

KOMMISJONSDIREKTIV 96/46/EF

av 16. juli 1995

**om endring av rådsdirektiv 91/414/EØF om markedsføring av
plantefarmasøytiske produkter(*)**

(Tekst som er relevant for EØS)

**KOMMISJONEN FOR DE EUROPEISKE FELLESKAP
HAR-**

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap,

under henvisning til rådsdirektiv 91/414/EØF av 15. juli 1991 om markedsføring av plantefarmasøytiske produkter⁽¹⁾, sist endret ved kommisjonsdirektiv 96/12/EF⁽²⁾, særlig artikkel 18 nr. 2, og

ut fra følgende betraktninger:

I vedlegg II og III til direktiv 91/414/EØF er det fastsatt krav til det tekniske informasjonsmaterialet som søkerne skal framlegge ved henholdsvis oppføringen av et aktivt stoff i vedlegg I og godkjenningen av et plantefarmasøytisk produkt.

Det må angis så detaljert som mulig i vedlegg II og III til direktiv 91/414/EØF hvilke opplysninger søkerne skal framlegge, f.eks. om de forholdene og vilkårene som skal gjelde, og om de tekniske protokoller som skal benyttes når visse data samles inn. Disse bestemmelsene bør gjennomføres så snart de foreligger, slik at søkerne kan bruke dem under utarbeidingen av informasjonsmaterialet.

Det er nå mulig å innføre større nøyaktighet med hensyn til krav til de data om analysemetoder for det aktive stoff som er fastsatt i vedlegg II del A avsnitt 4.

Det er nå også mulig å innføre større nøyaktighet med hensyn til krav til de data om analysemetoder for det plantefarmasøytiske produkt som er fastsatt i vedlegg III del A avsnitt 5.

Tiltakene fastsatt i dette direktiv er i samsvar med uttalelse fra Den faste komité for plantehelse -

VEDTATT DETTE DIREKTIV:**Artikkel 1**

I direktiv 91/414/EØF gjøres følgende endringer:

1. i del A i vedlegg II erstattes avsnitt «4. Analytiske metoder» med vedlegg I til dette direktiv,
2. i del A i vedlegg III erstattes avsnitt «5. Analytiske metoder» med vedlegg II til dette direktiv.

Artikkel 2

Medlemsstatene skal sette i kraft de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv, senest 30. april 1997. De skal umiddelbart underrette Kommisjonen om dette.

Disse bestemmelsene skal, når de vedtas av medlemsstatene, inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

Artikkel 3

Dette direktiv trer i kraft 1. mai 1996.

Artikkel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Brussel, 16. juli 1996.

For Kommisjonen

Franz FISCHLER

Medlem av Kommisjonen

(*) Denne EF-rettsakten, kunngjort i EFT nr. L 214 av 23.8.1996, s. 18, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 58/97 av 31. juli 1997 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se denne utgave av EØS-tillegget til De Europeiske Fellesskaps Tidende.

(¹) EFT nr. L 230 av 19.8.1991, s. 1.

(²) EFT nr. L 65 av 15.3.1996, s. 20.

VEDLEGG I

«4. ANALYSEMETODER

Innledning

Bestemmelsene i dette avsnitt omfatter bare de analysemetoder som kreves til kontroll og overvåking etter registrering.

For analysemetoder brukt til å framskaffe data som kreves i henhold til dette direktiv, eller til andre formål skal søkeren framlegge en begrunnelse for den metode som er brukt. Om nødvendig vil det bli utviklet særskilte retningslinjer for slike metoder på grunnlag av de samme krav som for metodene for kontroll og overvåking etter registrering.

Det skal framlegges beskrivelser av metodene som også skal inneholde alle relevante data om utstyr, materialer og bruksforhold.

Disse metodene skal benytte den enklest mulige tilnæringsmåte, være så lite kostnadskrevenne som mulig og bare kreve alminnelig tilgjengelig utstyr.

I dette avsnitt menes med:

Urenheter: alle andre bestanddeler enn det rene aktive stoffet som forekommer i det aktive stoffet som teknisk produkt (herunder inaktive isomerer), som er dannet under produksjonsprosessen eller ved nedbryting under lagring.

