

**KOMMISJONSFORORDNING (EF) nr. 544/2011****2019/EØS/35/04**

av 10. juni 2011

**om gjennomføring av europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1107/2009 med hensyn til opplysningskrav for aktive stoffer(\*)**

EUROPAKOMMISJONEN HAR

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte,

under henvisning til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1107/2009 av 21. oktober 2009 om omsetning av plantevernmidler og oppheving av rådsdirektiv 79/117/EØF og 91/414/EØF<sup>(1)</sup>, særlig artikkel 8 nr. 4 første punktum,

etter samråd med Den faste komité for næringsmiddelkjeden og dyrehelsen og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) I samsvar med forordning (EF) nr. 1107/2009 skal dokumentasjonen som skal framlegges i forbindelse med godkjenning av et aktivt stoff eller et plantevernmiddel, oppfylle de samme opplysningskravene som gjelder for plantevernmidler i henhold til de tidligere gjeldende reglene fastsatt i vedlegg II og III til

rådsdirektiv 91/414/EØF av 15. juli 1991 om omsetning av plantevernmidler<sup>(2)</sup>.

- 2) For at forordning (EF) nr. 1107/2009 skal kunne gjennomføres, er det derfor nødvendig å vedta en forordning som fastsetter disse opplysningskravene for aktive stoffer. En slik forordning skal ikke inneholde vesentlige endringer.

VEDTATT DENNE FORORDNING:

*Artikkel 1*

Opplysningskravene for godkjenning av et aktivt stoff i henhold til artikkel 8 nr. 1 bokstav b) i forordning (EF) nr. 1107/2009 er fastsatt i vedlegget til denne forordning.

*Artikkel 2*

Denne forordning trer i kraft den 20. dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Den får anvendelse fra 14. juni 2011.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Brussel 10. juni 2011.

*For Kommisjonen*

José Manuel BARROSO

*President*

(\*) Denne unionsrettsakten, kunngjort i EUT L 155 av 11.6.2011, s. 1, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 203/2014 av 30. september 2014 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende* nr. 43 av 30.7.2015, s. 57.

<sup>(1)</sup> EUT L 309 av 24.11.2009, s. 1.

<sup>(2)</sup> EFT L 230 av 19.8.1991, s. 1.

## VEDLEGG

**OPPLYSNINGSKRAV FOR AKTIVE STOFFER, SOM FASTSATT I ARTIKKEL 8 NR. 1 BOKSTAV b) I FORORDNING (EF) NR. 1107/2009**

## INNLEDNING

1. Opplysningene skal
  - 1.1 omfatte teknisk dokumentasjon med de opplysninger som er nødvendige for å vurdere forutsigbare risikoer, umiddelbare eller forsinkede, som det aktive stoffet kan medføre for mennesker, dyr og miljøet, og skal minst inneholde opplysningene og resultatene av undersøkelsene nevnt nedenfor,
  - 1.2 dersom det er relevant, framskaffes i samsvar med den sist vedtatte versjonen av retningslinjene for forsøkene nevnt eller beskrevet i dette vedlegg; i de tilfeller der undersøkelsene er påbegynt før endringene i dette vedlegg ble vedtatt, skal opplysningene framskaffes i samsvar med egnede internasjonalt eller nasjonalt anerkjente retningslinjer for forsøk, eller i mangel av slike retningslinjer, i samsvar med retningslinjer for forsøk godkjent av vedkommende myndighet,
  - 1.3 dersom en retningslinje er uegnet eller ikke er beskrevet, eller dersom andre retningslinjer enn dem beskrevet i dette vedlegg er fulgt, omfatte en begrunnelse for den retningslinje som er fulgt, som vedkommende myndighet kan godta. Medlemsstatene kan, særlig når det i dette vedlegg vises til en metode fastsatt i kommisjonsforordning (EF) nr. 440/2008<sup>(1)</sup>, som omfatter innarbeiding av en metode utviklet av en internasjonal organisasjon (f.eks. OECD), godta at de påkrevde opplysningene framskaffes i samsvar med siste versjon av nevnte metode dersom metoden fastsatt i forordning (EU) nr. 440/2008, ennå ikke er ajourført når undersøkelsen påbegynnes,
  - 1.4 dersom vedkommende myndighet krever det, omfatte en fullstendig beskrivelse av retningslinjene for forsøket som er fulgt når de ikke er nevnt eller beskrevet i dette vedlegg, samt en fullstendig beskrivelse av alle avvik fra disse og en begrunnelse for avvikene, som vedkommende myndighet kan godta,
  - 1.5 omfatte en fullstendig og objektiv rapport om undersøkelsene som er utført, samt en fullstendig beskrivelse av dem, eller en begrunnelse som vedkommende myndighet kan godta dersom
    - særlige data og opplysninger som ikke er nødvendige på grunn av stoffets art eller planlagte bruksområder, ikke framlegges, eller
    - det ikke er vitenskapelig nødvendig eller teknisk mulig å framlegge opplysninger og data,
  - 1.6 dersom det er relevant, være framskaffet i samsvar med bestemmelsene i direktiv 86/609/EØF<sup>(2)</sup>.
2. **Forsøk og analyser**
  - 2.1 Forsøk og analyser for å framskaffe data om egenskaper og/eller sikkerhet med hensyn til menneskers eller dyrs helse eller miljøet, skal utføres i samsvar med prinsippene fastsatt i europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/10/EF<sup>(3)</sup>.
  - 2.2 Medlemsstatene kan, som unntak fra nr. 2.1, fastsette at forsøk og analyser som utføres på deres territorium for å framskaffe data om de aktive stoffenes egenskaper og/eller sikkerhet med hensyn til honningbier og andre nytteleddyr enn bier, skal gjennomføres av offentlige eller offentlig godkjente forsøkslaboratorier eller organisasjoner som minst tilfredsstillende kravene i nr. 2.2 og 2.3 i innledningen til vedlegget til kommisjonsforordning (EF) nr. 545/2011<sup>(4)</sup>.

Dette unntaket gjelder forsøk som ble igangsatt 31. desember 1999 eller tidligere.
  - 2.3 Medlemsstatene kan, som unntak fra nr. 2.1, fastsette at kontrollerte restanalyseforsøk som utføres på deres territorium i samsvar med avsnitt 6 «Restmengder i eller på behandlede produkter, næringsmidler og fôr» på plantevernmidler som inneholder aktive stoffer som allerede var på markedet to år etter underretning om direktiv 91/414/EØF, skal utføres av offentlige eller offentlig godkjente forsøkslaboratorier eller organisasjoner som minst tilfredsstillende kravene i nr. 2.2 og 2.3 i innledningen til vedlegget til forordning (EF) nr. 545/2011.

Dette unntaket gjelder kontrollerte restanalyseforsøk som ble igangsatt på eller før 31. desember 1999.

(1) EUT L 142 av 31.5.2008, s. 1.

(2) EFT L 358 av 18.12.1986, s. 1.

(3) EUT L 50 av 20.2.2004, s. 44.

(4) EUT L 155 av 11.6.2011, s. 67.

- 2.4 Uten hensyn til nr. 2.1 kan forsøk og analyser som utføres på aktive stoffer som består av mikroorganismer eller virus for å framskaffe opplysninger om egenskaper og/eller sikkerhet med hensyn til andre aspekter enn menneskers helse, utføres av offentlige eller offentlig godkjente forsøkslaboratorier eller organisasjoner som minst tilfredsstillende kravene i nr. 2.2 og 2.3 i innledningen til vedlegget til forordning (EU) nr. 545/2011.

#### DEL A

### KJEMISKE STOFFER

#### 1. Det aktive stoffets identitet

De opplysninger som framskaffes, skal være tilstrekkelige til at hvert enkelt stoff kan identifiseres, defineres ut fra sine spesifikasjoner og karakteriseres ut fra sin natur. Disse dataene og opplysningene kreves for alle aktive stoffer, med mindre annet er oppgitt.

##### 1.1 Søker (navn, adresse osv.)

Søkerens navn og adresse skal oppgis, samt navn, stilling og telefon- og telefaksnummer til en kontaktperson.

Dersom søkeren i tillegg har et kontor, en agent eller en representant i den medlemsstaten som søknaden om godkjenning er sendt til, og dersom denne medlemsstaten er en annen enn den rapporterende medlemsstat utpekt av Kommisjonen, skal navn og adresse til det lokale kontor, den lokale agent eller den lokale representant oppgis sammen med navn, stilling, telefon- og telefaksnummer til kontaktpersonen.

##### 1.2 Produsent (navn, adresse, herunder anleggets beliggenhet)

Navn og adresse til produsent(e) av det aktive stoffet skal oppgis sammen med navn og adresse til det enkelte produksjonsanlegg som framstiller det aktive stoffet. Det må oppgis et kontaktpunkt (helst et sentralt punkt, med navn, telefon- og telefaksnummer) med henblikk på ajourføring av opplysninger og som vil besvare eventuelle forespørsler om framstillingsteknologien og -prosessene og produktets kvalitet (herunder eventuelt om de enkelte partier). Dersom produsentens plassering eller antall produsenter endres etter at det aktive stoffet er godkjent, skal de påkrevde opplysningene meddeles Kommisjonen og medlemsstatene på nytt.

##### 1.3 Vanlig navn som er foreslått eller godtatt av ISO (Den internasjonale standardiseringsorganisasjon), og synonymer

Det vanlige ISO-navnet eller navnet som er foreslått av ISO, og eventuelle andre alminnelige navn som er foreslått eller godtatt (synonymer) skal oppgis, herunder navnet (tittelen) på den myndighet som er ansvarlig for den aktuelle nomenklaturen.

##### 1.4 Kjemisk navn (IUPAC- og CA-nomenklatur)

Det kjemiske navnet skal oppgis som angitt i vedlegg VI til europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1272/2008<sup>(1)</sup>, eller, dersom det ikke er nevnt i forordningen, i samsvar med både IUPAC- og CA-nomenklaturen.

