II

(Ikke-lovgivningsmæssige retsakter)

FORORDNINGER

KOMMISSIONENS FORORDNING (EU) Nr. 283/2013

af 1. marts 2013

om fastsættelse af datakrav vedrørende aktivstoffer i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler

(EØS-relevant tekst)

EUROPA-KOMMISSIONEN HAR —

under henvisning til traktaten om Den Europæiske Unions funktionsmåde,

under henvisning til Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 af 21. oktober 2009 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler og om ophævelse af Rådets direktiv 79/117/EØF og 91/414/EØF ([1]), særlig artikel 78, stk. 1, litra b), og

ud fra følgende betragtninger:

(1) Kommissionens forordning (EU) nr. 544/2011 af 10. juni 2011 om gennemførelse af Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1107/2009 for så vidt angår datakravene vedrørende aktivstoffer ([2]) blev vedtaget i henhold til artikel 8, stk. 4, i forordning (EF) nr. 1107/2009. Den indeholder kravene til de dossierer, der skal fremlægges med henblik på godkendelse af aktivstoffer som fastsat i bilag II til Rådets direktiv 91/414/EØF af 15. juli 1991 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler ([3]).

(2) Datakravene vedrørende kemiske stoffer bør ændres for at tage hensyn til den foreliggende videnskabelige og tekniske viden.

(3) De relevante vejledninger indeholder mere detaljerede oplysninger om gennemførelsen af datakravene.

(4) Forordning (EU) nr. 544/2011 bør derfor ophæves.

(5) De ændrede datakrav bør først blive obligatoriske efter en vis periode af en rimelig længde, så ansøgerne har mulighed for at forberede sig på at opfylde disse krav.

(6) Med henblik på at gøre det muligt for medlemsstaterne og de berørte parter at forberede sig på at opfylde de nye krav bør der fastsættes overgangsbestemmelser vedrørende data, der fremlægges i forbindelse med ansøgninger om godkendelse af, fornyelse af godkendelser af eller ændring af betingelserne for godkendelse af aktivstoffer, samt data, der fremlægges i forbindelse med ansøgninger om godkendelse af, fornyelse af godkendelser af eller ændring af godkendelser af plantebeskyttelsesmidler.

(7) Disse overgangsforanstaltninger berører ikke artikel 80 i forordning (EF) nr. 1107/2009.

(8) Foranstaltningerne i denne forordning er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Fødevarekæden og Dyresundhed, og hverken Europa-Parlamentet eller Rådet har modsat sig foranstaltningerne —

VEDTAGET DENNE FORORDNING:

Artikel 1

Datakrav vedrørende aktivstoffer

Datakravene vedrørende aktivstoffet som omhandlet i artikel 8, stk. 1, litra b), i forordning (EF) nr. 1107/2009 fastsættes i bilaget til nærværende forordning.

Artikel 2

Ophævelse

Forordning (EU) nr. 544/2011 ophæves.

Henvisninger til den ophævede forordning gælder som henvisninger til nærværende forordning.

([1]) EUT L 309 af 24.11.2009, s. 1.
([2]) EUT L 155 af 11.6.2011, s. 1.
([3]) EFT L 230 af 19.8.1991, s. 1.

Artikel 3

Overgangsforanstaltninger for så vidt angår procedurer vedrørende aktivstoffer

Forordning (EU) nr. 544/2011 finder fortsat anvendelse på aktivstoffer, for så vidt angår følgende:

a) procedurer vedrørende godkendelse af et aktivstof eller ændring af godkendelsen af et sådant stof i henhold til artikel 13 i forordning (EF) nr. 1107/2009, for hvilket dossiererne som omhandlet i artikel 8, stk. 1 og 2, er fremlagt senest den 31. december 2013

b) procedurer vedrørende fornyelse af godkendelsen af et aktivstof i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 1107/2009, for hvilket de supplerende dossierer som omhandlet i artikel 9 i Kommissionens forordning (EU) nr. 1141/2010 [1] er fremlagt senest den 31. december 2013.

Artikel 4

Overgangsforanstaltninger for så vidt angår procedurer vedrørende plantebeskyttelsesmidler

1. Forordning (EU) nr. 544/2011 finder fortsat anvendelse, for så vidt angår procedurer vedrørende godkendelse af et plantebeskyttelsesmiddel, jf. artikel 28 i forordning (EF) nr. 1107/2009, forudsat at ansøgningen er indgivet senest den 31. december 2015 og plantebeskyttelsesmidlet indeholder mindst ét aktivstof, for hvilket dossiererne eller de supplerende dossierer er fremlagt i overensstemmelse med artikel 3.

2. Uanset stk. 1 kan ansøgere fra den 1. januar 2014 vælge at anvende datakravene, som er fastsat i bilaget til denne forordning. Dette valg meddeles skriftligt ved indgivelsen af ansøgningen og er uigenkaldeligt.

Artikel 5

Ikrafttræden og anvendelsesdato

1. Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

2. For procedurer vedrørende fornyelse af godkendelser af aktivstoffer, hvis godkendelse udløber den 1. januar 2016 eller senere, anvendes denne forordning fra ikrafttrædelsesdatoen.

For alle andre procedurer anvendes den fra den 1. januar 2014.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

Udfærdiget i Bruxelles, den 1. marts 2013.

På Kommissionens vegne
José Manuel BARROSO
Formand

[1] EUT L 322 af 8.12.2010, s. 10.

BILAG

INDLEDNING

Oplysninger, der skal fremlægges, samt tilvejebringelse og præsentation af disse

1. De oplysninger, der skal fremlægges, skal opfylde følgende krav:

1.1. Oplysningerne skal være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af de forudsigelige — øjeblikkelige eller senere forekommende — risici, som aktivstoffet kan frembyde for mennesker, herunder sårbare grupper, for dyr og for miljøet, og skal mindst omfatte de i dette bilag omhandlede oplysninger og undersøgelsesresultater.

1.2. Alle oplysninger om potentielt skadelige virkninger af aktivstoffet samt dets metabolitter og urenheder på menneskers og dyrs sundhed eller på grundvandet skal fremlægges.

1.3. Alle oplysninger om potentielt uacceptable virkninger af aktivstoffet samt dets metabolitter og urenheder på miljøet, på planter og på planteprodukter skal fremlægges.

1.4. Oplysningerne skal omfatte alle relevante data fra videnskabelig, peer-evalueret alment tilgængelig litteratur om aktivstoffet, metabolitter og nedbrydnings- eller reaktionsprodukter samt plantebeskyttelsesmidler indeholdende aktivstoffet, der omhandler bivirkninger for sundheden, miljøet og arter uden for målgruppen. Der skal fremlægges en sammenfatning af disse data.

1.5. Oplysningerne skal omfatte en udførlig og objektiv rapport om de udførte undersøgelser tillige med en detaljeret beskrivelse af dem. Disse oplysninger kræves ikke, når en af følgende betingelser er opfyldt:

a) De er ikke nødvendige på grund af produktets art eller dets påtænkte anvendelser, eller de er ikke nødvendige ud fra et videnskabeligt synspunkt.

b) Det er ikke teknisk muligt at tilvejebringe dem.

Dette skal begrundes.

1.6. Samtidig anvendelse af aktivstoffet som biocid eller veterinærlægemiddel skal oplyses.

Hvis ansøgeren for aktivstoffet i plantebeskyttelsesmidlet er identisk med den, der er ansvarlig for anmeldelsen af aktivstoffet som biocid eller veterinærlægemiddel, skal der fremlægges en sammenfatning af alle relevante data, der er fremlagt med henblik på godkendelse af biocidet eller veterinærlægemidlet. Sammenfatningen skal omfatte de toksikologiske referenceværdier og de foreslåede maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL), under hensyntagen til eventuel mulig kumulativ eksponering som følge af de forskellige anvendelser af det samme stof baseret på videnskabelige metoder, der er anerkendt af de kompetente europæiske myndigheder, tillige med en sammenfatning af de relevante data om restkoncentrationer og toksikologiske data samt oplysninger om produktets anvendelse.

Hvis ansøgeren for aktivstoffet i plantebeskyttelsesmidlet ikke er identisk med den, der er ansvarlig for anmeldelsen af aktivstoffet som biocid eller veterinærlægemiddel, skal der fremlægges en sammenfatning af alle tilgængelige data.

1.7. Hvis det er relevant, skal oplysningerne tilvejebringes ved at følge de testmetoder, der er opført på den i punkt 6 nævnte liste. I mangel af passende internationalt eller nationalt validerede retningslinjer for testning skal der anvendes testretningslinjer, som er godkendt af den kompetente europæiske myndighed. Eventuelle fravigelser skal beskrives og begrundes.

1.8. Oplysningerne skal omfatte en detaljeret beskrivelse af de anvendte testmetoder.

1.9. Oplysningerne skal omfatte en liste over endpoints for aktivstoffet.

1.10. Hvis det er relevant, skal oplysningerne tilvejebringes i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/63/EU ([1]).

1.11. Oplysningerne om aktivstoffet skal sammen med oplysningerne om et eller flere plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, og, hvis det er relevant, ledsaget af oplysningerne vedrørende safenere og synergister og andre bestanddele af plantebeskyttelsesmidlet, være tilstrækkelige som grundlag for at:

a) foretage en vurdering af risiciene for mennesker i forbindelse med håndtering og anvendelse af plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet

b) foretage en vurdering af risiciene for menneskers og dyrs sundhed i tilknytning til restkoncentrationer af aktivstoffet og dets metabolitter, urenheder, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, der bliver tilbage i luft, vand, fødevarer og foder

([1]) EUT L 276 af 20.10.2010, s. 33.

c) forudsige aktivstoffets og dets metabolitters, nedbrydningsprodukters og reaktionsprodukters udbredelse, skæbne og opførsel i miljøet, når disse er af toksikologisk eller miljømæssig betydning, samt de involverede tidsforløb

d) foretage en vurdering af indvirkningen på ikke-målarter (flora og fauna), der kan forventes at ville blive eksponeret for aktivstoffet og dets metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, når disse er af toksikologisk eller miljømæssig betydning, herunder indvirkningen på disse arters adfærd. Indvirkningen kan skyldes en enkelt eller langvarig eller gentagen eksponering og kan være direkte eller indirekte, reversibel eller irreversibel

e) vurdere indvirkningen på biodiversiteten og økosystemet

f) identificere ikke-målarter og ikke-målpopulationer, som der opstår fare for på grund af potentiel eksponering

g) foretage en vurdering af kort- og langtidsrisici for ikke-målarter, -populationer, -samfund og –processer

h) klassificere aktivstoffet efter farlighed i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og nr. 1272/2008. ([1])

i) fastlægge piktogrammer, signalord og de relevante fare- og sikkerhedssætninger med henblik på beskyttelse af mennesker, ikke-målarter og miljøet, som skal anvendes i mærkningen

j) fastsætte et acceptabelt dagligt indtag (ADI) for mennesker, hvis det er relevant

k) fastsætte grænser for acceptabel eksponering af sprøjtepersonale (AOEL)

l) fastsætte en akut referencedosis (ARfD) for mennesker, hvis det er relevant

m) fastlægge relevante førstehjælpsforanstaltninger samt passende diagnostiske og terapeutiske foranstaltninger, der skal finde anvendelse i tilfælde af forgiftning hos mennesker

n) bestemme isomersammensætningen og isomerernes mulige metaboliske omdannelse, hvis det er relevant

o) fastlægge de relevante definitioner af restkoncentrationer til risikovurderingsformål

p) fastlægge de relevante definitioner af restkoncentrationer til overvågnings- og håndhævelsesformål

q) foretage en risikovurdering af forbrugernes eksponering, herunder, hvis det er relevant, en samlet risikovurdering af den kumulative eksponering for mere end ét aktivstof

r) anslå eksponeringen for sprøjteførere, arbejdstagere, lokale beboere og andre tilstedeværende, herunder, hvis det er relevant, den kumulative eksponering for mere end ét aktivstof

s) fastsætte maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer og koncentrations/fortyndingsfaktorer i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 396/2005. ([2])

t) vurdere arten og omfanget af risiciene for mennesker og dyr (arter, som mennesker normalt fodrer og holder, eller dyr bestemt til fødevareproduktion) og risiciene for andre hvirveldyr, der ikke er målarter

u) fastslå, hvilke foranstaltninger der er nødvendige for at begrænse kontamineringen af miljøet og indvirkningen på ikke-målarter mest muligt

v) afgøre, hvorvidt aktivstoffet skal betragtes som værende en persistent organisk miljøgift (POP), persistent, bioakkumulerende og toksisk (PBT) eller meget persistent og meget bioakkumulerende (vPvB), jf. kriterierne i bilag II til forordning (EF) nr. 1107/2009

w) afgøre, hvorvidt aktivstoffet skal betragtes som kandidat til substitution, jf. kriterierne i bilag II til forordning (EF) nr. 1107/2009

x) afgøre, hvorvidt aktivstoffet skal betragtes som et lavrisikoaktivstof, jf. kriterierne i bilag II til forordning (EF) nr. 1107/2009

y) afgøre, hvorvidt aktivstoffet skal godkendes

z) fastsætte betingelser eller begrænsninger, der skal knyttes til enhver godkendelse.

1.12. Hvis det er relevant, skal der udformes undersøgelser og analyseres data ved brug af passende statistiske metoder.

1.13. Eksponeringsberegninger skal baseres på videnskabelige metoder, der er godkendt af Den Europæiske Fødevaresikkerhedsautoritet (i det følgende benævnt »autoriteten«), i det omfang sådanne foreligger. Hvis der også benyttes andre metoder, skal dette begrundes.

([1]) EUT L 353 af 31.12.2008, s. 1.
([2]) EUT L 70 af 16.3.2005, s. 1.

1.14. Der skal for hvert afsnit af datakravene fremlægges en sammenfatning af alle data, oplysninger og vurderinger. Dette skal omfatte en detaljeret, kritisk vurdering, jf. artikel 4 i forordning (EF) nr. 1107/2009.

2. Kravene i nærværende forordning er minimumskrav til de data, der skal indsendes. Under særlige omstændigheder, dvs. i tilfælde af særlige scenarier og anvendelsesmønstre, der adskiller sig fra dem, der er taget stilling til i forbindelse med godkendelsen, kan der være behov for yderligere krav på nationalt plan. Der skal lægges stor vægt på de miljømæssige, klimatiske og agronomiske betingelser, når testene henholdsvis udformes og godkendes af de kompetente myndigheder.

3. **God laboratoriepraksis (GLP)**

3.1. Test og analyser skal udføres i overensstemmelse med principperne i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/10/EF [1], hvis undersøgelserne udføres for at tilvejebringe data om egenskaber eller sikkerhed, hvad angår menneskers eller dyrs sundhed eller miljøet.

3.2. Uanset punkt 3.1 gælder følgende:

3.2.1. Test og analyser, der udføres for aktivstoffer, der består af mikroorganismer eller virus, for at tilvejebringe data vedrørende egenskaber og sikkerhed med hensyn til andre aspekter end menneskers sundhed, kan udføres af officielle eller officielt anerkendte forsøgsenheder eller -organisationer, der mindst opfylder kravene i punkt 3.2 og 3.3 i indledningen til bilaget til Kommissionens forordning (EU) nr. 284/2013 [2].

3.2.2. For test og analyser, der udføres for at tilvejebringe data om mindre vigtige afgrøder (minor crops) i henhold til del A, punkt 6.3 og 6.5.2, gælder følgende:

— Feltdelen kan være gennemført af officielle eller officielt anerkendte forsøgsenheder eller -organisationer, der mindst opfylder kravene i punkt 3.2 og 3.3 i indledningen til bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013.

— Den analytiske del skal, hvis den ikke gennemføres i overensstemmelse med GLP-kravene, varetages af laboratorier, der er akkrediteret til den relevante metode i overensstemmelse med europæisk standard EN ISO/IEC 17025 — »Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriers kompetence«.

3.2.3. Undersøgelser, der er udført inden den dato, hvorfra denne forordning finder anvendelse, kan — selv om de ikke fuldt ud er i overensstemmelse med GLP-kravene eller de nuværende testmetoder — indgå i vurderingen, hvis de er godkendt af de kompetente myndigheder som videnskabeligt holdbare, hvorved behovet for gentagelse af dyreforsøg undgås, især for karcinogenicitets- og reproduktionstoksicitetstest. Denne undtagelse gælder for forsøg med alle hvirveldyr.

4. **Testmateriale**

4.1. Der skal gives en detaljeret beskrivelse (specifikation) af det anvendte materiale. Når der udføres test med aktivstoffet, skal det anvendte materiale have de specifikationer, der vil blive benyttet ved fremstillingen af de plantebeskyttelsesmidler, der skal godkendes, medmindre der anvendes radioaktivt mærket materiale eller det oprensede aktivstof.

4.2. Når der udføres forsøg med et aktivstof fremstillet i laboratorium eller i et pilotanlægsproduktionssystem (pilotanlæg), skal forsøgene gentages med aktivstoffet som fremstillet, medmindre ansøgeren godtgør, at det benyttede testmateriale i det væsentlige er det samme for så vidt angår toksikologisk, økotoksikologisk og miljømæssig testning og vurdering samt undersøgelse for og vurdering af restkoncentrationer. I tilfælde af usikkerhed skal der fremlægges »bridging«-studier, som kan danne grundlag for en beslutning vedrørende det eventuelle behov for at gentage forsøgene.

4.3. Når der udføres forsøg med et aktivstof, der har en anden renhedsgrad, indeholder andre urenheder eller indeholder en anden mængde urenheder end det, der er angivet i de tekniske specifikationer, eller hvis aktivstoffet er en blanding af bestanddele, skal betydningen af disse forskelle belyses med enten data eller videnskabelige begrundelser. I tilfælde af usikkerhed skal der fremlægges relevante undersøgelser af anvendelse af aktivstoffet som fremstillet til kommerciel produktion, som kan danne grundlag for en beslutning.

4.4. Når der er tale om undersøgelser, hvor doseringen strækker sig over en periode (f.eks. undersøgelser med gentagen indgivelse), skal doseringen foretages med en og samme batch af aktivstoffet, hvis dets stabilitet tillader det. Hvis en undersøgelse indebærer benyttelse af forskellige doser, skal sammenhængen mellem dosis og skadelig virkning oplyses.

[1] EUT L 50 af 20.2.2004, s. 44.
[2] Se side 85 i denne EUT.

4.5. Når testning skal udføres med det oprensede aktivstof (≥ 980 g/kg) i henhold til de angivne specifikationer, skal testmaterialets renhed være så høj, som den bedste tilgængelige teknologi tillader, og oplyses. I tilfælde af at den opnåede renhed er mindre end 980 g/kg, skal der gives en begrundelse herfor. I begrundelsen skal det godtgøres, at alle teknisk gennemførlige og rimelige muligheder for at fremstille det oprensede aktivstof er udnyttet.

4.6. Når der anvendes radioaktivt mærket testmateriale, skal molekylet mærkes på steder (et eller flere alt efter behov), der gør det muligt at belyse metaboliserings- og omdannelsesveje og undersøge fordelingen af såvel aktivstoffet som dets metabolitter og reaktions- og nedbrydningsprodukter.

5. **Forsøg med hvirveldyr**

5.1. Forsøg med hvirveldyr må kun udføres, hvis der ikke foreligger andre validerede metoder. Alternative metoder, der skal overvejes, omfatter in vitro-metoder og in silico-metoder. Der skal desuden tilskyndes til anvendelse af metoder til begrænsning og forfining ved in vivo-forsøg med henblik på at begrænse antallet dyr, der indgår i forsøg, til et minimum.

5.2. Ved udformningen af testmetoderne skal der tages hensyn til principperne om at erstatte, begrænse og forfine brugen af dyr, især når der bliver rådighed over validerede metoder, som kan erstatte, begrænse eller forfine dyreforsøg.

5.3. Der må ikke udføres forsøg, hvor mennesker og ikke-menneskelige primater forsætligt udsættes for det pågældende aktivstof eller plantebeskyttelsesmiddel, ved anvendelsen af denne forordning.

5.4. Af etiske grunde skal undersøgelsernes design overvejes nøje under hensyntagen til mulighederne for begrænsning, forfining og erstatning af dyreforsøg. F.eks. vil det ved at inkludere en/et eller flere ekstra dosisgrupper/tidspunkter for blodprøvetagning i den samme undersøgelse i nogle tilfælde være muligt at undgå behovet for yderligere undersøgelser.

6. Listen over testmetoder og vejledninger, der er relevante for gennemførelsen af denne forordning, offentliggøres i *Den Europæiske Unions Tidende* til orientering og i harmoniseringsøjemed. Listen opdateres regelmæssigt.

DEL A

KEMISKE AKTIVSTOFFER

INDHOLDSFORTEGNELSE

AFSNIT 1. ***Aktivstoffets identitet***

1.1. Ansøger

1.2. Producent

1.3. Foreslået eller accepteret almindeligt anvendt ISO-navn samt synonymer

1.4. Kemisk navn (IUPAC- og CA-nomenklatur)

1.5. Producentens udviklingskodenumre

1.6. CAS-, EK- og CIPAC-numre

1.7. Molekylformel og strukturformel samt molekylvægt

1.8. Metode til fremstilling (syntesevejen) af aktivstoffet

1.9. Specifikation af renheden af aktivstoffet, udtrykt i g/kg

1.10. Identitet samt indhold af tilsætningsstoffer (f.eks. stabilisatorer) og urenheder

1.10.1. Tilsætningsstoffer

1.10.2. Signifikante urenheder

1.10.3. Relevante urenheder

1.11. Batchernes analyseprofil

AFSNIT 2. ***Aktivstoffets fysiske og kemiske egenskaber***

2.1. Smeltepunkt og kogepunkt

2.2. Damptryk, flygtighed

2.3. Udseende (fysisk tilstand, farve)

2.4. Spektre (UV/VIS, IR, NMR, MS), molær ekstinktion ved relevante bølgelængder, optisk renhed

2.5. Opløselighed i vand

2.6. Opløselighed i organiske opløsningsmidler

2.7. Fordelingskoefficient n-octanol/vand

2.8. Dissociation i vand

2.9. Antændelighed og selvopvarmning

2.10. Flammepunkt

2.11. Eksplosive egenskaber

2.12. Overfladespænding

2.13. Oxiderende egenskaber

2.14. Andre undersøgelser

AFSNIT 3. ***Yderligere oplysninger om aktivstoffet***

3.1. Anvendelse af aktivstoffet

3.2. Funktion

3.3. Virkninger på skadegørere

3.4. Påtænkt anvendelsesområde

3.5. Skadegørere, som skal bekæmpes, og afgrøder eller produkter, som ønskes beskyttet eller behandlet

3.6. Virkningsmekanisme

3.7. Oplysninger om forekomst eller mulig forekomst af resistensudvikling samt om forholdsregler i så fald

3.8. Metoder og forholdsregler med hensyn til håndtering, oplagring, transport eller brand

3.9. Procedurer for destruktion eller dekontaminering

3.10. Nødforanstaltninger i tilfælde af uheld

AFSNIT 4. ***Analysemetoder***

Indledning

4.1. Metoder, der er anvendt til tilvejebringelse af de data, der er påkrævet inden godkendelse

4.1.1. Metoder til analyse af aktivstoffet som fremstillet

4.1.2. Risikovurderingsmetoder

4.2. Metoder til kontrol og overvågning efter godkendelse

AFSNIT 5. ***Toksikologiske undersøgelser og metabolismeundersøgelser***

Indledning

5.1. Undersøgelser af absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse hos pattedyr

5.1.1. Absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter oral eksponering

5.1.2. Absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter eksponering ad anden vej

5.2. Akut toksicitet

5.2.1. Oralt

5.2.2. Gennem huden

5.2.3. Indånding

5.2.4.	Hudirritation
5.2.5.	Øjenirritation
5.2.6.	Hudsensibilisering
5.2.7.	Fototoksicitet
5.3.	Korttidstoksicitet
5.3.1.	Oral 28-dages-test
5.3.2.	Oral 90-dages-test
5.3.3.	Andre eksponeringsveje
5.4.	Genotoksicitetstest
5.4.1.	In vitro-test
5.4.2.	In vivo-test i somatiske celler
5.4.3.	In vivo-test i kønsceller
5.5.	Langtidstoksicitet og karcinogenicitet
5.6.	Reproduktionstoksicitet
5.6.1.	Flergenerationsundersøgelser
5.6.2.	Udviklingstoksicitetstest
5.7.	Neurotoksicitetstest
5.7.1.	Neurotoksicitetstest på gnavere
5.7.2.	Test for forsinket polyneuropati
5.8.	Andre toksikologiske undersøgelser
5.8.1.	Toksicitetstest af metabolitter
5.8.2.	Supplerende undersøgelser af aktivstoffet
5.8.3.	Hormonforstyrrende egenskaber
5.9.	Medicinske data
5.9.1.	Medicinsk overvågning af personalet på produktionsanlæg og overvågningsundersøgelser
5.9.2.	Data fra undersøgelser på mennesker
5.9.3.	Direkte observationer
5.9.4.	Epidemiologiske undersøgelser
5.9.5.	Diagnosticering af forgiftning (bestemmelse af aktivstoffet og metabolitter), specifikke forgiftningssymptomer, kliniske undersøgelser
5.9.6.	Forslag til behandling: førstehjælp, antidoter, lægebehandling
5.9.7.	Forventede virkninger af forgiftning
AFSNIT 6.	***Restkoncentrationer i eller på behandlede produkter, fødevarer og foderstoffer***
6.1.	Restkoncentrationernes stabilitet ved oplagring
6.2.	Metabolisme, fordeling og angivelse af restkoncentrationer
6.2.1.	Planter
6.2.2.	Fjerkræ
6.2.3.	Lakterende drøvtyggere

6.2.4. Svin

6.2.5. Fisk

6.3. Forsøg til undersøgelse af omfanget af restkoncentrationer i planter

6.4. Fodringsforsøg

6.4.1. Fjerkræ

6.4.2. Drøvtyggere

6.4.3. Svin

6.4.4. Fisk

6.5. Virkninger af forarbejdning

6.5.1. Restkoncentrationens art

6.5.2. Restkoncentrationens fordeling i ikke-spiselig skal/skræl og frugtkød

6.5.3. Omfanget af restkoncentrationer i forarbejdede produkter

6.6. Restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder

6.6.1. Metabolisme i efterfølgende afgrøder

6.6.2. Omfanget af restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder

6.7. Foreslåede restkoncentrationsdefinitioner og maksimalgrænseværdier

6.7.1. Foreslåede restkoncentrationsdefinitioner

6.7.2. Foreslåede maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og begrundelse for, at disse niveauer er acceptable

6.7.3. Foreslåede maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og begrundelse for, at disse niveauer er acceptable for importerede produkter (importtolerancer)

6.8. Foreslåede sikkerhedsintervaller

6.9. Skøn over potentiel og faktisk eksponering via føden og andre kilder

6.10. Andre undersøgelser

6.10.1. Restkoncentrationsmængden i pollen og biavlsprodukter

AFSNIT 7. ***Skæbne og opførsel i miljøet***

7.1. Skæbne og opførsel i jord

7.1.1. Nedbrydningsvej i jord

7.1.1.1. Aerob nedbrydning

7.1.1.2. Anaerob nedbrydning

7.1.1.3. Jordfotolyse

7.1.2. Nedbrydningshastighed i jord

7.1.2.1. Laboratorietest

7.1.2.1.1. Aerob nedbrydning af aktivstoffet

7.1.2.1.2. Aerob nedbrydning af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter

7.1.2.1.3. Anaerob nedbrydning af aktivstoffet

7.1.2.1.4. Anaerob nedbrydning af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter

7.1.2.2. Felttest

7.1.2.2.1. Test for forsvinden i jord

7.1.2.2.2. Test for akkumulering i jord

7.1.3. Adsorption og desorption i jord

7.1.3.1. Adsorption og desorption

7.1.3.1.1. Adsorption og desorption af aktivstoffet

7.1.3.1.2. Adsorption og desorption af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter

7.1.3.2. Tidsafhængig sorption (aged sorption)

7.1.4. Mobilitet i jord

7.1.4.1. Søjlenedvaskningstest

7.1.4.1.1. Søjlenedvaskningstest af aktivstoffet

7.1.4.1.2. Søjlenedvaskningstest af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter

7.1.4.2. Lysimetertest

7.1.4.3. Nedvaskningstest i felten

7.2. Skæbne og opførsel i vand og sediment

7.2.1. Nedbrydningsvej og -hastighed i akvatiske systemer (kemisk og fotokemisk nedbrydning)

7.2.1.1. Nedbrydning ved hydrolyse

7.2.1.2. Direkte fotokemisk nedbrydning

7.2.1.3. Indirekte fotokemisk nedbrydning

7.2.2. Nedbrydningsvej og -hastighed for biologisk nedbrydning i akvatiske systemer

7.2.2.1. Let bionedbrydelighed

7.2.2.2. Aerob mineralisering i overfladevand

7.2.2.3. Vand/sedimenttest

7.2.2.4. Vand/sedimenttest under påvirkning af lys/mørke

7.2.3. Nedbrydning i den mættede zone

7.3. Skæbne og opførsel i luft

7.3.1. Nedbrydningsvej og -hastighed i luft

7.3.2. Transport via luften

7.3.3. Lokale og globale virkninger

7.4. Definition af restkoncentrationen

7.4.1. Definition af restkoncentrationen til risikovurderingsformål

7.4.2. Definition af restkoncentrationen til overvågningsformål

7.5. Overvågningsdata

AFSNIT 8. ***Økotoksikologiske undersøgelser***

Indledning

8.1. Virkninger på fugle og andre hvirveldyr, der lever på land

8.1.1. Virkninger på fugle

8.1.1.1. Akut oral toksicitet for fugle

8.1.1.2. Korttidstoksicitet for fugle via føden

8.1.1.3. Subkronisk toksicitet og reproduktionstoksicitet for fugle

8.1.2. Virkninger på hvirveldyr, der lever på land, bortset fra fugle

8.1.2.1. Akut oral toksicitet for pattedyr

8.1.2.2. Langtidstoksicitet og reproduktionstoksicitet for pattedyr

8.1.3. Aktivstoffets biokoncentration i bytte for fugle og pattedyr

8.1.4. Virkninger på vildtlevende hvirveldyr, der lever på land (fugle, pattedyr, krybdyr og padder)

8.1.5. Hormonforstyrrende egenskaber

8.2. Virkninger på vandorganismer

8.2.1. Akut toksicitet for fisk

8.2.2. Langtidstoksicitet og kronisk toksicitet for fisk

8.2.2.1. Toksicitetstest for fisk i de tidlige udviklingsstadier

8.2.2.2. Fuld livscyklustest for fisk

8.2.2.3. Biokoncentration i fisk

8.2.3. Hormonforstyrrende egenskaber

8.2.4. Akut toksicitet for hvirvelløse vanddyr

8.2.4.1. Akut toksicitet for *Daphnia magna*

8.2.4.2. Akut toksicitet for yderligere en art af hvirvelløse vanddyr

8.2.5. Langtidstoksicitet og kronisk toksicitet for hvirvelløse vanddyr

8.2.5.1. Reproduktions- og udviklingstoksicitet for *Daphnia magna*

8.2.5.2. Reproduktions- og udviklingstoksicitet for yderligere en art af hvirvelløse vanddyr

8.2.5.3. Udvikling og klækning hos *Chironomus riparius*

8.2.5.4. Organismer, der lever i sediment

8.2.6. Virkninger på algevækst

8.2.6.1. Virkninger på grønalgers vækst

8.2.6.2. Virkninger på væksten hos yderligere en algeart

8.2.7. Virkninger på akvatiske makrofytter

8.2.8. Yderligere undersøgelser på vandorganismer

8.3. Virkninger på leddyr

8.3.1. Virkninger på bier

8.3.1.1. Akut toksicitet for bier

8.3.1.1.1. Akut oral toksicitet

8.3.1.1.2. Akut kontakttoksicitet

8.3.1.2. Kronisk toksicitet for bier

8.3.1.3. Virkninger på honningbiers udvikling og andre stadier i biernes livscyklus

8.3.1.4. Subletale virkninger

8.3.2. Virkninger på andre leddyr, der ikke er målarter, end bier

8.3.2.1. Virkninger på *Aphidius rhopalosiphi*

8.3.2.2. Virkninger på *Typhlodromus pyri*

8.4. Virkninger på jordlevende meso- og makrofauna, der ikke er målarter

8.4.1. Regnorme — subletale virkninger

8.4.2. Virkninger på jordlevende meso- og makrofauna, der ikke er målarter (bortset fra regnorme)

8.4.2.1. Testning på artsniveau

8.5. Virkninger på kvælstofomdannelsen i jord

8.6. Virkninger på højerestående landplanter, der ikke er målarter

8.6.1. Sammenfatning af screeningsdata

8.6.2. Testning på planter, der ikke er målarter

8.7. Virkninger på andre landorganismer (flora og fauna)

8.8. Virkninger på biologiske metoder til spildevandsrensning

8.9. Overvågningsdata

AFSNIT 9. ***Litteratur***

AFSNIT 10. ***Klassificering og mærkning***

AFSNIT 1

Aktivstoffets identitet

De meddelte oplysninger skal være tilstrækkelige som grundlag for præcist at identificere det enkelte aktivstof og definere det efter dets specifikationer og art.

1.1. **Ansøger**

Ansøgerens navn og adresse skal oplyses tillige med navn, stilling, telefonnummer, e-mail-adresse og faxnummer for en kontaktperson.

1.2. **Producent**

Navn og adresse på producenten af aktivstoffet skal oplyses tillige med navn og adresse på hvert enkelt produktionsanlæg, hvor aktivstoffet fremstilles. Der skal oplyses en kontaktmulighed (navn, telefonnummer, e-mail-adresse og faxnummer). Hvis der efter godkendelse af aktivstoffet sker ændringer i antallet af producenter eller deres beliggenhed, skal de krævede oplysninger atter meddeles til Kommissionen, autoriteten og medlemsstaterne.

1.3. **Foreslået eller accepteret almindeligt anvendt ISO-navn samt synonymer**

Det almindeligt anvendte ISO-navn (Den Internationale Standardiseringsorganisation) eller det foreslåede almindeligt anvendte ISO-navn og eventuelle andre foreslåede eller accepterede almindeligt anvendte navne (synonymer) skal angives, herunder navnet (titlen) på den pågældende nomenklaturinstans.

1.4. **Kemisk navn (IUPAC- og CA-nomenklatur)**

Det kemiske navn skal anføres som angivet i del III i bilag VI til forordning (EF) nr. 1272/2008 eller, hvis det ikke er medtaget i forordningen, i overensstemmelse med såvel IUPAC- som CA-nomenklaturen (henholdsvis Den Internationale Union for Ren og Anvendt Kemi og Chemical Abstracts), hvis det er relevant.

1.5. **Producentens udviklingskodenumre**

Det skal oplyses, hvilke kodenumre der er benyttet til at identificere aktivstoffet og eventuelle formuleringer indeholdende aktivstoffet under udviklingsarbejdet. Det skal for hvert kodenummer oplyses, hvilket teststof det henviser til, i hvilken periode det er anvendt, og i hvilke medlemsstater eller hvilke andre lande det har været eller bliver anvendt.

1.6. **CAS-, EK- og CIPAC-numre**

Der skal i givet fald oplyses numre i henhold til Chemicals Abstract Service (CAS), Europa-Kommissionen (EK) eller Collaborative International Pesticides Analytical Council (CIPAC).

1.7. **Molekylformel og strukturformel samt molekylvægt**

Der anføres molekylformel, molekylvægt og strukturformel for aktivstoffet samt strukturformel for eventuelle isomerer, der er til stede i aktivstoffet.

For planteekstrakter kan der vælges en anden tilgang, såfremt dette begrundes på tilfredsstillende vis.

1.8. **Metode til fremstilling (syntesevejen) af aktivstoffet**

Fremstillingsmetoden skal angives for hvert produktionsanlæg, idet det skal oplyses, hvilke udgangsstoffer der benyttes (navn, CAS-nummer, strukturformel), hvilken renhedsgrad disse har, hvorvidt de er kommercielt tilgængelige, hvilke kemiske reaktioner der er involveret, samt hvilke urenheder der findes i det færdige produkt. Der skal gives detaljerede oplysninger om de pågældende urenheders oprindelse. Hver urenhed skal kategoriseres som fremkommet som følge af sidereaktioner, urenheder i udgangsmaterialet, resterende reaktionsmellemprodukter eller resterende udgangsstoffer. Deres toksikologiske, økotoksikologiske og miljømæssige betydning skal oplyses. Disse oplysninger skal også omfatte urenheder, der ikke påvises, men som teoretisk set kunne dannes. Produktionstekniske oplysninger kræves i almindelighed ikke.

Hvis de krævede oplysninger fremlægges for et pilotanlæg, skal oplysningerne gives på ny, når industriproduktionsmetoder og -procedurer er blevet stabile. Der skal fremlægges industriproduktionsdata inden godkendelse i henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009, i det omfang sådanne data foreligger. Hvis der ikke foreligger industriproduktionsdata, skal dette begrundes.

1.9. **Specifikation af renheden af aktivstoffet, udtrykt i g/kg**

Minimumsindholdet af rent aktivstof i det fremstillede materiale, der anvendes til fremstilling af plantebeskyttelsesmidler, skal oplyses i g/kg. Minimumsindholdet, der foreslås i specifikationerne, skal begrundes; begrundelsen skal omfatte en statistisk analyse af dataene på mindst fem repræsentative batcher, jf. punkt 1.11. Der kan fremlægges supplerende data til yderligere underbygning af de tekniske specifikationer.

Hvis de krævede oplysninger fremlægges for et pilotanlæg, skal oplysningerne gives på ny, når industriproduktionsmetoder og -procedurer er blevet stabile. Der skal fremlægges industriproduktionsdata inden godkendelse i henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009, i det omfang sådanne data foreligger. Hvis der ikke foreligger industriproduktionsdata, skal dette begrundes.

