esplicita l’obiettivo di suddetto articolo stabilendo che

“Per garantire un trattamento equo dei soggetti che immettono sul mercato principi attivi, è opportuno che essi detengano un fascicolo, o siano in possesso di una lettera di accesso a un fascicolo o a dati rilevanti di un fascicolo, per ognuno dei principi attivi da essi fabbricati o importati per essere utilizzati nei biocidi. I biocidi contenenti principi attivi per i quali il soggetto interessato non rispetta tale obbligo non dovrebbero più essere messi a disposizione sul mercato. In tali casi, occorre prevedere adeguati periodi per il ritiro progressivo, lo smaltimento, e l’uso delle scorte esistenti di biocidi”.

L’Agenzia viene incaricata di predisporre un elenco contenente i nomi dei partecipanti al programma di revisione, di coloro i quali hanno presentato un dossier per sostenere un principio attivo in combinazione con un tipo di prodotto. L’elenco conterrà, inoltre, anche i nominativi di coloro i quali sono subentrati in un secondo tempo come partecipanti. Questi ultimi, definiti come fornitori alternativi (*alternative suppliers*) sono i produttori o gli importatori di un principio attivo che, pur non avendone sostenuto l’approvazione, beneficiano del regime regolatorio. Gli *alternative suppliers* includono sia coloro i quali pur non avendo partecipato al programma di revisione secondo la BPD hanno sul mercato quegli stessi principi attivi (sia come tali che come prodotti biocidi) prima della loro approvazione. Inoltre, si intendono come *alternative suppliers* anche coloro i quali sono sopraggiunti dopo l’approvazione del principio attivo.

Lo scopo di tale elenco è quello di garantire che tutte le parti interessate contribuiscano al costo sostenuto per l’approvazione di un principio attivo durante il periodo nel quale il principio attivo viene messo sul mercato.

A partire dal 1° settembre 2015 saranno messi sul mercato soltanto i prodotti biocidi contenenti principi attivi forniti da produttori o importatori iscritti nell’elenco.

La linea guida fornisce indicazioni in merito al processo che deve essere seguito dai soggetti interessati. In particolare, agli *alternative suppliers* viene chiesto di inviare a ECHA (art. 95(1)): un fascicolo, oppure una lettera di accesso (*Letter of Access*, LoA) o un riferimento ad un

fascicolo, laddove sia scaduto il periodo di protezione dei dati. La presentazione è soggetta al pagamento all'Agenzia di una tariffa così come individuata dal Regolamento (UE) 564/2013 (5). In seguito il richiedente di un nuovo principio attivo e il partecipante al programma di revisione si considera che abbiano fatto quanto stabilito all'art.95(1) e non devono effettuare ulteriori azioni. L'ECHA effettua una verifica di conformità (*compliance check*) delle informazioni presentate dagli *alternative suppliers*. In caso di esito positivo, il richiedente viene incluso nell'elenco dell'Agenzia.

Linee guida inerenti alle tematiche scientifiche

Lo scopo della revisione delle linee guida di tipo tecnico-scientifico è quello di semplificare il contenuto dei documenti attualmente disponibili eliminando eventuali ripetizioni in maniera tale da renderli maggiormente fruibile anche da valutatori che non abbiano una grande esperienza nel settore.

I documenti vengono aggiornati da gruppi di lavoro che sono stati istituiti nell'ambito dei diversi *Biocides Implementation Projects* (BIP) dell'ECHA.

In generale, l'obiettivo dei BIP è quello di implementare il BPR attraverso la definizione e/o aggiornamento delle linee guida in accordo con i requisiti del regolamento.

Nell'ambito del BIP6 "Guidance, Helpdesk and communication" (6) tutti i documenti di lavoro verranno organizzati in base alle diverse aree tematiche. In particolare, verranno predisposti quattro volumi, ogni volume sarà focalizzato su una delle seguenti aree tematiche:

1. *Identity/Physico-chemical properties/Analytics*;
2. *Efficacy*;
3. *Human Health*;
4. *Environment*.

Ogni volume conterrà le stesse tre sezioni riguardanti

- *Data requirements/waiving* (A);
- *Hazard assessment* (B)
- *Evaluation* (C).