##### 1.5 Produsentens utviklingskodennummer/-numre

Det skal opplyses om hvilke kodenumre som er benyttet under utviklingsarbeidet til å identifisere det aktive stoffet og eventuelle utforminger som inneholder dette aktive stoffet. For hvert kodenummer skal det opplyses hvilket materiale det viser til, i hvilken periode det er brukt, og i hvilke medlemsstater eller øvrige stater det er blitt eller blir brukt.

##### 1.6 CAS-, EF- og CIPAC-nummer (om tilgjengelig)

Oppgi CA-nummer, EØF-nummer (EINECS eller ELINCS) og CIPAC-nummer dersom disse foreligger.

##### 1.7 Molekyl- og strukturformel, molekylmasse

Oppgi molekylformel, molekylmasse og strukturformel for det aktive stoffet og om nødvendig strukturell formel for hver stereoisomer og optisk isomer som finnes i det aktive stoffet.

<sup>(1)</sup> EUT L 353 av 31.12.2008, s. 1.

1.8 *Produksjonsmetode (syntesevei) for det aktive stoffet*

For hvert produksjonsanlegg skal produksjonsmetode beskrives med opplysninger om utgangsstoffer, kjemiske reaksjoner som er brukt, og identiteten til de biprodukter og urenheter som er til stede i sluttproduktet. Produksjonstekniske opplysninger kreves i alminnelighet ikke.

Dersom opplysningene som gis, gjelder et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal opplysningene gis på nytt når metodene og framgangsmåtene for produksjon i industriell skala har stabilisert seg.

1.9 *Angivelse av det aktive stoffets renhet i g/kg*

Minsteinnholdet av aktivt stoff i ren form i g/kg (med unntak av inaktive isomerer) i det framstilte materialet som er brukt til produksjon av preparater, skal angis.

Dersom opplysningene som gis, gjelder et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal opplysningene gis på nytt til Kommisjonen og medlemsstatene når metodene og framgangsmåtene for produksjon i industriell skala har stabilisert seg, dersom produksjonsendringer har ført til endringer i renhetsgraden.

1.10 *Identiteten til isomerer, urenheter og tilsetningsstoffer (f.eks. stabilisatorer), sammen med strukturformelen og innholdet uttrykt i g/kg*

Høyeste innhold av inaktive isomerer i g/kg samt forholdet mellom innholdet av eventuelle isomerer/diastereoisomerer skal eventuelt oppgis. I tillegg skal det høyeste innhold av alle andre bestanddeler enn tilsetningsstoffer, herunder biprodukter, og urenheter oppgis i g/kg. For tilsetningsstoffer skal innholdet i g/kg oppgis.

For hver bestanddel som finnes i en mengde på minst 1 g/kg, skal om nødvendig følgende opplysninger gis:

- kjemisk navn i samsvar med IUPAC- og CA-nomenklaturen,
- det vanlige ISO-navnet eller navnet som er foreslått av ISO, om tilgjengelig,
- CAS-nummer, EF-nummer (EINECS- eller ELINCS-nummer) og CIPAC-nummer, om tilgjengelig,
- molekylformel og strukturformel,
- molekylmasse og
- høyeste innhold i g/kg.

Dersom produksjonsprosessen er slik at det aktive stoffet kan inneholde urenheter og biprodukter som er særlig uønsket på grunn av deres toksikologiske, økotoksikologiske eller miljømessige egenskaper, skal innholdet i hver av disse forbindelsene bestemmes og rapporteres. I slike tilfeller skal de anvendte analysemetodene og bestemmelsesgrensene, som må være tilstrekkelig lave, for hver berørte forbindelse, rapporteres. I tillegg skal følgende opplysninger oppgis om relevant:

- kjemisk betegnelse i samsvar med IUPAC- og CA-nomenklaturen,
- det vanlige ISO-navnet eller navnet som er foreslått av ISO, om tilgjengelig,
- CAS-nummer, EF-nummer (EINECS- eller ELINCS-nummer) og CIPAC-nummer, om tilgjengelig,
- molekylformel og strukturformel,
- molekylmasse og
- høyeste tillatte innhold i g/kg.

Dersom opplysningene gjelder et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal de påkrevde opplysningene gis på nytt når metodene og framgangsmåtene for produksjon i industriell skala har stabilisert seg, dersom produksjonsendringer har ført til endringer i renhetsgraden.

Dersom opplysningene som oppgis, ikke identifiserer en bestanddel fullt ut, f.eks. et kondensat, skal fullstendige opplysninger om sammensetningen oppgis for hver slik bestanddel.

Handelsnavnet til eventuelle bestanddeler som tilsettes det aktive stoffet før produksjon av et preparat for å bevare stabiliteten og gjøre det enklere å håndtere, skal også oppgis. I tillegg skal følgende opplysninger oppgis for slike tilsetningsstoffer om relevant:

- kjemisk betegnelse i samsvar med IUPAC- og CA-nomenklaturen,
- det vanlige ISO-navnet eller navnet som er foreslått av ISO, om tilgjengelig,
- CAS-nummer, EF-nummer (EINECS eller ELINCS) og CIPAC-nummer om tilgjengelig,
- molekylformel og strukturformel,
- molekylmasse og
- høyeste innhold i g/kg.

For tilsatte bestanddeler, dvs. andre bestanddeler enn det aktive stoffet og urenheter som dannes i produksjonsprosessen, skal funksjonen til bestanddelen (tilsetningsstoff) oppgis:

- skumdempende middel,
- frostsikringsmiddel,
- bindemiddel,
- stabilisator,
- buffer,
- dispergeringsmiddel,
- annet (gi nærmere opplysninger).

#### 1.11 *Partienes analyseprofil*

Representative prøver av det aktive stoffet skal analyseres for innhold av aktivt stoff i ren form, inaktive isomerer, urenheter og tilsetningsstoffer, alt etter omstendighetene. Analyseresultatene som oppgis, skal omfatte kvantitative data, uttrykt i g/kg for alle bestanddeler som finnes i en mengde på over 1 g/kg; vanligvis skal det gjøres rede for minst 98 % av det analyserte stoffet. Det faktiske innholdet av bestanddeler som er særlig uønskede på grunn av deres toksikologiske, økotoxikologiske eller miljømessige egenskaper, skal bestemmes og oppgis. De rapporterte dataene skal omfatte analyseresultater av enkeltprøver og et sammendrag av disse dataene for å vise det laveste eller det høyeste og det typiske innholdet av hver relevante bestanddel, avhengig av hva som er relevant.

Dersom et aktivt stoff framstilles ved ulike anlegg, skal disse opplysningene gis separat for hvert enkelt anlegg.

Dersom det er nødvendig og mulig, skal i tillegg prøver av det aktive stoffet som er framstilt i et laboratorium eller i et anlegg for forsøksproduksjon analyseres dersom dette stoffet er blitt brukt til å utarbeide toksikologiske eller økotoxikologiske data.

## 2. **Det aktive stoffets fysiske og kjemiske egenskaper**

- i) Opplysningene som gis, skal beskrive de aktive stoffenes fysiske og kjemiske egenskaper, og de skal sammen med andre relevante opplysninger kunne karakterisere stoffene. Særlig skal opplysningene gjøre det mulig å
  - identifisere hvilke fysiske, kjemiske og tekniske farer som er forbundet med de aktive stoffene,
  - klassifisere de aktive stoffene etter fare,

- fastsette egnede begrensninger og vilkår i forbindelse med oppføringen i vedlegg I,
- spesifisere egnede fare- og sikkerhetssetninger.

Nevnte opplysninger og data kreves for alle aktive stoffer, med mindre annet er angitt.

- ii) Opplysningene som gis, skal sammen med opplysninger som gis for relevante preparater, gjøre det mulig å identifisere hvilke fysiske, kjemiske og tekniske farer som er forbundet med preparatene, gjøre det mulig å klassifisere preparatene og å godtgjøre at preparatene kan brukes uten unødige vansker og på en slik måte at mennesker, dyr og miljø eksponeres minst mulig, idet det tas hensyn til bruksmåten.
- iii) Det skal angis i hvilket omfang aktive stoffer som søkes opptatt i vedlegg I, oppfyller relevante FAO-spesifikasjoner. Avvik fra FAO-spesifikasjonene skal beskrives utførlig og begrunnes.
- iv) I visse nærmere angitte tilfeller skal forsøk utføres på kjemisk rent stoff med angitt spesifikasjon. I slike tilfeller skal det opplyses om prinsippene for den eller de rensemetodene som brukes. Dette forsøksstoffets renhet, som skal være så høy som den beste tilgjengelige teknologi tillater, skal oppgis. I de tilfellene der den oppnådde renheten er mindre enn 980 g/kg, skal dette begrunnes utførlig.

I begrunnelsen skal det påvises at alle tekniske gjennomførbare og rimelige muligheter for å framstille det aktive stoffet i ren form er brukt.

## 2.1 *Smeltepunkt og kokepunkt*

- 2.1.1 Det rene aktive stoffets smeltepunkt eller, om nødvendig, fryse- eller størknepunkt skal bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 1 i forordning (EF) nr. 440/2008. Det skal foretas målinger opp til 360 °C.
- 2.1.2 Om nødvendig skal kokepunktet for det rene aktive stoffet bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 2 i forordning (EF) nr. 440/2008. Det skal foretas målinger opp til 360 °C.
- 2.1.3 Dersom smeltepunkt og/eller kokepunkt ikke kan bestemmes på grunn av nedbryting eller sublimasjon, oppgis den temperatur der det skjer nedbryting eller sublimasjon.

## 2.2 *Relativ tetthet*

For flytende eller faste aktive stoffer skal det rene aktive stoffets tetthet bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 3 i forordning (EF) nr. 440/2008.