Hvis aktivstoffet er fremstillet som teknisk koncentrat (TK), skal minimums- og maksimumsindholdet af det rene aktivstof angives tillige med indholdet af stoffet i materialet (teoretisk tørvægt).

Hvis aktivstoffet er en blanding af isomerer, skal ratioen eller ratiointervallet for indholdet af de forskellige isomerer oplyses. Den relative biologiske aktivitet skal oplyses for hver enkelt isomer med hensyn til både effektivitet og toksicitet.

For planteekstrakter kan der vælges en anden tilgang, såfremt dette begrundes på tilfredsstillende vis.

1.10. **Identitet samt indhold af tilsætningsstoffer (f.eks. stabilisatorer) og urenheder**

Minimums- og maksimumsindholdet skal oplyses for hvert tilsætningsstof i g/kg.

Maksimumsindholdet i g/kg af alle andre bestanddele end tilsætningsstoffer skal også oplyses.

Hvis aktivstoffet er fremstillet som teknisk koncentrat (TK), skal maksimumsindholdet af de enkelte urenheder angives tillige med indholdet af dem i materialet (teoretisk tørvægt).

Isomerer, der ikke indgår i det almindeligt anvendte ISO-navn, betragtes som urenheder.

Hvis de meddelte oplysninger ikke giver en fuldstændig identifikation af en bestanddel (f.eks. kondensationsprodukter), skal der gives detaljerede oplysninger om sammensætningen af hver enkelt sådan bestanddel.

Hvis de krævede oplysninger fremlægges for et pilotanlæg, skal oplysningerne gives på ny, når industriproduktionsmetoder og -procedurer er blevet stabile. Der skal fremlægges industriproduktionsdata inden godkendelse i henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009, i det omfang sådanne data foreligger. Hvis der ikke foreligger industriproduktionsdata, skal dette begrundes.

For planteekstrakter kan der vælges en anden tilgang, såfremt dette begrundes på tilfredsstillende vis.

1.10.1. *Tilsætningsstoffer*

Handelsnavnet skal også oplyses for bestanddele, der tilsættes til aktivstoffet inden fremstillingen af plantebeskyttelsesmidlet for at holde det stabilt eller gøre det lettere at håndtere, i det følgende benævnt »tilsætningsstoffer«. Der skal for sådanne tilsætningsstoffer gives følgende oplysninger, hvis det er relevant:

a) kemisk navn i henhold til IUPAC- og CA-nomenklatur

b) foreslået eller accepteret almindeligt anvendt ISO-navn, hvis det foreligger

c) CAS-nummer, EK-nummer

d) molekylformel og strukturformel

e) molekylvægt

f) minimums- og maksimumsindhold i g/kg

g) funktion (f.eks. stabilisator).

1.10.2. *Signifikante urenheder*

Urenheder, der er til stede i en mængde på mindst 1 g/kg, betragtes som signifikante. For signifikante urenheder gives følgende oplysninger, hvis det er relevant:

a) kemisk navn i henhold til IUPAC- og CA-nomenklatur

b) foreslået eller accepteret almindeligt anvendt ISO-navn, hvis det foreligger

c) CAS-nummer, EK-nummer

d) molekylformel og strukturformel

e) molekylvægt

f) maksimalt indhold i g/kg.

Det skal oplyses, hvordan urenhedernes strukturelle identitet blev bestemt.

1.10.3. *Relevante urenheder*

Urenheder, der på grund af deres toksikologiske, økotoksikologiske eller miljømæssige egenskaber er særligt uønskede, betragtes som relevante. For relevante urenheder gives følgende oplysninger, hvis det er relevant:

a) kemisk navn i henhold til IUPAC- og CA-nomenklatur

b) foreslået eller accepteret almindeligt anvendt ISO-navn, hvis det foreligger

c) CAS-nummer, EK-nummer

d) molekylformel og strukturformel

e) molekylvægt

f) maksimalt indhold i g/kg.

Det skal oplyses, hvordan urenhedernes strukturelle identitet blev bestemt.

1.11. **Batchernes analyseprofil**

Mindst fem repræsentative batcher fra nylig og aktuel industriproduktion af aktivstoffet skal analyseres for indhold af rent aktivstof, urenheder, tilsætningsstoffer og alle andre bestanddele end tilsætningsstoffer. Alle de repræsentative batcher skal stamme fra de seneste fem produktionsår. Hvis der ikke foreligger data fra de seneste fem produktionsår, skal dette begrundes. Analyseresultaterne skal for hver bestanddel, der findes i en mængde på mindst 1 g/kg, være kvantitative, og der skal typisk gøres rede for mindst 980 g/kg af det analyserede materiale. Der kan i begrundede tilfælde gøres undtagelser for planteekstrakter og semiokemikalier (såsom feromoner). Der skal redegøres for det statistiske grundlag for indholdet, der foreslås i de tekniske specifikationer (f.eks. det maksimale niveau, der er konstateret i praksis, gennemsnittet plus tre standardafvigelser i de niveauer, der er konstateret i praksis, osv.). Der kan fremlægges data til yderligere underbygning af de tekniske specifikationer. Det nøjagtige indhold af bestanddele, der på grund af deres toksikologiske, økotoksikologiske eller miljømæssige egenskaber er særligt uønskede, skal bestemmes og oplyses, også selv om de kun forekommer i mængder på under 1 g/kg. Både resultaterne af analyser af enkeltprøver og en sammenfatning af disse data, hvoraf det laveste indhold, det højeste indhold og middelindholdet af hver relevant bestanddel fremgår, skal gives.

Fremstilles et aktivstof på forskellige anlæg, skal de oplysninger, der er omhandlet i første afsnit, gives for hvert enkelt anlæg.

Derudover skal eventuelle relevante prøver af aktivstoffet, der er fremstillet i laboratorium eller på pilotanlæg, analyseres, hvis dette stof er blevet brugt til at tilvejebringe toksikologiske eller økotoksikologiske data. Hvis disse data ikke foreligger, skal dette begrundes.

Hvis de meddelte oplysninger vedrører et pilotanlæg, skal oplysningerne gives på ny, når industriproduktionsmetoder og -procedurer er blevet stabile. Der skal fremlægges industriproduktionsdata inden godkendelse i henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009, i det omfang sådanne data foreligger. Hvis der ikke foreligger industriproduktionsdata, skal dette begrundes.

AFSNIT 2

Aktivstoffets fysiske og kemiske egenskaber

2.1. **Smeltepunkt og kogepunkt**

Smeltepunktet eller, hvis det er relevant, fryse/størkningspunktet for det oprensede aktivstof skal bestemmes og oplyses. Der foretages målinger ved op til 360 °C.

Kogepunktet for det oprensede aktivstof skal bestemmes og oplyses. Der foretages målinger ved op til 360 °C.

Hvis smeltepunkt eller kogepunkt ikke kan bestemmes på grund af dekomponering eller sublimation, oplyses den temperatur, ved hvilken der sker dekomponering eller sublimation.

2.2. **Damptryk, flygtighed**

Det oprensede aktivstofs damptryk ved 20 °C og 25 °C skal oplyses. Hvis damptrykket er lavere end 10^{-5} Pa ved 20 °C, skal damptrykket ved 20 °C eller 25 °C estimeres ved hjælp af en damptrykskurve med målinger ved højere temperaturer.

For faste eller flydende aktivstoffer skal flygtigheden (Henrys lov-konstant) af det oprensede aktivstof bestemmes eller beregnes ud fra dets vandopløselighed og damptryk og oplyses (i Pa × m^3 × mol^{-1}).

2.3. **Udseende (fysisk tilstand, farve)**

Der skal gives en beskrivelse af såvel aktivstoffets eventuelle farve som dets fysiske tilstand, både som fremstillet og som oprenset stof.

2.4. **Spektre (UV/VIS, IR, NMR, MS), molær ekstinktion ved relevante bølgelængder, optisk renhed**

Følgende spektre skal optages og oplyses, vedlagt en tabel over de signalkarakteristika, der er nødvendige for fortolkningen: ultraviolet/synligt lys (UV/VIS), infrarød (IR), kernemagnetisk resonans (NMR) og massespektrum (MS) for det oprensede aktivstof.

Den molære ekstinktion ved relevante bølgelængder skal bestemmes og oplyses (ε i L × mol^{-1} × cm^{-1}). De relevante bølgelængder omfatter alle maksima i UV/VIS-absorptionsspektret samt bølgelængdeområdet mellem 290 og 700 nm.

For aktivstoffer, der er oprensede optiske isomerer, skal den optiske renhed måles og oplyses.

Der skal optages og oplyses UV/VIS-absorptionsspektre samt IR-, NMR- og MS-spektre, hvis det er nødvendigt til identificering af urenheder, der anses for at være af toksikologisk, økotoksikologisk eller miljømæssig betydning.

2.5. **Opløselighed i vand**

Det oprensede aktivstofs vandopløselighed under atmosfærisk tryk skal bestemmes, og værdien oplyses for 20 °C. Disse bestemmelser af vandopløseligheden skal foretages i det neutrale område (dvs. i destilleret vand i ligevægt med luftens kuldioxid). Hvis pKa er på mellem 2 og 12, skal vandopløseligheden også bestemmes for det sure (pH 4 til 5) og det basiske (pH 9 og 10) område. Hvis aktivstoffet har en så ringe stabilitet i vandigt medium, at vandopløseligheden ikke kan bestemmes, skal der gives en begrundelse, der underbygges med analysedata.

2.6. **Opløselighed i organiske opløsningsmidler**

Opløseligheden af aktivstoffet som fremstillet eller som oprenset stof i følgende organiske opløsningsmidler ved 15-25 °C skal bestemmes og oplyses, hvis den er mindre end 250 g/l, med angivelse af den anvendte temperatur. Resultaterne skal oplyses i g/l.

a) alifatisk carbonhydrid: helst heptan

b) aromatisk carbonhydrid: helst toluen

c) halogeneret carbonhydrid: helst dichlormethan

d) alkohol: helst methanol eller isopropylalkohol

e) keton: helst acetone

f) ester: helst ethylacetat.

Hvis et eller flere af disse opløsningsmidler er uegnet for et bestemt aktivstof (f.eks. fordi de(t) reagerer med testmaterialet), kan der benyttes andre, alternative opløsningsmidler. I så fald skal valget af opløsningsmidler begrundes ud fra struktur- og polaritetshensyn.

2.7. **Fordelingskoefficient n-octanol/vand**

N-octanol/vand-fordelingskoefficienten (Kow eller log Pow) ved 20 °C eller 25 °C skal bestemmes og oplyses for det oprensede aktivstof og for alle bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen til risikovurderingsformål. pH-værdiens indvirkning (4 til 10) skal undersøges, hvis aktivstoffet har en pKa-værdi på mellem 2 og 12.

2.8 **Dissociation i vand**

Hvis der sker dissociation i vand, skal det oprensede aktivstofs dissociationskonstanter (pKa-værdier) ved 20 °C bestemmes og oplyses. Identiteten af dissociationsprodukterne ifølge teoretiske overvejelser skal oplyses. Hvis aktivstoffet er et salt, skal pKa-værdien oplyses for aktivstoffet i dets ikke-dissocierede form.

2.9. **Antændelighed og selvopvarmning**

Antændelighed og selvopvarmning skal bestemmes og oplyses for aktivstoffet som fremstillet. Et teoretisk skøn baseret på struktur accepteres, hvis det opfylder kriterierne i tillæg 6 til FN's henstilling om transport af farligt gods, manualen for test og kriterier (»Recommendations on the Transport of Dangerous Goods — Manual of Tests and Criteria«) ([1]). I begrundede tilfælde kan data for det oprensede aktivstof anvendes.

2.10. **Flammepunkt**

Flammepunktet for aktivstoffer som fremstillet med et smeltepunkt på under 40 °C skal bestemmes og oplyses. I begrundede tilfælde kan data for det oprensede aktivstof anvendes.

2.11. **Eksplosive egenskaber**

De eksplosive egenskaber ved aktivstoffer som fremstillet skal bestemmes og oplyses. Et teoretisk skøn baseret på struktur accepteres, hvis det opfylder kriterierne i tillæg 6 til FN's henstilling om transport af farligt gods, manualen for test og kriterier (»Recommendations on the Transport of Dangerous Goods — Manual of Tests and Criteria«). I begrundede tilfælde kan data for det oprensede aktivstof anvendes.

2.12. **Overfladespænding**

Overfladespændingen for det oprensede aktivstof skal bestemmes og oplyses.

2.13. **Oxiderende egenskaber**

De oxiderende egenskaber ved aktivstoffer som fremstillet skal bestemmes og oplyses. Et teoretisk skøn baseret på struktur accepteres, hvis det opfylder kriterierne i tillæg 6 til FN's henstilling om transport af farligt gods, manualen for test og kriterier (»Recommendations on the Transport of Dangerous Goods — Manual of Tests and Criteria«). I begrundede tilfælde kan data for det oprensede aktivstof anvendes.

2.14. **Andre undersøgelser**

Supplerende undersøgelser, der er nødvendige for at kunne klassificere aktivstoffet efter farlighed, udføres i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 1272/2008.

AFSNIT 3

Yderligere oplysninger om aktivstoffet

3.1. **Anvendelse af aktivstoffet**

De meddelte oplysninger skal beskrive de formål, som plantebeskyttelsesmidler indeholdende aktivstoffet anvendes til eller påtænkes anvendt til, samt i hvilken dosis og på hvilken måde de anvendes eller påtænkes anvendt.

3.2. **Funktion**

Funktionen skal angives som følger:

a) acaricid

b) baktericid

([1]) FN, New York og Genève (2009) — Publikation: ISBN 978-92-1-139135-0.

c) fungicid

d) herbicid

e) insekticid

f) molluskicid

g) nematicid

h) plantevækstreguleringsmiddel

i) afskrækningsmiddel

j) rodenticid

k) semiokemikalie

l) talpicid

m) viricid

n) andet (specificeres af ansøgeren).

3.3. **Virkninger på skadegørere**

Arten af virkningerne på skadegørere skal anføres:

a) virkning ved kontakt

b) virkning via maven

c) virkning ved indånding

d) fungitoksisk virkning

e) fungistatisk virkning

f) udtørrende virkning

g) reproduktionshæmmende virkning

h) andet (specificeres af ansøgeren).

Det skal angives, om aktivstoffet translokeres i planter, og i givet fald om translokationen er apoplastisk eller symplastisk eller begge dele.

3.4. **Påtænkt anvendelsesområde**

Eksisterende og påtænkte anvendelsesområder for plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, skal angives som følger:

a) markanvendelse, såsom landbrug, gartneri, skovbrug og vindyrkning

b) beskyttede afgrøder

c) rekreative/alment tilgængelige områder

d) ukrudtsbekæmpelse på udyrkede arealer

e) private haver

f) stueplanter

g) oplagring af planteprodukter

h) andet (specificeres af ansøgeren).

3.5. **Skadegørere, som skal bekæmpes, og afgrøder eller produkter, som ønskes beskyttet eller behandlet**

Der skal gives detaljerede oplysninger om eksisterende og påtænkt anvendelse, idet det skal oplyses, hvilke afgrøder, grupper af afgrøder, planter eller planteprodukter der ønskes behandlet og eventuelt beskyttet.

Det skal i givet fald detaljeret oplyses, hvilke skadegørere der ydes beskyttelse mod.

Hvis det er relevant, skal der oplyses om opnåede virkninger såsom spiringshæmning, modningsforsinkelse, stråforkortning og forøget frugtbarhed.

3.6. **Virkningsmekanisme**

Der skal afgives en udtalelse om, hvordan aktivstoffet virker, udtrykt ved de involverede biokemiske og fysiologiske mekanismer og biokemiske veje, i det omfang disse faktorer er kendt. Resultaterne af eventuelle relevante eksperimentelle undersøgelser skal fremlægges, i det omfang de foreligger.

Hvis det vides, at aktivstoffet for at udøve sin tilsigtede virkning skal omdannes til en metabolit eller et nedbrydningsprodukt efter udbringning eller brug af plantebeskyttelsesmidler, der indeholder stoffet, skal nedenstående oplysninger gives for den aktive metabolit eller det aktive nedbrydningsprodukt:

a) kemisk navn i henhold til IUPAC- og CA-nomenklatur

b) foreslået eller accepteret almindeligt anvendt ISO-navn

c) CAS-nummer, EK-nummer

d) molekylformel og strukturformel

e) molekylvægt.

Der skal for oplysningerne i litra a)-e) krydshenvises til og bygges på de oplysninger, der gives i henhold til afsnit 5 til 8, i det omfang det er relevant.

Oplysninger om dannelse af aktive metabolitter og nedbrydningsprodukter skal fremlægges, i det omfang sådanne oplysninger foreligger. Oplysningerne skal omfatte:

— involverede processer, mekanismer og reaktioner

— kinetikdata og andre data om omdannelseshastigheden og det hastighedsbegrænsende trin, hvis dette er kendt

— miljøfaktorer og andre faktorer, der indvirker på omdannelseshastighed og -grad.

3.7. **Oplysninger om forekomst eller mulig forekomst af resistensudvikling samt om forholdsregler i så fald**

Oplysninger om forekomst af eller mulig udvikling af resistens eller krydsresistens skal fremlægges, i det omfang de foreligger.

Der skal udvikles passende risikostyringsstrategier for de nationale/regionale områder.

3.8. **Metoder og forholdsregler med hensyn til håndtering, oplagring, transport eller brand**

Der skal indgives et sikkerhedsdatablad, jf. artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1907/2006 ([1]), for alle aktivstoffer.

De fremlagte undersøgelser, data og oplysninger skal sammen med andre relevante undersøgelser, data og oplysninger omfatte en beskrivelse af og en begrundelse for, hvilke metoder og forholdsregler der skal følges i tilfælde af brand. Det skal estimeres, hvilke forbrændingsprodukter der eventuelt kan udvikles ved brand, på grundlag af aktivstoffets kemiske struktur og kemiske og fysiske egenskaber.

3.9. **Procedurer for destruktion eller dekontaminering**

I mange tilfælde er den foretrukne eller eneste metode til sikker bortskaffelse af aktivstoffer, kontaminerede materialer eller kontamineret emballage kontrolleret forbrænding i et godkendt forbrændingsanlæg. Forbrændingen skal ske i overensstemmelse med kriterierne i Rådets direktiv 94/67/EF ([2]).

Hvis der foreslås andre metoder til bortskaffelse af aktivstoffet, kontamineret emballage og kontaminerede materialer, skal de beskrives udførligt. Der skal fremlægges data til dokumentation for, at de pågældende metoder er effektive og sikre.

3.10. **Nødforanstaltninger i tilfælde af uheld**

Der skal fremlægges procedurer for dekontaminering af vand og jord i tilfælde af uheld.

De fremlagte undersøgelser, data og oplysninger skal sammen med andre relevante undersøgelser, data og oplysninger godtgøre, at de foreslåede nødforanstaltninger er hensigtsmæssige.

([1]) EUT L 396 af 30.12.2006, s. 1.
([2]) EFT L 365 af 31.12.1994, s. 34.

AFSNIT 4

Analysemetoder

Indledning

Bestemmelserne i dette afsnit omfatter analysemetoder, der anvendes til at tilvejebringe de data, der er påkrævet inden godkendelse, og dem, der kræves til kontrol og overvågning efter godkendelse.

Der skal fremlægges metodebeskrivelser, og der skal gives detaljerede oplysninger om analyseudstyr, -materialer og -betingelser.

Der skal på forlangende fremlægges følgende:

a) analysestandarder af det oprensede aktivstof

b) prøver af aktivstoffet som fremstillet

c) analysestandarder af relevante metabolitter og alle andre bestanddele, der indgår i samtlige definitioner af restkoncentrationer til overvågningsformål

d) prøver af referencestoffer for de relevante urenheder.

De standarder, der er omhandlet i litra a) og c), skal om muligt gøres kommercielt tilgængelige, ligesom der på forlangende skal sættes navn på distributionsselskabet.

4.1. **Metoder, der er anvendt til tilvejebringelse af de data, der er påkrævet inden godkendelse**

4.1.1. *Metoder til analyse af aktivstoffet som fremstillet*

Der skal fremlægges metoder, udførligt beskrevet, til bestemmelse af:

a) rent aktivstof i aktivstoffet som fremstillet og angivet i det dossier, der indgives til støtte for ansøgningen om godkendelse i henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009

b) signifikante og relevante urenheder og tilsætningsstoffer (f.eks. stabilisatorer) i aktivstoffet som fremstillet.

Eksisterende CIPAC-metoders egnethed skal vurderes og oplyses. Hvis der anvendes en CIPAC-metode, er yderligere valideringsdata ikke påkrævet, idet eksemplificerende kromatogrammer dog skal fremlægges, i det omfang de er til rådighed.

Metodernes specificitet skal bestemmes og oplyses. Derudover skal interferensen fra andre stoffer i aktivstoffet som fremstillet (såsom urenheder og tilsætningsstoffer) bestemmes.

Metodernes linearitet skal bestemmes og oplyses. Kalibreringsområdet skal strække sig (med mindst 20 %) ud over det største og mindste nominelle indhold af analyt i relevante analyseopløsninger. Der skal udføres enten dobbeltbestemmelser ved tre eller flere koncentrationer eller individuelle bestemmelser ved fem eller flere koncentrationer. Kalibreringslinjens ligning og korrelationskoefficienten skal oplyses, ligesom der skal fremlægges en typisk kalibreringskurve. I tilfælde, hvor der anvendes ikke-lineær respons, skal dette begrundes af ansøgeren.

Metodernes præcision (repeterbarhed) skal bestemmes og oplyses. Der skal udføres mindst fem bestemmelser (replikater), idet middelværdien, den relative standardafvigelse og antallet af bestemmelser skal oplyses.

Til bestemmelse af indholdet af aktivstoffet skal metodens nøjagtighed vurderes ved hjælp af en vurdering af interferens og præcision.

For så vidt angår tilsætningsstoffer samt signifikante og relevante urenheder gælder følgende:

— Metodernes nøjagtighed skal bestemmes på mindst to repræsentative prøver på niveauer, der er relevante i forhold til batchdataene og materialespecifikationerne. Middelværdien og den relative standardafvigelse for genfindingerne skal oplyses.

— Eksperimentel fastlæggelse af bestemmelsesgrænsen (LOQ) er ikke påkrævet. Det skal dog påvises, at metoderne er tilstrækkeligt præcise til analyse af signifikante urenheder på niveauer, der er relevante i forhold til materialespecifikationerne, og de relevante urenheder ved en koncentration svarende til mindst 20 % under specifikationsgrænsen.

4.1.2. *Risikovurderingsmetoder*

Der skal fremlægges metoder, udførligt beskrevet, til bestemmelse af ikke-isotopmærkede restkoncentrationer på alle de områder, dossieret omfatter, som beskrevet i detaljer i følgende punkter:

a) i jord, vand, sediment, luft og eventuelle andre matricer, der er anvendt til underbygning af undersøgelser af stoffernes skæbne i miljøet

b) i jord, vand og eventuelle andre matricer, der er anvendt til underbygning af effektivitetstest

c) i foder, legemsvæsker og -væv, luft og eventuelle andre matricer, der er anvendt til underbygning af toksikologiske undersøgelser

d) i legemsvæsker, luft og eventuelle andre matricer, der er anvendt til underbygning af undersøgelser af eksponeringen af sprøjteførere, arbejdstagere, lokale beboere og andre tilstedeværende

e) i eller på planter, planteprodukter, forarbejdede fødevarer, vegetabilske og animalske fødevarer, foder og eventuelle andre matricer, der er anvendt til underbygning af undersøgelser af restkoncentrationer

f) i jord, vand, sediment, foder og eventuelle andre matricer, der er anvendt til underbygning af økotoksikologiske undersøgelser

g) i vand, bufferopløsninger, organiske opløsningsmidler og eventuelle andre matricer, der er anvendt i undersøgelserne af fysiske og kemiske egenskaber.

Metodernes specificitet skal bestemmes og oplyses. Der skal fremlægges validerede verifikationsmetoder, hvis det er relevant.

Metodernes linearitet, genfinding og præcision (repeterbarhed) skal bestemmes og oplyses.

Der skal tilvejebringes data ved LOQ og enten de sandsynlige restkoncentrationsmængder eller ti gange LOQ. Hvis det er relevant, skal LOQ fastlægges og oplyses for hver enkelt analyt.

4.2. **Metoder til kontrol og overvågning efter godkendelse**

Der skal fremlægges metoder, udførligt beskrevet, til:

a) bestemmelse af alle bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen til overvågningsformål som fremlagt i henhold til punkt 6.7.1, så medlemsstaterne kan afgøre, om de er i overensstemmelse med de fastsatte maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL); de skal omfatte restkoncentrationer i eller på vegetabilske og animalske fødevarer og foderstoffer

b) bestemmelse af alle bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionerne til overvågningsformål (for jord og vand) som fremlagt i overensstemmelse med punkt 7.4.2

c) analyse af aktivstoffet og relevante nedbrydningsprodukter, der dannes i luften under eller efter udbringningen, medmindre ansøgeren godtgør, at eksponeringen af sprøjteførere, arbejdstagere, lokale beboere og andre tilstedeværende er ubetydelig

d) analyse af legemsvæsker og -væv for aktivstoffer og relevante metabolitter.

Disse metoder skal være så enkle og så lidt udgiftskrævende som muligt og skal kunne gennemføres med almindeligt tilgængeligt udstyr.

Metodernes specificitet skal bestemmes og oplyses. Den skal gøre det muligt at bestemme alle bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen til overvågningsformål. Der skal fremlægges validerede verifikationsmetoder, hvis det er relevant.

Metodernes linearitet, genfinding og præcision (repeterbarhed) skal bestemmes og oplyses.

Der skal tilvejebringes data ved LOQ og enten de sandsynlige restkoncentrationsmængder eller ti gange LOQ. LOQ skal fastlægges og oplyses for hver af de bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen til overvågningsformål.

For restkoncentrationer i eller på vegetabilske og animalske fødevarer og foderstoffer samt restkoncentrationer i drikkevand skal metodens reproducerbarhed bestemmes ved hjælp af en uafhængig laboratorievalidering og oplyses.

AFSNIT 5

Toksikologiske undersøgelser og metabolismeundersøgelser

Indledning

1. Der skal redegøres for relevansen af at tilvejebringe toksicitetsdata ved brug af dyremodeller med metaboliske profiler, der adskiller sig fra profilerne hos mennesker, hvis sådanne metabolismeoplysninger foreligger, idet der skal tages hensyn til sådanne data ved udformningen af de relevante undersøgelser og i risikovurderingen.

2. Alle potentielt skadelige virkninger, der påvises under toksikologiske undersøgelser (herunder virkninger på organer/systemer såsom immunsystemet, nervesystemet eller det endokrine system), skal oplyses. Det kan være nødvendigt med supplerende undersøgelser til klarlægning af de mekanismer, der udløser virkninger, som kunne være af afgørende betydning for identificeringen efter farlighed eller risikovurderingen.

   Alle tilgængelige biologiske data og oplysninger, der er relevante for vurderingen af det testede aktivstofs toksicitetsprofil, herunder modellering, skal fremlægges.

3. Historiske kontroldata skal fremlægges rutinemæssigt, i det omfang de foreligger. De fremlagte data skal vedrøre endpoints, der kunne repræsentere kritiske skadelige virkninger, samt være stammespecifikke og komme fra det laboratorium, der har gennemført den relevante undersøgelse. De skal dække en femårsperiode, idet datoen for den relevante undersøgelse så vidt muligt skal ligge midt i denne periode.

4. Ved udarbejdelsen af en forsøgsplan skal der tages hensyn til tilgængelige data om teststoffet, såsom dets fysisk-kemiske egenskaber (f.eks. flygtighed), renhed, reaktivitet (såsom hydrolysehastighed, elektrofilicitet) og struktur-aktivitet-relationer for kemisk analoge stoffer.

5. Der skal for alle undersøgelser oplyses om den faktisk opnåede dosis i mg/kg legemsvægt og i andre relevante enheder (såsom mg/l ved indånding eller mg/cm^2 i dermale forsøg).

6. De analysemetoder, der anvendes i toksicitetstest, skal være specifikke for den enhed, der skal måles, og skal være behørigt valideret. LOQ skal være passende til måling af det koncentrationsområde, der forventes at ville forekomme ved tilvejebringelsen af de toksikokinetiske data.

7. Hvis den endelige restkoncentration, som mennesker vil blive eksponeret for, som et resultat af metabolisme eller andre processer i eller på behandlede planter, hos husdyr, i jord, i grundvand eller i fri luft eller som følge af forarbejdning af behandlede produkter indeholder et stof, der ikke er selve aktivstoffet og ikke er identificeret som en signifikant metabolit hos pattedyr, skal der, hvis det er teknisk muligt, udføres toksicitetstest på det pågældende stof, medmindre det kan påvises, at menneskers eksponering for stoffet ikke udgør en relevant sundhedsrisiko.

   Toksikokinetiske undersøgelser og metabolismeundersøgelser vedrørende metabolitter og nedbrydningsprodukter er kun påkrævet, hvis metabolittens toksicitet ikke kan vurderes ud fra de foreliggende resultater vedrørende aktivstoffet.

8. Der skal altid benyttes oral indgivelse, hvis det er praktisk muligt. I tilfælde, hvor eksponeringen af mennesker primært sker i gasfasen, kan det være mere hensigtsmæssigt at lade nogle af undersøgelserne være inhalationstest.

9. Valg af dosering skal ske under hensyntagen til toksikokinetiske data om f.eks. mætning af absorption målt ud fra stoffets og/eller dets metabolitters systemiske tilgængelighed.

5.1. **Undersøgelser af absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse hos pattedyr**

Der skal tilvejebringes oplysninger om koncentrationen af aktivstoffet og relevante metabolitter i blod og væv, f.eks. omkring tidspunktet for opnåelse af den maksimale koncentration i plasma (T_{max}), i kort- og langtidstest på relevante arter med henblik på at øge værdien af de tilvejebragte toksikologiske data med hensyn til forståelsen af toksicitetstestene.

Hovedformålet med toksikokinetiske data er at beskrive den systemiske eksponering, der er opnået hos dyr, og sammenhængen mellem denne og dosisniveauerne og tidsforløbet for toksicitetstestene.

Andre formål er:

a) at sætte den opnåede eksponering i toksicitetstest i relation til resultaterne af toksikologiske undersøgelser og bidrage til vurderingen af resultaternes relevans for menneskers sundhed, navnlig for så vidt angår sårbare grupper

b) at understøtte udformningen af en toksicitetstest (valg af arter, behandlingsmåde, valg af dosisniveauer) med hensyn til kinetik og metabolisme

c) at tilvejebringe oplysninger, som — i forbindelse med resultaterne af toksicitetstest — bidrager til udformningen af supplerende toksicitetstest som beskrevet i punkt 5.8.2

d) at sammenligne metabolismen hos rotter med metabolismen hos husdyr, jf. punkt 6.2.4.

5.1.1. *Absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter oral eksponering*

Få data begrænset til en enkelt in vivo-testart (normalt rotten) kan være alt, hvad der kræves med hensyn til absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter oral eksponering. Sådanne data kan være nyttige ved udformningen og fortolkningen af senere toksicitetstest. Man må imidlertid huske på, at oplysninger om forskelle arterne imellem er af afgørende betydning ved ekstrapolering af data fra dyr til mennesker, og oplysninger om metabolisme efter indgivelse ad andre veje kan være nyttige i forbindelse med vurderinger af risikoen for mennesker.

Det er ikke muligt at angive detaljerede databehov på alle felter, da de eksakte krav vil afhænge af de resultater, der opnås for hvert enkelt teststof.

Undersøgelserne skal give tilstrækkelige oplysninger om aktivstoffets og dets metabolitters kinetik hos relevante arter efter eksponering for følgende:

a) en enkelt oral dosis (lavt og højt dosisniveau)

b) en intravenøs dosis (helst) eller, hvis der er adgang hertil, en enkelt oral dosis, med vurdering af galdeudskillelsen (lavt dosisniveau)

c) gentagen indgivelse.

Systemisk biotilgængelighed (F) er en nøgleparameter, som opnås ved sammenligning af arealet under kurven (AUC) efter oral og intravenøs dosering.

Når intravenøs dosering ikke er mulig, skal dette begrundes.

De krævede kinetiske undersøgelser skal omfatte følgende:

a) en vurdering af hastigheden og omfanget af oral absorption, herunder maksimal koncentration i plasma (C_{max}), AUC, T_{max} og andre relevante parametre, såsom biotilgængelighed

b) bioakkumuleringspotentiale

c) halveringstid i plasma

d) fordeling i større organer og væv

e) oplysninger om fordelingen i blodlegemer

f) metabolitters kemiske struktur og bestemmelse af mængden af disse i biologiske væsker og væv

g) de forskellige metaboliseringsveje

h) aktivstoffets og dets metabolitters udskillelsesvej og tidsforløbet herfor

i) undersøgelser af, hvorvidt og i hvilket omfang der finder enterohepatisk cirkulation sted.

Der skal udføres sammenlignende metabolismeundersøgelser in vitro på dyrearter til anvendelse i nøgleundersøgelser og på humant materiale (mikrosomer eller intakte cellesystemer) med henblik på at fastlægge relevansen af de toksikologiske data fra dyreforsøg samt for at gøre det lettere at fortolke testresultater og yderligere definere forsøgsstrategien.

I tilfælde, hvor en metabolit påvises in vitro i humant materiale og ikke hos de testede dyrearter, skal dette forklares, eller der skal udføres yderligere test.

5.1.2. *Absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter eksponering ad anden vej*

Der skal fremlægges data om absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter dermal eksponering, hvis toksiciteten efter dermal eksponering er potentielt problematisk i forhold til toksiciteten efter oral eksponering. Inden en in vivo-test til undersøgelse af absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter dermal eksponering påbegyndes, skal der udføres en in vitro-test af dermal penetration med henblik på at vurdere det sandsynlige omfang og den sandsynlige hastighed af dermal biotilgængelighed.

Absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter dermal eksponering skal vurderes på grundlag af ovenstående oplysninger, medmindre aktivstoffet fremkalder hudirritation, som ville kunne bringe resultaterne af undersøgelsen i fare.

Skøn over optagelse gennem huden på grundlag af data tilvejebragt i disse undersøgelser af aktivstoffet skal vurderes kritisk for relevans for mennesker. Måling af optagelse af plantebeskyttelsesmidlet gennem huden er specifikt omhandlet i del A, punkt 7.3, i bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013.

For flygtige aktivstoffer (damptryk: > 10^{-2} Pa) kan data om absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse efter eksponering ved indånding være nyttige i forbindelse med vurdering af risikoen for mennesker.

5.2. **Akut toksicitet**

De undersøgelser, data og oplysninger, der skal fremlægges og vurderes, skal være tilstrækkelige som grundlag for at identificere virkningerne efter en enkelt eksponering for aktivstoffet, og navnlig at påvise eller give indikation af:

a) aktivstoffets toksicitet

b) virkningernes tidsforløb og karakteristika, med alle enkeltheder om adfærdsændringer, kliniske tegn, hvor disse er evidente, og eventuelle makropatologiske fund post mortem

c) det eventuelle behov for at overveje at fastsætte akutte referencedoser (såsom ARfD og aAOEL [1])

d) om muligt den toksiske virkningsmekanisme

e) den relative fare i tilknytning til de forskellige eksponeringsveje.

Mens hovedvægten skal ligge på at estimere de involverede toksicitetsintervaller, skal de tilvejebragte oplysninger også gøre det muligt at klassificere aktivstoffet i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 1272/2008. De oplysninger, der tilvejebringes ved testning af akut toksicitet, er af ganske særlig værdi til vurdering af de farer, der kan forventes at ville opstå i tilfælde af uheld.

5.2.1. *Oralt*

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets akutte orale toksicitet skal altid oplyses.

5.2.2. *Gennem huden*

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets akutte dermale toksicitet skal oplyses, medmindre undladelse heraf er videnskabeligt begrundet (f.eks. hvis den orale LD_{50} [2] er på over 2 000 mg/kg). Både lokale og systemiske virkninger skal undersøges.

Påvises der svær hudirritation (grad 4, erytem eller ødem) i den dermale test, skal disse resultater anvendes i stedet for at udføre en specifik irritationstest.

5.2.3. *Indånding*

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets akutte inhalationstoksicitet skal oplyses, hvis en eller flere af følgende betingelser er opfyldt:

— Aktivstoffet har et damptryk på over > 1×10^{-2} Pa ved 20 °C.

— Aktivstoffet er et pulver med en signifikant andel af partikler med en diameter på < 50 μm (> 1 % på vægtbasis).

— Aktivstoffet indgår i produkter i pulverform eller produkter, der udbringes ved sprøjtning.

Testningen skal gennemføres med »head/nose only«-eksponering, medmindre det kan begrundes at udføre testen med eksponering af hele kroppen.

5.2.4. *Hudirritation*

Testresultaterne skal give oplysninger om aktivstoffets evne til at fremkalde hudirritation, herunder, hvis det er relevant, den potentielle reversibilitet af de observerede virkninger.

[1] aAOEL er en forkortelse for »akut AOEL«.
[2] LD_{50} er en forkortelse for »dødelig dosis, 50 %«, dvs. den dosis, der kræves for at dræbe halvdelen af en undersøgt population efter en bestemt forsøgsvarighed.

Inden påbegyndelsen af in vivo-test af aktivstoffet for ætsning/irritation skal der udføres en weight-of-the-evidence-analyse af de foreliggende relevante data. Er de foreliggende data utilstrækkelige, kan de udbygges ved sekventiel testning.

Testningen skal gennemføres efter en trinvis fremgangsmåde, der omfatter følgende:

1) vurdering af hudætsende egenskaber efter en valideret in vitro-testmetode

2) vurdering af hudirritation efter en valideret in vitro-testmetode (f.eks. humane rekonstruerede hudmodeller)

3) en første in vivo-hudirritationstest på et enkelt dyr samt, hvis der ikke påvises nogen skadelige virkninger

4) konfirmatorisk testning på yderligere et eller to dyr.