Relevante urenheter: urenheter som framviser problemer av toksikologisk og/eller økotoksikologisk eller miljømessig karakter.

Signifikante urenheter: urenheter som utgjør ≥ 1 g/kg av det aktive stoffet som teknisk produkt.

Metabolitter: metabolitter, herunder produkter som dannes som resultat av det aktive stoffets nedbryting eller reaksjon.

Relevante metabolitter: metabolitter som framviser problemer av toksikologisk og/eller økotoksikologisk eller miljømessig karakter.

Følgende prøver skal utleveres på anmodning:

- i) analysestandarder for det rene aktive stoffet,
- ii) prøver av det aktive stoffet som teknisk produkt,
- iii) analysestandarder for relevante metabolitter og alle andre bestanddeler som omfattes av definisjonen av rester,
- iv) prøver av referansestoffer for relevante urenheter, dersom de er tilgjengelige.

4.1. Analysemetoder for det aktive stoffet som teknisk produkt

I dette nummer menes med:

i) *Spesifisitet*

Spesifisitet er en metodes kapasitet til å skjelne mellom den analytt som måles, og andre stoffer.

ii) *Linearitet*

Linearitet defineres som en metodes kapasitet til, innen et gitt område, å gi en akseptabel lineær korrelasjon mellom resultatene og konsentrasjonen av analytten i prøven.

iii) *Nøyaktighet*

En metodes nøyaktighet defineres som graden av samsvar mellom den målte verdien av analytten i en prøve og den anerkjente referanseverdi (f.eks. ISO 5725).

iv) *Presisjon*

Presisjon defineres som graden av samsvar mellom uavhengige forsøksresultater oppnådd under bestemte forhold.

Repeterbarhet: Den presisjon som oppnås ved repeterbare forhold, dvs. forhold der det oppnås uavhengige forsøksresultater med den samme metode på identisk analysestoff ved det samme laboratorium av den samme person med det samme utstyr innenfor korte tidsintervaller.

Reproduserbarhet kreves ikke for det aktive stoffet som teknisk produkt (for definisjon av reproduserbarhet, se ISO 5725).

4.1.1. Metodene for bestemmelse av det rene aktive stoffet i det aktive stoffet som teknisk produkt skal beskrives i sin helhet, i samsvar med det tekniske informasjonsmaterialet som er framlagt med det formål å innlemme stoffet i vedlegg I til direktiv 91/414/EØF. Eksisterende CIMAP-metoders anvendelighet skal oppgis.

4.1.2. Det skal også framlegges metoder for bestemmelse av signifikante og/eller relevante urenheter og tilsetningsstoffer (f.eks. stabilisatorer) i det aktive stoffet som teknisk produkt.

4.1.3. Spesifisitet, linearitet, nøyaktighet og repeterbarhet

4.1.3.1. De framlagte metodenes spesifisitet skal påvises og rapporteres. I tillegg skal graden av interferens fra andre stoffer (isomerer, urenheter, tilsetningsstoffer) som finnes i det aktive stoffet som teknisk produkt, bestemmes.

Selv om interferens fra andre bestanddeler kan anses som systematiske feil ved vurderingen av de foreslåtte metodenes nøyaktighet med hensyn til bestemmelse av rene aktive stoffer i det aktive stoffet som teknisk produkt, skal det gis en forklaring på eventuell interferens som bidrar med mer enn ± 3 % av den samlede bestemte mengde.

Graden av interferens skal også bestemmes for metodene for bestemmelse av urenheter.

4.1.3.2. De foreslåtte metodenes linearitet i et egnet område skal bestemmes og rapporteres. For bestemmelse av rent aktivt stoff skal kalibreringsområdet overskride (med minst 20 %) det høyeste og laveste nominelle innholdet av analytten i de aktuelle analyseløsningene. Til kalibreringen skal det foretas en dobbeltbestemmelse av minst tre ulike konsentrasjoner eller en

enkeltbestemmelse av fem konsentrasjoner. Framlagte rapporter skal inneholde ligningen for kalibreringskurven og korrelasjonsfaktoren samt representativ og behørig merket dokumentasjon fra analysen, f.eks. kromatogrammer.