## 2.3 *Damptrykk (i Pa), flyktighet (f.eks. konstanten i Henrys lov)*

- 2.3.1 Damptrykket for det rene aktive stoffet skal oppgis i samsvar med metode A 4 i forordning (EF) nr. 440/2008. Dersom damptrykket er lavere enn  $10^{-5}$  Pa, kan damptrykket ved 20 eller 25 °C anslås ved hjelp av en damptrykkskurve.
- 2.3.2 For flytende eller faste aktive stoffer skal flyktigheten (konstanten i Henrys lov) av det rene aktive stoffet bestemmes eller beregnes ut fra dets vannløselighet og damptrykk og oppgis (i  $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$ ).

## 2.4 *Utseende (fysisk tilstand, farge og lukt, dersom dette er kjent)*

- 2.4.1 Det skal gis en beskrivelse av både det aktive stoffets eventuelle farge og fysiske tilstand, både i teknisk og ren form.
- 2.4.2 Det skal gis en beskrivelse av enhver lukt som forbindes med det aktive stoffet, både i teknisk og ren form, og som merkes ved håndtering av materialet i laboratoriet eller i produksjonsanlegget.

## 2.5 *Spektra (ultrafiolett/synlig, infrarødt, NMR, MS), molekyler ekstinksjon ved relevante bølgelengder*

- 2.5.1 Følgende spektra skal bestemmes og oppgis, vedlagt en tabell over de karakteristiske signalene som er nødvendige for tolkningen: ultrafiolett/synlig (UV/VIS), infrarød (IR), kjernemagnetisk resonans (NMR) og massespektrometri (MS) for det rene aktive stoffet og molekyler ekstinksjon ved relevante bølgelengder.

Bølgelengdene der den molekylære UV/VIS-ekstinksjonen skjer, skal bestemmes og oppgis og skal om nødvendig omfatte en bølgelengde med høyeste absorpsjon på over 290 nm.

For aktive stoffer som er atskilte optiske isomerer, skal den optiske renheten måles og oppgis.

2.5.2 UV/VIS-, IR-, NMR- og MS-absorpsjonsspektre skal bestemmes og oppgis dersom det er nødvendig for identifisering av alle urenheter som anses å være av toksikologisk, økotoksikologisk eller miljømessig betydning.

2.6 *Løselighet i vann, herunder pH-verdiens (4 til 10) innvirkning på løselighet*

Det rene aktive stoffets vannløselighet under atmosfærisk trykk skal bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 6 i forordning (EF) nr. 440/2008. Disse bestemmelsene av vannløseligheten skal foretas i det nøytrale området (dvs. i destillert vann i likevekt med luftens karbondioksid). Dersom det aktive stoffet kan danne ioner, skal det også bestemmes og oppgis verdier for det sure (pH 4 til 6) og det basiske (pH 8 til 10) området. Dersom det aktive stoffet har en så dårlig stabilitet i vandig medium at vannløseligheten ikke kan bestemmes, skal det gis en begrunnelse som underbygges med forsøksdata.

2.7 *Løselighet i organiske løsemidler*

Løseligheten ved 15 til 25 °C av det aktive stoffet i teknisk form i følgende organiske løsemidler, skal bestemmes og oppgis dersom den er mindre enn 250 g/kg, med angivelse av den temperatur som er brukt:

- alifatisk hydrokarbon: helst n-heptan,
- aromatisk hydrokarbon: helst xylene,
- halogenert hydrokarbon: helst 1,2-dikloreten,
- alkohol: helst metanol eller 2-propanol,
- keton: helst aceton,
- ester: helst etylacetat.

Dersom ett eller flere av disse løsemidlene er uegnet for et bestemt aktivt stoff (f.eks. fordi det reagerer med stoffet), kan det erstattes av andre løsemidler. I så fall skal valget begrunnes ut fra løsemidlenes struktur og polaritet.

2.8 *Fordelingskoeffisient n-oktanol/vann, herunder pH-verdiens (4 til 10) innvirkning*

Det rene aktive stoffets fordelingskoeffisient N-oktanol/vann skal bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 8 i forordning (EF) nr. 440/2008. pH-verdiens (4 til 10) innvirkning skal undersøkes når stoffet er surt eller basisk ( $pK_a < 12$  for syrer,  $pK_a > 2$  for baser).

2.9 *Stabilitet i vann, hydrolysehastighet, fotokjemisk nedbryting, kvantutbytte og identitet til nedbrytningsprodukt(er), dissosiasjonskonstant, herunder pH-verdiens (4 til 9) innvirkning*

2.9.1 Hydrolysehastigheten for det rene aktive stoffet (vanligvis merket aktivt stoff med renhet på > 95 %) skal bestemmes for hver av pH-verdiene 4, 7 og 9 under sterile forhold i mørke og oppgis i samsvar med metode C 7 i forordning (EF) nr. 440/2008. For stoffer med lav hydrolysehastighet kan denne bestemmes ved 50 °C eller annen egnet temperatur.

Dersom nedbryting observeres ved 50 °C, skal nedbrytingshastigheten bestemmes ved en annen temperatur, og det skal tegnes et Arrhenius-diagram for å kunne anslå hydrolysen ved 20 °C. Hydrolyseproduktenes identitet og nedbrytingshastighet, fastsatt gjennom konstante observasjoner, skal oppgis. Beregnet  $DT_{50}$ -verdi skal også oppgis.

- 2.9.2 For forbindelser med en molar (dekadisk) absorpsjonskoeffisient ( $\epsilon$ )  $> 10$  ( $1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ ) ved en bølglengde på  $\lambda \geq 290$  nm, skal den direkte fotolyse i rent (f.eks. destillert) vann av det rene aktive stoffet (vanligvis radioaktivt merket) bestemmes ved 20 til 25 °C ved kunstig lys og under sterile forhold, om nødvendig ved bruk av et oppløsende stoff, og oppgis. Sensibiliserende stoffer som aceton skal ikke benyttes som løsemiddel eller oppløsende stoff. Lyskilden skal simulere sollys og være utstyrt med filtre som utelukker stråling med bølglengder  $\lambda < 290$  nm. Identiteten til de nedbrytingsprodukter som dannes og som til enhver tid av undersøkelsen finnes i en mengde på  $\geq 10$  % av det tilsatte aktive stoffet, en massevekt som gjør rede for minst 90 % av den tilsatte radioaktivitet, samt den fotokjemiske halveringstiden, skal oppgis
- 2.9.3 Dersom det er nødvendig for å undersøke direkte fotolyse, skal *kvanteutbyttet ved direkte fotokjemisk nedbryting i vann* bestemmes og oppgis sammen med beregninger som gjør det mulig å anslå det aktive stoffets teoretiske levetid i det øvre lag i vandige systemer og stoffets faktiske levetid.
- Metoden er beskrevet i FAO Revised Guidelines on Environmental Criteria for the Registration of Pesticides<sup>(1)</sup>.
- 2.9.4 Dersom dissosiasjon i vann oppstår, skal det rensede aktive stoffets dissosiasjonskonstant(er) (pK-verdier) bestemmes og oppgis i samsvar med OECD-retningslinje 112. Identiteten av dissosiasjonsproduktene basert på teoretiske overveielser, skal oppgis. Dersom det aktive stoffet er et salt, skal det aktive stoffets pKa-verdi oppgis.
- 2.10 *Stabilitet i luft, fotokjemisk nedbryting, identitet til nedbrytingsprodukt(er)*
- Det skal framlegges et overslag over det aktive stoffets fotokjemiske oksidative nedbryting (indirekte fotoolyse).
- 2.11 *Antennelighet, herunder selvantennelighet*
- 2.11.1 For aktive stoffer i teknisk form som foreligger som fast stoff, gass eller som utvikler lett antennelige gasser, skal antennelighet bestemmes og oppgis i samsvar med A 10, A 11 eller A 12 i forordning (EF) nr. 440/2008, alt etter omstendighetene.
- 2.11.2 For aktive stoffer i teknisk form skal selvantennelighet bestemmes og oppgis i samsvar med i forordning (EF) nr. 440/2008 alt etter omstendighetene, og/eller eventuelt etter UN-Bowes-Cameron-Cage-Test (UN-Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Chapter 14, No. 14.3.4).
- 2.12 *Flammepunkt*
- Flammepunktet for aktive stoffer i teknisk form med et smeltepunkt på under 40 °C skal bestemmes og oppgis etter metode A 9 i forordning (EF) nr. 440/2008; det bør bare anvendes metoder med lukket tank.
- 2.13 *Eksplorative egenskaper*
- Om nødvendig skal de eksplorative egenskapene til aktive stoffer i teknisk form bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 14 i forordning (EF) nr. 440/2008.
- 2.14 *Overflatespenning*
- Overflatespenningen skal bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 5 i forordning (EF) nr. 440/2008.
- 2.15 *Oksiderende egenskaper*
- De oksiderende egenskapene til de aktive stoffene i teknisk form skal bestemmes og oppgis i samsvar med metode A 17 i forordning (EF) nr. 440/2008, med mindre det på grunnlag av stoffets strukturformel er hevet over enhver tvil at det aktive stoffet ikke kan reagere eksotermt med brennbart materiale. I slike tilfeller er det tilstrekkelig å framlegge disse opplysningene som begrunnelse for at stoffets oksiderende egenskaper ikke er bestemt.

<sup>(1)</sup> De forente nasjoners organisasjon for ernæring og landbruk – desember 1989. <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Code/Download/ENVICRI.pdf>



### 3. Tilleggsopplysninger om det aktive stoffet

- i) Opplysningene som gis, skal beskrive hvilke formål preparatene som inneholder det aktive stoffet brukes eller skal brukes til, samt i hvilken dose og på hvilken måte de brukes eller foreslås brukt.
- ii) Opplysningene som gis, skal beskrive hvilke metoder og forholdsregler som vanligvis skal følges ved håndtering, lagring og transport av det aktive stoffet.
- iii) De undersøkelser, data og opplysninger som framlegges, skal sammen med andre relevante undersøkelser, data og opplysninger både beskrive og begrunne hvilke metoder og forholdsregler som skal følges i tilfelle brann. På bakgrunn av det aktive stoffets kjemiske struktur og kjemiske og fysiske egenskaper skal det gjøres en vurdering av hvilke forbrenningsprodukter som kan utvikles ved brann.
- iv) De undersøkelser, data og opplysninger som framlegges skal sammen med andre relevante undersøkelser, data og opplysninger vise at de foreslåtte nødtiltakene er hensiktsmessige.
- v) Nevnte opplysninger og data kreves for alle aktive stoffer, med mindre annet er angitt.