Krav om test/oplysninger

Undersøgelsen af aktivstoffets evne til at fremkalde hudirritation skal altid fremlægges. Hvis der foreligger en test for dermal toksicitet, som viser, at der ikke fremkaldes hudirritation ved limit-test-dosisniveauet på 2 000 mg/kg legemsvægt, lægges undersøgelsen til grund for fravigelse af kravet om hudirritationstest.

5.2.5. *Øjenirritation*

Testresultaterne skal vise aktivstoffets evne til at fremkalde øjenirritation, herunder, hvis det er relevant, den potentielle reversibilitet af de observerede virkninger.

Inden påbegyndelsen af in vivo-test af aktivstoffet for ætsning/irritation af øjet skal der udføres en weight-of-the-evidence-analyse af de foreliggende relevante data. Såfremt de foreliggende data anses for at utilstrækkelige, kan der tilvejebringes yderligere data ved sekventiel testning.

Testningen skal gennemføres efter en trinvis fremgangsmåde, der omfatter følgende:

1) en in vitro-test for hudirritation/ætsning til forudsigelse af øjenirritation/ætsning

2) en valideret eller anerkendt in vitro-øjenirritationstest med henblik på identificering af stærkt øjenirriterende/ætsende stoffer (såsom bovin corneal opacitet og permeabilitet-assay (BCOP[Bovine Corneal Opacity and Permeability]-assay), assay med isolerede kyllingeøjne (ICE[Isolated Chicken Eye]-assay), assay med isolerede kaninøjne (IRE[Isolated Rabbit Eye]-assay), assay med chorioallantoismembran (HET-CAM[Hen's Egg Test — Chorio-Allantoic Membrane]-assay) og, hvis testresultaterne er negative, vurdering af øjenirritation under anvendelse af en in vitro-testmetode til identificering af ikke-øjenirriterende stoffer eller øjenirriterende stoffer samt, hvis en sådan ikke er tilgængelig

3) en første in vivo-øjenirritationstest på et enkelt dyr samt, hvis der ikke påvises nogen skadelige virkninger

4) konfirmatorisk testning på yderligere et eller to dyr.

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets evne til at fremkalde øjenirritation skal altid undersøges, medmindre det på grundlag af kriterierne i testmetoderne er sandsynligt, at stoffet vil fremkalde alvorlige virkninger på øjnene.

5.2.6. *Hudsensibilisering*

Testen skal give tilstrækkelige oplysninger til, at aktivstoffets evne til at fremkalde reaktioner i form af hudsensibilisering kan vurderes.

Krav om test/oplysninger

Testen skal altid udføres, medmindre aktivstoffet vides at være sensibiliserende. Der skal udføres et »Local Lymph Node Assay« (LLNA), i givet fald omfattende den reducerede version af assayet, hvis det er relevant. Hvis det ikke er muligt at udføre et LLNA, skal dette begrundes, og maksimeringstesten på marsvin udføres. Hvis der foreligger et marsvineassay (maksimering eller Buehler), der opfylder OECD's retningslinjer og har givet et klart resultat, skal der af hensyn til dyrevelfærden ikke udføres yderligere testning.

Eftersom et aktivstof, der er identificeret som hudsensibiliserende, potentielt kan fremkalde overfølsomhedsreaktioner, bør der tages hensyn til potentiel luftvejssensibilisering, hvor de relevante undersøgelser foreligger, eller hvor der er indikationer af virkninger i form af luftvejssensibilisering.

5.2.7. *Fototoksicitet*

Testen skal give oplysninger om visse aktivstoffers evne til at fremkalde cytotoksicitet i kombination med lys, f.eks. aktivstoffer, der er fototoksiske in vivo efter systemisk eksponering og fordeling på huden, og aktivstoffer, der forårsager fotoirritation efter applikation på huden. Et positivt resultat skal indgå i vurderingen af den potentielle eksponering af mennesker.

Krav om test/oplysninger

In vitro-testen er påkrævet, hvis aktivstoffet absorberer elektromagnetisk stråling i intervallet 290-700 nm og risikerer at nå øjnene eller lyseksponerede hudområder, enten ved direkte kontakt eller via systemisk fordeling.

Hvis aktivstoffets ultraviolette/synlige molære ekstinktions/absorptionskoefficient er på under 10 L × mol^{-1} × cm^{-1}, er toksicitetstestning ikke påkrævet.

5.3. **Korttidstoksicitet**

Korttidstoksicitetstest skal udformes således, at de giver oplysninger om den mængde aktivstof, der kan tolereres uden skadelige virkninger under de givne testbetingelser, og belyser sundhedsfarer ved højere dosisniveauer. Sådanne test giver nyttige data om risiciene for dem, der håndterer og anvender plantebeskyttelsesmidler, som indeholder aktivstoffet, blandt andre potentielt eksponerede grupper. Korttidstoksicitetstest giver især et vigtigt indblik i aktivstoffets eventuelle virkninger ved gentagen eksponering og risikoen for personer, der kan være eksponeret. Desuden giver korttidstoksicitetstest oplysninger, der er nyttige i forbindelse med udformningen af test for kronisk toksicitet.

De undersøgelser, data og oplysninger, der skal fremlægges og vurderes, skal være tilstrækkelige som grundlag for at identificere virkningerne efter gentagen eksponering for aktivstoffet, og navnlig efterfølgende at påvise eller give indikation af:

a) sammenhængen mellem dosis og skadelige virkninger

b) aktivstoffets toksicitet, herunder om muligt nul-effekt-koncentration (NOAEL)

c) målorganer, hvis dette er relevant (herunder immunsystemet, nervesystemet og det endokrine system)

d) de skadelige virkningers tidsforløb og karakteristika, med alle enkeltheder om adfærdsændringer og eventuelle fund ved patologiske undersøgelser post mortem

e) fremkomne specifikke skadelige virkninger og patologiske forandringer

f) hvis det er relevant, persistensen og reversibiliteten af visse observerede skadelige virkninger efter doseringsophør

g) om muligt den toksiske virkningsmekanisme

h) den relative fare i tilknytning til de forskellige eksponeringsveje

i) relevante kritiske endpoints på passende tidspunkter for fastsættelse af referenceværdier, hvor det er nødvendigt.

Korttidstest skal omfatte toksikokinetiske data (dvs. koncentration i blodet). For at undgå øget brug af dyr kan dataene tilvejebringes med indledende undersøgelser (range finding-test).

Hvis nervesystemet, immunsystemet eller det endokrine system er specifikke mål i korttidstest ved dosisniveauer, der ikke afstedkommer markant toksicitet, skal der udføres supplerende undersøgelser, herunder funktionel testning (jf. punkt 5.8.2).

5.3.1. *Oral 28-dages-test*

Krav om test/oplysninger

28-dages-test skal fremlægges, i det omfang de foreligger.

5.3.2. *Oral 90-dages-test*

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets orale korttidstoksicitet for gnavere (90 dage), sædvanligvis rotter — valg af andre arter af gnavere skal begrundes — og ikke-gnavere (90-dages-toksicitetstest i hunde) skal altid oplyses.

I 90-dages-testen skal der ses nærmere på potentielle neurotoksiske og immunotoksiske virkninger, genotoksicitet i form af dannelse af mikrokerner samt potentielle virkninger i tilknytning til forandringer i hormonsystemet.

5.3.3. *Andre edkseponeringsveje*

Krav om test/oplysninger

I forbindelse med vurdering af risikoen for mennesker skal behovet for supplerende dermale undersøgelser overvejes i hvert enkelt tilfælde, medmindre aktivstoffet har stærkt hudirriterende egenskaber.

For flygtige virksomme stoffers vedkommende (damptryk: $>10^{-2}$ Pa) kræves der en ekspertvurdering (f.eks. baseret på specifikke kinetiske data om eksponeringsvejen) for at beslutte, om korttidstestene skal udføres ved inhalationseksponering.

5.4. **Genotoksicitetstest**

Formålet med genotoksicitetstestning er:

— at forudsige genotoksisk potentiale

— at identificere genotoksiske kræftfremkaldende stoffer på et tidligt stadium

— at belyse virkningsmekanismen hos visse kræftfremkaldende stoffer.

Der skal anvendes passende doseringsniveauer, afhængigt af testkravene, i enten in vitro- eller in vivo-assays. Der skal følges en trinvis fremgangsmåde, hvor valget af undersøgelser i senere faser (»higher tier«-test) afhænger af fortolkningen af resultaterne på hvert trin.

Der kan på grundlag af molekylstrukturen være behov for særlige testkrav vedrørende fotomutagenicitet. Hvis aktivstoffets og dets vigtigste metabolitters ultraviolette/synlige molære ekstinktions/absorptionskoefficient er på under 1 000 L × mol^{-1} × cm^{-1}, er fotomutagenicitetstestning ikke påkrævet.

5.4.1. In vitro-test

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres følgende mutagenicitetstest in vitro: bakterieassay til undersøgelse for genmutation, kombineret test for strukturelle og numeriske kromosomafvigelser i pattedyrsceller og genmutationstest i pattedyrsceller.

Hvis der er påvist genmutation og clastogenicitet/aneuploidi i en testrække bestående af Ames' test og en in vitro-mikrokernetest (IVM), kræves der imidlertid ikke yderligere in vitro-test.

Hvis der er indikationer af dannelse af mikrokerner i et in vitro-mikrokerneassay, skal der udføres yderligere testning med brug af passende farvningsprocedurer for at påvise et eventuelt aneugent eller clastogent respons. Det kan overvejes at udføre yderligere test af et aneugent respons for at fastslå, hvorvidt der er tilstrækkeligt grundlag for at fastlægge en tærskelmekanisme og en koncentrationstærskel for det aneugene respons (især for non-disjunction).

Aktivstoffer, der udviser stærkt bakteriostatiske egenskaber som påvist i en range finding-test, skal undersøges i to forskellige in vitro-test for genmutation i pattedyrsceller. Udføres Ames' test ikke, skal dette begrundes.

For aktivstoffer med strukturelle indikationer af mutagen effekt, som har givet negative resultater i standardtestrækken, kan yderligere undersøgelser være påkrævet, hvis standardtestene ikke er blevet optimeret i forhold til disse indikationer. Valget af yderligere undersøgelser eller ændringer i forsøgsplaner baseres på kemisk sammensætning, kendt reaktivitet og metabolismedata om aktivstoffet med strukturelle indikationer.

5.4.2. *In vivo-test i somatiske celler*

Krav om test/oplysninger

Hvis alle resultaterne af in vitro-testene er negative, skal der udføres mindst én in vivo-test, der viser virkningerne på testvævet af eksponering for aktivstoffet (f.eks. ved anvendelse af celletoksicitetsdata eller toksikokinetiske data), medmindre der tilvejebringes brugbare in vivo-mikrokernedata i en undersøgelse med gentagen dosering, og in vivo-mikrokernetesten er den mest hensigtsmæssige test til opfyldelse af dette informationskrav.

Et negativt resultat i den første in vivo-test i somatiske celler skal give en tilstrækkelig sikkerhed for aktivstoffer, for hvilke resultaterne i de tre in vitro-test er negative.

For aktivstoffer, for hvilke der opnås et tvetydigt eller et positivt testresultat i en in vitro-test, skal det i hvert enkelt tilfælde overvejes, hvilke supplerende undersøgelser der er behov for, under hensyntagen til alle relevante oplysninger, hvor der anvendes det samme endpoint som i in vitro-testen.

Hvis resultatet af in vitro-test for kromosomafvigelser i pattedyrsceller eller in vitro-mikrokernetesten er positivt for clastogenicitet, skal der udføres en in vivo-test for clastogenicitet med brug af somatiske celler, såsom metafaseanalyse i gnaverknoglemarv eller mikrokernetest på gnavere.

Hvis resultatet af in vitro-mikrokernetesten for numeriske kromosomafvigelser i pattedyrsceller er positivt, eller in vitro-kromosomtesten på pattedyr er positivt for ændringer i antallet af kromosomer, skal der udføres en in vivo-mikrokernetest. I tilfælde af et positivt resultat af in vivo-mikrokerneassayet skal der anvendes en passende farvningsprocedure såsom fluorescens-in situ-hybridisering (FISH) til påvisning af et aneugent og/eller clastogent respons.

Hvis en af in vitro-genmutationstestene er positiv, skal der udføres en in vivo-test for at undersøge induktionen af genmutation, f.eks. assayet til undersøgelse for genmutationer i somatiske celler og kønsceller hos transgene gnavere (Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assay).

Når der udføres in vivo-genotoksicitetstest, anvendes kun relevante eksponeringsveje og -metoder (såsom tilsætning til føde/drikkevand, applikation på huden, indånding og indgivelse via sonde). Der skal foreligge overbevisende dokumentation for, at det relevante væv vil blive nået med den valgte eksponeringsvej og applikationsmetode. Andre eksponeringsteknikker (såsom intraperitoneal eller subkutan injektion), der kan formodes at ville resultere i afvigende kinetik, fordeling og metabolisme, skal begrundes.

Det skal overvejes at udføre en in vivo-test som led i en af de korttidstoksicitetstest, der er beskrevet i punkt 5.3.

5.4.3. *In vivo-test i kønsceller*

Krav om test/oplysninger

Nødvendigheden af at udføre sådanne test skal overvejes i hvert enkelt tilfælde ud fra oplysninger om toksikokinetik, anvendelse og forventet eksponering.

For de fleste aktivstoffer, der vides at være mutagene i somatiske celler in vivo, er det ikke nødvendigt med yderligere genotoksicitetstest, da de vil blive betragtet som potentielle genotoksiske kræftfremkaldende stoffer og potentielle kønscellemutagener.

I visse særlige tilfælde kan der dog udføres kønscelleundersøgelser for at påvise, hvorvidt et stof, der er mutagent i somatiske celler, også er et kønscellemutagen.

Ved valget af assay skal der tages hensyn til, hvilken type mutation der har fundet sted i tidligere undersøgelser, dvs. om der har været tale om ændringer i genomet, i antallet af kromosomer eller i kromosomstrukturen.

Det kan også overvejes at udføre en undersøgelse for forekomst af DNA-addukter i gonadale celler.

5.5. **Langtidstoksicitet og karcinogenicitet**

Resultaterne af de langtidstest, der udføres og fremlægges, skal sammen med andre relevante data og oplysninger om aktivstoffet være tilstrækkelige som grundlag for at identificere virkningerne efter gentagen eksponering for aktivstoffet, idet de navnlig skal gøre det muligt at:

— identificere skadelige virkninger som følge af langtidseksponering for aktivstoffet

— identificere målorganer, hvis det er relevant

— fastslå sammenhængen mellem dosis og respons

— fastlægge NOAEL og om nødvendigt andre relevante referencepunkter.

Tilsvarende skal resultaterne af karcinogenicitetstestene sammen med andre relevante data og oplysninger om aktivstoffet være tilstrækkelige som grundlag for at foretage en vurdering af farerne for mennesker efter gentagen eksponering for aktivstoffet, idet de navnlig skal gøre det muligt at:

a) identificere kræftfremkaldende virkninger som følge af langtidseksponering for aktivstoffet

b) fastslå arts-, køns- og organspecificitet af inducerede tumorer

c) fastslå sammenhængen mellem dosis og respons

d) hvis det er muligt, identificere den største dosis, der ikke giver kræftfremkaldende virkninger

e) hvis det er muligt, bestemme virkningsmekanismen og relevansen for mennesker for ethvert påvist karcinogent respons.

Krav om test/oplysninger

Langtidstoksiciteten og karcinogeniciteten skal bestemmes for alle aktivstoffer. Hvis det i helt særlige tilfælde fremføres, at sådanne prøver er overflødige, skal påstanden være fuldt underbygget.

Testbetingelser

Der skal udføres en test for oral langtidstoksicitet og en test for langtidskarcinogenicitet (to år) af aktivstoffet med rotte som testart; disse test skal om muligt kombineres.

Der udføres yderligere en karcinogenicitetstest af aktivstoffet med mus som testart, medmindre det videnskabeligt kan dokumenteres, at dette ikke er nødvendigt. I sådanne tilfælde kan der anvendes videnskabeligt validerede alternative karcinogenicitetsmodeller i stedet for yderligere en karcinogenicitetstest.

Hvis sammenlignende metabolismedata giver indikation af, at enten rotter eller mus ikke egner sig som model for en vurdering af kræftrisikoen for mennesker, skal en alternativ testart overvejes.

Der skal fremlægges forsøgsdata, herunder data, der belyser den eventuelt involverede virkningsmekanisme og relevansen for mennesker, hvis virkningsmekanismen for karcinogenicitet betragtes som ikke-genotoksisk.

Når der meddeles historiske kontroldata, skal de vedrøre samme art og stamme, som er holdt under samme betingelser i samme laboratorium, og de skal komme fra samtidige test. Yderligere historiske kontroldata fra andre laboratorier kan fremlægges separat som supplerende oplysninger.

Oplysningerne om historiske kontroldata skal omfatte:

a) identifikation af art og stamme, leverandørens navn og specifik koloniidentifikation, hvis leverandøren har mere end én geografisk lokalisering

b) laboratoriets navn og de datoer, hvor testen blev udført

c) beskrivelse af de generelle betingelser, som dyrene blev holdt under, herunder fodertype eller -mærke og om muligt den indtagne mængde

d) kontroldyrenes omtrentlige alder (i dage) og vægt ved testens påbegyndelse og på aflivnings- eller dødstidspunktet

e) beskrivelse af mortalitetsmønstret som observeret i kontrolgruppen i løbet af eller ved afslutningen af testen samt andre relevante observationer (såsom sygdomme og infektioner)

f) laboratoriets navn og navn på videnskabsmændene med ansvar for at udføre testen og for at indsamle og fortolke de patologiske data herfra

g) en redegørelse for arten af de tumorer, der kan være blevet kombineret for at give incidensdataene.

De historiske kontroldata skal fremlægges for hver enkelt undersøgelse, med angivelse af såvel absolutte værdier som procentvise og relative eller transformerede værdier, i det omfang disse er nyttige for vurderingen. Hvis der fremlægges kombinerede eller sammenfattende data, skal disse omfatte oplysninger om intervallet af værdier, middelværdi, medianværdi og, hvis det er relevant, standardafvigelse.

De testede doser, herunder den største dosis, der testes, skal vælges på grundlag af resultaterne af korttidstest og på grundlag af dataene om metabolisme og toksikokinetik, hvis sådanne data foreligger på tidspunktet for planlægning af de pågældende test. Valg af dosis bør ske under hensyntagen til toksikokinetiske data om f.eks. mætning af absorption målt ved systemisk tilgængelighed af aktivstoffet og/eller metabolitter.

Doser, der forårsager overdreven toksicitet, betragtes ikke som relevante for de vurderinger, der skal foretages. Bestemmelse af koncentrationen af aktivstoffet i blodet (f.eks. omkring T_{max}) skal overvejes i langtidstest.

Ved indsamlingen af data og kompilering af rapporter må forekomsten af henholdsvis godartede og ondartede tumorer ikke kombineres. Forskelligartede, ikke-eksponeringsrelaterede tumorer, hvad enten de er godartede eller ondartede, som forekommer i samme organ, må ikke kombineres med henblik på rapportering.

For at undgå forvirring skal der ved udførelsen af undersøgelsen benyttes almindeligt anvendt konventionel histopatologisk terminologi, såsom terminologien i Det Internationale Kræftforskningscenters publikationer, i nomenklaturen for og rapporteringen af tumorer. Det skal oplyses, hvilket system der er benyttet.

Biologisk materiale udvalgt til histopatologisk undersøgelse skal omfatte materiale, der er udvalgt for at give yderligere oplysninger om læsioner, som er konstateret under den makropatologiske undersøgelse. Hvis det er relevant (og muligt) for at belyse virkningsmekanismen, kan det være nyttigt at bringe specielle histologiske (farvnings-)teknikker, histokemiske teknikker og elektromikroskopiske undersøgelser i anvendelse, og sådanne fremlægges, i det omfang de anvendes.

5.6. **Reproduktionstoksicitet**

Mulige virkninger på reproduktionsfysiologien og afkommets udvikling skal undersøges og oplyses med hensyn til følgende aspekter:

— forringelse af den mandlige og kvindelige forplantningsfunktion eller -evne, f.eks. som følge af virkninger på østruscyklus, seksuel adfærd, aspekter af spermatogenesen eller oogenesen eller på hormonaktiviteten eller fysiologiske reaktioner, som vil gribe ind i forplantningsevnen, selve forplantningen eller udviklingen af det befrugtede æg indtil og inklusive implantationen

— skadelige virkninger på afkommet, f.eks. alle virkninger, der griber ind i den normale udvikling, både inden og efter fødslen. Dette omfatter morfologiske misdannelser såsom anogenital afstand, bibeholdelse af brystvorter (»nipple retention«) og funktionsforstyrrelser (såsom virkninger på reproduktionen og neurologiske virkninger).

Virkninger, der forstærkes over flere generationer, skal oplyses.

Aktivstoffet og dets relevante metabolitter skal måles i mælk som en trin II-undersøgelse, hvis der observeres eller forventes relevante virkninger hos afkommet (f.eks. på baggrund af en range finding-test).

Der skal ses nærmere på og oplyses om potentielle neurotoksiske og immunotoksiske virkninger samt potentielle virkninger i tilknytning til forandringer i hormonsystemet.

Undersøgelserne skal udføres under hensyntagen til alle tilgængelige, relevante data, herunder resultaterne af almindelige toksicitetstest, hvis relevante parametre (såsom data om sædanalyser og østruscyklus og reproduktionsorganernes histopatologi) er inkluderet, samt viden om stoffer, der strukturmæssigt er analoge med aktivstoffet.

Mens standardreferencepunkterne for behandlingsreaktioner skal være sideløbende kontroldata, kan historiske kontroldata være til hjælp ved fortolkningen af visse reproduktionstest. Når der meddeles historiske kontroldata, skal de vedrøre samme art og stamme, som er holdt under samme betingelser i samme laboratorium, og de skal komme fra samtidige test.

Oplysningerne om historiske kontroldata skal omfatte:

a) identifikation af art og stamme, leverandørens navn og specifik koloniidentifikation, hvis leverandøren har mere end én geografisk lokalisering

b) laboratoriets navn og de datoer, hvor testen blev udført

c) beskrivelse af de generelle betingelser, som dyrene blev holdt under, herunder fodertype eller -mærke og om muligt den indtagne mængde

d) kontroldyrenes omtrentlige alder (i dage) og vægt ved testens påbegyndelse og på aflivnings- eller dødstidspunktet

e) beskrivelse af mortalitetsmønstret som observeret i kontrolgruppen i løbet af eller ved afslutningen af testen samt andre relevante observationer (såsom sygdomme og infektioner)

f) laboratoriets navn og navn på videnskabsmændene med ansvar for at udføre testen og for at indsamle og fortolke de patologiske data herfra.

De historiske kontroldata skal fremlægges for hver enkelt undersøgelse, med angivelse af såvel absolutte værdier som procentvise og relative eller transformerede værdier, i det omfang disse er nyttige for vurderingen. Hvis der fremlægges kombinerede eller sammenfattende data, skal disse omfatte oplysninger om intervallet af værdier, middelværdi, medianværdi og, hvis det er relevant, standardafvigelse.

Med henblik på tilvejebringelse af oplysninger, der er nyttige ved udformningen og fortolkningen af udviklingstoksicitetstest, kan oplysninger om aktivstoffets koncentration i blodet hos forældre og foster/afkom inkluderes i »higher tier«-test og fremlægges.

5.6.1. *Flergenerationsundersøgelser*

De fremlagte flergenerationsundersøgelser skal sammen med andre relevante data og oplysninger om aktivstoffet være tilstrækkelige som grundlag for at identificere virkningerne på reproduktionen efter gentagen eksponering for aktivstoffet, idet de navnlig skal gøre det muligt at:

a) identificere direkte og indirekte virkninger på reproduktionen som følge af eksponering for aktivstoffet

b) identificere alle ikke-reproduktionsfysiologiske skadelige virkninger, der måtte indtræde ved lavere doser end i testning for korttidstoksicitet og kronisk toksicitet

c) fastlægge NOAEL for parental toksicitet, reproduktion og afkommets udvikling.

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges en test for reproduktionstoksicitet i rotter over mindst to generationer.

OECD's udvidede reproduktionstoksicitetstest i én generation kan betragtes som et alternativ til flergenerationsundersøgelsen.

Når det er påkrævet for en bedre fortolkning af virkningerne på reproduktionen, kan det, såfremt sådanne oplysninger endnu ikke foreligger, være nødvendigt med supplerende undersøgelser, der kan give oplysninger om, hvilket køn der påvirkes, og om de mulige mekanismer.

5.6.2. *Udviklingstoksicitetstest*

De fremlagte udviklingstoksicitetstest skal sammen med andre relevante data og oplysninger om aktivstoffet være tilstrækkelige som grundlag at foretages en vurdering af virkninger på embryo- og fosterudvikling efter gentagen eksponering for aktivstoffet, idet de navnlig skal gøre det muligt at:

a) identificere direkte og indirekte virkninger på embryo- og fosterudvikling som følge af eksponering for aktivstoffet

b) identificere eventuel maternel toksicitet

c) fastslå sammenhængen mellem observerede respons og dosis hos både moderdyr og afkom

d) fastlægge NOAEL for maternel toksicitet og afkommets udvikling

e) fremlægge supplerende oplysninger om skadelige virkninger hos drægtige i forhold til ikke-drægtige hunner

f) fremlægge supplerende oplysninger om eventuelle øgede generelle toksiske virkninger hos drægtige dyr.

Krav om test/oplysninger

Der skal altid udføres udviklingstoksicitetstest.

Testbetingelser

Udviklingstoksicitet skal bestemmes i både rotte og kanin ved oral indgivelse; rotteundersøgelsen skal ikke udføres, hvis udviklingstoksiciteten er blevet undersøgt på tilfredsstillende vis som led i en udvidet reproduktionstoksicitetstest i én generation.

Det kan være nyttigt at inddrage yderligere eksponeringsveje til vurdering af risikoen for mennesker. Misdannelser og variationer skal rapporteres særskilt og kombineres på en sådan måde, at alle relevante forandringer, der observeres at forekomme i karakteristiske mønstre i individuelle fostre, og forandringer, der kan betragtes som repræsentative for forskellige alvorlighedsgrader af en og samme type forandringer, meddeles i en kortfattet form.

Diagnostiske kriterier for misdannelser og variationer skal angives i rapporten. Der skal så vidt muligt gøres brug af glossaret over terminologi, som International Federation of Teratology Societies er ved at udvikle.

Det kan, når observationer i andre undersøgelser eller teststoffets virkningsmekanisme tilsiger det, være nødvendigt med yderligere undersøgelser eller oplysninger, der kan give information om postnatal manifestation af virkninger såsom udviklingsneurotoksicitet.

5.7. **Neurotoksicitetstest**

5.7.1. *Neurotoksicitetstest på gnavere*

Neurotoksicitetstest på gnavere skal give tilstrækkelige data til, at aktivstoffets potentielle neurotoksicitet (neuroadfærdsmæssige og neuropatologiske virkninger) efter henholdsvis en enkelt og gentagen eksponering kan vurderes.

Krav om test/oplysninger

Disse undersøgelser skal udføres for aktivstoffer med strukturer, som svarer til eller er beslægtet med dem, der kan medføre neurotoksicitet, og for aktivstoffer, der giver specifikke indikationer af potentiel neurotoksicitet, neurologiske tegn eller neuropatologiske læsioner i toksicitetstest ved dosisniveauer, der ikke er forbundet med markant generel toksicitet. Det skal også overvejes at udføre sådanne undersøgelser for stoffer med en neurotoksisk virkningsmekanisme som pesticid.

Det skal overvejes at inkludere neurotoksicitetstest i rutinemæssige toksikologiske undersøgelser.

5.7.2. *Test for forsinket polyneuropati*

Test for forsinket polyneuropati skal give tilstrækkelige data til, at man kan vurdere, om aktivstoffet kan fremkalde forsinket polyneuropati efter akut og gentagen eksponering. En undersøgelse med gentagen eksponering kan undlades, medmindre der er indikationer af, at den pågældende forbindelse akkumuleres, og der forekommer signifikant inhibition af neuropatisk target-esterase eller kliniske/histopatologiske tegn på forsinket polyneuropati ved omkring LD_{50} for høns som fastlagt i testen for enkeltdosistoksicitet.

Krav om test/oplysninger

Disse undersøgelser skal udføres for aktivstoffer med strukturer, som svarer til eller er beslægtet med dem, der kan medføre forsinket polyneuropati, f.eks. organiske phosphorforbindelser.

5.8. **Andre toksikologiske undersøgelser**

5.8.1. *Toksicitetstest af metabolitter*

Supplerende undersøgelser, der vedrører andre stoffer end aktivstoffet, er ikke altid påkrævet. Beslutningen om behovet for supplerende undersøgelser skal træffes i hvert enkelt tilfælde.

Hvis metabolitter fra planter eller i animalske produkter, jord, grundvand eller fri luft som et resultat af metabolisme eller andre processer adskiller sig fra metabolitterne i dyr, der anvendes til toksikologiske undersøgelser, eller påvises i lave koncentrationer i dyr, skal der — alt efter, hvad der gør sig gældende i hvert enkelt tilfælde og under hensyntagen til mængden og den kemiske struktur af metabolitten i forhold til moderforbindelsen — udføres yderligere testning.

5.8.2. *Supplerende undersøgelser af aktivstoffet*

Der skal udføres supplerende undersøgelser, hvis de er nødvendige for bedre at klarlægge observerede virkninger, under hensyntagen til resultaterne af foreliggende toksikologiske undersøgelser og metabolismeundersøgelser samt de vigtigste eksponeringsveje. Sådanne undersøgelser kan omfatte:

a) undersøgelser af absorption, fordeling, udskillelse og metabolisme hos en anden art

b) undersøgelser af det immunotoksikologiske potentiale

c) en målrettet test for enkeltdosistoksicitet med henblik på at udlede passende akutte referenceværdier (ARfD, aAOEL)

d) undersøgelser af andre administrationsveje

e) undersøgelser af det kræftfremkaldende potentiale

f) undersøgelser af cocktaileffekter.

De krævede undersøgelser skal udformes individuelt ud fra de særlige parametre, der skal undersøges, og de mål, der skal nås.

5.8.3. *Hormonforstyrrende egenskaber*

Hvis det er dokumenteret, at aktivstoffet kan have hormonforstyrrende egenskaber, er yderligere oplysninger eller specifikke undersøgelser påkrævet:

— for at belyse virkemåden/virkningsmekanismen

— for at tilvejebringe tilstrækkelig dokumentation for relevante skadelige virkninger.

De krævede undersøgelser skal udformes individuelt og under hensyntagen til EU-retningslinjer eller internationalt vedtagne retningslinjer ud fra de særlige parametre, der skal undersøges, og de mål, der skal nås.

5.9. **Medicinske data**

Uden at det berører artikel 10 i Rådets direktiv 98/24/EF ([1]), skal der meddeles data og oplysninger fra praksis om genkendelse af forgiftningssymptomer og effektiviteten af førstehjælp og terapeutiske foranstaltninger, i det omfang sådanne data og oplysninger foreligger. De pågældende data og oplysninger skal omfatte rapporter om eventuelle undersøgelser af antidotfarmakologi eller sikkerhedsfarmakologi. Hvis det er relevant, skal effektiviteten af potentielle antagonister ved forgiftning undersøges og oplyses.

Data og oplysninger om virkningerne af eksponering af mennesker skal, når de foreligger, anvendes til at bekræfte validiteten af ekstrapoleringer og konklusioner med hensyn til målorganer, sammenhængen mellem dosis og respons og reversibiliteten af skadelige virkninger. Sådanne data kan tilvejebringes efter eksponering ved uheld, i en arbejdsmiljøsituation eller i forbindelse med bevidst selvforgiftning og skal fremlægges, i det omfang de foreligger.

5.9.1. *Medicinsk overvågning af personalet på produktionsanlæg og overvågningsundersøgelser*

Der skal fremlægges rapporter om programmer for bedriftssundhedsovervågning og om overvågningsundersøgelser bilagt detaljerede oplysninger om programmernes design, antallet af eksponerede personer, der er omfattet af programmet, arten af deres eksponering for aktivstoffet og deres eksponering for andre potentielt farlige stoffer. Sådanne rapporter skal om muligt omfatte data om aktivstoffets virkningsmekanisme. Rapporterne skal så vidt muligt omfatte data for personer, der er blevet eksponeret i produktionsanlæg eller under eller efter udbringning af aktivstoffet (for eksempel fra overvågningsundersøgelser af sprøjteførere, arbejdstagere, lokale beboere og andre tilstedeværende eller ofre for uheld). Oplysninger om sundhedsskadelige virkninger, herunder allergiske reaktioner hos arbejdstagere og andre, der eksponeres for aktivstoffet, skal fremlægges, i det omfang de foreligger, og omfatte alle relevante oplysninger om eventuelle hændelser. De meddelte oplysninger skal så vidt muligt omfatte detaljerede oplysninger om hyppighed, omfang og varighed af eksponering, observerede symptomer og andre relevante kliniske oplysninger.

5.9.2. *Data fra undersøgelser på mennesker*

Rapporter om undersøgelser på mennesker, såsom toksikokinetiske test og metabolismetest eller test for hudirritation og hudsensibilisering, skal fremlægges, i det omfang de foreligger.

Referenceværdierne skal generelt baseres på dyreforsøg, men hvis der foreligger relevante, videnskabeligt holdbare og på etisk korrekt vis tilvejebragte humane data, der viser, at mennesker er mere følsomme, og danner grundlag for lavere lovbestemte grænseværdier, har disse data forrang for dyredata.

5.9.3. *Direkte observationer*

Foreliggende rapporter fra den alment tilgængelige litteratur om kliniske tilfælde og forgiftningstilfælde skal, hvis de kommer fra refereebedømte tidsskrifter eller officielle rapporter, fremlægges sammen med rapporter om eventuelle opfølgende undersøgelser. Sådanne rapporter skal så vidt muligt indeholde fuldstændige beskrivelser af eksponeringens art, omfang og varighed samt de observerede kliniske symptomer, førstehjælp og terapeutiske foranstaltninger, der er anvendt, samt foretagne målinger og observationer.

([1]) EFT L 131 af 5.5.1998, s. 11.

Når sådan dokumentation er underbygget af de fornødne detaljer, skal den anvendes til at bekræfte validiteten af ekstrapoleringer af data fra dyr til mennesker og til at identificere uventede skadelige virkninger, som er specifikke for mennesker.

5.9.4. *Epidemiologiske undersøgelser*

Der skal fremlægges relevante epidemiologiske undersøgelser, i det omfang de foreligger.

5.9.5. *Diagnosticering af forgiftning (bestemmelse af aktivstoffet og metabolitter), specifikke forgiftningssymptomer, kliniske undersøgelser*

Der skal så vidt muligt gives en detaljeret beskrivelse af de kliniske tegn og symptomer på forgiftning, herunder de tidlige tegn og symptomer, samt alle enkeltheder om kliniske undersøgelser, der er nyttige til diagnosticeringsformål, med udførlige oplysninger om de involverede tidsforløb med hensyn til indtagelse, dermal eksponering eller indånding af forskellige mængder af aktivstoffet.

5.9.6. *Forslag til behandling: førstehjælp, antidoter, lægebehandling*

Førstehjælpsforanstaltninger, der skal anvendes i tilfælde af forgiftning (faktisk eller mistænkt) og i tilfælde af kontaminering af øjnene, skal anføres. Terapeutiske foranstaltninger, der skal anvendes i tilfælde af forgiftning eller kontaminering af øjnene, herunder brug af antidoter, når der er adgang hertil, skal beskrives nøje. Der skal gives oplysninger baseret på praktiske erfaringer, når sådanne erfaringer eksisterer og er tilgængelige, og ellers på et teoretisk grundlag om effektiviteten af alternative behandlinger. Kontraindikationer i forbindelse med bestemte behandlinger, navnlig sådanne, som vedrører generelle helbredsproblemer og betingelser, skal beskrives.

5.9.7. *Forventede virkninger af forgiftning*

De forventede virkninger og varigheden af sådanne virkninger efter forgiftning skal beskrives, i det omfang de er kendt. Denne beskrivelse skal omfatte betydningen af:

— eksponeringens eller indtagelsens art, omfang og varighed og

— forskellige tidsperioder mellem eksponering eller indtagelse og påbegyndelsen af behandling.

AFSNIT 6

Restkoncentrationer i eller på behandlede produkter, fødevarer og foderstoffer

6.1. **Restkoncentrationernes stabilitet ved oplagring**

Undersøgelser vedrørende restkoncentrationers stabilitet ved oplagring skal have til formål at bestemme stabiliteten af restkoncentrationer i planter, planteprodukter og animalske produkter under oplagringen inden analyse.

Krav om test/oplysninger

Forudsat at prøverne nedfryses inden for 24 timer efter prøveudtagningen, og medmindre en forbindelse i øvrigt vides at være flygtig eller labil, kræves der ikke stabilitetsdata for prøver, der er ekstraheret og analyseret inden 30 dage efter prøveudtagningen (seks måneder for radioaktivt mærket materiale).

Stabiliteten af ekstrakter skal undersøges, hvis ekstrakterne ikke analyseres straks.

Testbetingelser

Der skal udføres undersøgelser af ikke radioaktivt mærkede aktivstoffer med repræsentative substrater. Disse kan udføres enten på prøver fra behandlede afgrøder eller dyr med restkoncentrationer på eller i sig eller som spikingforsøg. I sidstnævnte tilfælde tilsættes små mængder (aliquoter) af tilberedte kontrolprøver en kendt mængde af stoffet inden oplagring under normale lagerbetingelser.