4.1.3.3. Det kreves nøyaktighet for metoder for bestemmelse av rent aktivt stoff og signifikante og/eller relevante urenheter i det aktive stoffet som teknisk produkt.

4.1.3.4. For repeterbarheten ved bestemmelsen av det rene aktive stoffet kreves det normalt minst fem bestemmelser. Det relative standardavvik (% RSD) skal rapporteres. Sterkt avvikende verdier som er observert ved hjelp av en egnet metode (f.eks. Dixons eller Grubbs' test), kan forkastes. Dersom disse verdiene er forkastet, skal dette oppgis uttrykkelig. Årsaken til sterkt avvikende verdier skal søkes forklart.

4.2. **Metoder for bestemmelse av rester**

Metodene skal kunne brukes til å bestemme det aktive stoffet og/eller relevante metabolitter. For hver metode og hver relevant matrise skal spesifisitet, presisjon, gjenfinning og bestemmelsesgrenser bestemmes eksperimentelt og rapporteres.

Prinsipielt bør de foreslåtte metodene for rester være multirestmetoder. En standard multirestmetode skal vurderes og rapporteres med hensyn til sin egnethet. Dersom metodene ikke er multirestmetoder eller ikke er forenlige med slike metoder, skal det foreslås en annen metode. Dersom dette kravet fører til et for omfattende antall metoder for enkelte bestanddeler, kan en metode for felles bestemmelse av de enkelte bestanddeler («common moiety method») godtas.

I dette avsnitt menes med:

i) *Spesifisitet*

Spesifisitet er en metodes kapasitet til å skjelne mellom den analytt som måles, og andre stoffer.

ii) *Presisjon*

Presisjon defineres som graden av samsvar mellom uavhengige forsøksresultater oppnådd under fastsatte forhold.

Repeterbarhet: Den presisjon som oppnås ved repeterbare forhold, dvs. forhold der det oppnås uavhengige forsøksresultater med den samme metode på identisk analysestoff ved det samme laboratorium av den samme person med det samme utstyr innenfor korte tidsintervaller.

Reproduserbarhet: Etersom reproduserbarhet som definert i relevante publikasjoner (f.eks. i ISO 5725) i sin alminnelighet ikke er praktisk anvendelig på analysemetoder for rester, defineres reproduserbarhet i dette direktiv som en vurdering av repeterbarheten av gjenfinningen av representative matriser i representative konsentrasjoner av minst ett laboratorium som er uavhengig av laboratoriet som opprinnelig validerte undersøkelsen (dette uavhengige laboratoriet kan tilhøre samme selskap) (uavhengig laboratorievalidering).

iii) *Gjenfinning*

Prosentandelen av mengden aktivt stoff eller relevant metabolitt opprinnelig tilsatt en prøve av den egnede matrise som ikke inneholder noen påviselig mengde av analytten.

iv) *Bestemmelsesgrense*

Bestemmelsesgrensen (ofte kalt kvantifiseringsgrense) defineres som den laveste konsentrasjon brukt i forsøk der det oppnås en akseptabel gjennomsnittsgjenfinning (normalt 70-110 % med et relativt standardavvik på fortrinnsvis ≤ 20 %; i visse begrunnede tilfeller kan lavere eller høyere gjennomsnittlige gjenfinningsrater samt høyere relative standardavvik godtas).

4.2.1. Rester i og/eller på planter, planteprodukter, næringsmidler (av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse), fôrvarer

Foreslåtte metoder skal være egnet til bestemmelse av alle bestanddeler omfattet av definisjonen av rester foreslått i samsvar med bestemmelsene i avsnitt 6 nr. 6.1 og 6.2, slik at medlemsstatene kan avgjøre om de er i samsvar med de fastsatte MRL-verdiene eller bestemme ubundne rester.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme alle bestanddeler som omfattes av definisjonen av rester, eventuelt ved hjelp av en supplerende bekreftende metode.

Repeterbarheten skal bestemmes og rapporteres. De identiske prøvene til analyse kan tilberedes fra én og samme prøve behandlet i felten med innhold av gjenfunne rester. Alternativt kan det tilberedes identiske prøver til analyse fra en felles ubehandlet prøve der delmengdene tilsettes den definerte mengde av stoffet.