#### 3.1 *Funksjon, f.eks. soppdrepende middel, ugressmiddel, insektmiddel, repellent, vekstregulator*

Funksjonen skal angis med en av følgende betegnelser:

- *middmiddel*
- bakteriedrepende middel
- soppdrepende middel
- ugressmiddel
- insektmiddel
- bløtdyrmiddel
- nematicid
- vekstregulerende middel
- repellent
- rottegift
- semiokjemikalier
- talpicid
- virusdrepende middel
- annet (skal spesifiseres).

#### 3.2 *Virkninger på skadelige organismer, f.eks. kontaktgift, innåndingsgift, magedift, fungitoksisk middel osv., systemisk virkning eller ikke i planter*

##### 3.2.1 Oppgi virkningene på skadelige organismer:

- virkning ved kontakt
- virkning via magen
- virkning ved innånding
- fungitoksisk virkning
- fungistatisk virkning

- uttørkende virkning
  - reproduksjonshemmende virkning
  - annet (angi nærmere).
- 3.2.2 Det skal oppgis om det aktive stoffet translokeres i plantene, og eventuelt om translokasjonen er apoplastisk, symplastisk eller begge deler.
- 3.3 *Planlagt bruksområde, f.eks. felt, beskyttede vekster, lagring av planteprodukter, private hager*
- Det skal opplyses hvilke(t) av følgende eksisterende og planlagte bruksområder preparater som inneholder det aktive stoffet, er beregnet på:
- til bruk på jorder, f.eks. jordbruk, hagebruk, skogbruk og vindyrking,
  - beskyttede vekster
  - parker
  - ugressbekjempelse utenfor dyrket mark
  - private hager
  - stueplanter
  - lagring av planteprodukter
  - annet (gi nærmere opplysninger).
- 3.4. *Skadelige organismer som skal bekjempes, og vekster eller produkter som skal beskyttes eller behandles*
- 3.4.1 Det skal gis nærmere opplysninger om nåværende og planlagt bruk i form av hvilke vekster, grupper av vekster, planter eller planteprodukter som behandles eller beskyttes.
- 3.4.2 Det skal gis nærmere opplysninger om hvilke skadelige organismer det gis beskyttelse mot.
- 3.4.3 Det skal eventuelt opplyses om oppnådde virkninger som spiringshemming, forsinket modning, stråforkortelse og økt fruktbarhet osv.
- 3.5 *Virkemåte*
- 3.5.1 Det skal oppgis hvordan det aktive stoffet virker, eventuelt uttrykt ved den eller de involverte biokjemiske og fysiologiske mekanismer og den eller de biokjemiske prosesser, i den grad disse er kjent. Resultatene av eventuelle relevante eksperimentelle undersøkelser skal oppgis.
- 3.5.2 Dersom det er kjent at det aktive stoffet må omdannes til en metabolitt eller et nedbrytningsprodukt etter behandling eller bruk av preparater som inneholder stoffet for å oppnå tilsiktet virkning, skal opplysningene nedenfor oppgis for den aktive metabolitt eller det aktive nedbrytningsprodukt, idet det i relevante tilfeller vises til og bygges på opplysninger som gis i punkt 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 og 9, eventuelt
- kjemisk betegnelse i samsvar med IUPAC- og CA-nomenklaturen,
  - vanlig ISO-navn eller foreslått vanlig navn,
  - CAS-nummer, EF-nummer (EINECS eller ELINCS) og CIPAC-nummer dersom det foreligger,
  - empirisk formel og strukturformel og
  - molekylmasse.

- 3.5.3 Tilgjengelige opplysninger om dannelse av aktive metabolitter eller nedbrytingsprodukter skal oppgis, herunder
- involverte prosesser, mekanismer og reaksjoner,
  - kinetiske og andre data om omdanningshastigheten og det hastighetsbegrensende trinn, dersom det er kjent,
  - miljøfaktorer og andre faktorer som innvirker på omdanningshastighet og -grad.
- 3.6 *Opplysninger om forekomst eller mulig forekomst av resistensutvikling og eventuelle hensiktsmessige tiltak*
- Eventuelle tilgjengelige opplysninger om forekomst av resistensutvikling eller kryssresistens skal oppgis.
- 3.7 *Anbefalte metoder og forholdsregler for håndtering, lagring, transport eller brann*
- Det skal framskaffes et produktdatablad, utformet i henhold til artikkel 31 i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1907/2006<sup>(1)</sup>, for alle aktive stoffer.
- 3.8 *Framgangsmåter for destruering eller dekontaminering*
- 3.8.1 **Kontrollert forbrenning**
- I mange tilfeller er kontrollert forbrenning i et godkjent forbrenningsanlegg den eneste eller beste metoden for sikker disponering av aktive stoffer, kontaminert materiale eller kontaminert emballasje.
- Dersom halogeninnholdet i det aktive stoffet er over 60 %, skal stoffets atferd ved pyrolyse under kontrollerte vilkår (herunder eventuelt oksygentilførsel og fastsatt oppholdstid) ved 800 °C samt innholdet av polyhalogenerte dibenzo-p-dioksiner og dibenzo-furaner i pyroproduktene oppgis. Søkeren skal gi nøyaktige anvisninger for sikker disponering.
- 3.8.2 **A n n e t**
- Dersom det foreslås andre metoder for disponering av det aktive stoffet, kontaminert materiale og kontaminert emballasje, skal disse beskrives fullstendig. Det skal framlegges data for slike metoder for å dokumentere at de er effektive og sikre.
- 3.9 *Nødtiltak ved ulykker*
- Det skal opplyses om framgangsmåter for dekontaminering av vann ved en ulykke.
4. **Analysemetoder**
- Innledning*
- Bestemmelsene i dette avsnitt omfatter bare de analysemetoder som kreves for kontroll og overvåking etter godkjenning.
- Når det gjelder analysemetodene som er brukt for å framskaffe de dataene som kreves i henhold til denne forordning eller for andre formål, skal søkeren framlegge en begrunnelse for den metode som er brukt. Om nødvendig vil det utarbeidet særskilte retningslinjer for slike metoder på grunnlag av de samme krav som for metodene for kontroll og overvåking etter godkjenning.
- Det skal framlegges beskrivelser av metodene, med alle relevante opplysninger om utstyr, materialer og bruksvilkår.
- Disse metodene skal benytte den enklest mulige tilnæringsmåte, være så lite kostnadskrevende som mulig og bare kreve alminnelig tilgjengelig utstyr.

<sup>(1)</sup> EUT L 396 av 30.12.2006, s. 1.

I dette avsnitt menes med:

Urenheter, metabolitter, relevante metabolitter	som definert i forordning (EF) nr. 1107/2009
Relevante urenheter	Urenheter som har toksikologisk og/eller økotoksikologisk eller miljømessig betydning
Signifikante urenheter	Urenheter med et innhold som utgjør $\geq 1$ g/kg i det aktive stoffet i teknisk form

På anmodning skal følgende prøver framlegges:

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

#### 4.1 *Analysemetoder for det aktive stoffet i teknisk form*

I dette nummer menes med:

##### i) *Spesifisitet*

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

##### ii) *Linearitet*

Linearitet defineres som en metodes evne til, innenfor et gitt område, å oppnå en akseptabel lineær korrelasjon mellom resultatene og konsentrasjonen av analytten i prøvene.

##### 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 framskaffes 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 i teknisk form (for definisjon av reproduserbarhet, se ISO 5725).

4.1.1 Metodene for bestemmelse av det aktive stoffet i ren form i det aktive stoffet i teknisk form skal beskrives i sin helhet, i samsvar med dokumentasjonen som er framlagt til støtte for godkjenning. Det skal angis om eksisterende Cipac-metoder kan anvendes.

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

#### 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 forstyrrelse fra andre stoffer (isomerer, urenheter, tilsetningsstoffer) som finnes i det aktive stoffet i teknisk form, bestemmes.

Selv om forstyrrelse fra andre bestanddeler kan anses som systematiske feil ved vurderingen av de foreslåtte metodenes nøyaktighet med hensyn til bestemmelse av det aktive stoffet i ren form i det aktive stoffet i teknisk form, skal det gis en forklaring på eventuell forstyrrelse som bidrar med mer enn  $\pm 3$  % av den samlede bestemte mengde. Graden av forstyrrelse 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 aktivt stoff i ren form 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 For metodene for bestemmelse av aktivt stoff i ren form og signifikante og/eller relevante urenheter i det aktive stoffet i teknisk form, skal det gis opplysninger om nøyaktighetsgrad.
- 4.1.3.4 For repeterbarheten ved bestemmelsen av det aktive stoffet i ren form kreves det i prinsippet minst fem bestemmelser. Det relative standardavvik (% RSD) skal oppgis. Sterkt avvikende verdier som oppnås ved en egnet metode (f.eks. Dixons eller Grubbs' test), kan forkastes. Dersom disse verdiene forkastes, skal dette uttrykkelig oppgis. Årsaken til sterkt avvikende verdier skal søkes forklart.

#### 4.2 *Metoder for bestemmelse av restmengder*

Metodene skal kunne brukes til å bestemme det aktive stoffet og/eller relevante metabolitter. For hver metode og hver relevante matrise skal spesifisitet, nøyaktighet, gjenfinning og bestemmelsesgrenser bestemmes ved hjelp av forsøk og oppgis.

I prinsippet bør de foreslåtte metoder for bestemmelse av restmengder være multirestmetoder. En standard multirestmetode skal vurderes med hensyn til egnethet for bestemmelse av restmengder, og dens egnethet rapporteres. 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 forbindelser, kan en metode for felles bestemmelse av de enkelte forbindelser («common moiety method») godtas.