Undersøgelserne skal have til formål at bestemme stabiliteten af de enkelte bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen af relevans for risikovurderingen, hvilket kan nødvendiggøre spiking af forskellige prøver med forskellige analytter. Opereres der med flere forskellige analysemål (hvis der f.eks. analyseres for enkeltstoffer eller en fælles forbindelse), kan der være behov for mere end ét sæt lagerstabilitetsdata.

Stabilitetsundersøgelserne skal strække sig over et tidsrum, der er tilstrækkelig langt til at dække det tidsrum, hvori prøverne eller uddrag er blevet opbevaret under de tilsvarende undersøgelser.

Der skal gives detaljerede oplysninger med hensyn til prøveforberedelse og lagerbetingelser (temperatur og varighed) for prøver og ekstrakter. Hvis nedbrydningen under opbevaring er signifikant (> 30 %), skal det overvejes at ændre lagerbetingelserne eller at undlade at oplagre prøverne forud for analyse. Alle undersøgelser, hvor lagerbetingelserne har været utilfredsstillende, skal gentages.

Lagerstabilitetsdata fra opbevaring af prøveekstrakter er også påkrævet, medmindre prøverne analyseres inden 24 timer efter ekstrahering.

Alle resultater skal angives i absolutte værdier i mg/kg, ikke korrigeret for genfinding, og som en procentdel af den nominelle spikeværdi.

6.2. **Metabolisme, fordeling og angivelse af restkoncentrationer**

Der skal fremlægges metabolismedata, som er repræsentative for eksisterende eller påtænkt godt landmandskab (GAP), samt et skematisk diagram over metaboliseringsvejene i planter og dyr med en kort forklaring af fordelingen og de involverede kemiske forandringer. Disse undersøgelser skal udføres med en eller flere radioaktivt mærkede former af aktivstoffet og, hvis det er relevant, aktivstoffets og dets metabolitters stereoisomere former. For planteekstrakter kan der vælges en anden tilgang, såfremt dette begrundes på tilfredsstillende vis.

For planter er formålet med disse undersøgelser er:

a) at give et estimat over de samlede endelige restkoncentrationer i den relevante del af afgrøder på høsttidspunktet efter behandling som påtænkt

b) at identificere de væsentligste bestanddele af den samlede endelige restkoncentration

c) at give indikation af fordelingen af restkoncentrationer mellem relevante dele af afgrøden

d) at bestemme mængderne af de væsentligste bestanddele af restkoncentrationen og at fastslå ekstraheringsprocessers effektivitet i henseende til sådanne bestanddele

e) at karakterisere og bestemme mængderne af konjugerede og bundne restkoncentrationer

f) at angive, hvilke bestanddele der skal analyseres for i undersøgelser til kvantitativ bestemmelse af restkoncentrationer (restkoncentrationer i afgrøder).

For dyr bestemt til fødevareproduktion er formålet med disse undersøgelser:

a) at give et estimat over samlede endelige restkoncentrationer i spiselige animalske produkter

b) at identificere de væsentligste bestanddele af den samlede endelige restkoncentration i spiselige animalske produkter

c) at give indikation af fordelingen af restkoncentrationer mellem relevante spiselige animalske produkter

d) at godtgøre, hvorfor en restkoncentration bør eller ikke bør klassificeres som fedtopløselig

e) at bestemme mængden af den samlede restkoncentration i visse animalske produkter (mælk eller æg) og ekskrementer

f) at bestemme mængderne af de væsentligste bestanddele af restkoncentrationen og at fastslå ekstraheringsprocessers effektivitet i henseende til sådanne bestanddele

g) at karakterisere og bestemme mængderne af konjugerede og bundne restkoncentrationer

h) at angive, hvilke bestanddele der skal analyseres for i undersøgelser til kvantitativ bestemmelse af restkoncentrationer (fodringsforsøg med husdyr)

i) at tilvejebringe data, ud fra hvilke der kan træffes beslutning vedrørende det eventuelle behov for fodringsforsøg med dyr bestemt til fødevareproduktion.

Resultaterne af metabolismeundersøgelsen med fjerkræ, normalt æglæggende høner, skal ekstrapoleres til alle fjerkræ bestemt til fødevareproduktion, mens resultaterne af metabolismeundersøgelsen med drøvtyggere, normalt lakterende geder, og, hvis det er nødvendigt, med svin skal ekstrapoleres til alle pattedyr bestemt til fødevareproduktion.

Metabolitter, der ikke påvises i undersøgelserne af absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse eller ikke kan forklares som mellemprodukter, men påvises i metabolisme/omdannelsesundersøgelser (planter, dyr bestemt til fødevareproduktion, forarbejdning og efterfølgende afgrøder), skal betragtes som relevante for vurderingen af risikoen for forbrugerne, medmindre der er videnskabeligt belæg (såsom struktur-aktivitetsforhold eller toksikologiske »bridging«-studier) for, at de ikke udgør en potentiel risiko for forbrugerne i de relevante koncentrationer.

6.2.1. *Planter*

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres undersøgelser på planter, medmindre ingen dele af planterne eller planteprodukterne vil blive anvendt som fødevare eller fodermiddel, eller medmindre der foreligger en »nul rest-situation« (f.eks. anvendelse som lokkemad).

Testbetingelser

Metabolismeundersøgelser skal udformes under hensyntagen til den påtænkte anvendelsesmetode (såsom frøbejdsning, udbringning på jord/bladsprøjtning, dypning eller tågesprøjtning) og aktivstoffets egenskaber (såsom systemiske egenskaber eller flygtighed). Metabolismeundersøgelser skal omfatte afgrøder fra forskellige kategorier af afgrøder, som de pågældende plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, vil skulle anvendes til. I denne forbindelse kan afgrøder betragtes som tilhørende en af følgende kategorier:

a) frugt (kode F)

b) rodfrugter (kode R)

c) bladgrøntsager (kode L)

d) korn/græs (kode C/G)

e) bælgfrugter og oliefrø (kode P/O)

f) andet.

Kategorien »andet« må kun anvendes i konkrete, relevante tilfælde.

Der skal fremlægges en metabolismeundersøgelse for hver enkelt type afgrødegruppe, som midlet påtænktes anvendt til. Der skal udføres metabolismeundersøgelser på mindst tre repræsentative afgrøder (fra de forskellige grupper af afgrøder undtagen »andet«) med henblik på ekstrapolering af resultaterne af metabolismeundersøgelser af et aktivstof til alle afgrødegrupper. Hvis resultaterne af disse tre undersøgelser viser en sammenlignelig metaboliseringsvej (kvalitativt og i mindre grad kvantitativt), er yderligere undersøgelser ikke påkrævet. Hvis resultaterne af de foreliggende undersøgelser fra tre af disse kategorier giver indikation af, at nedbrydningsvejen ikke er den samme i alle tre kategorier, skal der fremlægges undersøgelser fra de resterende kategorier, undtagen »andet«.

Hvis der ansøges om godkendelse for én enkelt afgrødegruppe, er det tilstrækkeligt at udføre metabolismeundersøgelser í én afgrøde fra den pågældende afgrødegruppe, så længe afgrøden reelt er repræsentativ for den pågældende afgrødegruppe og metaboliseringsvejen er kendt.

Undersøgelserne skal afspejle det påtænkte mønster for anvendelse af aktivstoffet, f.eks. behandling af blade eller jord/frø eller behandling efter høst. Hvis der f.eks. er gennemført tre undersøgelser med bladsprøjtning, og der på et senere tidspunkt påtænkes anvendelse på jord (såsom frøbejdsning, udbringning af granulat eller vanding af jord (*soil drench*)), skal der udføres mindst én yderligere undersøgelse, som afspejler anvendelse på jord. Ansøgeren skal drøfte muligheden af at lade en undersøgelse af bladsprøjtning erstatte af en undersøgelse af udbringning efter høst med de nationale kompetente myndigheder.

Der skal fremlægges en vurdering af resultaterne af forskellige undersøgelser med hensyn til:

a) stedet, hvor stoffet optages (f.eks. gennem blade eller rødder)

b) dannelsen af metabolitter og nedbrydningsprodukter

c) restkoncentrationers fordeling mellem de relevante dele af afgrøden ved høst (med særlig vægt på fødevarer og foder)

d) metaboliseringsvejene.

Hvis undersøgelserne viser, at aktivstoffet eller relevante metabolitter eller nedbrydningsprodukter ikke optages af planterne, skal dette forklares.

6.2.2. *Fjerkræ*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges metabolismeundersøgelser på fjerkræ, hvis plantebeskyttelsesmidlet skal anvendes i afgrøder, hvoraf dele eller produkter, også efter forarbejdning, gives som foder til fjerkræ, og hvis indtaget forventes at ville overstige 0,004 mg/kg legemsvægt/dag ([1]).

Testbetingelser

Undersøgelserne skal udføres på æglæggende høner.

Doseringen skal mindst svare til den sandsynlige maksimale daglige eksponering, der er resultatet af alle de påtænkte anvendelser.

Hvis det ikke er muligt at identificere metabolitter med doser på 10 mg/kg foder (tørstof), kan der anvendes højere doser.

Udføres der ikke fodringsforsøg, skal metabolismeundersøgelsen omfatte fastlæggelse af plateauniveauer i æg, under hensyntagen til at plateauniveauerne normalt forekommer senest 14 dage efter påbegyndelsen af doseringen i æglæggende fjerkræ.

6.2.3. *Lakterende drøvtyggere*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges metabolismeundersøgelser på lakterende drøvtyggere, hvis plantebeskyttelsesmidlet skal anvendes i afgrøder, hvoraf dele eller produkter, også efter forarbejdning, gives som foder til drøvtyggere, og hvis indtaget forventes at ville overstige 0,004 mg/kg legemsvægt/dag.

Testbetingelser

Undersøgelserne skal om muligt udføres på lakterende geder eller alternativt på lakerende køer.

Doseringen skal mindst svare til den sandsynlige maksimale daglige eksponering, der er resultatet af alle de påtænkte anvendelser.

Hvis det ikke er muligt at identificere de vigtigste metabolitter med doser på 10 mg/kg foder (tørstof), kan der anvendes højere doser.

Udføres der ikke fodringsforsøg, skal metabolismeundersøgelsen omfatte fastlæggelse af plateauniveauer i mælk, under hensyntagen til at plateauniveauerne normalt forekommer 5-7 dage efter påbegyndelsen af doseringen i lakterende drøvtyggere.

6.2.4. *Svin*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges metabolismeundersøgelser på svin, hvis plantebeskyttelsesmidlet anvendes i afgrøder, hvoraf dele eller produkter, også efter forarbejdning, gives som foder til svin, og hvis det viser sig, at metaboliseringsvejene afviger signifikant hos rotter i forhold til hos drøvtyggere, og indtaget forventes at ville overstige 0,004 mg/kg legemsvægt/dag.

Testbetingelser

Undersøgelserne skal udføres på svin.

Doseringen skal mindst svare til den sandsynlige maksimale daglige eksponering, der er resultatet af alle de påtænkte anvendelser.

Hvis det ikke er muligt at identificere metabolitter med doser på 10 mg/kg foder (tørstof), kan der anvendes højere doser.

Undersøgelsen skal have samme varighed som for lakterende drøvtyggere.

([1]) Mg/kg legemsvægt/dag = mg aktivstof pr. kg legemsvægt for den pågældende art pr. dag.

6.2.5. *Fisk*

Krav om test/oplysninger

Metabolismeundersøgelser på fisk kan være påkrævet, hvis plantebeskyttelsesmidlet anvendes i afgrøder, hvoraf dele eller produkter, også efter forarbejdning, gives som foder til fisk, og hvis de påtænkte anvendelser kan resultere i restkoncentrationer i foder.

Der kan gøres brug af resultaterne af de i punkt 8.2.2.3 omhandlede undersøgelser, hvis der er videnskabeligt belæg for, at resultaterne af disse undersøgelser kan antages at være ækvivalente. Der skal tages særligt hensyn til de forskellige indtagelsesveje.

6.3. **Forsøg til undersøgelse af omfanget af restkoncentrationer i planter**

Formålet med forsøg til undersøgelse af omfanget af restkoncentrationer i planter er følgende:

— at bestemme de største, sandsynlige restkoncentrationsmængder for alle bestanddele, der indgår i de forskellige restkoncentrationsdefinitioner i behandlede afgrøder ved høst eller udtagning fra lager i overensstemmelse med det foreslåede GAP og

— at bestemme nedbrydningshastigheden for restkoncentrationer af plantebeskyttelsesmidler i planter, hvis det er relevant.

Krav om test/oplysninger

Disse undersøgelser skal altid udføres, hvis plantebeskyttelsesmidlet skal udbringes på planter eller planteprodukter, der bruges som fødevarer eller foder, eller hvis restkoncentrationer kan optages af sådanne planter fra jord eller andre substrater, medmindre det er muligt at ekstrapolere fra fyldestgørende data om en anden afgrøde.

Ved planlægningen af restkoncentrationsforsøg skal det tages i betragtning, at oplysninger om restkoncentrationerne i modne eller umodne afgrøder kan være af interesse for så vidt angår risikovurderingen på andre områder, f.eks. med hensyn til økotoksikologi eller arbejdstagernes sikkerhed.

Testbetingelser

Kontrollerede restkoncentrationsforsøg skal være i overensstemmelse med det foreslåede kritiske GAP. Testbetingelserne (såsom største antal foreslåede udbringninger, korteste interval mellem udbringninger, højeste dosering og koncentration og mest kritiske sikkerhedsintervaller [1]) med hensyn til eksponering) skal defineres til bestemmelse af de største restkoncentrationer, der med rimelighed kan forventes at ville opstå, og skal være repræsentative for de realistiske betingelser ved det kritiske GAP, som aktivstoffet vil blive anvendt inden for rammerne af.

Ved fastlæggelsen af et program for kontrollerede restkoncentrationsforsøg skal der tages hensyn til faktorer som f.eks. de vigtigste dyrkningsområder og det spektrum af betingelser, der kan forventes at ville gøre sig gældende i de pågældende områder.

Der skal tages hensyn til forskelle i landbrugsproduktionsmetoder (f.eks. anvendelse på friland/anvendelse i væksthus), produktionssæsoner og formuleringstyper.

For så vidt angår vurderinger af restkoncentrationers opførsel og fastsættelse af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 396/2005 opdeles EU i to zoner — en nordeuropæisk og en sydeuropæisk zone. For anvendelse i væksthus, behandling efter høst og behandling af tomme lagerrum gælder én restkoncentrationszone.

Det er vanskeligt at afgøre, hvor mange forsøg der som minimum skal udføres, inden forsøgsresultaterne evalueres. Ud fra den antagelse, at alle andre variable med indvirkning på restkoncentrationsmængden er sammenlignelige, varierer minimumsantallet af forsøg for hver restkoncentrationszone mellem mindst 4 forsøg for en mindre vigtig afgrøde og mindst 8 forsøg for en hovedafgrøde.

Hvis GAP er det samme i begge restkoncentrationszoner, er det dog normalt tilstrækkeligt med 6 forsøg, jævnt fordelt over de repræsentative dyrkningsområder, for en mindre vigtig afgrøde.

Antallet af undersøgelser, der skal udføres, kan reduceres, hvis restkoncentrationsforsøg viser, at restkoncentrationsmængden i planter eller planteprodukter er lavere end LOQ. Antallet af test må ikke være lavere end minimumsantallet på tre pr. zone for mindre vigtige afgrøder og fire pr. zone for hovedafgrøder.

[1]) Med sikkerhedsintervaller menes der i dette afsnit intervaller inden høst (behandlingsfrister), tilbageholdelsesperioder eller oplagringsperioder, hvis der er tale om behandlinger efter høst.

I tilfælde, hvor der på grundlag af repræsentative metabolismeundersøgelser af planter forventes en »nul rest-situation«, skal der udføres tre test på produkter, der udgør en vigtig del af føden. Der kræves ingen forsøg for produkter, der spiller en ubetydelig rolle i føden. En »nul rest-situation« kan forventes, hvor der ikke påvises restkoncentrationer i undersøgelser med overdrevent høj dosering i forhold til de påtænkte doser.

Forudsat at betingelserne er sammenlignelige, og forsøgene er spredt bredt over forskellige zoner, er det tilstrækkeligt at udføre forsøg i én vækstsæson.

En del af forsøgene kan erstattes af forsøg, der udføres uden for EU, forudsat at de er i overensstemmelse med det kritiske GAP, og produktionsvilkårene (såsom dyrkningsmetoder og vejrforhold) er sammenlignelige.

Der skal udføres forsøg, som viser restkoncentrationers opførsel ved behandling efter høst på forskellige lokaliteter og med forskellige kultivarer. Der skal udføres en forsøgsrække for hver udbringningsmetode og lagerbetingelse, medmindre den værst tænkelige situation med hensyn til restkoncentrationer kan fastlægges utvetydigt.

Hvis et plantebeskyttelsesmiddel har både en markanvendelse og en indendørs anvendelse med det samme GAP, skal der fremlægges en fuldstændig datapakke for begge situationer, medmindre det allerede er accepteret, at én af de to anvendelser udgør det kritiske GAP.

Det skal i hvert enkelt tilfælde, under hensyntagen til plantemorfologi og anvendelsesbetingelser, undersøges, hvorvidt det er muligt at ekstrapolere fra den afgrøde, der er anvendt til metabolismeundersøgelsen, til andre afgrøder i samme afgrødegruppe.

Hvis en signifikant del af det spiselige produkt er til stede ved udbringningen, skal halvdelen af de fremlagte kontrollerede restkoncentrationsforsøg omfatte data, der viser tidseffekten på tilstedeværende restkoncentrationer (restelimineringstest), medmindre den spiselige del ikke eksponeres ved udbringningen af plantebeskyttelsesmidlet under de påtænkte anvendelsesbetingelser. For afgrøder, der høstes efter blomstring (såsom frugt eller frugtgrøntsager), er en signifikant del af den spiselige afgrøde til stede fra tidspunktet for fuld blomstring (BBCH 65) og fremefter. For de fleste afgrøder, hvorfra der høstes bladdele (f.eks. salat), er denne betingelse opfyldt, hvis 6 rigtige blade, bladpar eller kranse har foldet sig ud (BBCH 16).

Hvis der er tale om et aktivstof, for hvilket der er udledt en ARfD, kan fordelingen af restkoncentrationer mellem de enkelte enheder undersøges ved hjælp af variabilitetstest. Hvis der foreligger et tilstrækkeligt antal resultater, kan standardvariabilitetsfaktoren erstattes af en specifik faktor udledt af disse undersøgelser.

6.4. **Fodringsforsøg**

Formålet med fodringsforsøg er at bestemme restkoncentrationer i animalske produkter, som skyldes restkoncentrationer i foder.

Resultaterne af et fodringsforsøg med æglæggende høner skal ekstrapoleres til alle fjerkræ bestemt til fødevareproduktion. Resultaterne af et fodringsforsøg med lakterende køer og, hvis det er nødvendigt, med svin skal ekstrapoleres til alle pattedyr bestemt til fødevareproduktion.

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges fodringsforsøg, hvis metabolismeundersøgelser giver indikation af, at der kan forekomme restkoncentrationer i mængder på over 0,01 mg/kg i spiseligt dyrevæv, mælk, æg eller fisk, under hensyntagen til den restkoncentrationsmængde i potentielle foderstoffer, der er fremkommet ved 1 × dosis, beregnet på tørstofbasis.

Der kræves ikke fodringsforsøg, hvis indtaget er på under 0,004 mg/kg legemsvægt/dag, undtagen i tilfælde, hvor restkoncentrationen, dvs. aktivstoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter som defineret i restkoncentrationsdefinitionen til risikovurderingsformål, har tendens til at blive akkumuleret.

6.4.1. *Fjerkræ*

Der skal udføres fjerkræfodringsforsøg med æglæggende høner. Hver behandling bør omfatte mindst ni kyllinger.

Normalt skal foderet tildeles i tre doser (første dosis = forventet restkoncentrationsniveau). Dyrene skal modtage stoffet i mindst 28 dage, eller indtil plateauniveauet er nået i æg.

6.4.2. *Drøvtyggere*

Der skal udføres drøvtyggerfodringsforsøg med lakterende køer. Hver behandling skal omfatte mindst tre malkekøer.

Normalt skal foderet tildeles i tre doser (første dosis = forventet restkoncentrationsniveau). Dyrene skal modtage stoffet i mindst 28 dage, eller indtil plateauniveauet er nået i mælk.

6.4.3. *Svin*

Fremgår det af metabolismeundersøgelserne, at metaboliseringsvejene afviger signifikant hos svin i forhold til hos drøvtyggere, kan der udføres et svinefodringsforsøg. Hver behandling skal omfatte mindst tre svin.

Normalt skal foderet tildeles i tre doser (første dosis = forventet restkoncentrationsniveau). Dyrene skal modtage stoffet i mindst samme tidsrum som drøvtyggere.

6.4.4. *Fisk*

Et fiskefodringsforsøg kan være påkrævet, hvis der på grundlag af resultaterne af fiskemetabolismeundersøgelsen og estimaterne over de maksimale restkoncentrationer, der vil kunne forekomme i fiskefoder, med rimelighed kan forventes restkoncentrationer i mængder på over 0,01 mg/kg i spiseligt væv. Der bør i særlig grad fokuseres på lipofile stoffer, der har en iboende tendens til akkumulering.

6.5. **Virkninger af forarbejdning**

6.5.1. *Restkoncentrationens art*

Undersøgelser af restkoncentrationens art har til formål at fastslå, hvorvidt der fremkommer nedbrydnings- eller reaktionsprodukter fra restkoncentrationer i det rå landbrugsprodukt under forarbejdning, hvilket kan kræve en særskilt risikovurdering.

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges undersøgelser af restkoncentrationers art ved forarbejdning, hvis der kan forekomme restkoncentrationer i vegetabilske eller animalske produkter, der underkastes forarbejdning, i mængder på 0,01 mg/kg eller derover (på grundlag af restkoncentrationsdefinitionen til risikovurderingsformål for det uforarbejdede produkt). Undersøgelser er dog ikke påkrævet i følgende tilfælde:

— Der er tale om stoffer med en vandopløselighed på < 0,01 mg/L.

— Der er udelukkende tale om simple fysiske behandlinger, som ikke indebærer ændring af produktets temperatur, f.eks. vask, afpudsning eller presning.

— Restkoncentrationernes fordeling mellem frugtkød og ikke-spiselig skal/skræl er den eneste virkning af forarbejdning.

Testbetingelser

Alt efter den forventede mængde og den kemiske sammensætning af restkoncentrationen i det vegetabilske eller animalske produkt skal der undersøges en række repræsentative hydrolysesituationer, med simulering af de relevante forarbejdningsprocesser, i det omfang det er relevant. Der skal også tages hensyn til virkningerne af andre processer end hydrolyse samt til den sandsynlige risiko for dannelse af toksikologisk signifikante nedbrydningsprodukter.

Undersøgelserne skal udføres med en eller flere radioaktivt mærkede former af det pågældende stof.

6.5.2. *Restkoncentrationens fordeling i ikke-spiselig skal/skræl og frugtkød*

Formålet med undersøgelser af restkoncentrationens fordeling i ikke spiselig skal/skræl og frugtkød er:

— at bestemme den mængdemæssige fordeling af restkoncentrationer mellem ikke-spiselig skal/skræl og frugtkød

— at estimere afskalnings/skrælningsfaktorerne

— at foretage et mere realistisk estimat over indtaget af restkoncentrationer via føden.

Krav om test/oplysninger

Disse undersøgelser skal fremlægges for planteprodukter, hvis skal/skræl enten er ikke-spiselig (f.eks. meloner og bananer) eller kun meget sjældent spises helt af forbrugerne (f.eks. citrusfrugter).

Testbetingelser

Disse undersøgelser skal udføres som led i kontrollerede restkoncentrationsforsøg, idet antallet af resultater, der skal meddeles, afhænger af antallet af restkoncentrationsforsøg, der udføres. Der skal lægges særlig vægt på mulig kontaminering af frugtkødet. Der skal træffes alle nødvendige foranstaltninger for at fastlægge en realistisk maksimal restkoncentrationsmængde.

6.5.3. *Omfanget af restkoncentrationer i forarbejdede produkter*

Hovedformålet med undersøgelser af omfanget af restkoncentrationer i forarbejdede produkter er:

— at bestemme den mængdemæssige fordeling af restkoncentrationer i de forskellige forarbejdede produkter, der anvendes som fødevarer eller foder

— at estimere forarbejdningsfaktorerne

— at foretage et mere realistisk estimat over indtaget af restkoncentrationer via føden.

Krav om test/oplysninger

Følgende punkter skal tages i betragtning, når der træffes beslutning om, hvorvidt det er nødvendigt at udføre forarbejdningstest:

a) et forarbejdet produkts vægt i menneskers kost (f.eks. æbler) eller dyrs føde (f.eks. æblekvas)

b) restkoncentrationsmængden i den plante eller det planteprodukt, der skal forarbejdes (normalt ≥ 0,1 mg/kg)

c) aktivstoffets og dets relevante metabolitters fysiske og kemiske egenskaber (såsom fedtopløselighed i tilfælde af forarbejdning af oliefrø)

d) sandsynligheden for, at der efter forarbejdning af planten eller planteproduktet kan forekomme nedbrydningsprodukter af toksikologisk betydning.

Hvis mængden af restkoncentrationer er mindre end 0,1 mg/kg, skal der udføres forarbejdningstest, hvis bidraget fra det pågældende produkt til det teoretiske maksimale daglige indtag (TMDI) er ≥ 10 % af ADI, eller hvis det skønnede daglige indtag er ≥ 10 % af ARfD for en europæisk forbrugergruppes kost, uanset hvilken gruppe der er tale om.

Forarbejdningstest er ikke påkrævet, hvis de pågældende planter eller planteprodukter udelukkende anvendes rå (uforarbejdede) til fødevare- og foderbrug.

I nogle tilfælde er en simpel beregning tilstrækkelig som grundlag for at bestemme forarbejdningsfaktoren, såsom faktorerne koncentration som følge af inddampning eller fortynding, så længe den pågældende proces ikke ventes at få indflydelse på arten af restkoncentrationer.

Industriel forarbejdning

Hvis egenskaberne ved aktivstoffet, urenheden eller metabolitten, alt efter hvad der er relevant, giver indikation af, at den/det kan koncentreres i en given forarbejdet fraktion, er en forarbejdningstest påkrævet, selv i situationer, hvor restkoncentrationen i den plante eller det planteprodukt, der skal forarbejdes, er mindre end 0,1 mg/kg. I sådanne tilfælde skal der anvendes overdrevent høj dosering med doser på op til 5 × eller afkortede intervaller inden høst, når det er nødvendigt for at nå op på en kvantificerbar restkoncentration i den plante eller det planteprodukt, der skal forarbejdes. En forarbejdningstest er ikke påkrævet, hvis overdrevent høj dosering (op til 5 ×) ikke giver en kvantificerbar restkoncentration i den plante eller det planteprodukt, der skal forarbejdes. Fytotoksicitetsaspektet skal tages indgå i grundlaget for beslutninger vedrørende behandlinger med overdrevent høj dosering.

Forarbejdning i hjemmet

Forarbejdningstest er ikke påkrævet for omdannelsesprocesser i hjemmet/private husholdninger eller industrielle omdannelsesprocesser af begrænset betydning, hvis der ikke findes restkoncentrationer i mængder på 0,1 mg/kg eller derover i det uforarbejdede landbrugsprodukt ved det anbefalede GAP fra kontrollerede feltforsøg udført ved den maksimale dosering i henhold til etiketten og korteste interval inden høst.

Testbetingelser

Forarbejdningstest skal repræsentere husholdningstilberedninger (f.eks. kogte grøntsager) eller kommercielle industriprocesser (f.eks. fremstilling af æblesaft). Forarbejdningstest skal som minimum udføres på en repræsentativ afgrøde fra en afgrødegruppe, som midlet påtænkes anvendt til. Valget af afgrøde og proces skal dokumenteres og begrundes.

Den teknologi, der benyttes i forarbejdningstest, skal i videst mulige omfang svare til forholdene i praksis. For hver afgrøde, der skal undersøges, skal der udføres to test til bestemmelse af koncentrations- og fortyndingsfaktorer i forarbejdede produkter. Hvis der gøres brug af mere end én forarbejdningsmetode, vælges den metode, der forventes at ville give de største restkoncentrationer i det forarbejdede produkt til konsum. Resultaterne skal ekstrapoleres til alle afgrøder i en afgrødegruppe, der underkastes den samme proces.

Når resultaterne af de to undersøgelser (forarbejdningsfaktoren) varierer med mere end 50 % i de vigtigste forarbejdede produkter, skal der fremlægges yderligere undersøgelser til udledning af en konstant forarbejdningsfaktor.

Der skal udføres yderligere undersøgelser, hvis det skønnede indtag via føden, estimeret ved hjælp af forarbejdningsfaktorer udledt ved ekstrapolering, overstiger ADI eller ARfD. Disse undersøgelser skal udføres for de vigtigste processer og produkter, som bidrager mest til overskridelsen af ADI/ARfD.

6.6. **Restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder**

Der skal udføres undersøgelser for restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder for at gøre det muligt at bestemme arten og omfanget af den potentielle akkumulering af restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder som et resultat af optagelse fra jorden samt omfanget af restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder under realistiske feltbetingelser.

Undersøgelser på efterfølgende afgrøder er ikke påkrævet for anvendelser af plantebeskyttelsesmidler i permanente afgrøder (såsom afgrødegruppen, der omfatter citrus- og kernefrugter), semipermanente afgrøder (såsom asparges, ananas) eller svampe, når sædskifte på samme substrat ikke er en del af normal landbrugsmæssig praksis.

6.6.1. *Metabolisme i efterfølgende afgrøder*

Formålet med metabolismeundersøgelser på efterfølgende afgrøder er:

a) at give et estimat over de samlede endelige restkoncentrationer i den relevante del af afgrøder på høsttidspunktet i efterfølgende afgrøder efter behandling af den foregående afgrøde som påtænkt

b) at identificere de væsentligste bestanddele af den samlede endelige restkoncentration

c) at give indikation af restkoncentrationernes fordeling i de relevante dele af afgrøden

d) at bestemme mængderne af de væsentligste bestanddele af restkoncentrationen

e) at angive yderligere bestanddele, som der skal analyseres for i undersøgelser til kvantitativ bestemmelse af restkoncentrationer (undersøgelser af efterfølgende afgrøder i felten)

f) at fastsætte eventuelle begrænsninger for vekseldrift

g) at træffe beslutning vedrørende nødvendigheden af restkoncentrationsforsøg i efterfølgende afgrøder i felten (begrænsede felttest).

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges metabolismeundersøgelser på efterfølgende afgrøder, hvis moderforbindelsen eller jordmetabolitter er persistente i jord, eller hvis der forekommer signifikante koncentrationer af metabolitter i jord.

Metabolismeundersøgelser på efterfølgende afgrøder er ikke påkrævet, hvis de værst tænkelige betingelser på fyldestgørende vis kan repræsenteres af andre tilgængelige undersøgelser i behandlede afgrøder i overensstemmelse med punkt 6.2.1, hvor plantebeskyttelsesmidlet er udbragt direkte på jorden (f.eks. ved udbringning før såning/plantning eller før fremspiring).

Testbetingelser

Metabolismeundersøgelser skal omfatte mindst tre afgrøder fra tre forskellige grupper af afgrøder: rod- og knoldgrøntsager, bladgrøntsager og korn. Det kan være relevant med data fra flere afgrødegrupper med henblik på fastsættelse af MRL. Afgrøderne skal plantes i jord, der er behandlet med den anbefalede samlede maksimumsdosering for de foregående afgrøder efter et passende genbeplantningsinterval, der imiterer fejlslagen høst tidligt i afgrødens vækstcyklus, sædskifte i samme vækstperiode eller -år og sædskifte i den/det efterfølgende vækstperiode eller -år.

6.6.2. *Omfanget af restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder*

Formålet med undersøgelser af restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder er:

a) at gøre det muligt at foretage en vurdering af omfanget af restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder

b) at fastsætte eventuelle begrænsninger for vekseldrift

c) at tilvejebringe oplysninger til evaluering af restkoncentrationernes betydning i vurderingen af risikoen ved indtagelse

d) at træffe beslutning vedrørende nødvendigheden af MRL for restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder.

Krav om test/oplysninger

Hvis metabolismeundersøgelserne giver indikation af, at der kan forekomme restkoncentrationer af aktivstoffet eller af relevante metabolitter eller nedbrydningsprodukter, enten fra plantemetabolisme eller fra metabolisme i jord (> 0,01 mg/kg), skal der udføres begrænsede felttest og om nødvendigt feltforsøg.

Undersøgelser er ikke påkrævet i følgende tilfælde:

— Der skal ikke udføres metabolismeundersøgelser på efterfølgende afgrøder.

— Det fremgår af metabolismeundersøgelser på efterfølgende afgrøder, at der ikke kan forventes potentielt problematiske restkoncentrationer i sådanne afgrøder.

Testbetingelser

Ovennævnte mål skal opfyldes efter en trinvis fremgangsmåde. På første trin skal der udføres begrænsede felttest på to lokaliteter i vigtige dyrkningsområder. Til testen skal anvendes det plantebeskyttelsesmiddel, der søges om godkendelse af, eller en formulering, der minder meget om dette.

Der kræves ikke yderligere undersøgelser, hvis der på grundlag af resultaterne af undersøgelserne på første trin ikke kan forventes påviselige restkoncentrationer i efterfølgende afgrøder (< 0,01 mg/kg), eller hvis der ikke i metabolismeundersøgelser er påvist restkoncentrationer, der nødvendiggør en risikovurdering.

Til undersøgelserne på andet trin skal der fremlægges yderligere data, der gør det muligt at foretage en passende vurdering af risiciene ved indtagelse og at fastsætte MRL. Disse undersøgelser skal omfatte den almindelige praksis med hensyn til vekseldrift. De skal udføres under hensyntagen til kravene i punkt 6.3. Forsøg skal udføres, så de i videst mulige udstrækning er i overensstemmelse med landbrugspraksis, på afgrøder, der er repræsentative for de vigtigste afgrødegrupper. Der skal udføres mindst fire forsøg pr. afgrøde på tværs af EU på ét år. Disse forsøg skal udføres i de vigtigste produktionsområder på tværs af EU med den højeste dosering, der er anvendt til de foregående afgrøder. Hvis anvendelsen af persistente aktivstoffer på årsbasis resulterer i højere plateaukoncentrationer i jord end en enkelt anvendelse, skal plateaukoncentrationen tages i betragtning. De nødvendige restkoncentrationsforsøgsdata skal opstilles i samråd med de nationale kompetente myndigheder i medlemsstaterne.

6.7. **Foreslåede restkoncentrationsdefinitioner og maksimalgrænseværdier**

6.7.1. *Foreslåede restkoncentrationsdefinitioner*

Følgende elementer skal tages i betragtning, når det vurderes, hvilke forbindelser der skal indgå i restkoncentrationsdefinitionen:

— forbindelsernes toksikologiske betydning

— de mængder, der kan formodes at ville være til stede

— analysemetoderne, der foreslås til kontrol og overvågning efter godkendelse.

Der kan være behov for to forskellige restkoncentrationsdefinitioner: én til håndhævelsesformål, baseret på markørkonceptet, og én til risikovurderingsformål, under hensyntagen til toksikologisk relevante forbindelser.

Analysearbejdet i restkoncentrations- og fodringsforsøg skal omfatte alle bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen til risikovurderingsformål.

6.7.2. *Foreslåede maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og begrundelse for, at disse niveauer er acceptable*

Der skal tilvejebringes en maksimalgrænseværdi for alle vegetabilske og animalske produkter, der er omfattet af forordning (EF) nr. 396/2005. For alle andre vegetabilske og animalske produkter, der anvendes som fødevarer eller foder, samt for tobak og lægeurter skal der tilvejebringes et vejledende niveau, dvs. et niveau, der er udledt ud fra de samme principper, som ligger til grund for fastsættelsen af MRL.

Forarbejdningsfaktorerne skal angives for forarbejdede produkter, medmindre forarbejdningstest ikke er påkrævet.

Endvidere skal der fra kontrollerede forsøg udledes medianværdier (STMR) og højeste værdier (HR) for restkoncentrationer samt, i de tilfælde hvor der fremlægges forarbejdningsfaktorer, STMR-P- og HR-P-værdier.

I undtagelsestilfælde, hvor betingelserne i artikel 16, stk. 1, i forordning (EF) nr. 396/2005 er opfyldt, kan der foreslås MRL på grundlag af overvågningsdata. I sådanne tilfælde skal forslaget omfatte 95-percentilen af datapopulationen ved et konfidensniveau på 95 %.

6.7.3. *Foreslåede maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer (MRL) og begrundelse for, at disse niveauer er acceptable for importerede produkter (importtolerancer)*

Punkt 6.7.2 gælder for de foreslåede MRL for importerede produkter (importtolerancer).

6.8. **Foreslåede sikkerhedsintervaller**

Der skal fastlægges sikkerhedsintervaller (dvs. intervaller inden høst for påtænkte anvendelser eller tilbageholdelsesperioder eller oplagringsperioder i tilfælde af anvendelse efter høst) under hensyntagen til den skadegører, der skal bekæmpes, og resultaterne af data fra restkoncentrationsforsøg. Intervallerne skal være på mindst én dag.

6.9. **Skøn over potentiel og faktisk eksponering via føden og andre kilder**

Ved estimering af eksponeringen skal man holde sig for øje, at der i risikovurderingen skal tages hensyn til den restkoncentrationsdefinition, der er fastlagt til risikovurderingsformål.

Hvis det er relevant, skal der tages hensyn til den mulige forekomst af pesticidrester fra andre kilder end almindelig anvendelse af aktivstoffer i plantebeskyttelsesmidler (f.eks. anvendelse af aktivstoffer resulterende i fælles metabolitter og anvendelse som biocider eller veterinærlægemidler) og til eksponeringen for dem sammenlagt. Desuden skal den kumulative eksponering for mere end ét aktivstof tages i betragtning, i det omfang det er relevant.