Resultatene av en validering fra et uavhengig laboratorium skal rapporteres.

Bestemmelsesgrensen samt den individuelle og gjennomsnittlige gjenfinning skal bestemmes og rapporteres. Det samlede relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes eksperimentelt og rapporteres.

4.2.2. Rester i jord

Det skal framlegges metoder for analyse av jord for bestemmelse av opprinnelig forbindelse og/eller relevante metabolitter.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme den opprinnelige forbindelsen og/eller relevante metabolitter, eventuelt ved hjelp av en supplerende bekreftende metode.

Repeterbarhet, gjenfinning og bestemmelsesgrense, herunder individuell og gjennomsnittlig gjenfinning, skal bestemmes og rapporteres. Det samlede relative standardavviket og det relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes eksperimentelt og rapporteres.

Foreslått bestemmelsesgrense skal ikke overstige en konsentrasjon som i betenkelig grad utsetter organismer som ikke er målbestemt, for eksponering eller har fytotoksiske virkninger. Normalt bør den foreslåtte bestemmelsesgrensen ikke overstige 0,05 mg/kg.

4.2.3. Rester i vann (herunder drikkevann, grunnvann og overflatevann)

Det skal framlegges metoder for analyse av vann for bestemmelse av opprinnelig forbindelse og/eller relevante metabolitter.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme den opprinnelige forbindelsen og/eller relevante metabolitter, eventuelt ved hjelp av en supplerende bekreftende metode.

Repeterbarhet, gjenfinning og bestemmelsesgrense, herunder individuell og gjennomsnittlig gjenfinning, skal bestemmes og rapporteres. Det samlede relative standardavviket og det relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes eksperimentelt og rapporteres.

Den foreslåtte bestemmelsesgrensen for drikkevann skal ikke overstige 0,1 mg/l. For overflatevann skal den foreslåtte bestemmelsesgrensen ikke overstige en konsentrasjon med uakseptabel virkning på organismer som ikke er målbestemt, i henhold til kravene i vedlegg VI.

4.2.4. Rester i luft

Det skal framlegges metoder for analyser av det aktive stoffet og/eller relevante metabolitter som forekommer i luften under eller kort tid etter bruk, med mindre det kan godtgjøres at det er lite sannsynlig at brukere, driftsansatte eller andre tilstedeværende eksponeres.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme den opprinnelige forbindelsen og/eller relevante metabolitter, eventuelt ved hjelp av en supplerende bekreftende metode.

Repetierbarhet, gjenfinning og bestemmelsesgrense, herunder individuell og gjennomsnittlig gjenfinning, skal bestemmes og rapporteres. Det samlede relative standardavviket og det relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes eksperimentelt og rapporteres.

Den foreslåtte bestemmelsesgrensen skal ta hensyn til relevante helsebaserte grenseverdier eller relevante eksponeringsnivåer.

4.2.5. Rester i kroppsvæsker og -vev

Dersom et stoff er klassifisert som giftig eller meget giftig, skal det framlegges egnede analysemetoder.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme den opprinnelige forbindelsen og/eller relevante metabolitter, eventuelt ved hjelp av en supplerende bekreftende metode.

Repetierbarhet, gjenfinning og bestemmelsesgrense, herunder individuell og gjennomsnittlig gjenfinning, skal bestemmes og rapporteres. Det samlede relative standardavviket og det relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes eksperimentelt og rapporteres.»

VEDLEGG II

«5. ANALYSEMETODER

Innledning

Bestemmelsene i dette avsnitt omfatter bare de analysemetoder som kreves til kontroll og overvåking etter registrering.

For analysemetoder brukt til å utarbeide data som kreves i henhold til dette direktiv, eller til andre formål skal søkeren framlegge en begrunnelse for den metode som er brukt. Om nødvendig vil det bli utviklet særskilte retningslinjer for slike metoder.

Det skal framlegges beskrivelser av metodene som også skal inneholde alle relevante data om utstyr, materialer og bruksforhold.

Disse metodene skal benytte den enklest mulige tilnæringsmåte, være så lite kostnadskrevenne som mulig og bare kreve alminnelig tilgjengelig utstyr.