I dette avsnitt menes med:

##### i) *Spesifisitet*

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

##### ii) *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 framskaffes 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: Ettersom reproduserbarhet som definert i relevante publikasjoner (f.eks. i ISO 5725) i sin alminnelighet ikke er praktisk anvendelig på analysemetoder for restmengder, 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  $\leq 20$  %; i visse begrunnede tilfeller kan lavere eller høyere gjennomsnittlig gjenfinningsprosent og høyere relative standardavvik godtas).

## 4.2.1 Restmengder 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 restmengder foreslått i samsvar med bestemmelsene i nr. 6.1 og 6.2, slik at medlemsstatene kan avgjøre om de er i samsvar med de fastsatte MRL-verdiene eller bestemme ubundne restmengder.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme alle bestanddeler som omfattes av definisjonen av restmengder, eventuelt ved hjelp av en ytterligere 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 restmengder. 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 og det relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes ved hjelp av forsøk og oppgis.

## 4.2.2 Restmengder 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 ytterligere 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 ved hjelp av forsøk og oppgis.

Foreslått bestemmelsesgrense skal ikke overstige en konsentrasjon som er potensielt skadelig for organismer utenfor målgruppen dersom de blir eksponert, eller på grunn av fytotoksiske virkninger. Normalt bør den foreslåtte bestemmelsesgrensen ikke overstige 0,05 mg/kg.

## 4.2.3 Restmengder 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 ytterligere 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 ved hjelp av forsøk og oppgis.

Den foreslåtte bestemmelsesgrensen for drikkevann skal ikke overstige 0,1 µg/l. For overflatevann skal den foreslåtte bestemmelsesgrensen ikke overstige en konsentrasjon med uakseptabel virkning på organismer utenfor målgruppen, i henhold til kravene i vedlegget til kommisjonsforordning (EF) nr. 546/2011<sup>(1)</sup>.

(<sup>1</sup>) EUT L 155 av 11.6.2011, s. 127.

#### 4.2.4 Restmengder 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 behandlingen, med mindre det kan godtgjøres at det er lite sannsynlig at brukere, arbeidstakere eller andre tilstedeværende eksponeres.

Metodenes spesifisitet skal gjøre det mulig å bestemme den opprinnelige forbindelsen og/eller relevante metabolitter, eventuelt ved hjelp av en ytterligere 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 ved hjelp av forsøk og oppgis.

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

#### 4.2.5 Restmengder i kroppsvæsker og -vev

Dersom et aktivt 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 ytterligere bekreftende metode.

Repeterbarhet, gjenfinning og bestemmelsesgrense, herunder individuell og gjennomsnittlig gjenfinning, skal bestemmes og oppgis. Det samlede relative standardavviket og det relative standardavviket for hver tilsatt mengde skal bestemmes ved hjelp av forsøk og oppgis.

### 5. Toksikologiske undersøkelser og stoffskifteundersøkelser

#### *Innledning*

- i) De framlagte opplysningene skal, sammen med opplysningene framlagt om ett eller flere preparater som inneholder det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at det kan foretas en vurdering av risikoen for mennesker ved håndtering og bruk av plantevernmidler som inneholder det aktive stoffet, og av risiko for mennesker på grunn av restmengder i næringsmidler og vann. Opplysningene skal videre være tilstrekkelige til at
  - det kan treffes en beslutning om hvorvidt det aktive stoffet kan godkjennes,
  - det kan fastsettes relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,
  - det aktive stoffet kan plasseres i en fareklasse,
  - det kan fastsettes et akseptabelt daglig inntak (ADI) for mennesker,
  - det kan fastsettes akseptable nivåer for brukereksposering (AOEL),
  - det kan fastsettes piktogrammer, varselord og relevante fare- og sikkerhetssetninger for vern av mennesker, dyr og miljøet som skal finnes på emballasjen (beholderne),
  - det kan fastsettes relevante førstehjelpstiltak samt hensiktsmessige diagnostiserings- og behandlingstiltak ved forgiftning hos mennesker,
  - det kan foretas en vurdering av arten og omfanget av risikoen for mennesker og dyr (arter som mennesker normalt fører opp og holder eller inntar) og av risikoen for virveldyrarter utenfor målgruppen.
- ii) Det er nødvendig å undersøke og rapportere alle potensielle skadevirkninger påvist ved toksikologiske rutineundersøkelser (herunder virkninger på organer og bestemte systemer, f.eks. giftvirkninger på immunsystemet og nervesystemet) og foreta og rapportere tilleggsforsøk som kan være nødvendige for å analysere sannsynlig virkemåte, fastsette NOAEL (doser uten observert skadevirkning) og vurdere betydningen av disse virkningene. Alle foreliggende biologiske data og opplysninger som er relevante for vurderingen av det undersøkte stoffets toksikologiske profil, skal rapporteres.

- iii) Av hensyn til den innflytelse som urenheter kan ha på toksikologisk atferd, er det vesentlig at det for hver undersøkelse som framlegges, gis en detaljert beskrivelse (spesifikasjon) av materialet som er brukt, som nevnt i nr. 1.11 i del A. Forsøkene skal utføres med et aktivt stoff som tilsvarer spesifikasjonen for framstilling av preparatene som skal godkjennes, unntatt når det kreves eller tillates radioaktivt merket materiale.
- iv) Dersom det utføres undersøkelser med bruk av et aktivt stoff framstilt i laboratorium eller i et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal undersøkelsene gjentas ved bruk av det aktive stoffet i teknisk form, med mindre det kan godtgjøres at det anvendte analysestoffet i hovedsak er det samme når det gjelder toksikologisk prøving og vurdering. Ved tvil skal det framlegges overførbarhetsundersøkelser som kan danne grunnlag for en beslutning om det er nødvendig å gjenta undersøkelsene.
- v) Ved undersøkelser der doseringen strekker seg over tid, skal doseringen fortrinnsvis skje med samme vareparti av det aktive stoffet dersom stoffets stabilitet gjør dette mulig.
- vi) For alle undersøkelser skal den faktisk oppnådde dosen, uttrykt i mg per kg kroppsvekt og i andre egnede enheter, rapporteres. Dersom doseringen skjer gjennom føret, skal analyseforbindelsen fordeles jevnt i føret.
- vii) Dersom den endelige restmengde (som forbrukere eller arbeidstakere nevnt i nr. 7.2.3 i del A vil bli eksponert for) som følge av stoffskifte eller andre prosesser i eller på behandlede planter eller som følge av bearbeiding av behandlede produkter inneholder et stoff som ikke er selve det aktive stoffet, og som ikke er identifisert som en metabolitt hos pattedyr, vil det være nødvendig å utføre giftighetsundersøkelser av bestanddelene i den endelige restmengde, med mindre det kan påvises at forbruker- eller yrkeseksponeringen for disse stoffene ikke utgjør en relevant helseisiko. Toksikokinetiske undersøkelser og stoffskifteundersøkelser med hensyn til metabolitter og nedbrytingsprodukter skal foretas bare dersom metabolittens giftighet ikke kan vurderes ut fra de foreliggende resultatene for det aktive stoffet.
- viii) Det avhenger av de viktigste eksponeringsveiene hvordan analysestoffet skal tilføres. I tilfeller der eksponeringen i hovedsak skjer i gassfasen, kan det være mer hensiktsmessig å foreta innåndingsforsøk enn orale forsøk.

#### 5.1 *Absorpsjons-, fordelings-, ekskresjons- og stoffskifteforsøk i pattedyr*

Ganske få data som beskrevet nedenfor og begrenset til en enkelt dyreart (vanligvis rotte) kan være alt som kreves på dette området. Slike data kan gi opplysninger som er nyttige for utforming og fortolkning av senere giftighetsundersøkelser. Det er imidlertid viktig å huske at opplysninger om forskjeller mellom artene kan være av avgjørende betydning ved ekstrapolering til mennesker av data for dyr, og opplysninger om opptak gjennom huden, absorpsjon, fordeling, ekskresjon og stoffskifte kan være nyttige ved vurdering av brukerrisikoen. Det er ikke mulig å angi detaljerte databehov på alle områder ettersom de eksakte kravene vil avhenge av resultatene som oppnås for hvert enkelt analysestoff.

Forsøkets formål:

Forsøkene skal frambringe tilstrekkelige data til

- at det kan foretas en vurdering av absorpsjonens hastighet og omfang,
- at det kan foretas en vurdering av fordelingen i vevet og av hastigheten og omfanget av utskillingen av analysestoffet og de relevante metabolittene,
- at metabolittene og stoffskifteveien kan identifiseres.

Også virkningen av doseringsnivået på disse parametrene bør undersøkes, likeledes om resultatene etter enkeltdoser er annerledes enn etter gjentatte doser.

Forhold som krever forsøk

En toksikokinetisk undersøkelse med enkeltdose på rotter (oral tilførsel) ved minst to doseringsnivåer samt en toksikokinetisk undersøkelse med gjentatte doser på rotter (oral tilførsel) ved ett doseringsnivå må foretas og rapporteres. I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å foreta ytterligere undersøkelser på en annen art (f.eks. geit eller kylling).



### Retningslinjer for forsøket

Forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 36, toksikokinetikk.

#### 5.2 Akutt giftighet

Undersøkelser, data og opplysninger som skal framlegges og vurderes, skal være tilstrekkelige til at virkningene etter en enkelt eksponering for det aktive stoffet kan påvises, og særlig til at følgende kan fastslås eller angis:

- det aktive stoffets giftighet,
- virkningenes forløp over tid og deres kjennetegn, med fullstendige opplysninger om atferdsendringer og mulige makropatologiske funn ved post mortem-kontroll,
- om mulig, den toksiske virkemåten,
- relativ fare forbundet med forskjellige eksponeringsveier.