6.10. **Andre undersøgelser**

6.10.1. *Restkoncentrationsmængden i pollen og biavlsprodukter*

Formålet med disse undersøgelser er at bestemme restkoncentrationer i pollen og biavlsprodukter til konsum som følge af restkoncentrationer, der optages af honningbier fra afgrøder i blomst.

Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

AFSNIT 7

Skæbne og opførsel i miljøet

7.1. **Skæbne og opførsel i jord**

Alle relevante oplysninger om den i undersøgelserne anvendte jords type og egenskaber, herunder pH, indhold af organisk kulstof, partikelstørrelsesfordeling og vandbindingsevne, skal fremlægges.

Den mikrobielle biomasse af jordbundsprøver, der anvendes til laboratorienedbrydningstest, skal bestemmes umiddelbart inden testens påbegyndelse og ved dens afslutning.

De jordtyper, der anvendes til nedbrydnings-, adsorptions- og desorptions eller mobilitetstest, skal være repræsentative for det spektrum af landbrugsjordtyper, der er typiske for de forskellige områder i EU, hvor midlet anvendes eller forventes anvendt.

Jordprøverne skal opfylde følgende betingelser:

— De omfatter forskellige indhold af organisk kulstof, partikelstørrelsesfordelinger og pH-værdier (helst CaCl2).

— De omfatter, hvis nedbrydning eller mobilitet ud fra andre oplysninger må forventes at være pH-afhængig, f.eks. opløselighed og hydrolysehastighed (jf. punkt 2.7 og 2.8), ca. følgende pH-værdiintervaller (helst CaCl2): 5-6, 6-7 og 7-8.

Jordprøverne skal så vidt muligt være frisk udtagne. Hvis det er uomgængeligt nødvendigt at bruge oplagret jord, skal oplagringen ske i et begrænset tidsrum (højst tre måneder) under veldefinerede og meddelte betingelser, der sikrer jordens mikrobielle levedygtighed. Jord, der har været opbevaret i længere tid, kan kun benyttes til adsorptions- og desorptionstest.

Der må ikke anvendes jord med ekstreme egenskaber med hensyn til parametre som partikelstørrelsesfordeling, indhold af organisk kulstof og pH-værdi.

Felttest skal udføres på en række jordtyper og under vejrforhold, der er repræsentative for de områder, hvor midlet anvendes, på betingelser, der ligger så tæt på normal landbrugsmæssig praksis som muligt. Vejrforholdene skal oplyses, når der udføres felttest.

7.1.1. *Nedbrydningsvej i jord*

De meddelte data og oplysninger skal sammen med andre relevante data og oplysninger være tilstrækkelige som grundlag for:

a) om muligt at identificere den relative betydning af de involverede procestyper (balance mellem kemisk og biologisk nedbrydning)

b) at identificere de enkeltbestanddele, der er til stede, og som på et eller andet tidspunkt udgør over 10 % af den tilførte mængde aktivstof, herunder om muligt ikke-ekstraherbare restkoncentrationer

c) om muligt at identificere enkeltbestanddele, som i mindst to på hinanden følgende målinger udgør over 5 % af den tilførte mængde aktivstof

d) om muligt at identificere de enkeltbestanddele (> 5 %), for hvilke den maksimale koncentration endnu ikke er dannet ved undersøgelsens afslutning

e) at identificere eller karakterisere (hvis det er muligt) andre tilstedeværende enkeltbestanddele

f) at fastlægge det relative forhold mellem de tilstedeværende bestanddele (massebalance)

g) at definere den pågældende restkoncentration i jord, som ikke-målarter er eller kan blive eksponeret for.

Ved anvendelsen af dette afsnit forstås ved ikke-ekstraherbare restkoncentrationer kemiske stoffer med oprindelse i aktivstoffer, der er indeholdt i plantebeskyttelsesmidler, der er anvendt i overensstemmelse med godt landmandskab, og som ikke kan ekstraheres ved metoder, der ikke signifikant ændrer disse restkoncentrationers kemiske identitet eller jordmatricens beskaffenhed. Disse ikke-ekstraherbare restkoncentrationer anses ikke for at omfatte fragmenter, der er opstået ad metaboliseringsveje, som fører til naturlige stoffer.

7.1.1.1. Aerob nedbrydning

Krav om test/oplysninger

Nedbrydningsvejen eller -vejene for aerob nedbrydning skal oplyses, medmindre arten af plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, og anvendelsesmetoden herfor udelukker kontaminering af jordbunden, f.eks. indendørs anvendelse på oplagrede produkter eller sårhelingsbehandling af træer med pensel.

Testbetingelser

Der skal fremlægges undersøgelser af nedbrydningsvejen eller -vejene for mindst én jordtype. Iltindholdet skal fastholdes på niveauer, der ikke begrænser mikroorganismers evne til aerob metabolisering. Hvis der er grund til at tro, at nedbrydningsvejen er afhængig af en eller flere af jordtypens egenskaber, såsom pH eller lerindhold, skal nedbrydningsvejen oplyses for mindst én yderligere jordtype, for hvilken disse egenskaber er anderledes.

De fremkomne resultater skal angives i form af skematiske tegninger, der viser de involverede veje, og i form af oversigter, der viser fordelingen af radioaktivt mærket materiale som funktion af tiden mellem:

a) aktivstof

b) CO_2

c) andre flygtige forbindelser end CO_2

d) individuelle identificerede omdannelsesprodukter, jf. punkt 7.1.1

e) ikke-identificerede ekstraherbare stoffer

f) ikke-ekstraherbare restkoncentrationer i jord.

Undersøgelsen af nedbrydningsveje skal omfatte alle mulige trin til at karakterisere og bestemme mængderne af ikke-ekstraherbare restkoncentrationer, der er dannet efter 100 dage, når de overstiger 70 % af den anvendte dosis aktivstof. De teknikker og metoder, der anvendes, skal vælges i hvert enkelt tilfælde. Hvis de involverede forbindelser ikke er karakteriseret, skal dette begrundes.

Undersøgelsen skal vare mindst 120 dage, medmindre indholdet af ikke-ekstraherbare restkoncentrationer og CO_2 efter en kortere periode er af en sådan størrelsesorden, at de på pålidelig vis kan ekstrapoleres til 100 dage. Undersøgelsens varighed skal forlænges, hvis dette er nødvendigt for at fastlægge nedbrydningsvejen for aktivstoffet og dets metabolitter, nedbrydningsprodukter eller reaktionsprodukter.

7.1.1.2. Anaerob nedbrydning

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges en test af anaerob nedbrydning, medmindre ansøgeren godtgør, at det er usandsynligt, at plantebeskyttelsesmidlerne, der indeholder aktivstoffet, vil blive udsat for anaerobe betingelser ved de påtænkte anvendelser.

Testbetingelser

Testbetingelserne skal være som angivet i punkt 7.1.1.1, undtagen hvad angår iltindholdet, som skal holdes så lavt som muligt for at sikre, at mikroorganismer metaboliserer anaerobt.

7.1.1.3. Jordfotolyse

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges en fotolysetest på jord, medmindre ansøgeren godtgør, at det er usandsynligt, at der vil forekomme afsætning af aktivstoffet på jordoverfladen, eller at fotolyse ikke kan forventes at ville bidrage signifikant til nedbrydningen af aktivstoffet i jord, f.eks. fordi aktivstoffet har en lav lysabsorption.

7.1.2. *Nedbrydningshastighed i jord*

7.1.2.1. Laboratorietest

Laboratorietest af nedbrydningen i jord skal give de bedst mulige estimater over den tid, det tager for 50 % og 90 % ($DegT50_{lab}$ og $DegT90_{lab}$) af aktivstoffet og dets metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter at blive nedbrudt under laboratoriebetingelser.

7.1.2.1.1. *Aerob nedbrydning af aktivstoffet*

Krav om test/oplysninger

Nedbrydningshastigheden i jord skal oplyses, medmindre arten af plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, og anvendelsesmetoden herfor udelukker kontaminering af jordbunden, f.eks. indendørs anvendelse på oplagrede produkter eller sårhelingsbehandling af træer med pensel.

Testbetingelser

Der skal fremlægges test af hastigheden af aktivstoffets aerobe nedbrydning for tre jordbundstyper ud over den, der er foreskrevet i punkt 7.1.1.1. Der skal være tilvejebragt pålidelige DegT50- og DegT90-værdier for mindst fire forskellige jordbundstyper.

Testen skal vare mindst 120 dage. Testens varighed skal forlænges, hvis dette er nødvendigt for at bestemme fraktionerne dannet ved kinetik for metabolitter, nedbrydningsprodukter eller reaktionsprodukter. Hvis over 90 % af aktivstoffet nedbrydes inden udløbet af perioden på 120 dage, kan testens varighed afkortes.

For at undersøge temperaturens indflydelse på nedbrydningen skal der foretages en beregning med en passende Q10-faktor eller udføres et tilstrækkeligt antal supplerende undersøgelser ved et interval af temperaturer.

7.1.2.1.2. *Aerob nedbrydning af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter*

Krav om test/oplysninger

Der skal gives værdier for aerob nedbrydning (DegT50 og DegT90) for mindst tre forskellige jordbundstyper for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, der forekommer i jord, hvis en af følgende betingelser er opfyldt:

a) De udgør på et eller andet tidspunkt under undersøgelserne over 10 % af den tilførte mængde aktivstof.

b) De udgør i mindst to på hinanden følgende målinger over 5 % af den tilførte mængde aktivstof.

c) Den maksimale koncentration er endnu ikke dannet ved undersøgelsens afslutning, men udgør mindst 5 % af aktivstoffet i den endelige måling.

d) Alle metabolitter fundet i lysimetertest i årlige gennemsnitlige koncentrationer overstiger 0,1 µg/l i perkolatet.

Undersøgelser er ikke påkrævet, hvis det er muligt at beregne tre DegT50- og DegT90-værdier på pålidelig vis ud fra resultaterne af nedbrydningstestene, hvor aktivstoffet er anvendt som teststof.

Testbetingelser

Testbetingelserne skal være som angivet i punkt 7.1.2.1.1, bortset fra at metabolitten, nedbrydningsproduktet eller reaktionsproduktet anvendes som teststof. Der skal fremlægges undersøgelser af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, når disse er nødvendige for at kunne fastlægge pålidelige DegT50- og DegT90-værdier for mindst tre forskellige jordbundstyper.

7.1.2.1.3. *Anaerob nedbrydning af aktivstoffet*

Krav om test/oplysninger

Hastigheden af aktivstoffets anaerobe nedbrydning skal oplyses, hvis der skal udføres en anaerob test i overensstemmelse med punkt 7.1.1.2.

Testbetingelser

Anaerobe DegT50- og DegT90-værdier for aktivstoffet er påkrævet for testbetingelserne som beskrevet i punkt 7.1.1.2.

7.1.2.1.4. *Anaerob nedbrydning af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges en test af anaerob nedbrydning for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, der forekommer i jord, hvis de opfylder en af følgende betingelser:

a) De udgør på et eller andet tidspunkt over 10 % af den tilførte mængde aktivstof.

b) De udgør i mindst to på hinanden følgende målinger (hvis sådanne er mulige) over 5 % af den tilførte mængde aktivstof.

c) Den maksimale koncentration er endnu ikke dannet ved undersøgelsens afslutning, men udgør mindst 5 % af aktivstoffet i den endelige måling (hvis en sådan er mulig).

Ansøgeren kan fravige et sådant krav, hvis den pågældende godtgør, at DegT50-værdier for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter på pålidelig vis kan beregnes ud fra resultaterne af testene af anaerob nedbrydning med aktivstoffet.

Testbetingelser

Der skal fremlægges undersøgelser af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter for én jordtype for testbetingelserne som beskrevet i punkt 7.1.1.2.

7.1.2.2. Felttest

7.1.2.2.1. *Test for forsvinden i jord*

Test for forsvinden i jord skal give estimater over den tid, det tager for 50 % og 90 % ($DisT50_{field}$ og $DisT90_{field}$) at forsvinde, og, hvis det er muligt, den tid, det tager for 50 % og 90 % ($DegT50_{field}$ og $DegT90_{field}$) af aktivstoffet at blive nedbrudt under feltbetingelser. Hvis det er relevant, skal der fremlægges oplysninger om metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter.

Krav om test/oplysninger

Testene skal udføres for aktivstoffet, dets metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, hvis en af følgende betingelser er opfyldt:

a) $DegT50_{lab}$ for aktivstoffet/$DegT50_{lab}$ eller $DisT50_{lab}$ for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, bestemt ved 20 °C og et vandindhold i jorden relateret til en pF-værdi på 2 (sugetryk), er over 60 dage i en eller flere jordtyper.

b) $DegT90_{lab}$ for aktivstoffet/$DegT90_{lab}$ eller $DisT90_{lab}$ for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, bestemt ved 20 °C og et vandindhold i jorden relateret til en pF-værdi på 2 (sugetryk), er over 200 dage.

Hvis plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, er beregnet til at blive anvendt under kolde vejrforhold, skal testene dog udføres, hvis en af følgende betingelser er opfyldt:

a) $DegT50_{lab}$ for aktivstoffet/$DegT50_{lab}$ eller $DisT50_{lab}$ for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, bestemt ved 10 °C og et vandindhold i jorden relateret til en pF-værdi på 2 (sugetryk), er over 90 dage.

b) $DegT90_{lab}$ for aktivstoffet/$DegT90_{lab}$ eller $DisT90_{lab}$ for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, bestemt ved 10 °C og et vandindhold i jorden relateret til en pF-værdi på 2 (sugetryk), er over 300 dage.

Hvis det i felttest konstateres, at metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, der forekommer i laboratorietest, er til stede i mængder, der ligger under den laveste teknisk gennemførlige LOQ, som ikke må overstige, hvad der svarer til 5 % (molær basis) af den nominelle koncentration af det anvendte aktivstof, skal der ikke fremlægges yderligere oplysninger om disse forbindelsers skæbne og opførsel. I så fald skal der gives en videnskabeligt holdbar begrundelse for enhver afvigelse mellem fremkomsten af metabolitter i henholdsvis laboratorie- og felttest.

Testbetingelser

Der skal fortsættes med individuelle undersøgelser på en række repræsentative jordprøver (normalt mindst fire forskellige jordbundstyper på forskellige geografiske lokaliteter), indtil mindst 90 % af den udbragte mængde er forsvundet fra jorden eller er blevet omdannet til stoffer, der ikke er omfattet af undersøgelsen.

7.1.2.2.2. *Test for akkumulering i jord*

Test for akkumulering i jord skal give tilstrækkelige oplysninger til, at man kan vurdere muligheden for, at restkoncentrationer af aktivstoffet og metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter akkumuleres. Testene for akkumulering i jord skal give estimater over den tid, det tager for 50 % og 90 % ($DisT50_{field}$ og $DisT90_{field}$) at forsvinde, og, hvis det er muligt, den tid, det tager for 50 % og 90 % ($DegT50_{field}$ og $DegT90_{field}$) af aktivstoffet at blive nedbrudt under feltbetingelser.

Krav om test/oplysninger

Hvis det på basis af test for forsvinden i jord fastslås, at $DisT90_{field}$ er over ét år i en eller flere jordtyper, og der påtænkes gentagen udbringning enten i samme vækstsæson eller i forskellige vækstsæsoner, skal muligheden for akkumulering af restkoncentrationer i jord og det niveau, hvorpå der fremkommer en plateaukoncentration, undersøges, medmindre pålidelige oplysninger kan tilvejebringes ved en modelberegning eller anden passende vurdering.

Testbetingelser

Der skal udføres langtidstest i felten på mindst to relevante jordbundstyper på forskellige geografiske lokaliteter og med flere udbringninger.

Findes den relevante vejledning ikke på den i punkt 6 i indledningen nævnte liste, skal testtypen og -betingelserne drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

7.1.3. *Adsorption og desorption i jord*

7.1.3.1. Adsorption og desorption

De meddelte oplysninger skal sammen med andre relevante data være tilstrækkelige til, at man kan bestemme adsorptionskoefficienten for aktivstoffet og for dets metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter.

7.1.3.1.1. *Adsorption og desorption af aktivstoffet*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges test af adsorption og desorption af aktivstoffet, medmindre arten af plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, og anvendelsesmetoden herfor udelukker kontaminering af jordbunden, f.eks. indendørs anvendelse på oplagrede produkter eller sårhelingsbehandling af træer med pensel.

Testbetingelser

Der skal fremlægges undersøgelser af aktivstoffet for mindst fire jordbundstyper.

Hvis det på grund af høj nedbrydningshastighed ikke er muligt at anvende batch-ligevægtsmetoden, skal det overvejes at anvende andre, alternative metoder såsom test med kort ligevægtstid, QSPR (Quantitative Structure Property Relationship) eller HPLC (højtryksvæskekromatografi). Hvis det på grund af svag adsorption ikke er muligt at anvende batch-ligevægtsmetoden, skal det overvejes at udføre søjlenedvaskningstest (jf. 7.1.4.1) som alternativ metode.

7.1.3.1.2. *Adsorption og desorption af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges adsorptions- og desorptionstest for alle metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, for hvilke en af følgende betingelser er opfyldt i test for nedbrydning i jord:

a) De udgør på et eller andet tidspunkt under undersøgelserne over 10 % af den tilførte mængde aktivstof.

b) De udgør i mindst to på hinanden følgende målinger over 5 % af den tilførte mængde aktivstof.

c) Den maksimale koncentration er endnu ikke dannet ved undersøgelsens afslutning, men udgør mindst 5 % af aktivstoffet i den endelige måling.

d) Alle metabolitter fundet i lysimetertest i årlige gennemsnitlige koncentrationer overstiger 0,1 µg/l i perkolatet.

Testbetingelser

Der skal fremlægges undersøgelser af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter for mindst tre jordbundstyper.

Hvis det på grund af høj nedbrydningshastighed ikke er muligt at anvende batch-ligevægtsmetoden, skal det overvejes at anvende andre, alternative metoder såsom test med kort ligevægtstid, QSPR eller HPLC. Hvis det på grund af svag adsorption ikke er muligt at anvende batch-ligevægtsmetoden, skal det overvejes at udføre søjlenedvaskningstest (jf. 7.1.4.1) som alternativ metode.

7.1.3.2. Tidsafhængig sorption (aged sorption)

Der kan som »higher tier«-information fremlægges oplysninger om tidsafhængig sorption (aged sorption).

Krav om test/oplysninger

Behovet for at undersøge tidsafhængig sorption (aged sorption) skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Testbetingelser

Findes den relevante vejledning ikke på den i punkt 6 i indledningen nævnte liste, skal testtypen og -betingelserne drøftes med de nationale kompetente myndigheder. Indflydelsen på nedbrydningshastigheden skal også tages i betragtning. Data om tidsafhængig sorption (aged sorption) skal være kompatible med den model, som de pågældende værdier vil blive anvendt i.

7.1.4. *Mobilitet i jord*

7.1.4.1. Søjlenedvaskningstest

7.1.4.1.1. *Søjlenedvaskningstest af aktivstoffet*

Søjlenedvaskningstest skal give tilstrækkelige data til, at aktivstoffets mobilitets- og nedvaskningspotentiale kan vurderes.

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres test i mindst fire jordbundstyper, hvis det på grund af svag adsorption (f.eks. Koc < 25 l/kg) ikke ud fra adsorptions- og desorptionstestene, jf. punkt 7.1.2, er muligt at opnå pålidelige adsorptionskoefficientværdier.

7.1.4.1.2. *Søjlenedvaskningstest af metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter*

Testen skal give tilstrækkelige data til, at metabolitters, nedbrydningsprodukters og reaktionsprodukters mobilitets- og nedvaskningspotentiale kan vurderes.

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres test i mindst tre jordbundstyper, hvis det på grund af svag adsorption (f.eks. Koc < 25 l/kg) ikke ud fra adsorptions- og desorptionstestene, jf. punkt 7.1.2, er muligt at opnå pålidelige adsorptionskoefficientværdier.

7.1.4.2. Lysimetertest

Der skal om nødvendigt udføres lysimetertest for at tilvejebringe oplysninger om følgende:

— mobiliteten i jord

— potentialet for nedvaskning til grundvandet

— potentialet for udbredelse i jorden.

Krav om test/oplysninger

Beslutningen om, hvorvidt der skal udføres lysimetertest som et eksperimentelt udendørs forsøg som led i en trindelt nedvaskningsvurderingsplan, skal træffes under hensyntagen til resultaterne af nedbrydningstest og andre mobilitetstest og de forventede miljømæssige koncentrationer i grundvandet (PEC_{GW}), beregnet i overensstemmelse med del A, afsnit 9, i bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013. Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Testbetingelser

Testene skal omfatte den realistisk set værst tænkelige situation og have en sådan varighed, at det er muligt at observere den potentielle nedvaskning under hensyntagen til jordbundstype, vejrforhold, dosering samt udbringningshyppighed og -periode.

Perkolater fra jordsøjler skal analyseres med passende mellemrum, mens restkoncentrationer i plantemateriale skal bestemmes ved høst. Restkoncentrationer i jordprofilen i mindst fem lag skal bestemmes ved forsøgsarbejdets afslutning. Mellemliggende prøveudtagning skal undgås, da fjernelse af planter (undtagen ved høst i overensstemmelse med normal landbrugsmæssig praksis) og jord indvirker på nedvaskningsprocessen.

Nedbør samt jord- og lufttemperaturer skal registreres med regelmæssige mellemrum (mindst en gang om ugen).

Lysimetrene skal have en dybde på mindst 100 cm. Jordkernerne skal være uforstyrrede. Jordtemperaturerne skal svare til dem, der forekommer i marken. Om nødvendigt vandes der ekstra for at sikre optimal plantevækst og for at sikre, at mængden af nedsivende vand svarer til mængden i de områder, der søges om godkendelse for. Hvis det af landbrugsmæssige grunde er nødvendigt at bearbejde jorden under testningen, må dette ikke ske i en dybde på over 25 cm.

7.1.4.3. Nedvaskningstest i felten

Der skal om nødvendigt udføres nedvaskningstest i felten for at tilvejebringe oplysninger om følgende:

— mobiliteten i jord

— potentialet for nedvaskning til grundvandet

— potentialet for udbredelse i jorden.

Krav om test/oplysninger

Beslutningen om, hvorvidt der skal udføres nedvaskningstest som et eksperimentelt udendørs forsøg som led i en trindelt nedvaskningsvurderingsplan, skal træffes under hensyntagen til resultaterne af nedbrydningstest og

andre mobilitetstest og de forventede miljømæssige koncentrationer i grundvandet (PEC_{GW}), beregnet i overensstemmelse med del A, afsnit 9, i bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013. Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Testbetingelser

Testene skal omfatte den realistisk set værst tænkelige situation under hensyntagen til jordbundstype, vejrforhold, dosering samt udbringningshyppighed og -periode.

Vand skal analyseres med passende mellemrum. Restkoncentrationer i jordprofilen i mindst fem lag skal bestemmes ved forsøgsarbejdets afslutning. Mellemliggende udtagning af prøver af planter og jordbundsmateriale skal undgås (undtagen ved høst i overensstemmelse med normal landbrugsmæssig praksis), da fjernelse af planter og jord indvirker på nedvaskningsprocessen.

Nedbør samt jord- og lufttemperaturer skal registreres med regelmæssige mellemrum (mindst en gang om ugen).

Der skal fremlægges oplysninger om grundvandsspejlet i forsøgsmarkerne. Afhængigt af forsøgsplanen skal der foretages en detaljeret hydrologisk karakterisering af forsøgsmarken. Hvis der under testen observeres revner i jorden, skal dette beskrives udførligt.

Der skal tages hensyn til antallet og placeringen af vandopfangningsanordninger. Anordningernes placering i jorden må ikke medføre »preferential flow paths«.

7.2. **Skæbne og opførsel i vand og sediment**

De meddelte oplysninger skal sammen med oplysninger, der gives om et eller flere plantebeskyttelsesmidler, som indeholder aktivstoffet, og andre relevante oplysninger være tilstrækkelige som grundlag for at fastlægge eller foretage et skøn over:

a) persistens i vandsystemer (sediment og vand, herunder opslæmmede partikler)

b) det omfang, hvori vand- og sedimentlevende organismer er udsat for risiko

c) potentialet for kontaminering af overfladevand og grundvand.

7.2.1. *Nedbrydningsvej og -hastighed i akvatiske systemer (kemisk og fotokemisk nedbrydning)*

De meddelte data og oplysninger skal sammen med andre relevante data og oplysninger være tilstrækkelige som grundlag for:

a) at identificere den relative betydning af de involverede procestyper (balance mellem kemisk og biologisk nedbrydning)

b) om muligt at identificere de enkeltbestanddele, der er til stede

c) at fastslå det relative forhold mellem de tilstedeværende bestanddele og deres fordeling mellem vand, herunder opslæmmede partikler, og sediment

d) at bestemme den pågældende restkoncentration, som ikke-målarter er eller kan blive eksponeret for.

7.2.1.1. Nedbrydning ved hydrolyse

Krav om test/oplysninger

Hydrolysehastigheden for det oprensede aktivstof ved 20 °C og 25 °C skal bestemmes og oplyses. Test for nedbrydning ved hydrolyse skal også udføres for nedbrydnings- og reaktionsprodukter, der på et eller andet tidspunkt udgør over 10 % af den i hydrolysetesten tilførte mængde aktivstof, medmindre der foreligger tilstrækkelige oplysninger om deres nedbrydning fra den test, der er udført med aktivstoffet. Der kræves ikke yderligere oplysninger om hydrolyse af nedbrydningsprodukter, hvis de anses for at være stabile i vand.

Testbetingelser

Hydrolysehastigheden for pH 4, 7 og 9 ved 20 °C og 25 °C under sterile forhold og i mørke skal bestemmes og oplyses. For aktivstoffer, der er stabile, eller for hvilke hydrolysehastigheden er lav ved 20-25 °C, bestemmes hastigheden ved 50 °C eller en anden temperatur over 50 °C. Hvis der observeres nedbrydning ved 50 °C eller temperaturer derover, skal nedbrydningshastigheden bestemmes ved mindst tre andre temperaturer, og der skal optegnes et Arrhénius-diagram, så hydrolysehastigheden ved 20 °C og 25 °C kan estimeres. Identiteten af dannede hydrolyseprodukter og de observerede hastighedskonstanter skal oplyses. De anslåede DegT50-værdier skal oplyses for 20 °C eller 25 °C.

7.2.1.2. Direkte fotokemisk nedbrydning

Krav om test/oplysninger

For forbindelser med en molær (dekadisk) absorptionskoefficient (ε) > 10 L × mol^{-1} × cm^{-1} ved en bølgelængde λ ≥ 295 nm skal den direkte fotokemiske omdannelse bestemmes og oplyses for det oprensede aktivstof, medmindre ansøgeren godtgør, at overfladevand ikke vil blive kontamineret.

Test for direkte fotokemisk nedbrydning skal også udføres for metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, der på et eller andet tidspunkt udgør over 10 % af den i fotolysetesten tilførte mængde aktivstof, medmindre der foreligger tilstrækkelige oplysninger om deres nedbrydning fra den test, der er udført med aktivstoffet.

Der kræves ikke yderligere fotolyseoplysninger om nedbrydningsprodukter, hvis de anses for at være stabile under fotolysebetingelser.

Testbetingelser

Den direkte fotokemiske omdannelse i renset (f.eks. destilleret) »buffered« vand ved hjælp af kunstigt lys under sterile forhold, om nødvendigt under anvendelse af et opløsende stof, skal bestemmes og oplyses. I den indledende teoretiske fase skal den højest mulige fotolysehastighed estimeres på grundlag af aktivstoffets molære ekstinktionskoefficient. Hvis fotolyse betragtes som en potentielt signifikant nedbrydningsvej, skal der udføres fotolyseforsøg til range finding (trin 2). Der skal foretages bestemmelse af kvanteudbytte og direkte fotolysevej/hastighed (trin 3 og 4) for aktivstoffer, for hvilke trin 2 giver indikation af signifikant fotolyse. Der skal gives oplysninger om identiteten af dannede nedbrydningsprodukter, der på et eller andet tidspunkt under testningen udgør over 10 % af den tilførte mængde teststof, en massebalance, som forklarer mindst 90 % af den tilsatte radioaktivitet, samt den fotokemiske halveringstid (DT50).

7.2.1.3. Indirekte fotokemisk nedbrydning

Krav om test/oplysninger

Der kan fremlægges test af indirekte fotokemisk nedbrydning, hvis andre tilgængelige data giver indikationer af, at nedbrydningsvejen og -hastigheden i den vandige fase kan blive påvirket signifikant af indirekte fotokemisk nedbrydning.

Testbetingelser

Test skal udføres i et vandsystem, som indeholder organiske stoffer (humusstoffer) og uorganiske forbindelser (salte) i en sammensætning, der er typisk for naturligt overfladevand.

7.2.2. *Nedbrydningsvej og –hastighed for biologisk nedbrydning i akvatiske systemer*

7.2.2.1. Let bionedbrydelighed

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres test for let bionedbrydelighed. Hvis der ikke foreligger en sådan test, betragtes aktivstoffet automatisk som værende ikke-letnedbrydeligt.

7.2.2.2. Aerob mineralisering i overfladevand

De meddelte data og oplysninger skal sammen med andre relevante data og oplysninger være tilstrækkelige som grundlag for:

a) at identificere de enkeltbestanddele, der er til stede, og som på et eller andet tidspunkt udgør over 10 % af den tilførte mængde aktivstof, herunder om muligt ikke-ekstraherbare restkoncentrationer

b) at identificere enkeltbestanddele, som i mindst to på hinanden følgende målinger udgør over 5 % af den tilførte mængde aktivstof (hvis gennemførligt)

c) om muligt at identificere enkeltbestanddele (> 5 %), for hvilke den maksimale koncentration endnu ikke er dannet ved undersøgelsens afslutning

d) at identificere eller karakterisere (hvis det er muligt) andre enkeltbestanddele

e) at fastslå det relative forhold mellem de forskellige bestanddele (massebalance), hvis det er relevant

f) at bestemme den pågældende restkoncentration i sediment, som ikke-målarter er eller kan blive eksponeret for, hvis det er relevant.

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges test af aerob mineralisering i overfladevand, medmindre ansøgeren godtgør, at åbent vand (ferskvand, flodmundinger og havvand) ikke vil blive kontamineret.

Testbetingelser

Nedbrydningshastigheden og nedbrydningsvejen eller -vejene skal oplyses enten for et »pelagisk« testsystem eller for et »opslæmmet sediment«-system. Hvis det er relevant, skal der gøres brug af yderligere testsystemer, som er anderledes med hensyn til indhold af organisk kulstof, konsistens eller pH-værdi.

De fremkomne resultater skal angives i form af skematiske tegninger, der viser de involverede veje, og i form af oversigter, der viser fordelingen af radioaktivt mærket materiale i vand og, hvis det er relevant, sediment som funktion af tiden mellem:

a) aktivstof

b) CO_2

c) andre flygtige forbindelser end CO_2

d) individuelle identificerede omdannelsesprodukter.

Testen må ikke strække sig over mere end 60 dage, medmindre der gøres brug af den semikontinuerte metode med periodisk udskiftning af prøvesuspensionen. Er nedbrydningen af teststoffet begyndt i løbet af de første 60 dage, kan batchforsøget dog forlænges til maksimalt 90 dage.

7.2.2.3. Vand/sedimenttest

De meddelte oplysninger skal sammen med andre relevante oplysninger være tilstrækkelige som grundlag for:

a) at identificere de enkeltbestanddele, der er til stede, og som på et eller andet tidspunkt udgør over 10 % af den tilførte mængde aktivstof, herunder om muligt ikke-ekstraherbare restkoncentrationer

b) at identificere enkeltbestanddele, som i mindst to på hinanden følgende målinger udgør over 5 % af den tilførte mængde aktivstof (hvis gennemførligt)

c) om muligt at identificere enkeltbestanddele (> 5 %), for hvilke den maksimale koncentration endnu ikke er dannet ved undersøgelsens afslutning

d) også at identificere eller karakterisere (hvis det er muligt) eventuelle andre enkeltbestanddele

e) at fastlægge det relative forhold mellem de forskellige bestanddele (massebalance)

f) at definere den pågældende restkoncentration i sediment, som ikke-målarter er eller kan blive eksponeret for.

Når der henvises til ikke-ekstraherbare restkoncentrationer, skal disse defineres som kemiske stoffer med oprindelse i aktivstoffer, der er anvendt i overensstemmelse med godt landmandskab, og som ikke kan ekstraheres ved metoder, der ikke signifikant ændrer disse restkoncentrationers kemiske identitet eller sedimentmatricens beskaffenhed. Disse ikke-ekstraherbare restkoncentrationer anses ikke for at omfatte fragmenter, der er opstået ad metaboliseringsveje, som fører til naturlige stoffer.

Krav om test/oplysninger

Vand/sedimenttesten skal fremlægges, medmindre ansøgeren godtgør, at overfladevand ikke vil blive kontamineret.

Testbetingelser

Nedbrydningsvejen eller -vejene skal oplyses for to vand/sedimentsystemer. De to valgte sedimenter skal adskille sig fra hinanden med hensyn til indhold af organisk kulstof og konsistens samt, hvis det er relevant, med hensyn til pH-værdi.

De fremkomne resultater skal angives i form af skematiske tegninger, der viser de involverede veje, og i form af oversigter, der viser fordelingen af radioaktivt mærket materiale i vand og sediment som funktion af tiden mellem:

a) aktivstof

b) CO_2

c) andre flygtige forbindelser end CO_2

d) individuelle identificerede omdannelsesprodukter

e) ikke-identificerede ekstraherbare stoffer

f) ikke-ekstraherbare restkoncentrationer i sediment.

Testen skal vare mindst 100 dage. Testens varighed skal forlænges, hvis dette er nødvendigt for at fastlægge nedbrydningsvejen og mønsteret med hensyn til vand/sediment-fordelingen for aktivstoffet og dets metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter. Hvis over 90 % af aktivstoffet nedbrydes inden udløbet af perioden på 100 dage, kan testens varighed afkortes.

Nedbrydningsmønsteret for potentielt relevante metabolitter, der forekommer i vand/sedimenttesten, skal fastlægges enten ved at udvide testen for aktivstoffet eller ved at udføre en særskilt test for potentielt relevante metabolitter.

7.2.2.4. Vand/sedimenttest under påvirkning af lys/mørke

Der gælder samme generelle bestemmelser som fastsat i punkt 7.2.2.3.

Krav om test/oplysninger

Hvis fotokemisk nedbrydning er af betydning, kan der eventuelt suppleres med fremlæggelse af en vand/sedimenttest med test under påvirkning af lys/mørke.

Testbetingelser

Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

7.2.3. *Nedbrydning i den mættede zone*

Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

7.3. **Skæbne og opførsel i luft**

7.3.1. *Nedbrydningsvej og -hastighed i luft*

Damptrykket for det oprensede aktivstof, jf. punkt 2.2, skal oplyses. Der skal foretages og fremlægges et skøn over halveringstiden i den øvre atmosfære for aktivstoffet og eventuelle flygtige metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter, der dannes i jord eller naturlige vandsystemer.

Der skal også udarbejdes estimater over halveringstider for aktivstoffet i den øvre atmosfære på grundlag af overvågningsdata, når der foreligger overvågningsdata, der muliggør en sådan beregning.

7.3.2. *Transport via luften*

Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Krav om test/oplysninger

Hvis den udløsende faktor for fordampning, Vp = 10^{-5} Pa (planter) eller 10^{-4} Pa (jord) ved en temperatur på 20 °C, er overskredet, og (afdrifts)begrænsningsforanstaltninger er påkrævet, kan der meddeles data fra indesluttede forsøg.

Om nødvendigt kan der fremlægges forsøg til bestemmelse af afsætning efter fordampning.

Beslutningen om, hvorvidt disse oplysninger er nødvendige, skal træffes i samråd med de nationale kompetente myndigheder.

7.3.3. *Lokale og globale virkninger*

For stoffer, der anvendes i store mængder, skal følgende virkninger tages i betragtning:

— globalt opvarmningspotentiale (GWP)

— ozonnedbrydende potentiale (OPD)

— potentiale for fotokemisk ozondannelse (POCP)

— akkumulering i troposfæren

— forsuringspotentiale

— eutrofieringspotentiale.

7.4. **Definition af restkoncentrationen**

7.4.1. *Definition af restkoncentrationen til risikovurderingsformål*

Restkoncentrationsdefinitionen til risikovurderingsformål for hver enkelt del af miljøet skal fastlægges, så den omfatter alle bestanddele (aktivstof, metabolitter, nedbrydningsprodukter og reaktionsprodukter), der er identificeret i overensstemmelse med kriterierne i dette afsnit.

Den kemiske sammensætning af restkoncentrationer, der forekommer i jord, grundvand, overfladevand (ferskvand, flodmundinger og havvand), sediment og luft som følge af brug eller påtænkt brug af et plantebeskyttelsesmiddel, der indeholder aktivstoffet, skal tages i betragtning.

7.4.2. *Definition af restkoncentrationen til overvågningsformål*

Definitionen af restkoncentrationen, der skal overvåges, skal, under hensyntagen til resultaterne af toksikologiske og økotoksikologiske undersøgelser, fastlægges, så den omfatter de bestanddele af restkoncentrationsdefinitionen til risikovurderingsformål, der anses for relevante ved vurderingen af resultaterne af de pågældende undersøgelser.

7.5. **Overvågningsdata**

Der skal fremlægges overvågningsdata vedrørende aktivstoffets og relevante metabolitters, nedbrydningsprodukters og reaktionsprodukters skæbne og opførsel i jord, grundvand, overfladevand, sediment og luft, i det omfang sådanne data foreligger.