Ogni sezione sarà a sua volta costituita da una parte riguardante principi la sostanza attiva (*Active Substance*, AS) e un'altra il prodotto biocida (*Biocidal Product*, BP).

Il lavoro di revisione intrapreso dal BIP6 riguarderà anche alcuni documenti che riguardano specifiche tematiche, tra i quali il Manuale per la valutazione dell'equivalenza tecnica, il *Manual Of Technical Agreements* (MOTA) e il *Manual Of Decision* (MOD), che verranno integrati nella nuova organizzazione delle linee guida (Tabella 1).

Tra le nuove linee guida finora approvate, e pubblicate sul sito dell'Agenzia, vi sono:

- *Guidance on information requirements*, sulle prescrizioni in materia di informazione (7);
- *Guidance on applications for technical equivalence* sulle domande inerenti l'equivalenza tecnica (8);
- *Guidance for Human Health Risk Assessment Volume III, Part B*, linea guida contenente gli orientamenti sulla valutazione dei rischi per la salute umana (9).

Oltre alla linea guida sui microrganismi, sono in fase di completamento anche la linea guida sui criteri di approvazione dei principi attivi biocidi (documento che verrà elaborato a partire da una precedente guida, *Technical Notes for Guidance (TNsG) on Annex I inclusion* (10) e il documento di orientamento sugli effetti sinergici e cumulativi (*Technical guidance on cumulative and synergistic effects*, documento di lavoro non ancora disponibile).

Tabella 1. Struttura della nuova linea guida elaborata dal BIP6

Volume	Linee guida esistenti
1. Identity/Physico-chemical properties/Analytics	
A - Data requirements/waiving	TNsG on Data Requirements (+ Addenda) New guidance on data waiving
B - Hazard assessment	TGD on risk assessment TNsG on Annex I inclusion TGD on risk assessment (Part III)
C - Evaluation	TNsG on Preparation of Dossiers and Study evaluation (Part II) TNsG on Product Evaluation Product Evaluation Manual
2. Efficacy	
A - Data requirements/waiving	TNsG on Data Requirements (+ Addenda) New guidance on data waiving
B - Assessment	TNsG on Product Evaluation TNsG on Annex I inclusion
C - Evaluation	TNsG on Preparation of Dossiers and Study evaluation (Part II) TNsG on Product Evaluation (+ revised Appendices) Product Evaluation Manual
3. Human Health	
A - Data requirements/waiving	TNsG on Data Requirements (+ Addendum PT14) New guidance on data waiving
B - Exposure, hazard and risk assessment	TNsG on Product Evaluation TNsG on Annex I inclusion TGD on risk assessment (Part I, III) TNsG on Human Exposure (+ Addenda)
C - Evaluation	TNsG on Preparation of Dossiers and Study evaluation (Part II) TNsG on Product Evaluation Product Evaluation Manual
4. Environment	
A - Data requirements/waiving	TNsG on Data Requirements New guidance on data waiving
B - Exposure, hazard and risk assessment	TNsG on Product Evaluation Emission Scenario Documents TGD on risk assessment (Part II, III, IV)
C - Evaluation	TNsG on Preparation of Dossiers and Study evaluation (Part II) TNsG on Product Evaluation Product Evaluation Manual

Guidance on information requirements

La linea guida *Guidance on information requirements* sostituisce la precedente *TNsG on Data Requirements* e si applica sia in fase di approvazione del principio attivo che al momento dell'autorizzazione del prodotto, laddove il fascicolo sia stato presentato dopo il 1° settembre 2013. Pertanto, il richiedente deve utilizzare la guida ogni qualvolta predisponga un fascicolo per:

1. la convalida, valutazione e approvazione di un nuovo principio attivo, in accordo con gli art. da 4 a 9;
2. il rinnovo di un'approvazione, in accordo con gli art. 13 e 14;
3. il riesame di un'approvazione, in accordo con gli art. da 12 a 15; o
4. l'autorizzazione di un prodotto biocida, in accordo con gli art. da 19 a 21.