Selv om det skal legges størst vekt på å bestemme giftvirkningen, skal opplysningene som framskaffes, også gjøre det mulig å klassifisere det aktive stoffet i samsvar med forordning (EF) nr. 1272/2008. Opplysningene som framskaffes gjennom akuttgiftighetsforsøk, er av særlig betydning ved vurdering av farer som kan oppstå ved en ulykke.

##### 5.2.1 Oralt

###### *Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets akutte giftighet ved oralt inntak skal alltid oppgis.

###### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 1 bis eller B 1 ter.

##### 5.2.2 Ved hudkontakt

###### *Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets akutte giftighet ved hudkontakt skal alltid oppgis.

###### *Retningslinjer for forsøket*

Både lokale og systemiske virkninger må undersøkes. Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 3.

##### 5.2.3 Ved innånding

###### *Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets giftighet ved innånding skal rapporteres dersom det aktive stoffet

- er en gass eller en flytende gass,
- skal brukes som fumigant,
- skal inngå i et preparat som danner røyk, aerosol eller damp,
- skal brukes i tåkesprøyte,
- har et damptrykk  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa og skal inngå i preparater som skal brukes i lukkede rom, f.eks. lagre eller drivhus,
- skal inngå i preparater i pulverform som inneholder en betydelig andel av partikler med diameter  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1$  % på vektbasis), eller
- skal inngå i preparater som skal brukes på en måte som gir en betydelig andel av partikler eller dråper med diameter  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1$  % på vektbasis).

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 2.

## 5.2.4 Hudirritasjon

*Forsøkets formål*

Forsøket skal vise det aktive stoffets evne til å framkalle hudirritasjon, herunder de observerte virkningenes potensielle reversibilitet.

*Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets evne til å framkalle hudirritasjon skal bestemmes, med mindre det framgår av retningslinjene for forsøket at det er sannsynlig at det kan oppstå alvorlige virkninger på huden, eller at slike virkninger kan utelukkes.

*Retningslinjer for forsøket*

Den akutte hudirritasjonen skal bestemmes i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 4.

## 5.2.5 Øyeirritasjon

*Forsøkets formål*

Forsøket skal vise det aktive stoffets evne til å framkalle øyeirritasjon, herunder de observerte virkningenes potensielle reversibilitet.

*Forhold som krever forsøk*

Øyeirritasjonsforsøk skal utføres, med mindre det framgår av retningslinjene for forsøket at det er sannsynlig at det kan oppstå alvorlige virkninger på øynene.

*Retningslinjer for forsøket*

Den akutte øyeirritasjonen skal bestemmes i samsvar med vedlegg til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 5.

## 5.2.6 Hudsensibilisering

*Forsøkets formål*

Forsøket skal gi tilstrekkelige opplysninger til at det aktive stoffets evne til å framkalle allergireaksjon på huden kan vurderes.

*Forhold som krever forsøk*

Forsøket skal alltid gjennomføres, med mindre stoffet er kjent for å være sensibiliserende.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 6.

## 5.3 Korttidsgiftighet

Undersøkelser av korttidsgiftighet må gi opplysninger om hvor stor mengde aktivt stoff som kan tolereres uten at det oppstår giftvirkninger under forsøksforholdene. Slike undersøkelser gir nyttige data om risiko for dem som håndterer og bruker preparater som inneholder det aktive stoffet. Korttidsforsøk gir avgjørende innsikt i det aktive stoffets mulige kumulative virkninger og risikoen for arbeidstakere som er intenst eksponert. I tillegg gir korttidsforsøk opplysninger som er nyttige i forbindelse med utforming av undersøkelser av kronisk giftighet.

Undersøkelser, data og opplysninger som skal framlegges og vurderes, må være tilstrekkelige til at virkningene av gjentatt eksponering for det aktive stoffet kan påvises, og videre til at særlig følgende opplysninger kan fastslås eller vurderes:

- forholdet mellom dose og skadevirkninger,
- det aktive stoffets giftighet, herunder om mulig NOAEL,

- målorganer, om relevant,
- forgiftningens forløp over tid og dens kjennetegn med fullstendige opplysninger om atferdsendringer og mulige patologiske funn ved post-mortem-kontroll,
- særlige giftvirkninger og patologiske forandringer som er framkommet,
- dersom det er relevant, visse observerte giftvirkningers persistens og reversibilitet etter dose-ringsopphør,
- om mulig, den toksiske virkemåten, og
- den relative faren forbundet med de forskjellige eksponeringsveiene.

#### 5.3.1 Oralt 28-dagersforsøk

##### *Forhold som krever forsøk*

Selv om det ikke er obligatorisk å foreta 28-dagers korttidstests, kan de være nyttige som orienteringsforsøk. Når de foretas, må de rapporteres, ettersom resultatene kan være av særlig betydning for påvisning av tilpasningsreaksjoner som kan maskeres i undersøkelser av kronisk giftighet.

##### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 7.

#### 5.3.2 Oralt 90-dagersforsøk

##### *Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets korttidsgiftighet (90 dager) for både rotte og hund må alltid oppgis. Dersom det viser seg at hund er mer følsom, og dersom slike data trolig kan ha betydning med sikte på ekstrapolering til mennesket av resultatene som oppnås, må et 12-måneders giftighetsforsøk på hunder foretas og oppgis.

##### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 26 og B 27, forsøk med hensyn til subkronisk oral giftighet (oral giftighet med gjentatt dose, 90 dager).

#### 5.3.3 Andre eksponeringsveier

##### *Forhold som krever forsøk*

Ytterligere undersøkelser av giftighet ved hudkontakt kan være nyttige for vurdering av brukereksponeering.

For flyktige stoffer (dampprykk  $> 10^{-2}$  Pascal) kreves det ekspertbedømmelse for å avgjøre om det må foretas korttidstests ved oralt inntak eller ved innånding.

##### *Retningslinjer for forsøket*

- 28-dagers undersøkelse av giftighet ved hudkontakt: vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 9, giftighet ved gjentatt dose (hudkontakt),
- 90-dagers undersøkelse av giftighet ved hudkontakt: vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 28, subkronisk giftighet ved hudkontakt,
- 28-dagers undersøkelse av giftighet ved innånding: vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 8, giftighet ved gjentatt dose (innånding),
- 90-dagers undersøkelse av giftighet ved innånding: vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 29, undersøkelse av subkronisk giftighet ved innånding.

#### 5.4 Genotoksisitetsforsøk

##### Forsøkets formål

Disse forsøkene er av betydning for

- forutsigelse av genotoksisk potensial

- tidlig identifikasjon av genotoksiske kreftframkallende stoffer,
- klarlegging av enkelte kreftframkallende stoffers virkemåte.

For å unngå reaksjoner som er kunstig framkalt av forsøkssystemet, må det ikke benyttes altfor giftige doser i forsøkene med arvestoffskadelighet, verken *in vitro* eller *in vivo*. Denne framgangsmåten skal betraktes som en generell retningslinje. Det er viktig å innta en fleksibel holdning og gjøre valget av ytterligere forsøk avhengig av fortolkningen av resultatene på hvert trinn.

#### 5.4.1 *In vitro*-forsøk

##### *Forhold som krever forsøk*

Det skal alltid utføres forsøk med arvestoffskadelighet *in vitro* (genmutasjonsforsøk på bakterier, klastogenforsøk på pattedyrceller og genmutasjonsforsøk på pattedyrceller).

##### *Retningslinjer for forsøket*

Følgende retningslinjer for forsøk er godkjent:

- vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 13/14 – tilbakemutasjonsforsøk på bakterier,
- vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 10 – forsøk *in vitro* for å undersøke kromosomforstyrrelser hos pattedyr,
- vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 17 – forsøk *in vitro* for å undersøke genmutasjon i pattedyrceller.

#### 5.4.2 *In vivo*-forsøk på somatiske celler

##### *Forhold som krever forsøk*

Dersom alle resultatene av *in vitro*-forsøkene er negative, skal det gjøres ytterligere forsøk samtidig som det tas hensyn til andre foreliggende relevante opplysninger (herunder toksikokinetiske, toksikodynamiske og fysisk-kjemiske data samt data om liknende stoffer). Disse forsøkene kan være *in vivo*-forsøk eller *in vitro*-forsøk med tilsetning av et annet metaboliserende system enn det eller dem som tidligere er benyttet.

Dersom det cytogenetiske *in vitro*-forsøket er positivt, må det utføres et *in vivo*-forsøk ved bruk av somatiske celler (metafaseanalyse i benmarg fra gnager eller mikrokjerneforsøk i gnagere).

Dersom det ene av forsøkene som er utført *in vitro* for å undersøke genmutasjon er positivt, skal det foretas et *in vivo*-forsøk for å undersøke reparasjonssyntesen av DNA eller et flekkforsøk med mus.

##### *Retningslinjer for forsøket*

Følgende retningslinjer for forsøket er godkjent:

- vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 12 – mikrokjerneforsøk *in vitro* på røde blodlegemer hos pattedyr,
- vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 13/24 – flekkforsøk på mus,
- vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 11 – forsøk *in vitro* for å undersøke kromosomforstyrrelser i beinmarg hos pattedyr.

#### 5.4.3 *In vivo*-forsøk på kjønnsceller

##### *Forhold som krever forsøk*

Dersom resultatene av et *in vivo*-forsøk med somatiske celler er positive, kan det være berettiget å foreta et *in vivo*-forsøk for å bestemme virkningene på kjønnsceller. Behovet for å foreta slike forsøk må vurderes i det enkelte tilfellet på grunnlag av opplysninger om toksikokinetikk, bruk og forventet eksponering. Hensiktsmessige forsøk skal gjøre det mulig å undersøke interaksjon med DNA (for eksempel dominantletal-forsøk), se på potensialet for nedarvede virkninger og om mulig foreta en kvantitativ vurdering av arvelige virkninger. Det erkjennes at bruk av kvantitative forsøk vil kreve solid begrunnelse på grunn av forsøkernes kompleksitet.