AFSNIT 8

Økotoksikologiske undersøgelser

Indledning

1. Alle tilgængelige biologiske data og oplysninger, der er relevante for vurderingen af aktivstoffets økotoksicitetsprofil, skal fremlægges. Disse skal omfatte alle potentielt skadelige virkninger, der påvises under økotoksikologiske rutineundersøgelser. Når det kræves af de nationale kompetente myndigheder, skal der udføres og fremlægges supplerende undersøgelser, som gør det muligt at undersøge de sandsynlige involverede mekanismer og at vurdere betydningen af disse virkninger.

2. Den økotoksikologiske vurdering skal baseres på den risiko, som aktivstoffet, der påtænkes anvendt i et plantebeskyttelsesmiddel, udgør for ikke-målorganismer. I forbindelse med gennemførelsen af en risikovurdering skal toksicitet sammenholdes med eksponering. Den generelle betegnelse for resultatet af en sådan sammenligning er »risikokvotient« eller »RQ«. Det skal bemærkes, at RQ kan udtrykkes på forskellige måder, f.eks. som forholdet mellem toksicitet og eksponering (TER) og som en farekvotient (HQ). Ansøgeren skal tage hensyn til oplysningerne i henhold til afsnit 2, 5, 6, 7 og 8.

3. Det kan være nødvendigt at udføre separate undersøgelser for metabolitter, nedbrydningsprodukter eller reaktionsprodukter hidrørende fra aktivstoffet, hvis ikke-målorganismer kan blive eksponeret, og hvis virkningerne heraf ikke kan vurderes ud fra de foreliggende resultater vedrørende aktivstoffet. Inden sådanne undersøgelser påbegyndes, skal ansøgeren tage hensyn til oplysningerne i henhold til afsnit 5, 6 og 7.

   Undersøgelserne skal gøre det muligt at karakterisere metabolitter, nedbrydningsprodukter eller reaktionsprodukter som enten signifikante eller ikke signifikante og skal afspejle arten og omfanget af de virkninger, der kan forventes.

4. Til visse typer undersøgelser kan det være hensigtsmæssigt at anvende et repræsentativt plantebeskyttelsesmiddel i stedet for aktivstoffet som fremstillet, f.eks. til undersøgelser af leddyr, der ikke er målarter, bier, regnormes reproduktion, jordbundens mikroflora og landplanter, der ikke er målarter. For visse typer plantebeskyttelsesmidler (f.eks. indkapslede suspensioner) er testning med plantebeskyttelsesmidlet mere hensigtsmæssig end testning med aktivstoffet, når de pågældende organismer vil blive eksponeret for selve plantebeskyttelsesmidlet. Hvad angår plantebeskyttelsesmidler, for hvilke aktivstoffet er beregnet til altid at blive anvendt sammen med en safener og/eller synergist og/eller i kombination med andre aktivstoffer, skal der anvendes plantebeskyttelsesmidler, der indeholder disse yderligere stoffer.

5. Aktivstoffets potentielle indvirkning på biodiversiteten og økosystemet, herunder potentielle indirekte virkninger via ændring af fødenettet, skal tages i betragtning.

6. Når der er tale om retningslinjer, der giver mulighed for, at undersøgelsen udformes med henblik på bestemmelse af en effektiv koncentration (EC_x), skal undersøgelsen udføres med henblik på at fastlægge EC_{10}, EC_{20} og EC_{50}, når det er nødvendigt, med de relevante 95 %-konfidensintervaller. Der skal fastlægges en nul-effektkoncentration (NOEC), selv om der anvendes en EC_x-fremgangsmåde.

   Eksisterende acceptable undersøgelser, der er udformet med henblik på tilvejebringelse af en NOEC, skal ikke gentages. Der skal foretages en vurdering af den statistiske gyldighed af den NOEC, der udledes af disse undersøgelser.

7. Der skal gøres brug af alle data om akvatisk toksicitet ved udarbejdelsen af et forslag til miljøkvalitetsnormer (årligt gennemsnit-EQS — AA-EQS; maksimal tilladt koncentration-EQS — MAC-EQS). Metoden til isolering af disse endpoints er beskrevet i den tekniske vejledning i fastlæggelse af miljøkvalitetsnormer (Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards) ([1]) til Europa-Parlamentets og Rådets vandrammedirektiv (direktiv 2000/60/EF ([2])).

([1]) De Europæiske Fællesskaber (2011) - Publikation: ISBN 978-92-79-16228-2.
([2]) EFT L 327 af 22.12.2000, s. 1.

8. For at gøre det lettere at vurdere betydningen af de opnåede testresultater, herunder estimatet over iboende toksicitet og de faktorer, der påvirker toksicitet, skal den samme stamme (eller registrerede oprindelse) af hver af de relevante arter så vidt muligt benyttes til de forskellige specificerede toksicitetstest.

9. »Higher tier«-test skal udformes, og data analyseres ved brug af passende statistiske metoder. De statistiske metoder skal beskrives i alle enkeltheder. Hvis det er hensigtsmæssigt og nødvendigt, skal »higher tier«-test understøttes af en kemisk analyse til kontrol af, at den eksponering, der har fundet sted, har ligget på et passende niveau.

10. Indtil der er valideret og vedtaget nye undersøgelser og en ny risikovurderingsplan, skal der gøres brug af eksisterende protokoller til undersøgelse af den akutte og kroniske risiko for bier, herunder indvirkning på kolonioverlevelse og -udvikling, og til identificering og måling af relevante subletale virkninger i risikovurderingen.

8.1. **Virkninger på fugle og andre hvirveldyr, der lever på land**

Der skal for alle fodringsforsøg med fjerkræ og pattedyr oplyses om den faktisk opnåede dosis, om muligt bl.a. dosis i mg stof/kg legemsvægt. Hvis doseringen sker via føden, skal aktivstoffet fordeles jævnt heri.

8.1.1. *Virkninger på fugle*

8.1.1.1. Akut oral toksicitet for fugle

Aktivstoffets akutte orale toksicitet for fugle skal bestemmes.

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets virkninger på fugle skal undersøges, medmindre stoffet indgår i plantebeskyttelsesmidler, der anvendes f.eks. i lukkede rum eller til sårhelingsbehandling af træer, hvor fugle ikke vil blive eksponeret hverken direkte eller indirekte.

Testbetingelser

Der skal fremlægges en test, der viser aktivstoffets akutte orale toksicitet (LD_{50}). Testen skal om muligt udføres med en vagtelart (japansk vagtel (*Coturnix coturnix japonica*) eller Bobwhite (*Colinus virginianus*)), fordi regurgitation sjældent forekommer hos disse arter. Testen skal så vidt muligt give LD_{50}-værdier. Den letale tærskeldosis, tidsforløb for respons og helbredelse samt LD_{10} og LD_{20} skal oplyses tillige med nul-effekt-niveauet (NOEL) og makropatologiske fund. Hvis LD_{10} og LD_{20} ikke kan estimeres, skal dette begrundes. Testens design skal være optimeret til fastlæggelse af en nøjagtig LD_{50}-værdi.

Den største anvendte testdosis må ikke overstige 2 000 mg stof/kg legemsvægt; afhængigt af de forventede eksponeringsniveauer i marken efter den påtænkte anvendelse af den pågældende forbindelse kan det dog være nødvendigt at anvende større doser.

8.1.1.2. Korttidstoksicitet for fugle via føden

Der skal fremlægges en test, der viser korttidstoksiciteten for fugle via føden. Der skal med testen fremlægges LC_{50}-værdier samt oplysninger om mindste letale koncentration (LLC), i det omfang det er muligt, NOEC-værdier, tidsforløb for respons og helbredelse og patologiske fund. LC_{50}- og NOEC-værdier skal omregnes til daglig dosis via føden (LD_{50}), udtrykt i mg stof/kg legemsvægt/dag, og NOEL, udtrykt i mg stof/kg legemsvægt/dag.

Krav om test/oplysninger

En undersøgelse af aktivstoffets toksicitet for fugle via føden (fem dage) er kun påkrævet, hvis virkningsmekanismen eller resultater af pattedyrtest giver indikation af, at LD_{50} via føden, målt i testen af korttidstoksicitet via føden, kan være lavere end LD_{50} bestemt på grundlag af en test til bestemmelse af akut oral toksicitet. Testen af korttidstoksicitet via føden skal ikke udføres med andre formål end for at bestemme iboende toksicitet ved eksponering via føden, medmindre der gives en begrundelse for, at det er nødvendigt.

Testbetingelser

Testarten skal være den samme som den art, der testes i henhold til punkt 8.1.1.1.

8.1.1.3. Subkronisk toksicitet og reproduktionstoksicitet for fugle

Der skal fremlægges en undersøgelse, der viser stoffets subkroniske toksicitet og reproduktionstoksicitet for fugle. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses. Hvis disse værdier ikke kan estimeres, skal der fremlægges en begrundelse herfor tillige med NOEC, udtrykt i mg stof/kg legemsvægt/dag.

Krav om test/oplysninger

Den subkroniske toksicitet og reproduktionstoksiciteten for fugle skal undersøges, medmindre ansøgeren godtgør, at det er usandsynligt, at voksne fugle eller redepladser vil blive eksponeret i yngleperioden. En sådan begrundelse skal underbygges med dokumentation for, at der ikke vil forekomme eksponering eller forsinkede virkninger i yngleperioden.

Testbetingelser

Testarten skal være den samme som den art, der testes i henhold til punkt 8.1.1.1.

8.1.2. *Virkninger på hvirveldyr, der lever på land, bortset fra fugle*

Nedenstående oplysninger skal udledes af den toksikologiske vurdering for pattedyr baseret på de i afsnit 5 omhandlede undersøgelser.

8.1.2.1. Akut oral toksicitet for pattedyr

Aktivstoffets akutte orale toksicitet for pattedyr skal bestemmes, og LD_{50} skal udtrykkes i mg stof/kg legemsvægt/dag.

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets virkninger på pattedyr skal undersøges, medmindre stoffet indgår i plantebeskyttelsesmidler, der anvendes f.eks. i lukkede rum eller til sårhelingsbehandling af træer, hvor pattedyr ikke vil blive eksponeret hverken direkte eller indirekte.

8.1.2.2. Langtidstoksicitet og reproduktionstoksicitet for pattedyr

Krav om test/oplysninger

Aktivstoffets reproduktionstoksicitet for pattedyr skal undersøges, medmindre ansøgeren godtgør, at det er usandsynligt, at voksne individer vil blive eksponeret i yngleperioden. En sådan begrundelse skal underbygges med dokumentation for, at der ikke vil forekomme eksponering eller forsinkede virkninger i yngleperioden.

Det mest følsomme økotoksikologisk relevante langtidstoksikologiske endpoint for pattedyr (NOAEL), udtrykt som mg aktivstof/kg legemsvægt/dag, skal oplyses. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC, udtrykt i mg stof/kg legemsvægt/dag. Hvis EC_{10} og EC_{20} ikke kan estimeres, skal dette begrundes.

8.1.3. *Aktivstoffets biokoncentration i bytte for fugle og pattedyr*

For aktivstoffer med en log Pow på > 3 skal der fremlægges en vurdering af den risiko, der udgøres af biokoncentration af stoffet i bytte for fugle og pattedyr.

8.1.4. *Virkninger på vildtlevende hvirveldyr, der lever på land (fugle, pattedyr, krybdyr og padder)*

Der skal fremlægges tilgængelige, relevante data, herunder data fra den alment tilgængelige litteratur om det pågældende aktivstof, vedrørende potentielle virkninger på fugle, pattedyr, krybdyr og padder (jf. punkt 8.2.3), og disse data skal tages i betragtning i risikovurderingen.

8.1.5. *Hormonforstyrrende egenskaber*

Det skal tages i betragtning, om aktivstoffet er et potentielt hormonforstyrrende stof i henhold til EU's eller internationalt anerkendte retningslinjer. Der kan i denne forbindelse tages udgangspunkt i afsnittet om pattedyrstoksikologi (afsnit 5). Der skal også tages hensyn til andre tilgængelige oplysninger om toksicitetsprofil og virkningsmekanisme. Hvis aktivstoffet på grundlag af denne vurdering identificeres som værende et potentielt hormonforstyrrende stof, skal testtypen og -betingelserne drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

8.2. **Virkninger på vandorganismer**

Der skal fremlægges rapporter om de undersøgelser, der er omhandlet i punkt 8.2.1, 8.2.4 og 8.2.6, for hvert aktivstof, bilagt analysedata om stoffets koncentrationer i testmedierne.

Når test for akvatisk toksicitet udføres med et tungtopløseligt stof, kan der accepteres grænsekoncentrationer på under 100 mg stof/l, men udskillelse af stoffet i testmediet skal undgås, og der skal gøres brug af opløsende stoffer/opløsningsmidler eller dispergeringsmidler, i det omfang det er formålstjenligt. De nationale kompetente myndigheder kan kræve, at der udføres testning med plantebeskyttelsesmidlet, såfremt der ikke forekommer nogen biologiske virkninger ved opløselighedsgrænsen for aktivstoffet.

Toksikologiske endpoints (som f.eks. LC_{50}, EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} og NOEC) skal beregnes på grundlag af de målte koncentrationer (nominelle koncentrationer/middelkoncentrationer/startkoncentrationer).

8.2.1. *Akut toksicitet for fisk*

Der skal fremlægges en test af den akutte toksicitet for fisk (LC_{50}) med detaljerede oplysninger om observerede virkninger.

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres en test på regnbueørred (*Oncorhynchus mykiss*).

Testbetingelser

Aktivstoffets akutte toksicitet for fisk skal bestemmes. For at begrænse omfanget af forsøg med fisk mest muligt skal det i forbindelse med testning af akut toksicitet for fisk overvejes at anvende en tærskelmetode. Der skal udføres en limit-test for akut toksicitet på fisk med 100 mg stof/l eller med en passende koncentration valgt ud fra akvatiske endpoints (jf. punkt 8.2.4, 8.2.6 og 8.2.7) efter vurdering af tærskeleksponeringen. Når der konstateres mortalitet i limit-testen for fisk, er en test for akut dosis-respons-toksicitet for fisk påkrævet for at fastlægge en LC_{50}-værdi til brug i risikovurderingen, gennemført i overensstemmelse med den relevante risikokvotientanalyse (jf. punkt 2 i indledningen til dette afsnit).

8.2.2. *Langtidstoksicitet og kronisk toksicitet for fisk*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges en test for langtidstoksicitet og kronisk toksicitet for fisk for alle aktivstoffer, hvis det er sandsynligt, at overfladevand vil blive eksponeret, og stoffet anses for at være stabilt i vand, dvs. mindre end 90 % af det oprindelige stof elimineres på 24 timer via hydrolyse (jf. punkt 7.2.1.1). I sådanne tilfælde skal der fremlægges en undersøgelse udført på fisk i de tidlige udviklingsstadier. Fremlægges der en fuld livscyklustest for fisk, er en test udført på fisk i de tidlige udviklingsstadier dog ikke påkrævet.

8.2.2.1. Toksicitetstest for fisk i de tidlige udviklingsstadier

En toksicitetstest for fisk i de tidlige udviklingsstadier skal vise virkninger på udvikling, tilvækst og adfærd og give detaljerede oplysninger om observerede virkninger på fisk i de tidlige udviklingsstadier. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC. Hvis EC_{10} og EC_{20} ikke kan estimeres, skal dette begrundes.

8.2.2.2. Fuld livscyklustest for fisk

En fuld livscyklustest for fisk skal give oplysninger om virkninger på parentalgenerationens reproduktion og filialgenerationens levedygtighed. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC.

En fuld livscyklustest for fisk kan være påkrævet for aktivstoffer, der ikke betragtes som potentielle hormonforstyrrende stoffer, afhængigt af det pågældende stofs persistens og bioakkumuleringspotentiale.

For aktivstoffer, der opfylder screeningskriterierne ved en af fiskescreeningsassaysene, eller for hvilke der er andre indikationer af hormonforstyrrelser (jf. punkt 8.2.3), skal der i undersøgelsen indgå passende endpoints, som drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Testbetingelser

Undersøgelser skal udformes således, at de afspejler de potentielle problemer, der er identificeret i test på tidligere trin (»lower tier«-test), toksikologiske undersøgelser af pattedyr og fugle og anden information. Testbetingelserne med hensyn til eksponering skal vælges i overensstemmelse hermed, under hensyntagen til den foreslåede dosering.

8.2.2.3. Biokoncentration i fisk

Testen af biokoncentration i fisk skal give biokoncentrationsfaktorerne ved ligevægt, ratekonstanterne for optagelse og udskillelse, ufuldstændig udskillelse, metabolitter, der dannes i fisk, og oplysninger om organspecifik akkumulering, i det omfang sådanne oplysninger foreligger.

Alle data skal fremlægges med konfidensgrænser for hvert enkelt teststof. Biokoncentrationsfaktorer skal udtrykkes både som en funktion af samlet vådvægt og som funktion af fedtindholdet i fisken.

Der skal i denne forbindelse tages hensyn til eventuelle relevante data fremlagt i henhold til punkt 6.2.5.

Krav om test/oplysninger

Stoffets biokoncentration skal vurderes, hvis:

— log Pow er større end 3 (jf. punkt 2.7) eller i tilfælde af andre indikationer af biokoncentration, og

— stoffet anses for at være stabilt, dvs. mindre end 90 % af det oprindelige stof elimineres på 24 timer via hydrolyse (jf. punkt 7.2.1.1).

8.2.3. *Hormonforstyrrende egenskaber*

Der skal tages hensyn til, om aktivstoffet er et potentielt hormonforstyrrende stof i akvatiske ikke-målorganismer i henhold til EU-retningslinjer eller internationalt vedtagne retningslinjer. Der skal også tages hensyn til andre tilgængelige oplysninger om toksicitetsprofil og virkningsmekanisme. Hvis aktivstoffet på grundlag af denne vurdering identificeres som værende et potentielt hormonforstyrrende stof, skal testtypen og -betingelserne drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

8.2.4. *Akut toksicitet for hvirvelløse vanddyr*

Krav om test/oplysninger

Den akutte toksicitet skal bestemmes for en *Daphnia*-art (helst *Daphnia magna*). For aktivstoffer, der har insekticid virkning eller udviser insekticid aktivitet, skal der udføres en test på endnu en art, f.eks. Chironomid-larver eller Mysid-rejer (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. Akut toksicitet for *Daphnia magna*

Der skal fremlægges en test, der viser aktivstoffets 24 og 48 timers akutte toksicitet for *Daphnia magna*, udtrykt som den effektive mediankoncentration (EC_{50}) for immobilisering, og om muligt den højeste koncentration, der ikke forårsager immobilisering.

Testbetingelser

Der skal testes koncentrationer på op til 100 mg stof/l. Der kan udføres en limit-test ved et niveau på 100 mg aktivstof/l, hvis en range finding-test giver indikation af, at der ikke kan forventes nogen virkninger.

8.2.4.2. Akut toksicitet for yderligere en art af hvirvelløse vanddyr

Der skal fremlægges en test, der viser aktivstoffets 24 og 48 timers akutte toksicitet for yderligere en art af hvirvelløse vanddyr, udtrykt som den effektive mediankoncentration (EC_{50}) for immobilisering, og om muligt den højeste koncentration, der ikke forårsager immobilisering.

Testbetingelser

Betingelserne i punkt 8.2.4.1 finder anvendelse.

8.2.5. *Langtidstoksicitet og kronisk toksicitet for hvirvelløse vanddyr*

Krav om test/oplysninger

Der skal fremlægges en test for langtidstoksicitet og kronisk toksicitet for hvirvelløse vanddyr for alle aktivstoffer, hvis det er sandsynligt, at overfladevand vil blive eksponeret, og stoffet anses for at være stabilt i vand, dvs. mindre end 90 % af det oprindelige stof elimineres på 24 timer via hydrolyse (jf. punkt 7.2.1.1).

Der skal fremlægges en test for kronisk toksicitet for én art af hvirvelløse vanddyr. Hvis der er udført en test for akut toksicitet på to arter af hvirvelløse vanddyr, skal endpointsene for akut toksicitet tages i betragtning (jf. punkt 8.2.4) med henblik på bestemmelse af, hvilke arter der skal testes i testen af kronisk toksicitet.

Hvis aktivstoffet er et insektvækstreguleringsmiddel, skal der udføres yderligere en test for kronisk toksicitet på relevante ikke-krebsdyrarter såsom *Chironomus* spp.

8.2.5.1. Reproduktions- og udviklingstoksicitet for *Daphnia magna*

Testen af reproduktions- og udviklingstoksicitet for *Daphnia magna* har til formål at måle skadelige virkninger såsom immobilisering og tab af reproduktionsevne og at give detaljerede oplysninger om observerede virkninger. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC. Hvis EC_{10} og EC_{20} ikke kan estimeres, skal dette begrundes.

8.2.5.2. Reproduktions- og udviklingstoksicitet for yderligere en art af hvirvelløse vanddyr

Testen af reproduktions- og udviklingstoksicitet for yderligere en art af hvirvelløse akvatiske dyr har til formål at måle skadelige virkninger såsom immobilisering og tab af reproduktionsevne og at give detaljerede oplysninger om observerede virkninger. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC. Hvis EC_{10} og EC_{20} ikke kan estimeres, skal dette begrundes.

8.2.5.3. Udvikling og klækning hos *Chironomus riparius*

Aktivstoffet skal anvendes på vand, der dækker sediment, og virkninger på overlevelse og udvikling hos *Chironomus riparius*, herunder virkninger på klækning af voksne individer, skal måles med henblik på at tilvejebringe endpoints for de stoffer, der anses for at virke forstyrrende på insekters hudskiftehormoner, eller som har andre virkninger på insekters vækst og udvikling. EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC.

Testbetingelser

Koncentrationer af aktivstoffet i det overliggende vand og sedimentet skal måles med henblik på at fastlægge EC_{10}, EC_{20} og NOEC. Aktivstoffet skal måles ofte nok til, at der kan beregnes test-endpoints på grundlag af nominelle samt tidsvægtede gennemsnitlige koncentrationer.

8.2.5.4. Organismer, der lever i sediment

Hvis undersøgelser af et aktivstofs skæbne i miljøet giver indikation af eller grund til at forudsige, at stoffet vil akkumuleres i vandsediment, skal der foretages en vurdering af indvirkningen på en organisme, der lever i sediment. Den kroniske risiko for *Chironomus riparius* eller *Lumbriculus* spp. skal bestemmes. Der kan anvendes en passende alternativ testart, forudsat at der er en anerkendt retningslinje til rådighed. Aktivstoffet skal anvendes på enten vand- eller sedimentfasen i et vand/sedimentsystem, og der skal i testen tages hensyn til, hvad der er den vigtigste eksponeringsvej. Det vigtigste endpoint fra testen skal udtrykkes i mg stof/kg tørt sediment og mg stof/l vand, og EC_{10} og EC_{20} skal oplyses tillige med NOEC.

Testbetingelser

Koncentrationer af aktivstoffet i det overliggende vand og sedimentet skal måles med henblik på at fastlægge EC_{10}, EC_{20} og NOEC.

8.2.6. *Virkninger på algevækst*

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres test på én grønalge (f.eks. *Pseudokirchneriella subcapitata* — synonym: *Selenastrum capricornutum*).

For aktivstoffer, der udviser herbicid aktivitet, skal der udføres en test på endnu en art fra en anden taksonomisk gruppe, såsom en kiselalge, f.eks. *Navicula pelliculosa*.

Der skal fremlægges EC_{10}-, EC_{20}- og EC_{50}-værdier samt de relevante NOEC-værdier.

8.2.6.1. Virkninger på grønalgers vækst

Der skal fremlægges en test, der viser EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} for grønalger og de relevante NOEC-værdier for algevæksthastighed og -udbytte, baseret på målinger af biomasse eller surrogat-målevariabler.

Testbetingelser

Der skal testes koncentrationer på op til 100 mg stof/l. Der kan udføres en limit-test ved et niveau på 100 mg aktivstof/l, hvis en range finding-test giver indikation af, at der ikke kan forventes nogen virkninger ved lavere koncentrationer.

8.2.6.2. Virkninger på væksten hos yderligere en algeart

Der skal fremlægges en test, der viser EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} for yderligere en algeart og de relevante NOEC-værdier for algevæksthastighed og -udbytte, baseret på målinger af biomasse (eller surrogat-målevariabler).

Testbetingelser

Testbetingelserne i punkt 8.2.6.1 finder anvendelse.

8.2.7. *Virkninger på akvatiske makrofytter*

Der skal fremlægges en test, der viser EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} og de relevante NOEC-værdier for *Lemna*-arters væksthastighed og -udbytte, baseret på målinger af antal blade og mindst én anden målevariabel (tørvægt, vådvægt og bladareal).

For andre arter af akvatiske makrofytter skal en test give tilstrækkelige oplysninger til, at man kan vurdere indvirkningen på akvatiske planter og fastlægge EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} samt de relevante NOEC-værdier, baseret på måling af passende biomasseparametre.

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres en laboratorietest med *Lemna*-arter for herbicider og plantevækstreguleringsmidler samt for stoffer, for hvilke det ved oplysninger fremlagt i henhold til del A, punkt 8.6, i dette bilag eller del A, punkt 10.6, i bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013 er dokumenteret, at teststoffet har herbicid aktivitet. De nationale kompetente myndigheder kan kræve, at der udføres yderligere undersøgelser på andre makrofytarter i lyset af det pågældende stofs virkningsmekanisme, eller hvis effektivitetstest eller test med landplanter, der ikke er målarter (jf. del A, punkt 8.6, i dette bilag og del A, punkt 10.6, i bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013), giver klare indikationer af en højere toksicitet for tokimbladede plantearter (f.eks. auxininhibitorer og herbicider til bredbladede planter) eller andre enkimbladede plantearter (f.eks. græsherbicider).

Der kan udføres yderligere testning af akvatiske makrofytarter på tokimbladede arter såsom *Myriophyllum spicatum* eller *Myriophyllum aquaticum* eller på en enkimbladet art såsom søgræsarten *Glyceria maxima*. Behovet for at udføre sådanne test skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Testbetingelser

Der skal testes koncentrationer på op til 100 mg stof/l. Der kan udføres en limit-test ved et niveau på 100 mg aktivstof/l, hvis en range finding-test giver indikation af, at der ikke kan forventes nogen virkninger.

8.2.8. *Yderligere undersøgelser på vandorganismer*

Der kan udføres yderligere undersøgelser på vandorganismer for at finjustere vurderingen af den påviste risiko, og disse undersøgelser skal give tilstrækkelige oplysninger og data til, at den potentielle indvirkning på vandorganismer under feltbetingelser kan vurderes.

De pågældende undersøgelser kan udføres som testning af yderligere arter, testning af ændret eksponering eller mikrokosmos- eller mesokosmosundersøgelser.

Krav om test/oplysninger

Behovet for at udføre sådanne test skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

Testbetingelser

Testtypen og -betingelserne skal drøftes med de nationale kompetente myndigheder.

8.3. **Virkninger på leddyr**

8.3.1. *Virkninger på bier*

Virkningerne på bier skal vurderes, og risikoen vurderes, herunder risikoen i tilknytning til restkoncentrationer af aktivstoffet eller dets metabolitter i nektar, pollen og vand, herunder guttation. Der skal fremlægges rapporter om de undersøgelser, der er omhandlet i punkt 8.3.1.1, 8.3.1.2 og 8.3.1.3, medmindre plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, alene er til brug under forhold, hvor det ikke er sandsynligt, at bier vil blive eksponeret, f.eks. ved/i:

a) opbevaring af fødevarer i lukkede rum

b) ikke-systemiske præparater til udbringning på jord, undtagen granulat

c) ikke-systemisk dypning af udplantede afgrøder og løg

d) sårluknings- og -helingsbehandlinger

e) ikke-systemisk lokkemad for mus og rotter

f) anvendelse i væksthuse uden bier som bestøvere.

For så vidt angår frøbejdsningsmidler skal risikoen ved afdrift af støv i forbindelse med radsåning af de bejdsede frø tages i betragtning. Hvad angår granulater og sneglekorn skal der tages hensyn til risikoen ved afdrift af støv under udbringningen. Hvis et aktivstof er systemisk og bestemt til anvendelse på frø, løg eller rødder, udbringning direkte på jorden, i vandingsvand eller direkte på eller i planten, f.eks. ved sprøjtning eller ved injektion i stængelen, skal der foretages en vurdering af risikoen for bier, der fouragerer på de pågældende planter, herunder risikoen i tilknytning til restkoncentrationer af plantebeskyttelsesmidlet i nektar, pollen og vand, herunder guttation.

Hvis det er sandsynligt, at bier vil blive eksponeret, skal der udføres test for både akut toksicitet (oralt og ved kontakt) og kronisk toksicitet, herunder subletale virkninger.

Hvis bier på grund af aktivstoffets systemiske egenskaber vil kunne blive eksponeret for restkoncentrationer i nektar, pollen eller vand, og hvor den akutte orale toksicitet er på < 100 µg pr. bi eller toksiciteten for larver er betydelig, skal restkoncentrationerne i disse matricer bestemmes, og risikovurderingen baseres på en sammenholdelse af de relevante endpoints med disse restkoncentrationer. Hvis sammenligningen giver indikation af, at eksponering for toksiske mængder ikke kan udelukkes, skal virkningerne undersøges med »higher tier«-test.

8.3.1.1. Akut toksicitet for bier

Hvis det er sandsynligt, at bier vil blive eksponeret, skal der udføres test for akut oral toksicitet og kontakttoksicitet.

8.3.1.1.1. *Akut oral toksicitet*

Der skal fremlægges en test for akut oral toksicitet, som viser LD_{50}-værdierne for akut toksicitet samt NOEC. Der skal oplyses om eventuelle observerede subletale virkninger.

Testbetingelser

Testen skal udføres med aktivstoffet. Resultaterne skal udtrykkes i µg aktivstof pr. bi.

8.3.1.1.2. *Akut kontakttoksicitet*

Der skal fremlægges en test for akut kontakttoksicitet, som viser LD_{50}-værdierne for akut toksicitet samt NOEC. Der skal oplyses om eventuelle observerede subletale virkninger.

Testbetingelser

Testen skal udføres med aktivstoffet. Resultaterne skal udtrykkes i µg aktivstof pr. bi.

8.3.1.2. Kronisk toksicitet for bier

Der skal fremlægges en test for kronisk toksicitet for bier, som viser den kroniske orale EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} samt NOEC. Hvis den kroniske orale EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} ikke kan estimeres, skal dette begrundes. Der skal oplyses om eventuelle observerede subletale virkninger.

Krav om test/oplysninger

Testen skal udføres, hvis det er sandsynligt, at bier vil blive eksponeret.

Testbetingelser

Testen skal udføres med aktivstoffet. Resultaterne skal udtrykkes i µg aktivstof pr. bi.

8.3.1.3. Virkninger på honningbiers udvikling og andre stadier i biernes livscyklus

Der skal udføres en test med biyngel til bestemmelse af virkningerne på honningbiers udvikling og yngelaktivitet. Biyngeltesten skal give tilstrækkelige oplysninger til, at mulige risici ved aktivstoffet for honningbilarver kan vurderes.

Testen skal vise EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} for voksne bier, hvis det er muligt, og for larver samt NOEC. Hvis EC_{10}, EC_{20} og EC_{50} ikke kan estimeres, skal dette begrundes. Der skal oplyses om eventuelle observerede subletale virkninger.

Krav om test/oplysninger

Testen skal udføres for aktivstoffer, for hvilke subletale virkninger på vækst eller udvikling ikke kan udelukkes, medmindre ansøgeren godtgør, at honningbiyngel ikke vil kunne blive eksponeret for aktivstoffet.

8.3.1.4. Subletale virkninger

Test til bestemmelse af subletale virkninger, såsom adfærdsmæssige virkninger og virkninger på reproduktionen, hos bier og eventuelt i bifamilier, kan være påkrævet.

8.3.2. *Virkninger på andre leddyr, der ikke er målarter, end bier*

Krav om test/oplysninger

Virkninger på landleddyr uden for målgruppen skal undersøges for alle aktivstoffer, medmindre plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, alene er til brug under forhold, hvor leddyr, der ikke er målarter, ikke eksponeres, f.eks. ved/i:

— opbevaring af fødevarer i lukkede rum, hvor eksponering er udelukket

— sårluknings- og -helingsbehandlinger

— lukkede rum med lokkemad for mus og rotter.

Der skal altid udføres testning med to indikatorarter, parasitoiden *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconidae), som snylter på bladlus på korn, og rovmiden *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae). Der skal udføres en første test med anvendelse af glasplader, og mortaliteten (samt virkninger på reproduktionen, hvis der er foretaget en vurdering heraf) skal oplyses. Med testningen skal sammenhængen mellem dosis og respons fastlægges, og der skal fremlægges LR_{50}- ([1]), ER_{50}- ([2]) og NOEC-endpoints til vurdering af risikoen for disse arter i overensstemmelse med den relevante risikokvotientanalyse. Hvis der klart kan forudsiges skadelige virkninger fra disse undersøgelser, vil »higher tier«-testning kunne være påkrævet (jf. del A, punkt 10.3, i bilaget til forordning (EU) nr. 284/2013, som indeholder yderligere oplysninger).

For aktivstoffer, der mistænkes for at have en særlig virkningsmekanisme (f.eks. insektvækstreguleringsmidler og midler, der hæmmer fødeindtaget hos insekter), kan de nationale kompetente myndigheder kræve, at der udføres yderligere undersøgelser, som omfatter følsomme livsstadier, særlige optagelsesveje eller andre ændringer. Valget af testarter skal begrundes.

8.3.2.1. Virkninger på *Aphidius rhopalosiphi*

En test skal give tilstrækkelige oplysninger til, at aktivstoffets toksicitet for *Aphidius rhopalosiphi*, udtrykt som LR_{50} og NOEC, kan vurderes.

Testbetingelser

Der skal udføres en første test med anvendelse af glasplader.

8.3.2.2. Virkninger på *Typhlodromus pyri*

En test skal give tilstrækkelige oplysninger til, at aktivstoffets toksicitet for *Typhlodromus pyri*, udtrykt som LR_{50} og NOEC, kan vurderes.

Testbetingelser

Der skal udføres en første test med anvendelse af glasplader.

8.4. **Virkninger på jordlevende meso- og makrofauna, der ikke er målarter**

8.4.1. *Regnorme — subletale virkninger*

En test skal give oplysninger om virkningerne på regnormes vækst, reproduktion og adfærd.

Krav om test/oplysninger

Der skal udføres en test for subletale virkninger på regnorme, hvis aktivstoffet kan kontaminere jord.

([1]) LR_{50} er en forkortelse for »dødelig dosering, 50 %«, dvs. den dosis, der kræves for at dræbe halvdelen af en undersøgt population efter en bestemt forsøgsvarighed.

([2]) ER_{50} er en forkortelse for »effektdosering, 50 %«, dvs. den dosis, der kræves for at opnå en virkning på halvdelen af en undersøgt population efter en bestemt forsøgsvarighed.

Testbetingelser

Med testningen skal sammenhængen mellem dosis og respons fastlægges, og EC_{10}, EC_{20} og NOEC skal gøre det muligt at gennemføre risikovurderingen i overensstemmelse med den relevante risikokvotientanalyse, under hensyntagen til den sandsynlige eksponering, testmediets indhold af organisk kulstof (f_{oc}) og teststoffets lipofile egenskaber (K_{ow}). Teststoffet skal indarbejdes i jorden, så der opnås en homogen koncentration i jorden. Det kan undlades at udføre testning med jordmetabolitter, hvis den analytiske dokumentation, der opnås med den test, som udføres med moderstoffet, giver indikation af, at metabolitten er til stede i en passende koncentration og i et passende tidsrum.

8.4.2. *Virkninger på jordlevende meso- og makrofauna, der ikke er målarter (bortset fra regnorme)*

Krav om test/oplysninger

Virkninger på jordorganismer, bortset fra regnorme, skal undersøges for alle teststoffer, medmindre jordorganismer ikke eksponeres, f.eks. ved/i:

a) opbevaring af fødevarer i lukkede rum, hvor eksponering er udelukket

b) sårluknings- og -helingsbehandlinger

c) lukkede rum med lokkemad for mus og rotter.

For plantebeskyttelsesmidler, der anvendes som bladsprøjtemiddel, kan de nationale kompetente myndigheder kræve, at der fremlægges data om *Folsomia candida* og *Hypoaspis aculeifer*. Hvis der foreligger data om både *Aphidius rhopalosiphi* og *Typhlodromus pyri*, kan disse anvendes i en første risikovurdering. Hvis testningen i henhold til punkt 8.3.2 giver anledning til bekymringer vedrørende en af de i samme punkt nævnte arter, skal der fremlægges data om både *Folsomia candida* og *Hypoaspis aculeifer*.

Hvis der ikke foreligger data om *Aphidius rhopalosiphi* og *Typhlodromus pyri*, skal de data, der er omhandlet i punkt 8.4.2.1, fremlægges.

For plantebeskyttelsesmidler, der udbringes direkte på jorden som jordbehandlingsmiddel, enten i sprayform eller som fast formulering, skal der udføres testning med både *Folsomia candida* og *Hypoaspis aculeifer* (jf. punkt 8.4.2.1).

8.4.2.1. Testning på artsniveau

En test skal give tilstrækkelige oplysninger til, at man kan vurdere aktivstoffets toksicitet for *Folsomia candida* og *Hypoaspis aculeifer*, som er indikatorarter for jordlevende hvirvelløse dyr.

Testbetingelser

Med testningen skal sammenhængen mellem dosis og respons fastlægges, og EC_{10}, EC_{20} og NOEC skal gøre det muligt at gennemføre risikovurderingen i overensstemmelse med den relevante risikokvotientanalyse, under hensyntagen til den sandsynlige eksponering, testmediets indhold af organisk kulstof (f_{oc}) og teststoffets lipofile egenskaber (K_{ow}). Teststoffet skal indarbejdes i jorden, så der opnås en homogen koncentration i jorden. Det kan undlades at udføre testning med jordmetabolitter, hvis den analytiske dokumentation, der opnås med den test, som udføres med moderstoffet, giver indikation af, at metabolitten er til stede i en passende koncentration og i et passende tidsrum.