Rispetto alla precedente linea guida, il nuovo documento di lavoro introduce diverse novità, tra cui una modifica della terminologia utilizzata che chiarisce meglio l'obiettivo della *guidance* che è quello di definire il tipo di informazioni che devono essere presentate. Pertanto, il termine *information requirement* viene utilizzato al posto di *data requirement*. Inoltre, si è cercato di armonizzare la richiesta di dati con i diversi contesti regolatori a livello europeo tra cui quello del REACH (11) e dei fitosanitari (*Plant Protection Products Regulation*) (12).

La struttura della linea guida è stata modificata in accordo con quanto riportato negli allegati II e III del BPR, che individua come informazioni di base (*core data set*) soltanto alcuni studi di tossicità ed eco-tossicità a lungo termine. Inoltre, la guida stabilisce i criteri per la presentazione di informazioni sulla base dell'esposizione, per utilizzo di *read-across* tra principi attivi simili dal punto di vista strutturale. È altresì possibile avvalersi di delle relazioni quantitative struttura-attività (*Quantitative Structure-Activity Relationship*, QSAR) e di metodi di calcolo disponibili a livello regolatorio. Nel caso di mancata presentazione di un dato, che va comunque supportata da una valida giustificazione scientifica (*data waiving*), i Paesi Membri sono chiamati ad assistere il richiedente nelle richieste di *waiving*. Al momento dell'autorizzazione del prodotto è possibile fornire un pacchetto di dati ridotto sulla base di una valutazione caso per caso (*case-by-case approach*), tenendo conto sia della natura del prodotto che dei livelli di esposizione attesi.

La nuova linea guida non può essere applicata agli interferenti endocrini, ai nanomateriali, alle sostanze preoccupanti e ai microorganismi.

Guidance on applications for technical equivalence

L'art. 54 del BPR (*Valutazione dell'equivalenza tecnica*) stabilisce una procedura centralizzata per la valutazione dell'equivalenza tecnica da seguire sotto la responsabilità e il coordinamento dell'Agenzia. Il BPR definisce *equivalenza tecnica* (art. 3(1)(w)) come:

“[...] similarità, in termini di composizione chimica e profilo di pericolosità, di una sostanza prodotta sia da una fonte diversa dalla fonte di riferimento, sia dalla stessa fonte di riferimento ma in seguito a una modifica del processo e/o del luogo di fabbricazione, rispetto alla sostanza prodotta dalla fonte di riferimento nei cui riguardi è stata condotta la valutazione dei rischi iniziale, quale definita all'articolo 54”.

Il principio generale stabilito dal regolamento è quello di garantire, per uno stesso principio attivo, che il livello di pericolo, per la salute umana e l'ambiente, sia paragonabile per le diverse fonti.

La linea guida *Guidance on applications for technical equivalence* è composta di una parte procedurale (*Part I: Procedural Guidance*) in cui vengono riportati gli obblighi per il richiedente in accordo con quanto stabilito all'art. 54. Tali obblighi fanno riferimento alla tempistica per la presentazione della valutazione dell'equivalenza tecnica e all'*iter* da seguire nella presentazione della valutazione. Una seconda parte (*Part II: Scientific Guidance*) stabilisce la metodologia da seguire nel valutare l'equivalenza tecnica di una fonte alternativa rispetto alla fonte di riferimento.

Si individua quale fonte di riferimento la fonte sulla quale è stata condotta la valutazione del rischio e per la quale è stata presa una decisione per l'approvazione del principio attivo. In ragione di ciò le domande di equivalenza tecnica devono essere presentate dopo l'approvazione del principio attivo, nel caso in cui ci sia stata una modifica della fonte, in accordo con quanto riportato all'art.3(1)(w). Pertanto, l'equivalenza tecnica viene stabilita prima dell'autorizzazione dei prodotti e ogni richiesta di autorizzazione deve contenere la decisione dell'Agenzia in merito agli esiti della valutazione condotta.

La valutazione di equivalenza tecnica va condotta laddove un fascicolo venga presentato da un produttore diverso rispetto al produttore della sostanza attiva valutata per l'inclusione nell'elenco dell'Unione. Oppure qualora, pur essendo il principio attivo prodotto dalla stessa ditta che lo ha supportato durante il programma di revisione, risulti essere stato cambiato il processo o il luogo di produzione.