### 5.5 *Langtidsgiftighet og kreftframkallende egenskaper*

#### Forsøkets formål

Langtidsforsøk som foretas og rapporteres, skal sammen med andre relevante data og opplysninger om det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at virkningene etter gjentatt eksponering for det aktive stoffet kan påvises, og være tilstrekkelige særlig til

- at skadevirkninger etter eksponering for det aktive stoffet kan påvises,
- at målorgan kan identifiseres dersom det er relevant,
- at forholdet dose-reaksjon kan fastslås,
- at forandringer i observerte toksiske tegn og symptomer kan påvises, og
- at NOAEL kan fastsettes.

Likeledes må kreftforsøk sammen med andre relevante data og opplysninger om det aktive stoffet være tilstrekkelige til at farer for mennesker etter gjentatt eksponering for det aktive stoffet kan vurderes, og særlig være tilstrekkelige til

- at kreftframkallende virkninger som følge av eksponering for det aktive stoffet kan påvises,
- at arter og organspesifisitet med hensyn til induserte tumorer kan fastsettes,
- at forholdet dose-reaksjon kan fastsettes, og
- at den maksimale dosen som ikke har skadevirkninger (terskeldose), kan fastsettes for ikke-genotoksiske kreftframkallende stoffer.

#### Forhold som krever forsøk

Alle aktive stoffers langtidsgiftighet og kreftframkallende egenskaper skal bestemmes. Dersom det i særlige tilfeller hevdes at slike forsøk er overflødige, må en slik påstand være fullstendig underbygd, f.eks. med at toksikokinetiske data viser at det aktive stoffet ikke absorberes fra tarmen, gjennom huden eller via lungesystemet.

#### Forsøksvilkår

Et langtidsforsøk (to år) for å undersøke det aktive stoffets orale giftighet og kreftframkallende egenskaper skal foretas med rotter som forsøksdyr. Forsøkene kan kombineres.

Et kreftforsøk med det aktive stoffet skal foretas med mus som forsøksdyr.

Dersom det antas at de kreftframkallende egenskapene har en ikke-genotoksisk virkemåte, skal det framlegges en utførlig begrunnelse for dette, underbygget med relevante forsøksdata, herunder slike opplysninger som er nødvendige for å belyse den aktuelle virkemåten.

Selv om standardreferansepunktene for reaksjoner på behandling er data som kommer fra parallelle kontroller, kan historiske kontrolldata være til hjelp ved fortolkningen av visse kreftforsøk. Dersom det legges fram historiske kontrolldata, bør slike data gjelde den samme arten og den samme stammen holdt under like forhold og være fra samtidige forsøk. Framlagte opplysninger om historiske kontrolldata skal omfatte

- identifikasjon av art og stamme, leverandørens navn og spesifikk identifikasjon av kolonien dersom leverandøren er etablert på flere geografiske steder,
- laboratoriets navn og datoene da forsøket ble utført,
- beskrivelse av de generelle forholdene dyrene ble holdt under, herunder fôrtype eller -merke og, om mulig, inntatt mengde,
- kontrolldyrenes omtrentlige alder, uttrykt i dager, ved forsøkets begynnelse og ved avlivningstidspunktet eller tidspunktet for død,

- beskrivelse av dødelighetsmønsteret observert i kontrollgruppen i løpet av eller ved avslutningen av forsøket samt andre relevante observasjoner (f.eks. sykdommer, infeksjoner),
- laboratoriets navn og navn på forskerne som har vært ansvarlige for innsamlingen og fortolkningen av patologiske data fra forsøket,
- en redegjørelse for arten av tumorer som kan ha vært kombinert for å gi insidensdata.

Dosene som prøves, herunder den høyeste dosen som prøves, skal velges ut på grunnlag av resultatene av korttidforsøk og, dersom slike data foreligger når de aktuelle forsøkene planlegges, på grunnlag av data om stoffskifte og toksikokinetikk. Høyeste doseringsnivå som anvendes i kreftforsøket, skal framkalle minimale forgiftningssymptomer, f.eks. en noe redusert økning i kroppsvekt (under 10 %), uten å forårsake vevsdød eller metabolsk overmetning og uten at den normale livslengden endres vesentlig av andre årsaker enn tumorer. Dersom langtidsgiftighetsforsøket utføres separat, bør høyeste dosenivå framkalle tydelige forgiftningssymptomer uten å forårsake ekstrem dødelighet. Høyere doser, som forårsaker alvorlig forgiftning, anses ikke for å være relevante for de vurderingene som skal foretas.

Ved innsamlingen av data og sammenstillingen av rapportene skal godartede og ondartede tumorer ikke kombineres, med mindre det foreligger klare bevis for at godartede tumorer med tiden blir ondartede. Forskjellige tumorer som opptrer i samme organ men som ikke er forbundet med hverandre, enten de er godartede eller ondartede, skal heller ikke kombineres i rapporteringsøyemed. For å unngå misforståelser skal terminologien som benyttes i nomenklaturen for tumorer og i rapporteringen av disse, være i samsvar med terminologien utviklet av American Society of Toxicologic Pathologists<sup>(1)</sup> eller Hannover Tumour Registry (RENI). Det skal opplyses hvilket system som benyttes.

Det er av vesentlig betydning at biologisk materiale utvalgt til histopatologisk undersøkelse omfatter materiale som er utvalgt for å gi ytterligere opplysninger om skader påvist ved den makropatologiske undersøkelsen. Dersom det er relevant for å belyse virkemåten, og dersom slike metoder er tilgjengelige, skal spesielle histologiske metoder (farging), histokjemiske metoder og undersøkelser i elektronmikroskop foretas og rapporteres.

#### Retningslinjer for forsøket

Forsøkene skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 30, kronisk giftighetsprøving, metode B 32, kreftforsøk, eller metode B 33, kombinert kronisk giftighetsprøving/kreftforsøk.

#### 5.6 Reproduksjonstoksisitet

Skadevirkningene for reproduksjonen kan inndeles i to hovedtyper:

- nedsatt fruktbarhet hos hanner og hunner og
- virkninger for avkommets normale utvikling (utviklingstoksisitet).

Mulige virkninger på alle aspekter ved forplantningsfysiologien hos både hunner og hanner samt mulige virkninger på utviklingen før og etter fødselen skal undersøkes og rapporteres. Dersom det i særlige tilfeller hevdes at slike forsøk er overflødige, skal en slik påstand være fullstendig underbygd.

Standardreferansepunkt for vurdering av behandlingsreaksjonene er data som kommer fra parallelle kontroller, men historiske kontrolldata kan også være nyttige i fortolkningen av reproduksjonsforsøk. Dersom det legges fram historiske kontrolldata, skal slike data gjelde den samme arten og den samme stammen under like forhold og være fra samtidige forsøk. Framlagte opplysninger om historiske kontroll-data skal omfatte

- identifikasjon av art og stamme, leverandørens navn og spesifikk identifikasjon av kolonien dersom leverandøren er etablert på flere geografiske steder,
- laboratoriets navn og datoene da forsøket ble utført,

<sup>(1)</sup> Standardised System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.

- beskrivelse av de generelle forholdene dyrene ble holdt under, herunder fôrtype eller -merke og, om mulig, inntatt mengde,
- kontrolldyrenes omtrentlige alder, uttrykt i dager, ved forsøkets begynnelse og ved avlivingstidspunktet eller tidspunktet for død,
- beskrivelse av dødelighetsmønsteret observert i kontrollgruppen i løpet av eller ved avslutningen av forsøket samt andre relevante observasjoner (f.eks. sykdommer, infeksjoner) og
- laboratoriets navn og navn på forskerne som har vært ansvarlige for innsamlingen og fortolkningen av patologiske data fra forsøket.

#### 5.6.1 Flergenerasjonsundersøkelser

##### *Forsøkets formål*

Forsøkene som rapporteres, skal sammen med andre relevante data og opplysninger om det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at virkningene for reproduksjonen etter gjentatt eksponering for det aktive stoffet kan påvises, og særlig være tilstrekkelige til at

- direkte og indirekte virkninger for reproduksjonen som følge av eksponering for det aktive stoffet kan påvises,
- en eventuell forverring av de generelle toksiske virkningene (fastslått under undersøkelse av korttidsgiftighet og kronisk giftighet) kan påvises,
- forholdet dose-reaksjon kan fastslås,
- forandringer i observerte toksiske tegn og symptomer kan påvises og
- at NOAEL kan fastsettes.

##### *Forhold som krever forsøk*

En undersøkelse av reproduksjonstoksisiteten over minst to generasjoner hos rotter skal alltid oppgis.

##### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøkene skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 35, undersøkelse av reproduksjonstoksisitet over to generasjoner. I tillegg skal forplantningsorganenes vekt rapporteres.

##### *Tilleggsundersøkelser*

For å kunne foreta en bedre fortolkning av virkningene for reproduksjonen og så lenge slike opplysninger ikke foreligger, kan det være nødvendig å utføre tilleggsundersøkelser for å framskaffe følgende opplysninger:

- separate forsøk på hanner og hunner,
- forsøk i tre trinn («three segment designs»),
- dominant-letal-forsøk med hannenes fruktbarhet,
- kryssing av behandlede hanner med ubehandlede hunner og omvendt,
- virkninger for spermatogenesisen,
- virkninger for oogenesisen,
- sædens motilitet, mobilitet og morfologi, og
- undersøkelse av hormonaktivitet.

## 5.6.2 Utviklingstoksisitetsforsøk

### *Forsøkets formål*

Forsøkene som rapporteres, skal sammen med andre relevante data og opplysninger om det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at virkningene for embryo- og fosterutviklingen etter gjentatt eksponering for det aktive stoffet kan vurderes, og særlig være tilstrekkelige til

- at direkte og indirekte virkninger for embryo- og fosterutviklingen som følge av eksponering for det aktive stoffet kan påvises,
- at en eventuell giftighet hos moren kan påvises,
- at forholdet mellom observerte reaksjoner og dose i både mordyr og avkom kan fastslås,
- at forandringer i observerte toksiske tegn og symptomer kan påvises, og
- at NOAEL kan fastsettes.