8.5. **Virkninger på kvælstofomdannelsen i jord**

En test skal give tilstrækkelige oplysninger til, at aktivstoffers indvirkning på jordmikrobiel aktivitet, udtrykt som kvælstofomdannelse, kan vurderes.

Krav om test/oplysninger

Testen skal udføres, hvis plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, udbringes på jord eller kan kontaminere jord under anvendelsesbetingelserne i praksis. Når der er tale om aktivstoffer, der er bestemt til anvendelse i jordsteriliseringspræparater, skal undersøgelserne være udformet med henblik på måling af helbredelse efter behandling.

Testbetingelser

De anvendte jordprøver skal være frisk udtagne fra landbrugsjord. De steder, hvorfra der tages jord, må ikke være blevet behandlet i de foregående to år med noget stof, der i væsentlig grad kunne ændre de tilstedeværende mikrobielle populationers diversitet og omfang andet end rent midlertidigt.

8.6. **Virkninger på højerestående landplanter, der ikke er målarter**

8.6.1. *Sammenfatning af screeningsdata*

De meddelte oplysninger skal være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af aktivstoffets virkninger på planter, der ikke er målarter.

Krav om test/oplysninger

Ud fra screeningsdata skal det kunne fastslås, hvorvidt teststoffer udviser herbicid eller plantevækstregulerende aktivitet. Dataene skal omfatte testresultater for mindst seks plantearter fra seks forskellige familier — både en- og tokimbladede arter. De testede koncentrationer og doser skal være lig med eller højere end den maksimale anbefalede dosering og ligge på enten et niveau, der simulerer anvendelsesmønsteret under feltbetingelser, idet testningen gennemføres efter den sidste behandling, eller på et niveau — med direkte anvendelse — hvormed der tages hensyn til akkumuleringen af restkoncentrationer efter gentagne udbringninger af plantebeskyttelsesmidlet. Hvis screeningstestningen ikke omfatter alle de angivne arter eller de nødvendige koncentrationer/doser, skal der udføres undersøgelser som omhandlet i punkt 8.6.2.

Der må ikke anvendes screeningsdata til vurdering af aktivstoffer med herbicid eller plantevækstregulerende aktivitet. Punkt 8.6.2 finder anvendelse.

Testbetingelser

Der skal fremlægges en sammenfatning af de tilgængelige data fra test til vurdering af den biologiske aktivitet og dose range finding-test — uanset om testresultaterne er positive eller negative — som kan give oplysninger om den potentielle indvirkning på anden ikke-målflora, samt en vurdering af den potentielle indvirkning på plantearter, der ikke er målarter.

Disse data skal suppleres med yderligere oplysninger, i resuméform, om de virkninger på planter, der er observeret i felttest, nemlig undersøgelser af effektivitet, restkoncentrationer, skæbne i miljøet og økotoksikologi.

8.6.2. *Testning på planter, der ikke er målarter*

En test skal give ER_{50}-værdier for aktivstoffet over for planter, der ikke er målarter.

Krav om test/oplysninger

For aktivstoffer, der udviser herbicid eller plantevækstregulerende aktivitet, skal der fremlægges koncentration/respons-test af spiring og vækst (frodighed) for mindst seks arter, der repræsenterer familier, for hvilke der er påvist herbicid/plantevækstregulerende virkning. Hvis det ud fra virkningsmekanismen klart kan fastslås, at det er enten spiring eller vækst (frodighed), der er påvirket, udføres kun den relevante test.

Data er ikke påkrævet, hvis eksponeringen er ubetydelig, f.eks. for så vidt angår rodenticider, aktivstoffer, der anvendes til sårbeskyttelse eller frøbejdsning, eller hvis der er tale om aktivstoffer, der anvendes på oplagrede produkter eller i væksthuse, hvor eksponering er udelukket.

Testbetingelser

Der skal fremlægges dosis/respons-test på et udvalg af 6-10 enkimbladede og tokimbladede plantearter, der repræsenterer så mange taksonomiske grupper som muligt.

8.7. **Virkninger på andre landorganismer (flora og fauna)**

Alle tilgængelige oplysninger om produktets virkninger på andre landorganismer skal fremlægges.

8.8. **Virkninger på biologiske metoder til spildevandsrensning**

En test skal give en indikation af aktivstoffets potentielle virkninger på biologiske spildevandsbehandlingssystemer.

Krav om test/oplysninger

Virkninger på biologiske metoder til spildevandsrensning skal oplyses, hvis anvendelse af plantebeskyttelsesmidler, der indeholder aktivstoffet, kan give anledning til skadelige virkninger på rensningsanlæg.

8.9. **Overvågningsdata**

Tilgængelige overvågningsdata vedrørende aktivstoffets skadelige virkninger på ikke-målorganismer skal fremlægges.

AFSNIT 9

Litteratur

Der skal fremlægges en sammenfatning af alle relevante data fra videnskabelig, peer-evalueret alment tilgængelig litteratur om aktivstoffet, metabolitter og nedbrydnings- eller reaktionsprodukter samt plantebeskyttelsesmidler indeholdende aktivstoffet.

AFSNIT 10

Klassificering og mærkning

Der skal fremlægges begrundede forslag til klassificering og mærkning af aktivstoffet i henhold til forordning (EF) nr. 1272/2008, herunder:

— piktogrammer

— signalord

— faresætninger

— sikkerhedssætninger.

DEL B

MIKROORGANISMER, HERUNDER VIRUS

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDLEDNING

1. MIKROORGANISMENS IDENTITET

1.1. Ansøger

1.2. Producent

1.3. Navn og artsbeskrivelse, karakterisering af stamme

1.4. Specifikation af det materiale, der er anvendt til fremstilling af formulerede produkter

1.4.1. Indhold af mikroorganismen

1.4.2. Identitet og indhold af urenheder, tilsætningsstoffer og kontaminerende mikroorganismer

1.4.3. Batchernes analyseprofil

2. MIKROORGANISMENS BIOLOGISKE EGENSKABER

2.1. Mikroorganismens historie og dens anvendelse. Naturlig forekomst og geografisk udbredelse

2.1.1. Historisk baggrund

2.1.2. Oprindelse og naturlig forekomst

2.2. Oplysninger om målorganismen eller målorganismerne

2.2.1. Beskrivelse af målorganismen eller målorganismerne

2.2.2. Virkningsmekanisme

2.3. Værtsspecificitet og virkninger på andre arter end den skadegører, der er målorganisme

2.4. Mikroorganismens udviklingsstadier/livscyklus

2.5. Infektions-, spredningss- og koloniseringsevne

2.6. Forholdet til kendte plante-, dyre- eller humanpatogener

2.7. Genetisk stabilitet og faktorer, der påvirker den

2.8. Oplysninger om dannelsen af metabolitter (navnlig toksiner)

2.9. Antibiotika og andre antimikrobielle stoffer

3. YDERLIGERE OPLYSNINGER OM MIKROORGANISMEN

3.1. Funktion

3.2. Påtænkt anvendelsesområde

3.3. Afgrøder eller produkter, der beskyttes eller behandles

3.4. Produktionsmetode og kvalitetskontrol

3.5. Oplysninger om, hvorvidt der forekommer eller vil kunne forekomme udvikling af resistens hos målorganismen eller målorganismerne

3.6. Metoder til forhindring af virulenstab i mikroorganismens podekultur

3.7. Anbefalede metoder og forholdsregler med hensyn til håndtering, oplagring, transport eller brand

3.8. Procedurer for destruktion eller dekontaminering

3.9. Foranstaltninger i tilfælde af uheld

4. ANALYSEMETODER

4.1. Metoder til analyse af mikroorganismen som fremstillet

4.2. Metoder til bestemmelse og kvantificering af restkoncentrationer (levedygtige eller ikke-levedygtige)

5. VIRKNINGER PÅ MENNESKERS SUNDHED

5.1. Basisoplysninger

5.1.1. Medicinske data

5.1.2. Medicinsk overvågning af personalet på produktionsanlæg

5.1.3. Eventuelle oplysninger om sensibilisering/allergenicitet

5.1.4. Direkte observationer, f.eks. kliniske tilfælde

5.2. Basisundersøgelser

5.2.1. Sensibilisering

5.2.2. Akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne

5.2.2.1. Akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne ved oral indgivelse

5.2.2.2. Akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne ved indånding

5.2.2.3. Intraperitoneal/subkutan enkeltdosis

5.2.3. Genotoksicitetstest

5.2.3.1. In vitro-test

5.2.4. Cellekulturundersøgelse

5.2.5. Oplysninger om korttidstoksicitet og -patogenicitet

5.2.5.1. Sundhedsmæssige virkninger efter gentagen inhalationseksponering

5.2.6. Forslag til behandling: førstehjælp, lægebehandling

5.3. Specifikke undersøgelser af toksicitet, patogenicitet og infektionsevne

5.4. In vivo-test i somatiske celler

5.5. Genotoksicitet — in vivo-test i kønsceller

5.6. Sammenfatning af toksicitet, patogenicitet og infektionsevne over for pattedyr og generel vurdering

6. RESTKONCENTRATIONER I ELLER PÅ BEHANDLEDE PRODUKTER, FØDEVARER OG FODERSTOFFER

6.1. Persistens og sandsynlighed for formering i eller på afgrøder, foder eller fødevarer

6.2. Yderligere oplysninger

6.2.1. Ikke-levedygtige restkoncentrationer

6.2.2. Levedygtige restkoncentrationer

6.3. Sammenfatning og vurdering af restkoncentrationers opførsel i henhold til de i punkt 6.1 og 6.2 omhandlede data

7. SKÆBNE OG OPFØRSEL I MILJØET

7.1. Persistens og formering

7.1.1. Jordbund

7.1.2. Vand

7.1.3. Luft

7.2. Mobilitet

8. VIRKNINGER PÅ IKKE-MÅLORGANISMER

8.1. Virkninger på fugle

8.2. Virkninger på vandorganismer

8.2.1. Virkninger på fisk

8.2.2. Virkninger på hvirvelløse ferskvandsdyr

8.2.3. Virkninger på algevækst

8.2.4. Virkninger på andre planter end alger

8.3. Virkninger på bier

8.4. Virkninger på andre leddyr end bier

8.5. Virkninger på regnorme

8.6. Virkninger på jordlevende mikroorganismer, der ikke er målarter

8.7. Supplerende undersøgelser

9. SAMMENFATNING OG VURDERING AF MILJØPÅVIRKNINGEN

Indledning

i) Aktivstoffer er defineret i artikel 2, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1107/2009 og omfatter kemiske stoffer og mikroorganismer, herunder virus.

I denne del fastsættes datakrav vedrørende aktivstoffer, der består af mikroorganismer, herunder virus.

Begrebet »mikroorganisme« som defineret i artikel 3 i forordning (EF) nr. 1107/2009 omfatter, men er ikke begrænset til, bakterier, svampe, protozoer, virus og viroider.

ii) For alle mikroorganismer, som der indgives ansøgning for, bør der fremlægges al relevant viden og information i litteraturen.

De vigtigste og mest informative oplysninger fås ved karakterisering og identifikation af en mikroorganisme. Disse oplysninger er fastsat i afsnit 1 til 3 (identitet, biologiske egenskaber og yderligere oplysninger), der danner grundlag for en vurdering af indvirkningen på menneskers sundhed og miljøet.

Aktuelle data fra konventionelle toksikologiske og/eller patologiske forsøg med laboratoriedyr er normalt påkrævet, medmindre ansøgeren på grundlag af tidligere tilvejebragte oplysninger kan godtgøre, at anvendelsen af mikroorganismen under de foreslåede anvendelsesbetingelser ikke har skadelige virkninger på menneskers eller dyrs sundhed eller på grundvandet eller en uacceptabel indvirkning på miljøet.

iii) Indtil der er godkendt specifikke retningslinjer på internationalt plan, skal de krævede oplysninger tilvejebringes ved hjælp af eksisterende testretningslinjer, der er anerkendt af den kompetente myndighed (f.eks.

USEPA-retningslinjerne ([1])); testretningslinjerne i del A i dette bilag tilpasses i fornødent omfang, således at de også kan anvendes på mikroorganismer. Testningen skal omfatte levedygtige og eventuelt ikke-levedygtige mikroorganismer og en blindprøve som kontrol.

iv) Ved testning skal der gives en detaljeret beskrivelse (specifikation) af det anvendte materiale og dets urenheder i henhold til punkt 1.4. Det anvendte materiale skal svare til den specifikation, som vil blive anvendt ved fremstillingen af de præparater, der skal godkendes.

Når der udføres undersøgelser med mikroorganismer, der er fremstillet i laboratorium eller i et pilotanlæg, skal undersøgelserne gentages med mikroorganismer som fremstillet, medmindre det kan påvises, at det anvendte testmateriale i det væsentlige er det samme for så vidt angår testning og vurdering.

v) Hvis mikroorganismen er blevet genetisk modificeret, skal der fremlægges en kopi af miljørisikovurderingen, jf. artikel 48 i forordning (EF) nr. 1107/2009.

vi) Dataene analyseres, hvis det er relevant, efter passende statistiske metoder. Den statistiske analyse skal beskrives i alle enkeltheder (f.eks. skal alle punktestimater opgives med konfidensintervaller, og der bør anføres eksakte p-værdier frem for blot signifikant/ikke-signifikant).

vii) Når der er tale om undersøgelser, hvor doseringen strækker sig over en periode, skal doseringen helst foretages med en og samme batch af mikroorganismen, hvis dens stabilitet tillader det.

Hvis undersøgelserne ikke udføres med en enkelt batch af mikroorganismen, skal det oplyses, i hvor høj grad de forskellige batcher er ens.

Hvis en undersøgelse indebærer benyttelse af forskellige doser, skal sammenhængen mellem dosis og skadelig virkning oplyses.

viii) Hvis den plantebeskyttende virkning vides at være et resultat af virkningen af rester af et toksin/en metabolit, eller hvis der kan forventes signifikante restkoncentrationer af toksiner/metabolitter, som ikke er forbundet med aktivstoffets virkning, skal der fremlægges et dossier for toksinet/metabolitten i overensstemmelse med kravene i del A i dette bilag.

1. MIKROORGANISMENS IDENTITET

Identifikationen giver sammen med karakteriseringen de vigtigste oplysninger om mikroorganismen og er et nøglepunkt i beslutningstagningen.

1.1. **Ansøger**

Ansøgerens navn og adresse skal oplyses tillige med navn, stilling og telefon- og faxnummer for en kontaktperson.

Har ansøgeren desuden et kontor, en agent eller en repræsentant i den medlemsstat, som ansøgningen om godkendelse er sendt til, og hvis denne medlemsstat er en anden end den rapporterende medlemsstat, i den medlemsstat, som Kommissionen har udpeget som rapporterende medlemsstat, skal navn og adresse på det lokale kontor, den lokale agent eller den lokale repræsentant oplyses tillige med navn, stilling og telefon- og faxnummer for en kontaktperson.

1.2. **Producent**

Navn og adresse på producenten eller producenterne af mikroorganismen skal oplyses tillige med navn og adresse på hver fremstillingsvirksomhed. Der skal oplyses en kontaktmulighed (helst en central kontaktmulighed, med angivelse af navn og telefon- og faxnummer) med henblik på ajourføring af oplysninger og besvarelse af eventuelle forespørgsler vedrørende fremstillingsteknologien og -processerne og produktets kvalitet (herunder af individuelle batcher, hvis det er relevant). Hvis der efter godkendelse af mikroorganismen sker ændringer i antallet af producenter eller deres beliggenhed, skal de krævede oplysninger atter meddeles Kommissionen og medlemsstaterne.

1.3. **Navn og artsbeskrivelse, karakterisering af stamme**

i) Mikroorganismen bør deponeres i en internationalt anerkendt kultursamling og tildeles et stammesamlingsnummer, og disse oplysninger skal fremlægges.

ii) Hver af de mikroorganismer, som der indgives ansøgning for, skal identificeres, og arten specificeres. Det videnskabelige navn og den taksonomiske gruppe, dvs. familie, slægt, art, stamme, serotype, patovar eller enhver anden betegnelse for mikroorganismen, skal angives.

([1]) USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, februar 1996.

Det skal oplyses, om mikroorganismen er:

— af en art, der forekommer naturligt/ikke forekommer naturligt i det påtænkte udbringningsområde

— en vildtype

— en spontan eller induceret mutant

— blevet modificeret ved hjælp af metoder, der er beskrevet i del 2 i bilag I A og i bilag I B til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF ([1]).

I de sidstnævnte to tilfælde skal der gives oplysninger om alle kendte forskelle mellem den modificerede mikroorganisme og den oprindelige vildstamme.

iii) Den bedste tilgængelige teknologi til at identificere og karakterisere mikroorganismens stamme bør anvendes. Der skal gives oplysninger om de testmetoder og kriterier, der er anvendt ved identifikationen (f.eks. morfologi, biokemi, serologi og identifikation ved molekylærbiologiske metoder).

iv) Eventuelle almindeligt anvendte navne eller alternative og forældede betegnelser og kodenavne, der er anvendt under udviklingen, skal oplyses.

v) Slægtskab med kendte patogener skal angives.

1.4. **Specifikation af det materiale, der er anvendt til fremstilling af formulerede produkter**

1.4.1. *Indhold af mikroorganismen*

Minimums- og maksimumsindholdet af mikroorganismen i det materiale, der anvendes til fremstilling af formulerede produkter, skal oplyses. Indholdet udtrykkes i relevante måleenheder, f.eks. antal aktive enheder pr. volumen- eller vægtenhed, eller på enhver anden måde, der er relevant for mikroorganismen.

Hvis de meddelte oplysninger vedrører et pilotanlæg, skal både Kommissionen og medlemsstaterne have oplysningerne på ny, når industriproduktionsmetoder og -procedurer er blevet stabile, dog kun hvis produktionsændringer har medført ændringer i renhedsgraden.

1.4.2. *Identitet og indhold af urenheder, tilsætningsstoffer og kontaminerende mikroorganismer*

Et plantebeskyttelsesmiddel må helst ikke indeholde kontaminanter (herunder kontaminerende mikroorganismer). Omfanget og arten af acceptable kontaminanter fastlægges på grundlag af en risikovurdering, der foretages af den kompetente myndighed.

Identiteten og maksimumsindholdet af alle kontaminerende mikroorganismer, udtrykt i den relevante enhed, skal oplyses, hvis det er muligt og relevant. Oplysningerne om identitet skal om muligt fremlægges som angivet i del B, punkt 1.3, i dette bilag.

Relevante metabolitter (dvs. metabolitter, der formodes at kunne være problematiske for menneskers sundhed og/eller miljøet), som mikroorganismen vides at danne, skal identificeres og karakteriseres på mikroorganismens forskellige stadier eller i dens forskellige vækstfaser (jf. nr. viii) i indledningen).

Hvis det er relevant, skal der gives detaljerede oplysninger om alle bestanddele, såsom kondensater, næringssubstrat osv.

Når der er tale om kemiske urenheder, der er relevante for menneskers sundhed og/eller miljøet, skal identitet og maksimumsindhold, udtrykt på hensigtsmæssig måde, oplyses.

For tilsætningsstoffer skal identitet og indhold i g/kg oplyses.

Oplysningerne om identiteten af kemiske stoffer, såsom tilsætningsstoffer, skal fremlægges som angivet i del A, punkt 1.10, i dette bilag.

1.4.3. *Batchernes analyseprofil*

Hvis det er relevant, skal de data, der er omhandlet i del A, punkt 1.11, i dette bilag, fremlægges med angivelse af de relevante enheder.

2. MIKROORGANISMENS BIOLOGISKE EGENSKABER

2.1. **Mikroorganismens historie og dens anvendelse. Naturlig forekomst og geografisk udbredelse**

Der skal redegøres for kendskabet til mikroorganismen fortolket som mængden af relevant viden om den.

([1]) EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1.

2.1.1. *Historisk baggrund*

Der skal gives en redegørelse for mikroorganismens historiske baggrund og dens anvendelse (test/forskningsprojekter eller kommerciel udnyttelse).

2.1.2. *Oprindelse og naturlig forekomst*

Det geografiske område og placeringen i økosystemet (f.eks. værtsplante eller værtsdyr eller jord, hvorfra mikroorganismen er blevet isoleret) skal anføres. Metoden til isolering af mikroorganismen skal oplyses. Mikroorganismens naturlige forekomst i det relevante miljø skal anføres, om muligt med angivelse af stamme.

Hvis der er tale om en mutant eller en genetisk modificeret mikroorganisme, bør der gives detaljerede oplysninger om dens fremstilling og isolering og om, hvordan den klart kan skelnes fra den oprindelige vildstamme.

2.2. **Oplysninger om målorganismen eller målorganismerne**

2.2.1. *Beskrivelse af målorganismen eller målorganismerne*

Det skal i givet fald detaljeret oplyses, hvilke skadegørere der ydes beskyttelse mod.

2.2.2. *Virkningsmekanisme*

Den vigtigste virkningsmekanisme anføres. For så vidt angår virkningsmekanismen skal det også oplyses, om mikroorganismen danner et toksin med resteffekt på målorganismen. I så fald beskrives dette toksins virkningsmekanisme.

Der skal, hvis det er relevant, gives oplysninger om infektionsstedet, om, hvordan indtrængningen i målorganismen finder sted, og om dens modtagelige stadier. Der skal gives oplysninger om eventuelle forsøgsresultater.

Det skal anføres, hvordan mikroorganismen eller dens metabolitter (navnlig toksiner) optages (f.eks. kontakt, indtagelse, indånding). Det skal også anføres, om mikroorganismen eller dens metabolitter translokeres i planter, og i givet fald hvordan denne translokation finder sted.

Hvis der er tale om en patogen virkning på målorganismen, skal der angives infektionsdosis (den dosis, der er nødvendig for at fremkalde infektion med den tilsigtede virkning på en målart) og spredningsevne (muligheden for mikroorganismens spredning i målpopulationen, men også fra én målart til en anden (mål)art) efter udbringning under de foreslåede anvendelsesbetingelser.

2.3. **Værtsspecificitet og virkninger på andre arter end den skadegører, der er målorganisme**

Alle tilgængelige oplysninger om virkningerne på ikke-målorganismer i det område, hvor mikroorganismen kan spredes, skal fremlægges. Det skal anføres, om der forekommer ikke-målorganismer, der enten er nært beslægtet med målarten eller er særligt udsatte.

Der skal oplyses om alle tilfælde, hvor aktivstoffet eller dets metabolitter har haft toksisk virkning på mennesker eller dyr, ligesom det skal oplyses, om organismen er i stand til at kolonisere eller invadere mennesker eller dyr (herunder individer med nedsat immunforsvar), og om den er patogen. Tilfælde, hvor aktivstoffet eller dets metabolitter har fremkaldt irritation af menneskers eller dyrs hud, øjne eller åndedrætsorganer og allergi ved kontakt med huden eller ved indånding, skal anføres.

2.4. **Mikroorganismens udviklingsstadier/livscyklus**

Der skal fremlægges oplysninger om mikroorganismens livscyklus, kendt symbiose, parasitisme, konkurrenter, prædatorer osv., herunder værtsorganismer og vektorer for virus.

Mikroorganismens generationslængde og reproduktionsmåde skal oplyses.

Der skal gives oplysninger om hvilestadier og overlevelsestid samt om virulens og infektionspotentiale.

Det skal angives, om mikroorganismen kan danne metabolitter, herunder toksiner, der kan være problematiske for menneskers sundhed og/eller miljøet, på dens forskellige udviklingsstadier efter udsætningen.

2.5. **Infektions-, spredningsevne og koloniseringsevne**

Der skal gives oplysninger om mikroorganismens persistens og om dens livscyklus under de typiske miljømæssige anvendelsesbetingelser. Desuden skal det anføres, om mikroorganismen er specielt følsom over for bestemte dele af miljøet (f.eks. UV-lys, jord, vand).

De betingelser i miljøet (temperatur, pH, fugtighed, næringsstoffer osv.), der skal være opfyldt, for at mikroorganismen kan overleve, formere sig, kolonisere, forvolde skade (herunder på humane væv) og have effekt, skal oplyses. Tilstedeværelsen af specifikke virulensfaktorer skal anføres.

Det temperaturområde, inden for hvilket mikroorganismen vokser, skal bestemmes, herunder minimumstemperatur, maksimumstemperatur og optimal temperatur. Disse oplysninger er af ganske særlig værdi som udgangspunkt for undersøgelser af virkningerne på menneskers sundhed (afsnit 5).

De mulige virkninger af faktorer såsom temperatur, UV-lys, pH-værdi og tilstedeværelsen af visse stoffer på de relevante toksiners stabilitet skal også oplyses.

Der skal gives oplysninger om mikroorganismens mulige spredningsveje (via luften som støvpartikler eller aerosoler, med værtsorganismer som vektorer osv.) under de typiske miljømæssige anvendelsesbetingelser.

2.6. **Forholdet til kendte plante-, dyre- eller humanpatogener**

Det skal anføres, om en eller flere arter af den aktive og/eller, hvis det er relevant, kontaminerende mikroorganismes slægt vides at fremkalde sygdom hos mennesker, dyr, afgrøder eller andre ikke-målarter, og hvilken type sygdom de forårsager. Det skal oplyses, om og i så fald hvordan der klart kan skelnes mellem den aktive mikroorganisme og de sygdomsfremkaldende arter.

2.7. **Genetisk stabilitet og faktorer, der påvirker den**

Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om genetisk stabilitet (f.eks. mutationsfrekvensen for egenskaber, der er forbundet med virkningsmekanismen, eller optagelse af fremmed genetisk materiale) under de miljømæssige betingelser for den foreslåede anvendelse.

Der skal også gives oplysninger om mikroorganismens evne til at overføre genetisk materiale til andre organismer og om dens evne til at fremkalde sygdom hos planter, dyr eller mennesker. Hvis mikroorganismen indeholder yderligere relevante genetiske elementer, skal disse egenskabers stabilitet oplyses.

2.8. **Oplysninger om dannelsen af metabolitter (navnlig toksiner)**

Hvis andre stammer tilhørende den samme mikroorganismeart som den stamme, der indgives ansøgning for, vides at danne metabolitter (navnlig toksiner), som har uacceptable virkninger på menneskers sundhed og/eller miljøet, under eller efter udbringning, skal der gives oplysninger om det pågældende stofs art og struktur, dets tilstedeværelse i eller uden for cellen og dets stabilitet, dets virkningsmekanisme (herunder faktorer i eller uden for mikroorganismen, der er nødvendige for virkningen) tillige med dets virkning på mennesker, dyr eller andre ikke-målarter.

Der skal redegøres for de forhold, hvorunder mikroorganismen danner metabolitten eller metabolitterne (navnlig toksin eller toksiner).

Alle tilgængelige oplysninger om den mekanisme, hvorved mikroorganismen regulerer dannelsen af metabolitten eller metabolitterne, skal fremlægges.

Alle tilgængelige oplysninger om de dannede metabolitters indflydelse på mikroorganismens virkningsmekanisme skal fremlægges.

2.9. **Antibiotika og andre antimikrobielle stoffer**

Mange mikroorganismer danner antibiotika. Interferens med brug af antibiotika i human- eller veterinærmedicin må undgås på ethvert stadium af udviklingen af et mikrobielt plantebeskyttelsesmiddel.

Der skal gives oplysninger om mikroorganismens resistens eller følsomhed over for antibiotika eller andre antimikrobielle stoffer, navnlig stabiliteten af de gener, der koder for antibiotikaresistens, medmindre det kan godtgøres, at mikroorganismen ikke har nogen skadelige virkninger på menneskers eller dyrs sundhed, eller at den ikke kan overføre sin resistens over for antibiotika eller andre antimikrobielle stoffer.

3. YDERLIGERE OPLYSNINGER OM MIKROORGANISMEN

Indledning

i) De meddelte oplysninger skal beskrive de formål, som præparater indeholdende mikroorganismen anvendes eller påtænkes anvendt til, samt i hvilken dosis og på hvilken måde de anvendes eller påtænkes anvendt.

ii) De meddelte oplysninger skal omfatte angivelse af, hvilke metoder og forholdsregler der normalt skal følges ved håndtering, oplagring og transport af mikroorganismen.

iii) De undersøgelser, data og oplysninger, der fremlægges, skal godtgøre, at de foranstaltninger, der påtænktes anvendt i nødsituationer, er egnede.

iv) De nævnte oplysninger og data kræves for samtlige mikroorganismer, medmindre andet er anført.

3.1. **Funktion**

Den biologiske funktion skal angives som følger:

— bekæmpelse af bakterier

— bekæmpelse af svampe

— bekæmpelse af insekter

— bekæmpelse af mider

— bekæmpelse af snegle

— bekæmpelse af nematoder

— bekæmpelse af ukrudt

— andet (specificeres).

3.2. **Påtænkt anvendelsesområde**

Eksisterende og påtænkte anvendelsesområder for præparater, der indeholder mikroorganismen, skal angives som følger:

— markanvendelse, såsom landbrug, gartneri, skovbrug og vindyrkning

— beskyttede afgrøder (f.eks. i væksthuse)

— rekreative/alment tilgængelige områder

— ukrudtsbekæmpelse på udyrkede arealer

— private haver

— stueplanter

— oplagrede produkter

— andet (specificeres).

3.3. **Afgrøder eller produkter, der beskyttes eller behandles**

Der skal gives detaljerede oplysninger om eksisterende og påtænkte anvendelsesformål (afgrøder, grupper af afgrøder, planter eller planteprodukter, der beskyttes).

3.4. **Produktionsmetode og kvalitetskontrol**

Der skal gives udførlige oplysninger om, hvordan mikroorganismen masseproduceres.

Ansøgeren skal løbende foretage kvalitetskontrol af både produktionsmetode/proces og produkt. Især skal spontane ændringer af mikroorganismens vigtigste karakteristika samt fravær/tilstedeværelse af væsentlige kontaminanter overvåges. Kvalitetssikringskritierne for produktionen skal oplyses.

De metoder, der anvendes til at sikre et ensartet produkt, og de assaymetoder, der skal sikre mikroorganismens standardisering, vedligeholdelse og renhed, skal beskrives og specificeres (f.eks. HACCP).

3.5. **Oplysninger om, hvorvidt der forekommer eller vil kunne forekomme udvikling af resistens hos målorganismen eller målorganismerne**

Der skal gives alle foreliggende oplysninger om mulig udvikling af resistens eller krydsresistens hos målorganismen eller målorganismerne. Om muligt beskrives de relevante forvaltningsstrategier.

3.6. **Metoder til forhindring af virulenstab i mikroorganismens podekultur**

Der skal gives oplysninger om metoder til at forhindre virulenstab i stamkulturer.

Desuden skal der gives en beskrivelse af eventuelle metoder, der vil kunne forhindre, at mikroorganismen mister sin virkning på målarten.

3.7. **Anbefalede metoder og forholdsregler med hensyn til håndtering, oplagring, transport eller brand**

Der skal indgives et sikkerhedsdatablad, jf. artikel 31 i forordning (EF) nr. 1907/2006, for hver mikroorganisme.

3.8. **Procedurer for destruktion eller dekontaminering**

I mange tilfælde er den foretrukne eller eneste metode til sikker bortskaffelse af mikroorganismer, kontaminerede materialer eller kontamineret emballage kontrolleret forbrænding i et godkendt forbrændingsanlæg.

Der skal gives en udførlig beskrivelse af metoder til sikker bortskaffelse af mikroorganismen eller om nødvendigt til at dræbe den inden bortskaffelse og metoder til bortskaffelse af kontamineret emballage og kontaminerede materialer. Der skal fremlægges data for sådanne metoder til dokumentation af, at de er effektive og sikre.

3.9. **Foranstaltninger i tilfælde af uheld**

Der skal gives oplysninger om metoder til at uskadeliggøre mikroorganismen i miljøet (f.eks. vand eller jord) i tilfælde af et uheld.

4. ANALYSEMETODER

Indledning

Bestemmelserne i dette afsnit omfatter kun analysemetoder, der kræves til kontrol og overvågning efter registrering.

Der kan eventuelt overvejes overvågning efter godkendelse for alle aspekter af risikovurderingen. Dette er navnlig tilfældet, når (stammer af) mikroorganismer, der ikke forekommer naturligt i det påtænkte udbringningsområde, skal godkendes. Ansøgeren skal give en begrundelse for den benyttede metode, når der er tale om analysemetoder, der anvendes til at tilvejebringe data som krævet i denne forordning eller til andre formål; om nødvendigt vil der blive udviklet særskilte retningslinjer for sådanne metoder på basis af de samme krav som dem, der er fastlagt for metoder til kontrol og overvågning efter registrering.

Der skal fremlægges metodebeskrivelser, og der skal gives detaljerede oplysninger om analyseudstyr, -materialer og -betingelser. Hvis en internationalt anerkendt metode kan anvendes, skal dette oplyses.

Disse metoder skal være så enkle og så lidt udgiftskrævende som muligt og skal kunne gennemføres med almindeligt tilgængeligt udstyr.

Data for specificitet, linearitet, nøjagtighed og repeterbarhed, jf. del A, punkt 4.1 og 4.2, i dette bilag, kræves også for metoder til analyse af mikroorganismer og restkoncentrationer heraf.

Ved anvendelsen af dette afsnit gælder følgende:

Urenheder, metabolitter, relevante metabolitter, restkoncentrationer	Jf. definitionerne i forordning (EF) nr. 1107/2009
Relevante urenheder	Urenheder som defineret ovenfor, der kan være problematiske for menneskers eller dyrs sundhed og/eller for miljøet

Der skal på forlangende leveres følgende prøver:

i) prøver af mikroorganismen som fremstillet

ii) analysestandarder af relevante metabolitter (navnlig toksiner) og alle andre bestanddele, der indgår i restkoncentrationsdefinitionen

iii) hvis de foreligger, prøver af referencestoffer for de relevante urenheder.

4.1. **Metoder til analyse af mikroorganismen som fremstillet**

— Metoder til identifikation af mikroorganismen.

— Metoder til tilvejebringelse af oplysninger om stamkulturens/den aktive mikroorganismes mulige variabilitet.

— Metoder til differentiering af en mutant af mikroorganismen fra den oprindelige vildstamme.

— Metoder til vurdering af renheden af den stamkultur, hvoraf der produceres batcher, og metoder til kontrol af denne renhed.

— Metoder til bestemmelse af indholdet af mikroorganismen i det fremstillede materiale, der anvendes til fremstilling af formuleringer, og metoder til påvisning af, at kontaminerende mikroorganismer holdes på et acceptabelt niveau.

— Metoder til bestemmelse af relevante urenheder i det fremstillede materiale.

— Metoder til kontrol af fravær af eller kvantificering af eventuel forekomst af human- og pattedyrspatogener (med passende bestemmelsesgrænser).

— Metoder til bestemmelse af mikroorganismens stabilitet ved oplagring og dens holdbarhed, hvis det er relevant.

4.2. **Metoder til bestemmelse og kvantificering af restkoncentrationer (levedygtige eller ikke-levedygtige)**

af:

— de(n) aktive mikroorganisme(r)

— relevante metabolitter (navnlig toksiner)

på og/eller i afgrøder, i fødevarer og foder, i dyre- og menneskevæv og -væsker, i jord, i vand (herunder drikkevand, grundvand og overfladevand) og i luften, hvis det er relevant.

Der skal også indgå metoder til analyse af mængden eller aktiviteten af proteinprodukter, f.eks. ved at analysere kulturer fra den eksponentielle vækstfase og supernatanter fra disse ved hjælp af et dyrecellebioassay.

5. VIRKNINGER PÅ MENNESKERS SUNDHED

Indledning

i) De foreliggende oplysninger baseret på mikroorganismens og tilsvarende organismers egenskaber (afsnit 1, 2 og 3), herunder rapporter om sundhedsmæssige og medicinske forhold, kan være tilstrækkelige til at træffe beslutning om, hvorvidt mikroorganismen ville have sundhedsmæssige virkninger (infektiøse/patogene/toksiske) på mennesker.

ii) De meddelte oplysninger skal sammen med oplysninger, der gives om et eller flere præparater, som indeholder mikroorganismen, være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af de risici for mennesker, der direkte og/eller indirekte er forbundet med håndtering og anvendelse af plantebeskyttelsesmidler, som indeholder mikroorganismen, risikoen for mennesker ved at håndtere behandlede produkter og risikoen for mennesker i tilknytning til rester eller kontaminanter, der bliver tilbage i føde og vand. Desuden skal oplysningerne være tilstrækkelige som grundlag for:

— at træffe beslutning om, hvorvidt mikroorganismen kan godkendes

— at fastsætte relevante betingelser eller begrænsninger, der skal knyttes til enhver godkendelse

— at fastlægge risiko- og sikkerhedspåskrifter (når de er indført) med henblik på beskyttelse af mennesker, dyr og miljøet, som skal anføres på emballagen (beholderne)

— at fastlægge relevante førstehjælpsforanstaltninger samt passende diagnostiske og terapeutiske foranstaltninger, der skal finde anvendelse i tilfælde af infektion eller andre skadelige virkninger på mennesker.

iii) Alle virkninger, der er konstateret under testning, skal oplyses. Undersøgelser, der er nødvendige for at vurdere den mekanisme, der sandsynligvis er involveret, og virkningernes betydning, skal også udføres.

iv) Der skal for alle undersøgelsers vedkommende oplyses om den faktisk opnåede dosis i kolonidannende enheder pr. kg legemsvægt (cfu/kg) og i andre relevante enheder.

v) Mikroorganismen skal vurderes i et trinvist system.

Det første trin (trin I) omfatter de foreliggende basisoplysninger og de basisundersøgelser, der skal udføres for alle mikroorganismer. Afgørelsen om det rette testprogram træffes i hvert enkelt tilfælde på grundlag af

en ekspertvurdering. Nye data fra konventionelle toksikologiske og/eller patologiske forsøg med laboratoriedyr er normalt påkrævet, medmindre ansøgeren på grundlag af de tidligere oplysninger kan godtgøre, at anvendelsen af mikroorganismen under de foreslåede anvendelsesbetingelser ikke har nogen skadelige virkninger på menneskers og dyrs sundhed. Indtil der er godkendt specifikke retningslinjer på internationalt plan, skal de krævede oplysninger tilvejebringes ved hjælp af eksisterende testretningslinjer (f.eks. USEPA OPPTS-retningslinjerne).