I dette avsnitt menes med:

Urenheter: alle andre bestanddeler enn det rene aktive stoffet som forekommer i det aktive stoffet som teknisk produkt (herunder inaktive isomerer), som er dannet under produksjonsprosessen eller ved nedbryting under lagring.

Relevante urenheter: urenheter som framviser problemer av toksikologisk og/eller økotoksikologisk eller miljømessig karakter.

Metabolitter: metabolitter omfatter produkter som dannes som resultat av det aktive stoffets nedbryting eller reaksjon.

Relevante metabolitter: metabolitter som framviser problemer av toksikologisk og/eller økotoksikologisk eller miljømessig karakter.

Følgende prøver skal framlegges på anmodning:

- i) prøver av preparatet
- ii) analysestandarder for det rene aktive stoffet,
- iii) prøver av det aktive stoffet som teknisk produkt,
- iv) analysestandarder for relevante metabolitter og alle andre bestanddeler som omfattes av definisjonen av rester,
- v) prøver av referansestoffer for relevante urenheter, dersom de er tilgjengelige.

For definisjoner, se vedlegg II avsnitt 4 nr. 4.1 og 4.2.

5.1. Metoder for analyse av preparatet

- 5.1.1. Metodene for bestemmelse av det aktive stoffet i preparatet skal beskrives i sin helhet. Dersom preparatet inneholder mer enn ett aktivt stoff, bør det framlegges en metode som gjør det mulig å bestemme hvert enkelt stoff mens de andre er til stede. Dersom det ikke framlegges en kombinert metode, skal de tekniske årsaker oppgis. Eksisterende CIMAP-metoders anvendelighet skal oppgis.

- 5.1.2. Det skal også framlegges metoder for bestemmelse av preparatets innhold av relevante urenheter dersom preparatet er slik sammensatt at det teoretisk sett kan dannes slike urenheter under framstillingen eller ved nedbryting under lagring.

Dersom det kreves, skal det også framlegges metoder for bestemmelse av formuleringsstoffer eller bestanddeler av formuleringsstoffer i preparatet.

- 5.1.3. Spesifisitet, linearitet, nøyaktighet og repeterbarhet

- 5.1.3.1. De framlagte metodenes spesifisitet skal påvises og rapporteres. I tillegg skal graden av interferens fra andre stoffer i preparatet bestemmes.

Selv om interferens fra andre bestanddeler kan anses som systematiske feil ved vurderingen av de foreslåtte metodenes nøyaktighet, skal det gis en forklaring på eventuell interferens som bidrar med mer enn ± 3 % av den samlede bestemte mengde.

- 5.1.3.2. De foreslåtte metodenes linearitet i et egnet område skal bestemmes og rapporteres. Kalibreringsområdet skal overskride (med minst 20 %) det høyeste og laveste nominelle innholdet av analytten i de aktuelle analyseløsningene av preparatet. Til kalibreringen skal det foretas en dobbeltbestemmelse av minst tre ulike konsentrasjoner eller en enkeltbestemmelse av fem konsentrasjoner. Framlagte rapporter skal inneholde ligningen for kalibreringskurven og korrelasjonsfaktoren samt representativ og behørig merket dokumentasjon fra analysen, f.eks. kromatogrammer.

- 5.1.3.3. Normalt kreves det nøyaktighet bare for metoder for bestemmelse av rent aktivt stoff og relevante urenheter i preparatet.

- 5.1.3.4. Det kreves normalt minst fem bestemmelser av repeterbarheten. Det relative standardavvik (% RSD) skal rapporteres. Sterkt avvikende verdier som er observert ved hjelp av en egnet metode (f.eks. Dixons eller Grubbs' test), kan forkastes. Dersom disse verdiene er forkastet, skal dette oppgis uttrykkelig. Årsaken til sterkt avvikende verdier skal søkes forklart.

5.2. **Analysemetoder for bestemmelse av rester**

Det skal framlegges analysemetoder for bestemmelse av rester, med mindre det er godtgjort at metodene som allerede er framlagt i henhold til kravene i vedlegg II avsnitt 4 nr. 4.2., kan benyttes.

De tilsvarende bestemmelser nevnt i vedlegg II avsnitt 4 nr. 4.2. får anvendelse.»