Al fine di valutare l'equivalenza, al richiedente viene chiesto di presentare una documentazione contenente informazioni sull'identità del principio attivo; sui dati analitici (es. *5-batch analysis*); e/o tutte le informazioni (eco)tossicologiche per gli *endpoints* considerati rilevanti. Il prerequisito che sta alla base dell'intero processo di valutazione dell'equivalenza tecnica è rappresentato dal fatto che sia il principio attivo dalla fonte alternativa che quello della fonte di riferimento abbiano la stessa identità. Una volta che tale prerequisito è stato soddisfatto, si segue un approccio graduale (*tiered approach*). Nel primo livello (Tier I) si procede con la valutazione della identità e del profilo delle impurezze sulla base dei dati analitici. Se l'equivalenza tecnica può essere accertata sulla base di questi dati, la valutazione di secondo livello (Tier II) non viene effettuata. In caso contrario, è necessaria un'ulteriore valutazione (Tier II) che consiste nel valutare i dati tossicologici ed ecotossicologici.

La nuova linea guida non può essere applicata ai microrganismi, ai principi attivi rappresentati da sostanze la cui composizione chimica di difficile definita (es. estratti di piante) e ai nanomateriali.

Guidance for Human Health Risk Assessment Volume III, Part B

La linea guida *Guidance for Human Health Risk Assessment Volume III, Part B* è stata pubblicata nel dicembre 2013 e indica i principi e i criteri da adottare nella valutazione dei rischi connessi con la salute umana. La valutazione dei rischi è un processo costituito da una sequenza di azioni, a ciascuna delle quali la guida dedica una sezione di approfondimento:

1. valutazione degli effetti, che comprende:
 - a) identificazione del pericolo;
 - b) caratterizzazione del pericolo.
2. valutazione dell'esposizione;
3. caratterizzazione del rischio.

TNSG on Annex I inclusion

Tra le attività svolte nell'ambito del BIP6 vi è anche quella di predisporre una linea guida che, sostituendo la precedente sui criteri di inclusione in Allegato I/IA della BPD, consideri i nuovi criteri stabiliti dal BPR per l'approvazione dei principi attivi. In particolare, il documento dovrà esplicitare quanto stabilito all'art.5(2) in merito all'applicabilità dei criteri di esclusione e all'art.10(1) per quanto concerne i criteri di esclusione. Il BPR individua alcuni criteri sulla base dei quali un principio attivo non può essere approvato, i criteri di esclusione soddisfatti laddove:

“[...] (a) il rischio per gli esseri umani, gli animali o per l'ambiente derivante dall'esposizione al principio attivo in un biocida, nelle peggiori realistiche condizioni d'uso, è trascurabile, specie quando il prodotto è utilizzato in sistemi chiusi o in altre condizioni tendenti a escludere il contatto con gli esseri umani e il rilascio nell'ambiente; (b) è dimostrato che il principio attivo è essenziale per prevenire o contrastare un pericolo grave per la salute umana, la salute animale o l'ambiente; o (c) la mancata approvazione del principio attivo avrebbe un impatto negativo sproporzionato sulla società rispetto ai rischi per la salute umana, la salute animale o l'ambiente derivanti dall'uso della sostanza [...]”.

Un principio attivo viene candidato alla sostituzione qualora sia:

“[...] soddisfatta una delle condizioni seguenti: (a) risponde ad almeno uno dei criteri di esclusione di cui all’articolo 5, paragrafo 1, ma può essere approvato conformemente all’articolo 5, paragrafo 2; (b) soddisfa i criteri per essere classificato[...] come sensibilizzante respiratorio; (c) la dose giornaliera accettabile, la dose acuta di riferimento o il livello accettabile di esposizione dell’operatore, secondo i casi, sono significativamente inferiori a quelli della maggior parte dei principi attivi approvati per lo stesso tipo di prodotto e scenario d’uso; (d) soddisfa due dei criteri per essere considerato un PBT [...]; (e) suscita preoccupazioni legate alla natura degli effetti critici che, in combinazione con il tipo di utilizzo, determinano situazioni d’uso che potrebbero restare preoccupanti, quali, ad esempio, un elevato potenziale di rischio per le acque sotterranee, anche adottando misure di gestione dei rischi molto severe; (f) contiene una proporzione significativa di isomeri non attivi o impurezze [...]”.