Der skal udføres undersøgelser i trin II, hvis undersøgelser udført i trin I har vist, at der er sundhedsskadelige virkninger. Testtypen afhænger af, hvilke virkninger der er observeret ved undersøgelserne i trin I. Inden undersøgelserne udføres, skal ansøgeren indhente de kompetente myndigheders tilladelse til den type test, der skal udføres.

TRIN I

5.1. **Basisoplysninger**

Der kræves basisoplysninger om mikroorganismens evne til at forårsage skadelige virkninger, såsom koloniseringsevne, evne til at forvolde skade og evne til at danne toksiner og andre relevante metabolitter.

5.1.1. *Medicinske data*

Uden at det berører artikel 10 i direktiv 98/24/EF, skal der meddeles data og oplysninger fra praksis om genkendelse af infektions- og patogenicitetssymptomer og om effektiviteten af førstehjælp og terapeutiske foranstaltninger, såfremt sådanne data og oplysninger foreligger. Hvis det er relevant, skal effektiviteten af potentielle antagonister undersøges og oplyses. I givet fald skal metoder til at dræbe eller uskadeliggøre mikroorganismen angives (jf. punkt 3.8).

Data og oplysninger om virkningerne af eksponering af mennesker er, når sådanne data og oplysninger foreligger og er af den fornødne kvalitet, af ganske særlig værdi til bekræftelse af validiteten af ekstrapoleringer og konklusioner med hensyn til målorganer, virulens og reversibiliteten af skadelige virkninger. Sådanne data kan tilvejebringes efter eksponering ved uheld eller i en arbejdsmiljøsituation.

5.1.2. *Medicinsk overvågning af personalet på produktionsanlæg*

Alle foreliggende rapporter om programmer for bedriftssundhedsovervågning bilagt detaljerede oplysninger om programmernes udformning og om eksponeringen for mikroorganismen skal fremlægges. Sådanne rapporter bør om muligt omfatte data om mikroorganismens virkningsmekanisme. Hvis sådanne rapporter foreligger, skal de omfatte data for personer, der er blevet eksponeret under fremstillingen eller efter udbringning af mikroorganismen (f.eks. ved effektivitetsforsøg).

Der skal lægges særlig vægt på personer, der kan være særligt modtagelige, f.eks. på grund af tidligere sygdom, indtagelse af medicin, nedsat immunforsvar, graviditet eller amning.

5.1.3. *Eventuelle oplysninger om sensibilisering/allergenicitet*

Alle foreliggende oplysninger om sensibilisering og allergiske reaktioner hos arbejdstagere, herunder fabriksarbejdere, landbrugsmedhjælpere og forskningspersonale, og andre, der er eksponeret for mikroorganismen, skal fremlægges, herunder, hvis det er relevant, detaljerede oplysninger om tilfælde af overfølsomhed og kronisk sensibilisering. De meddelte oplysninger skal omfatte detaljerede oplysninger om hyppighed, omfang og varighed af eksponering, observerede symptomer og andre relevante kliniske observationer. Det skal oplyses, hvorvidt arbejdstagerne har været underkastet allergitest eller er blevet udspurgt om allergiske symptomer.

5.1.4. *Direkte observationer, f.eks. kliniske tilfælde*

Foreliggende rapporter fra den alment tilgængelige litteratur om mikroorganismen eller nærtbeslægtede medlemmer af den taksonomiske gruppe (vedrørende kliniske tilfælde) skal, hvis de kommer fra refereebedømte tidsskrifter eller officielle rapporter, fremlægges sammen med rapporter om eventuelle opfølgende undersøgelser. Sådanne rapporter er af ganske særlig værdi og skal indeholde fuldstændige beskrivelser af eksponeringens art, omfang og varighed og de observerede kliniske symptomer, førstehjælp og terapeutiske foranstaltninger, der er anvendt, samt foretagne målinger og observationer. Oplysninger i form af sammenfatninger eller abstracts er af begrænset værdi.

Hvis der er udført dyreforsøg, kan rapporter om kliniske tilfælde være af ganske særlig værdi til bekræftelse af validiteten af fortolkninger, hvor data for dyr er overført på mennesker, og til identificering af uventede skadelige virkninger, som er specifikke for mennesker.

5.2. **Basisundersøgelser**

For at det skal være muligt at fortolke de opnåede resultater korrekt, er det af allerstørste betydning, at de foreslåede testmetoder er relevante for den artsspecifikke følsomhed, den måde, indtagelsen er foregået på, osv. og relevante ud fra et biologisk og toksikologisk synspunkt. Den måde, testmikroorganismen skal indgives på, afhænger af, hvordan mennesker normalt eksponeres.

For at kunne vurdere virkningerne på mellemlang og lang sigt efter akut, subakut eller semikronisk eksponering for mikroorganismer er det nødvendigt at anvende de valgmuligheder, der er beskrevet i OECD-retningslinjerne, dvs. at forlænge de pågældende undersøgelser med en restitueringsperiode (efter hvilken der skal udføres komplette makroskopiske og mikroskopiske, patologiske undersøgelser, herunder en undersøgelse for mikroorganismer i væv og organer). Dette letter fortolkningen af visse virkninger og giver mulighed for at fastslå infektionsevne og/eller patogenicitet, hvilket igen gør det lettere at træffe beslutninger om andre emner, såsom nødvendigheden af at udføre langtidsundersøgelser (karcinogenicitet m.v. — jf. punkt 5.3) og om, hvorvidt der skal udføres restkoncentrationsundersøgelser (jf. punkt 6.2).

5.2.1. *Sensibilisering* [1]

Testens formål

Testen skal give tilstrækkelige oplysninger til, at mikroorganismens sensibiliseringspotentiale ved indånding og ved dermal eksponering kan vurderes. Der skal udføres test med maksimeret eksponering.

Krav om test/oplysninger [2]

Der skal fremlægges oplysninger om sensibilisering.

5.2.2. *Akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne*

De undersøgelser, data og oplysninger, der skal fremlægges og vurderes, skal være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne efter en enkelt eksponering for mikroorganismen, og navnlig til at påvise eller give indikation af:

— mikroorganismens toksicitet, patogenicitet og infektionsevne

— virkningernes tidsforløb og karakteristika, med alle enkeltheder om adfærdsændringer og eventuelle makropatologiske fund post mortem

— om muligt den toksiske virkningsmekanisme

— den relative fare i forbindelse med de forskellige eksponeringsveje

— resultaterne af blodanalyser, der gennemføres under hele undersøgelsesforløbet for at vurdere elimineringen (clearance) af mikroorganismen.

Akutte toksiske/patogene virkninger kan være ledsaget af infektionsevne og/eller længerevarende virkninger, som ikke umiddelbart kan observeres. For at kunne foretage en sundhedsmæssig vurdering er det derfor nødvendigt at udføre test af infektionsevnen hos forsøgspattedyr ved oral indgivelse, indånding og intraperitoneal/subkutan injektion.

Ved undersøgelserne af akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne skal der foretages et skøn over mikroorganismens og/eller det aktive toksins eliminering i de organer, der er relevante for en mikrobiologisk undersøgelse (f.eks. lever, nyrer, milt, lunger, hjerne, blod og indgivelsessted).

Observationerne skal være videnskabeligt velfunderede og kan omfatte en konstatering af mængden af mikroorganismen i alle de væv, der kan formodes at være berørt (f.eks. som udviser læsioner), og i de vigtigste organer: nyrer, hjerne, lever, lunger, milt, blære, blod, lymfeknuder, fordøjelseskanal og thymus og læsioner på inokulationsstedet hos de døde eller døende dyr i testfasen og ved aflivningen.

De oplysninger, der tilvejebringes ved testning af akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne, er af ganske særlig værdi til vurdering af de farer, der kan forventes at ville opstå i tilfælde af uheld, og risiciene for forbrugerne som følge af eksponering for eventuelle restkoncentrationer.

5.2.2.1. Akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne ved oral indgivelse

Krav om test/oplysninger

Der skal gives oplysninger om mikroorganismens toksicitet, patogenicitet og infektionsevne ved oral indgivelse.

[1] De foreliggende metoder til testning af dermal sensibilisering egner sig ikke, når det gælder mikroorganismer. Sensibilisering ved indånding er sandsynligvis et større problem end dermal eksponering for mikroorganismer, men der findes ingen validerede testmetoder i dag. Udviklingen af denne form for metoder er derfor af største betydning. Indtil da bør alle mikroorganismer betragtes som potentielle allergener. Herved tages der også hensyn til personer med svækket immunforsvar eller andre følsomme personer (f.eks. gravide kvinder, nyfødte eller ældre mennesker).

[2] Da der ikke foreligger egnede testmetoder, vil alle mikroorganismer blive betragtet som potentielle allergener, medmindre ansøgeren ved forelæggelse af de relevante data vil påvise, at den pågældende mikroorganisme ikke har nogen sensibiliserende egenskaber. Det er derfor foreløbig ikke obligatorisk at forelægge sådanne data.

5.2.2.2. Akut toksicitet, patogenicitet og infektionsevne ved indånding

Krav om test/oplysninger

Der skal gives oplysninger om mikroorganismens toksicitet, patogenicitet og infektionsevne ved indånding [1].

5.2.2.3. Intraperitoneal/subkutan enkeltdosis

Den intraperitoneale/subkutane test betragtes som et yderst følsomt assay, når det for eksempel gælder påvisning af infektionsevne.

Krav om test/oplysninger

En intraperitoneal injektion er påkrævet for alle mikroorganismer; der kan dog gøres brug af en ekspertvurdering for at afgøre, om subkutan injektion er at foretrække frem for intraperitoneal injektion, hvis maksimumstemperaturen for vækst og formering er på under 37 °C.

5.2.3. *Genotoksicitetstest*

Krav om test/oplysninger

Hvis mikroorganismen danner eksotoksiner, jf. punkt 2.8, skal disse toksiner og alle andre relevante metabolitter i næringssubstratet også testes for genotoksicitet. Sådanne undersøgelser af toksiner og metabolitter skal om muligt udføres med det oprensede stof.

Hvis basisundersøgelserne ikke giver indikation af, at der dannes toksiske metabolitter, skal det overvejes at udføre undersøgelser på mikroorganismen selv afhængigt af en ekspertvurdering af basisundersøgelsesdataenes relevans og validitet. Hvis der er tale om et virus, må risikoen for mutationer ved indsættelse af dna i pattedyrsceller eller risikoen for karcinogenicitet tages op til drøftelse.

Testens formål

Disse undersøgelser er værdifulde, når det gælder:

— vurdering af genotoksisk potentiale

— tidlig identificering af genotoksiske kræftfremkaldende stoffer

— klarlægning af virkningsmekanismen hos visse kræftfremkaldende stoffer.

Det er vigtigt, at der vælges en fleksibel fremgangsmåde, hvor valget af yderligere undersøgelser afhænger af fortolkningen af resultaterne på hvert enkelt trin.

Testbetingelser [2]

Cellulære mikroorganismers genotoksicitet undersøges efter ødelæggelse af cellerne, hvis det er muligt. Der bør gives en begrundelse for valget af metode til forberedelse af prøver.

Virus' genotoksicitet skal undersøges på infektiøse isolater.

5.2.3.1. In vitro-test

Krav om test/oplysninger

Resultaterne af mutagenicitetstest in vitro (bakterieassay for genmutation, test for clastogenicitet (kromosomafvigelser i pattedyrsceller) og test for genmutation i pattedyrsceller) skal fremlægges.

5.2.4. *Cellekulturundersøgelse*

Disse oplysninger skal fremlægges for mikroorganismer med intracellulær replikation, såsom virus, viroider eller specifikke bakterier og protozoer, medmindre oplysningerne i henhold til afsnit 1, 2 og 3 klart dokumenterer, at mikroorganismen ikke replikerer i varmblodede organismer. Der skal udføres en cellekulturundersøgelse i humane celle- eller vævskulturer fra forskellige organer. Udvælgelsen kan baseres på de forventede målorganer efter infektion. Hvis humane celle- eller vævskulturer fra specifikke organer ikke er til rådighed, kan andre pattedyrscelle- og vævskulturer anvendes. Når det gælder virus, er evnen til at indvirke på det humane genom af central betydning.

[1] En inhalationsundersøgelse kan erstattes af en intratracheal undersøgelse.
[2] Da de nuværende testmetoder er udformet med henblik på anvendelse på opløselige stoffer, må der udvikles metoder, der også er egnet til mikroorganismer.

5.2.5. *Oplysninger om korttidstoksicitet og -patogenicitet*

Testens formål

Korttidstoksicitetstest skal udformes således, at de giver oplysninger om den mængde af mikroorganismen, der kan tolereres uden toksiske virkninger under de givne testbetingelser. Sådanne test giver nyttige data om risiciene for dem, der håndterer og anvender præparater indeholdende mikroorganismen. Korttidstoksicitetstest giver især et vigtigt indblik i mikroorganismens eventuelle kumulative virkninger og risikoen for arbejdstagere, der kan være intensivt eksponeret. Desuden giver korttidstoksicitetstest oplysninger, der er nyttige i forbindelse med udformningen af test for kronisk toksicitet.

De undersøgelser, data og oplysninger, der skal fremlægges og vurderes, skal være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne efter gentagen eksponering for mikroorganismen, og navnlig til efterfølgende at påvise eller give indikation af:

— sammenhængen mellem dosis og skadelige virkninger

— mikroorganismens toksicitet, herunder om nødvendigt NOAEL for toksiner

— målorganer, hvis det er relevant

— virkningernes tidsforløb og karakteristika, med alle enkeltheder om adfærdsændringer og eventuelle makropatologiske fund post mortem

— fremkomne specifikke toksiske virkninger og patologiske forandringer

— hvis det er relevant, persistensen og reversibiliteten af visse observerede toksiske virkninger efter doseringsophør

— om muligt den toksiske virkningsmekanisme

— den relative fare i tilknytning til de forskellige eksponeringsveje.

Ved testen for korttidstoksicitet skal der foretages et skøn over mikroorganismens eliminering i de vigtigste organer.

Der skal indgå undersøgelser af endpoints for patogenicitet og infektionsevne.

Krav om test/oplysninger

Mikroorganismens korttidstoksicitet (mindst 28 dage) skal oplyses.

Valget af testarter skal begrundes. Valget af testens varighed afhænger af dataene for akut toksicitet og elimination.

Der kræves en ekspertvurdering for at afgøre, hvilken administrationsvej der bør anvendes.

5.2.5.1. Sundhedsmæssige virkninger efter gentagen inhalationseksponering

Oplysninger om de sundhedsmæssige virkninger efter gentagen inhalationseksponering betragtes som nødvendige, navnlig for risikovurderingen af miljøet på arbejdspladsen. Gentagen eksponering kan påvirke eliminationsevnen (f.eks. modstandsdygtigheden) hos værten (mennesker). Desuden er det for at kunne foretage en korrekt risikovurdering nødvendigt at undersøge toksiciteten efter gentagen eksponering for kontaminanter, vækstmedium, hjælpestoffer og mikroorganismen. Man bør huske på, at hjælpestofferne i plantebeskyttelsesmidlet kan influere på en mikroorganismes toksicitet og infektionsevne.

Krav om test/oplysninger

Der kræves oplysninger om en mikroorganismes infektionsevne, patogenicitet og toksicitet på kort sigt (luftvejene), medmindre de allerede forelagte oplysninger er tilstrækkelige som grundlag for at vurdere indvirkningen på menneskers sundhed. Dette kan være tilfældet, hvis det godtgøres, at testmaterialet ikke har nogen inhalerbar fraktion, og/eller at der ikke forventes gentagen eksponering.

5.2.6. *Forslag til behandling: førstehjælp, lægebehandling*

De førstehjælpsforanstaltninger, der skal anvendes i tilfælde af infektion og i tilfælde af kontaminering af øjnene, skal anføres.

Behandlinger i tilfælde af indtagelse eller kontaminering af øjne og hud skal beskrives udførligt. Oplysninger baseret på praktiske erfaringer, når sådanne erfaringer eksisterer og er tilgængelige, og ellers på et teoretisk grundlag om effektiviteten af alternative behandlinger, skal fremlægges.

Der skal fremlægges oplysninger om antibiotikaresistens.

(SLUT PÅ TRIN I)

TRIN II

5.3. **Specifikke undersøgelser af toksicitet, patogenicitet og infektionsevne**

Det kan i nogle tilfælde være nødvendigt at udføre supplerende undersøgelser for bedre at klarlægge de skadelige virkninger på mennesker.

Navnlig skal der, hvis resultaterne af tidligere undersøgelser giver indikation af, at mikroorganismen kan forvolde sundhedsskadelige virkninger på lang sigt, udføres test for kronisk toksicitet, patogenicitet og infektionsevne, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet. Endvidere skal der, når der dannes et toksin, udføres kinetiske undersøgelser.

De krævede undersøgelser skal udformes individuelt ud fra de særlige parametre, der skal undersøges, og de mål, der skal nås. Inden undersøgelserne udføres, skal ansøgeren indhente de kompetente myndigheders tilladelse til den type test, der skal udføres.

5.4. **In vivo-test i somatiske celler**

Krav om test/oplysninger

Hvis alle resultaterne af in vitro-testene er negative, skal der udføres yderligere testning under hensyntagen til andre foreliggende relevante oplysninger. Undersøgelsen kan udføres in vivo eller in vitro med benyttelse af et anderledes metaboliseringssystem end det/dem, der tidligere er benyttet.

Hvis den cytogenetiske in vitro-test er positiv, skal der udføres en in vivo-test med brug af somatiske celler (metafaseanalyse i gnaverknoglemarv eller mikrokernetest på gnavere).

Hvis en af in vitro-genmutationstestene er positiv, skal der udføres en in vivo-test for at undersøge uprogrammeret dna-syntese eller en musespottest.

5.5. **Genotoksicitet — in vivo-test i kønsceller**

Testens formål og testbetingelser

Jf. del A, punkt 5.4.

Krav om test/oplysninger

Hvis et resultat af en in vivo-test i somatiske celler er positivt, kan in vivo-test for kønscellevirkninger være berettigede. Nødvendigheden af at udføre sådanne test må overvejes i det konkrete tilfælde under hensyntagen til andre relevante oplysninger om bl.a. anvendelse og forventet eksponering. Passende analyser vil indebære, at man undersøger interaktionen med dna (f.eks. ved hjælp af dominant letal-assay), ser på potentialet for nedarvede virkninger og eventuelt foretager en kvantitativ vurdering af arvelige virkninger. Det er almindelig anerkendt, at benyttelsen af kvantitative test kræver gode argumenter, fordi disse test er så komplekse.

(SLUT PÅ TRIN II)

5.6. **Sammenfatning af toksicitet, patogenicitet og infektionsevne over for pattedyr og generel vurdering**

Der skal fremlægges en sammenfatning af alle data og oplysninger meddelt i henhold til punkt 5.1 til 5.5; denne skal omfatte en detaljeret, kritisk vurdering af dataene efter relevante kriterier og retningslinjer for vurdering og beslutningstagning, med særlig vægt på de risici for mennesker og dyr, der kan eller vil opstå, samt datagrundlagets omfang, kvalitet og pålidelighed.

Der skal redegøres for, om eksponering af dyr eller mennesker har nogen betydning for vaccination eller serologisk overvågning.

6. RESTKONCENTRATIONER I ELLER PÅ BEHANDLEDE PRODUKTER, FØDEVARER OG FODERSTOFFER

Indledning

i) De meddelte oplysninger skal sammen med oplysninger, der gives om et eller flere præparater, som indeholder mikroorganismen, være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af risikoen for mennesker og/eller dyr ved eksponering for mikroorganismen og dens rester og metabolitter (toksiner), der bliver tilbage i eller på planter eller planteprodukter.

ii) Desuden skal oplysningerne være tilstrækkelige som grundlag for:

— at træffe beslutning om, hvorvidt mikroorganismen kan godkendes

— at fastsætte relevante betingelser eller begrænsninger, der skal knyttes til enhver godkendelse

— hvis det er relevant, at fastsætte maksimalgrænseværdier, tidsintervaller inden høst for at beskytte forbrugeren og tilbageholdelsestider for at beskytte de personer, der håndterer de behandlede afgrøder og produkter.

iii) Til vurderingen af risici i tilknytning til restkoncentrationer vil det kunne undlades at fremlægge forsøgsdata for omfanget af eksponeringen for restkoncentrationen, hvis det kan godtgøres, at mikroorganismen og dens metabolitter ikke udgør nogen fare for mennesker i de koncentrationer, der vil kunne forekomme i forbindelse med godkendt anvendelse. Den relevante dokumentation kan baseres på den alment tilgængelige litteratur, på praktiske erfaringer og på oplysninger, der er indgivet i henhold til afsnit 1, 2 og 3 og afsnit 5.

6.1. **Persistens og sandsynlighed for formering i eller på afgrøder, foder eller fødevarer**

Der skal fremlægges et velfunderet estimat over persistens/konkurrenceevne for mikroorganismen og relevante sekundære metabolitter (navnlig toksiner) i eller på afgrøden under de fremherskende miljømæssige betingelser under og efter den påtænkte anvendelse, under hensyntagen til især oplysningerne meddelt i henhold til afsnit 2.

Desuden skal ansøgeren meddele, i hvilken grad og på hvilket grundlag det menes, at mikroorganismen kan (eller ikke kan) formere sig i eller på planten eller planteproduktet eller under forarbejdning af råvaren.

6.2. **Yderligere oplysninger**

Forbrugerne kan blive eksponeret for mikroorganismer i længere tid via forbruget af behandlede fødevarer; de potentielle virkninger på forbrugerne skal derfor udledes af kroniske eller semikroniske undersøgelser, så der i risikovurderingen kan etableres toksikologiske endpoints såsom ADI.

6.2.1. *Ikke-levedygtige restkoncentrationer*

En ikke-levedygtig mikroorganisme er en mikroorganisme, som ikke er i stand til at replikere eller overføre genetisk materiale.

Hvis det er konstateret, at relevante mængder af mikroorganismen eller af de dannede metabolitter, navnlig toksiner, er persistente, jf. punkt 2.4 og 2.5, kræves der udførlige forsøgsdata som fastsat i del A, afsnit 6, i dette bilag, hvis koncentrationer af mikroorganismen og/eller dens toksiner i eller på de behandlede fødevarer eller foderstoffer forventes at ville forekomme i større koncentrationer end under naturlige forhold eller i en anderledes fænotypisk tilstand.

I henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009 skal afgørelsen vedrørende forskellen mellem naturlige koncentrationer og en øget koncentration på grund af behandling med mikroorganismen baseres på data fra forsøg og ikke på ekstrapoleringer eller beregninger ved hjælp af modeller.

Inden undersøgelserne udføres, skal ansøgeren indhente de kompetente myndigheders tilladelse til den type test, der skal udføres.

6.2.2. *Levedygtige restkoncentrationer*

Hvis de oplysninger, der er forelagt i henhold til punkt 6.1, tyder på persistens af relevante mængder af mikroorganismen i eller på behandlede produkter, fødevarer eller foderstoffer, skal de potentielle virkninger på mennesker og/eller dyr undersøges, medmindre det på grundlag af oplysningerne i henhold til afsnit 5 kan godtgøres, at mikroorganismen og dens metabolitter og/eller nedbrydningsprodukter ikke udgør nogen fare for mennesker i de koncentrationer og i den form, der vil kunne forekomme i forbindelse med godkendt anvendelse.

I henhold til forordning (EF) nr. 1107/2009 skal afgørelsen vedrørende forskellen mellem naturlige koncentrationer og en øget koncentration på grund af behandling med mikroorganismen baseres på data fra forsøg og ikke på ekstrapoleringer eller beregninger ved hjælp af modeller.

Der må lægges særlig vægt på persistensen af levedygtige restkoncentrationer, hvis der i henhold til punkt 2.3, punkt 2.5 eller afsnit 5 er konstateret infektionsevne eller patogenicitet over for pattedyr, og/eller andre oplysninger tyder på, at der er en fare for forbrugere og/eller arbejdstagere. I dette tilfælde kan myndighederne kræve undersøgelser svarende til dem, der er fastsat i del A.

Inden undersøgelserne udføres, skal ansøgeren indhente de kompetente myndigheders tilladelse til den type test, der skal udføres.

6.3. **Sammenfatning og vurdering af restkoncentrationers opførsel i henhold til de i punkt 6.1 og 6.2 omhandlede data**

7. SKÆBNE OG OPFØRSEL I MILJØET

Indledning

i) Oplysninger om mikroorganismens og dens metabolitters oprindelse, egenskaber og overlevelse og om dens påtænkte anvendelse danner grundlaget for en vurdering af skæbne og opførsel i miljøet.

Der kræves normalt forsøgsdata, medmindre det kan godtgøres, at en vurdering af mikroorganismens skæbne og opførsel i miljøet kan foretages med de allerede foreliggende oplysninger. Den relevante dokumentation kan baseres på den alment tilgængelige litteratur, på praktiske erfaringer og på oplysninger, der er indgivet i henhold til afsnit 1 til 6. Mikroorganismens funktion i processer i miljøet er af særlig interesse.

ii) De meddelte oplysninger skal sammen med andre relevante oplysninger og oplysninger om et eller flere præparater, der indeholder mikroorganismen, være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af dens skæbne og opførsel og af dens resters og toksiners skæbne og opførsel, når de er af betydning for menneskers sundhed og/eller for miljøet.

iii) Oplysningerne skal især være tilstrækkelige som grundlag for:

— at træffe beslutning om, hvorvidt mikroorganismen kan godkendes

— at fastsætte relevante betingelser eller begrænsninger, der skal knyttes til enhver godkendelse

— at fastlægge piktogrammer (når de er indført) og signalord samt de relevante fare- og sikkerhedssætninger med henblik på beskyttelse af miljøet, som skal findes på emballagen (beholderne)

— at forudsige mikroorganismens og dens metabolitters udbredelse, skæbne og opførsel i miljøet og de involverede tidsforløb

— at fastslå, hvilke foranstaltninger der er nødvendige for at opnå mindst mulig kontaminering af miljøet og indvirkning på ikke-målarter.

iv) Eventuelle relevante metabolitter (dvs. metabolitter, der kan være problematiske for menneskers sundhed og/eller for miljøet), der dannes af testorganismen under de relevante miljømæssige betingelser, skal karakteriseres. Hvis relevante metabolitter er til stede i eller dannes af mikroorganismen, kan data som anført i del A, afsnit 7, i dette bilag være påkrævet, hvis følgende betingelser alle er opfyldt:

— Den relevante metabolit er stabil uden for mikroorganismen, jf. punkt 2.8.

— En toksisk virkning af den relevante metabolit er uafhængig af mikroorganismens tilstedeværelse.

— Den relevante metabolit forventes at ville forekomme i miljøet i væsentligt større koncentrationer end koncentrationerne under naturlige forhold.

v) Der skal tages hensyn til alle tilgængelige oplysninger om forholdet til naturligt forekommende beslægtede vildtyper.

vi) Inden der udføres undersøgelser som omtalt nedenfor, skal ansøgeren aftale med de kompetente myndigheder, om det er nødvendigt at udføre undersøgelser, og, hvis det er tilfældet, hvilken type test der skal udføres. Oplysningerne i henhold til de andre afsnit skal også tages i betragtning.

7.1. **Persistens og formering**

Hvis det er relevant, skal der gives oplysninger om mikroorganismens persistens og formering i alle dele af miljøet, medmindre det kan godtgøres, at det er usandsynligt, at den relevante del af miljøet vil blive eksponeret for mikroorganismen. Der skal lægges særlig vægt på:

— konkurrenceevnen under de fremherskende miljømæssige betingelser under og efter den påtænkte anvendelse

— populationsdynamikken under årstidsbestemt eller regionalt bestemt ekstreme klimaforhold (særligt varm sommer, kold vinter og nedbør) samt produktionsmetoderne i landbruget efter den påtænkte anvendelse.

Der skal gives oplysninger om den skønnede mængde af den pågældende mikroorganisme i et vist tidsrum efter anvendelsen af plantebeskyttelsesmidlet under de påtænkte anvendelsesbetingelser.

7.1.1. *Jordbund*

Der skal gives oplysninger om levedygtighed/populationsdynamik i dyrket og udyrket jord (flere forskellige arealer), som er repræsentativ for de typiske jordbundstyper i de forskellige områder i EU, hvor mikroorganismen anvendes eller forventes anvendt. Bestemmelserne om valg af jordbund og indsamling og håndtering af prøver, jf. del A, indledningen til punkt 7.1, skal overholdes. Hvis testorganismen skal anvendes i forbindelse med andre medier, f.eks. stenuld, skal dette medium være omfattet af undersøgelsen.

7.1.2. *Vand*

Der bør fremlægges oplysninger om levedygtighed/populationsdynamik i naturlige sediment-/vandsystemer, både i mørke og ved lys.

7.1.3. *Luft*

Hvis der er anledning til særlige bekymringer for så vidt angår eksponeringen af sprøjteførere, arbejdstagere eller andre tilstedeværende, kan oplysninger om koncentrationerne i luften være nødvendige.

7.2. **Mobilitet**

Mikroorganismens og dens nedbrydningsprodukters mulige spredning i de relevante dele af miljøet skal vurderes, medmindre det kan godtgøres, at det er usandsynligt, at de relevante dele af miljøet vil blive eksponeret for mikroorganismen. I denne forbindelse er den påtænkte anvendelse (f.eks. mark eller væksthus, udbringning på jord eller afgrøder), stadier af livscyklen, herunder forekomst af vektorer, persistens og organismens evne til at kolonisere tilstødende habitater af særlig interesse.

Der skal lægges særlig vægt på spredningen, persistensen og de sandsynlige transportafstande, hvis der er rapporteret om toksicitet, infektionsevne eller patogenicitet, eller hvis andre oplysninger tyder på mulig fare for mennesker, dyr eller for miljøet. I dette tilfælde kan de kompetente myndigheder kræve undersøgelser svarende til dem, der er fastsat i del A. Inden sådanne undersøgelser udføres, skal ansøgeren indhente de kompetente myndigheders tilladelse til den type test, der skal udføres.

8. VIRKNINGER PÅ IKKE-MÅLORGANISMER

Indledning

i) Oplysningerne om identitet og biologiske egenskaber og yderligere oplysninger i henhold til afsnit 1, 2, 3 og 7 er af afgørende betydning for vurderingen af virkningerne på ikke-målarter. Yderligere nyttige oplysninger om skæbne og opførsel i miljøet, jf. afsnit 7, og om restkoncentrationer i planter, jf. afsnit 6, bestemmer sammen med oplysninger om præparatets art og anvendelsesmetode arten og omfanget af den potentielle eksponering. De oplysninger, der fremlægges i henhold til afsnit 5, er af stor betydning for fastlæggelsen af virkningerne på pattedyr og de involverede mekanismer.

Der kræves normalt forsøgsdata, medmindre det kan godtgøres, at en vurdering af virkningerne på ikke-målorganismer kan foretages med de allerede foreliggende oplysninger.

ii) Valget af de rette ikke-målorganismer til undersøgelse af miljøvirkningerne skal baseres på mikroorganismens identitet (herunder organismens værtsspecificitet, virkningsmekanisme og økologi). Med en sådan viden vil det være muligt at vælge de rette testorganismer såsom organismer, der er nært beslægtet med målorganismen.

iii) De meddelte oplysninger skal sammen med oplysninger, der gives om et eller flere præparater, som indeholder mikroorganismen, være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af indvirkningen på ikke-målarter (flora og fauna), der kan forventes at ville være udsat for eksponering for mikroorganismen, når de er af miljømæssig betydning. Indvirkningen kan skyldes en enkelt eller langvarig eller gentagen eksponering og kan være reversibel eller irreversibel.

iv) Oplysninger om mikroorganismen skal sammen med andre relevante oplysninger samt oplysninger, der gives om et eller flere præparater, som indeholder aktivstoffet, især være tilstrækkelige som grundlag for:

— at træffe beslutning om, hvorvidt mikroorganismen kan godkendes

— at fastsætte relevante betingelser eller begrænsninger, der skal knyttes til enhver godkendelse

— at foretage en vurdering af kort- og langtidsrisici for ikke-målarter — henholdsvis populationer, samfund og processer

— at klassificere mikroorganismen efter biologisk fare

— at fastlægge de nødvendige forholdsregler til beskyttelse af ikke-målarter

— at fastlægge piktogrammer (når de er indført) og signalord samt de relevante fare- og sikkerhedssætninger med henblik på beskyttelse af miljøet, som skal findes på emballagen (beholderne).

v) Der skal oplyses om alle potentielt skadelige virkninger, der påvises under rutineundersøgelser af miljøvirkningerne, samt, hvis de kompetente myndigheder kræver det, udføres og fremlægges supplerende undersøgelser, som måtte være nødvendige for at undersøge de mekanismer, der sandsynligvis er involveret, og vurdere betydningen af de pågældende virkninger. Alle foreliggende biologiske data og oplysninger, der er relevante for vurderingen af mikroorganismens økologiprofil, skal fremlægges.

vi) For alle undersøgelser skal den opnåede gennemsnitsdosis i cfu/kg legemsvægt og i andre relevante enheder oplyses.

vii) Det kan være nødvendigt at udføre særskilte undersøgelser for relevante metabolitter (navnlig toksiner), hvis disse produkter kan udgøre en relevant risiko for ikke-målorganismer, og deres virkninger ikke kan vurderes ud fra de foreliggende resultater for mikroorganismen. Inden sådanne undersøgelser påbegyndes, skal ansøgeren aftale med den kompetente myndighed, om det er nødvendigt at udføre undersøgelser, og, hvis det er tilfældet, hvilken type test der skal udføres. Oplysningerne i henhold til afsnit 5, 6 og 7 skal også tages i betragtning.

viii) For at gøre det lettere at vurdere betydningen af de opnåede testresultater skal den samme stamme (eller registrerede oprindelse) af hver af de relevante arter så vidt muligt benyttes til de forskellige specificerede test.

ix) Undersøgelserne skal udføres, medmindre det kan godtgøres, at ikke-målorganismen ikke vil blive eksponeret for mikroorganismen. Hvis det er godtgjort, at mikroorganismen ikke har toksiske virkninger eller ikke fremkalder sygdom eller infektion hos hvirveldyr eller planter, er det kun virkningen på ikke-målorganismer, der skal undersøges.

8.1. **Virkninger på fugle**

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for fugle.

8.2. **Virkninger på vandorganismer**

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for vandorganismer.

8.2.1. *Virkninger på fisk*

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for fisk.

8.2.2. *Virkninger på hvirvelløse ferskvandsdyr*

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for hvirvelløse ferskvandsdyr.

8.2.3. *Virkninger på algevækst*

Testens formål

Der skal gives oplysninger om virkningerne på algevækst, vækstrate og restitueringsevne.

8.2.4. *Virkninger på andre planter end alger*

Testens formål

Der skal gives oplysninger om virkningerne på andre planter end alger.

8.3. **Virkninger på bier**

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for bier.

8.4. **Virkninger på andre leddyr end bier**

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for andre leddyr end bier. Udvælgelsen af testarter bør foretages ud fra den potentielle anvendelse af plantebeskyttelsesmidlerne (f.eks. anvendelse på plantemateriale eller jord). Der bør lægges særlig vægt på organismer, der anvendes til biologisk bekæmpelse, og organismer, der spiller en vigtig rolle i integreret bekæmpelse af skadegørere.

8.5. **Virkninger på regnorme**

Testens formål

Der skal gives oplysninger om toksicitet, infektionsevne og patogenicitet over for regnorme.

8.6. **Virkninger på jordlevende mikroorganismer, der ikke er målarter**

Indvirkningen på relevante mikroorganismer uden for målgruppen og deres prædatorer (f.eks. protozoer, når det gælder bakterieinokula) skal oplyses. Der kræves en ekspertvurdering for at afgøre, om supplerende undersøgelser er nødvendige. En sådan beslutning skal træffes under hensyntagen til de oplysninger, der foreligger i henhold til dette og andre afsnit, navnlig data for mikroorganismens specificitet og den forventede eksponering. Der kan også foreligge nyttige oplysninger fra de observationer, der er gjort under effektivitetstestningen. Der skal lægges særlig vægt på organismer, der anvendes i integreret afgrødestyring.

8.7. **Supplerende undersøgelser**

De supplerende undersøgelser kan omfatte yderligere test for akut eksponering for andre arter eller processer (såsom spildevandsanlæg) eller »higher tier«-test, såsom undersøgelser af kroniske eller subletale virkninger hos eller reproduktionsundersøgelser af udvalgte ikke-målorganismer.

Inden undersøgelserne udføres, skal ansøgeren indhente de kompetente myndigheders tilladelse til den type test, der skal udføres.

9. SAMMENFATNING OG VURDERING AF MILJØPÅVIRKNINGEN

Der skal udarbejdes en sammenfatning og en vurdering af alle data, der er relevante for miljøpåvirkningen, efter de retningslinjer, som medlemsstaternes kompetente myndigheder har udstukket for, hvordan sådanne sammenfatninger og vurderinger skal se ud. Heri skal indgå en detaljeret, kritisk vurdering af dataene efter relevante kriterier og retningslinjer for vurdering og beslutningstagning, med særlig vægt på de risici for miljøet og ikke-målarter, der kan eller vil opstå, samt datagrundlagets omfang, kvalitet og pålidelighed. Især følgende spørgsmål skal behandles:

— udbredelse og skæbne i miljøet og de involverede tidsforløb

— identificering af ikke-målarter og -populationer i risikogruppen og omfanget af deres potentielle eksponering

— identificering af de forholdsregler, der er nødvendige for i videst muligt omfang at forhindre kontaminering af miljøet og for beskyttelsen af ikke-målarter.