Technical guidance on cumulative and synergistic effects

Tra le linee guida in fase di elaborazione c’è la *Technical guidance on cumulative and synergistic effects* nella quale verrà inclusa una guida scientifica e una regolatoria.

Il lavoro è stato suddiviso in due aree tematiche che riguardano la salute umana e la tutela dell’ambiente. Ognuna di queste sezioni è in parte dedicata alla valutazione della tossicità delle miscele e in parte alla valutazione dell’esposizione aggregata. In regime di BPR, l’Agenzia, in collaborazione sia con gli Stati Membri che con gli stakeholder, ha armonizzato le definizioni di tossicità delle miscele e di esposizione aggregata a quanto definiti in altri contesti regolatori europei e internazionali. Pertanto, per tossicità delle miscele si definisce come la tossicità derivante da tutte le sostanze rilevanti contenute in un singolo prodotto biocida (incluse le sostanze che si formano come prodotto della degradazione e senza considerarne i meccanismi di tossicità) e per usi singoli attraverso una o, laddove rilevante, più vie di esposizione. La definizione fornita nella linea guida è la seguente:

“Combined toxicity and thus risk to human and animal health, and the environment, from all relevant substances in a biocidal product, including their degradation products and regardless of the underlying mechanism(s) of the mixture toxicity (non-interactive or interactive joint action) and taking into account the different environmental, occupational and residential mixture(s) which are formed during all life cycle steps relevant under the BPR”.

L’esposizione aggregata è invece definita come l’esposizione ad una singola sostanza, a cui l’uomo e l’ambiente sono sottoposti a seguito della sua emissione da parte di prodotti diversi, appartenenti anche a diverse categorie di prodotto (*Product Type*, PT), attraverso una o, laddove rilevante, più vie di esposizione. La definizione fornita nella linea guida è la seguente:

“Overall exposure to humans and the environment, to the same substance, by emissions during all life cycle steps relevant under the BPR of different products belonging to the same PT or different PTs.

La sezione riguardante la valutazione della tossicità di miscele (es. tossicità derivante da più sostanze in un singolo prodotto), sia per gli aspetti ambientali che per quelli di salute umana, è già stata discussa alle riunioni tecniche del 2013.

Bibliografia

1. Europa. Regolamento (UE) 528/2012 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 167 del 27 giugno 2012.
2. ECHA. *Guida alla condivisione dei dati*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2012 Disponibile all'indirizzo: http://echa.europa.eu/documents/10162/13631/guidance_on_data_sharing_it.pdf; ultima consultazione 10/7/15
3. ECHA. *Volume V: Guidance on active substances and suppliers (Art 95 list)*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2014.
4. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee* n. L 123 del 24 aprile 1998.
5. Europa. Regolamento di esecuzione (UE) n. 564/2013 della Commissione del 18 giugno 2013 sulle tariffe e sugli oneri spettanti all'Agenzia europea per le sostanze chimiche a norma del regolamento (UE) n. 528/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 167/17 del 19 giugno 2013.
6. ECHA. *General Report 2013*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2014.
7. ECHA. *Guidance on the Biocidal Products Regulation. Volume IV: Environment Part A: Information Requirements Version 1.1*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2014.
8. ECHA. *Guidance on applications for technical equivalence Guidance on Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Version 1.0*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2013.
9. ECHA. *Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Part B Risk Assessment Version 1.1*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2015.
10. ECHA. *TnG on Annex I inclusion Technical Notes for Guidance in Support of Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market. Principles and Practical Procedures for the inclusion of active substances in Annexes I, IA and IB*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2002.
11. Europa. Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 136/3, 29 maggio 2007.
12. Europa. Regolamento (CE) n. 1107/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 ottobre 2009 relativo all'immissione sul mercato dei prodotti fitosanitari e che abroga le direttive del Consiglio 79/117/CEE e 91/414/CEE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 309/1, 24 novembre 2009.