Videre skal forsøkene gi ytterligere opplysninger om en eventuell forverring av de generelle giftvirkningene hos drektige dyr.

### *Forhold som krever forsøk*

Forsøkene skal alltid utføres.

### *Forsøksvilkår*

Utviklingstoksisitet skal bestemmes hos både rotte og kanin ved oralt inntak. Misdannelser og forandringer skal rapporteres for seg. Rapporten skal inneholde en ordliste over terminologi og de diagnostiske prinsippene for alle misdannelser og forandringer.

### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøkene skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode B 31, undersøkelse av prenatal utviklingstoksisitet.

## 5.7 Undersøkelse av forsinket nevrotoksisitet

### *Forsøkets formål*

Forsøket skal frambringe tilstrekkelige data til at det kan vurderes om det aktive stoffet kan framkalle forsinket nevrotoksisitet etter akutt eksponering.

### *Forhold som krever forsøk*

Undersøkelsene skal utføres for stoffer med en struktur som likner eller er beslektet med strukturen til stoffer som kan indusere forsinket nevrotoksisitet, f.eks. organofosfater.

### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med EPPO-retningslinje 418.

## 5.8 Andre toksikologiske undersøkelser

### 5.8.1 Toksikologiske undersøkelser av metabolitter som nevnt i vii) i innledningen

Tilleggsundersøkelser som gjelder andre stoffer enn det aktive stoffet, er ikke et rutinekrav.

Beslutninger om behovet for tilleggsundersøkelser må treffes i det enkelte tilfellet.



### 5.8.2 Tilleggsundersøkelser av det aktive stoffet

I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å utføre tilleggsundersøkelser for å avklare observerte virkninger. Slike undersøkelser vil kunne omfatte

- absorpsjons-, fordelings-, ekskresjons- og stoffskifteforsøk,
- undersøkelser av nevrotoksisk potensial,
- undersøkelser av immuntoksikologisk potensial,
- undersøkelser av andre tilførselsveier.

Beslutninger om behovet for tilleggsundersøkelser må treffes i det enkelte tilfellet, samtidig som det tas hensyn til resultatene av foreliggende giftighets- og stoffskifteundersøkelser samt til de viktigste eksponeringsveiene.

Forsøkene som kreves, kan utformes på individuell basis i lys av de særlige parametrene som skal undersøkes, og de mål som skal nås.

### 5.9 *Medisinske data*

Uten at bestemmelsene i artikkel 10 i rådsdirektiv 98/24/EF<sup>(1)</sup> berøres, skal det, dersom slike data og opplysninger foreligger, framlegges data og opplysninger av betydning for gjenkjenning av forgiftningssymptomer og om effektiviteten av førstehjelps- og behandlingstiltak. Det skal legges fram mer detaljerte opplysninger om undersøkelser på dyr av antidot- og sikkerhetsfarmakologi. Når det er relevant, bør potensielle antidoters effektivitet ved forgiftning undersøkes og rapporteres.

Data og opplysninger om virkningene av menneskers eksponering, dersom slike er tilgjengelige og har den nødvendige kvalitet, er av særlig verdi for å bekrefte gyldigheten av ekstrapoleringer og konklusjoner med hensyn til målorganer, forholdet mellom dose og reaksjon og giftvirkningers reversibilitet. Slike data kan hentes fra tilfeller av eksponering ved uhell eller i arbeidsmiljøet.

#### 5.9.1 Medisinsk overvåking av personell ved produksjonsanlegg

Det skal framlegges rapporter om programmer for overvåking av personalets helse, underbygd med detaljerte opplysninger om hvordan programmet er lagt opp, om eksponering for det aktive stoffet og om eksponering for andre kjemikalier. Dersom det lar seg gjøre, skal slike rapporter inneholde data om det aktive stoffets virkemåte. Rapportene skal, dersom slike data foreligger, omfatte data om personer eksponert i produksjonsanlegg eller etter anvendelse av det aktive stoffet (f.eks. i effektivitetsforsøk).

Foreliggende opplysninger om allergi, herunder allergiske reaksjoner hos arbeidstakere og andre som eksponeres for det aktive stoffet, skal meddeles og eventuelt omfatte opplysninger om overfølsomhetsreaksjoner. De framlagte opplysningene bør inneholde nærmere enkeltheter om eksponeringshyppighet, -nivå og -tid, observerte symptomer og andre relevante kliniske opplysninger.

#### 5.9.2 Direkte observasjon, f.eks. kliniske tilfeller og tilfeller av forgiftning

Foreliggende rapporter fra allment tilgjengelig litteratur om kliniske tilfeller og tilfeller av forgiftning skal, dersom de er hentet fra autoritative tidsskrifter eller offisielle rapporter, framlegges sammen med rapporter om eventuelle oppfølgingsforsøk som er igangsatt. Slike rapporter skal inneholde fullstendige beskrivelser av eksponeringsart, -nivå og -tid samt av observerte kliniske symptomer, av førstehjelps- og behandlingstiltak som er satt inn, og av målinger og observasjoner som er foretatt. Opplysninger i form av sammendrag eller utdrag er verdiløse.

Når slik dokumentasjon er underbygd med tilstrekkelige opplysninger i nødvendig omfang, kan den være av særlig verdi for å bekrefte gyldigheten av ekstrapoleringer av data fra dyr til mennesker og for påvisning av uventede skadevirkninger som er spesifikke for mennesker.

<sup>(1)</sup> EFT L 131 av 5.5.1998, s. 11.

- 5.9.3 **Observasjoner av eksponering av befolkningen i sin alminnelighet og eventuelt epidemiologiske undersøkelser**
- Dersom det foreligger epidemiologiske undersøkelser som er underbygd med data om eksponeringsnivå og -tid og utført i samsvar med anerkjente standarder<sup>(1)</sup>, er de av særlig betydning og må framlegges.
- 5.9.4 **Diagnostisering av forgiftning (bestemmelse av det aktive stoffet, av metabolitter), særskilte symptomer på forgiftning, kliniske forsøk**
- En detaljert beskrivelse av kliniske tegn og symptomer på forgiftning, herunder tidlige tegn og symptomer og, dersom de foreligger, fullstendige opplysninger om kliniske forsøk som er nyttige for diagnostiseringsformål, skal framlegges og omfatte fullstendige opplysninger om tidsforløp ved oralt inntak, eksponering ved hudkontakt eller innånding av forskjellige mengder av det aktive stoffet.
- 5.9.5 **Foreslått behandling: førstehjelp, antidoter, medisinsk behandling**
- Førstehjelpstiltakene som skal anvendes ved forgiftning (faktisk eller mistenkt) og ved smitte på øynene, skal oppgis.
- Behandlingstiltak ved forgiftning eller ved smitte på øynene, herunder eventuell bruk av antidoter, skal beskrives i detalj. Opplysninger basert på praktisk erfaring, dersom slike opplysninger finnes og er tilgjengelige, og ellers på teoretisk grunnlag, om alternative behandlingstiltaks effektivitet skal eventuelt framlegges. Kontraindikasjoner forbundet med bestemte behandlingstiltak, særlig tiltak som gjelder allmenne helseproblemer, og vilkårene, skal beskrives.
- 5.9.6 **Forventede virkninger av forgiftning**
- De forventede virkningene og varigheten av disse virkningene etter forgiftning skal beskrives dersom de er kjent, og omfatte betydningen av:
- eksponerings- eller inntaksart, -nivå og -tid og
  - de forskjellige tidsperiodene mellom eksponering eller inntak og påbegynnelse av behandling.
- 5.10 **Sammendrag av giftighet hos pattedyr og generell vurdering**
- Et sammendrag av alle data og opplysninger framskaffet i henhold til nr. 5.1 til 5.10 skal framlegges og omfatte en detaljert og kritisk vurdering av nevnte data på grunnlag av relevante kriterier og retningslinjer for å foreta vurderinger og treffe beslutninger, med særlig henvisning til potensiell eller faktisk risiko for mennesker og dyr og til datagrunnlagets omfang, kvalitet og pålitelighet.
- Dersom det er relevant i lys av funn med hensyn til den analytiske profilen av varepartier av det aktive stoffet (nr. 1.11) og eventuelle overførbarhetsundersøkelser (nr. iv) i innledningen i avsnitt 5, skal framlagte datas relevans for vurdering av den toksikologiske profilen til det aktive stoffet i teknisk form underbygges.
- Ut fra en vurdering av datagrunnlaget og relevante kriterier og retningslinjer for å treffe beslutninger skal det gis begrunnelser for NOAEL som foreslås for hvert relevant forsøk.
- På grunnlag av disse dataene skal det framlegges vitenskapelig begrunnede forslag for fastsettelse av ADI og AOEL for det aktive stoffet.
- 6. Restmengder i eller på behandlede produkter, næringsmidler og fôr**
- Innledning*
- i) De framlagte opplysningene skal sammen med opplysningene framlagt om ett eller flere preparater som inneholder det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at det kan foretas en vurdering av risikoen for mennesker på grunn av restmengder av det aktive stoffet og relevante metabolitter, nedbrytnings- og reaksjonsprodukter i næringsmidler. Opplysningene skal videre være tilstrekkelige til at
- det kan treffes en beslutning om hvorvidt det aktive stoffet kan godkjennes,
  - det kan fastsettes relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning.

<sup>(1)</sup> Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, utarbeidet av the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, som ledd i pilotprosjekt 1991 fra Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC).

- ii) Det skal gis en detaljert beskrivelse (spesifikasjon) av materialet som er brukt, som fastsatt i nr. 1.11.
- iii) Det skal foretas undersøkelser i samsvar med EUs retningslinjer for framskaffelse av data om restmengder<sup>(1)</sup>.
- iv) Dersom det er relevant, skal dataene analyseres ved hjelp av egnede statistiske metoder. Det skal framlegges fullstendig rapport om den statistiske analysen.
- v) Restmengdenes stabilitet under lagring.

Det kan bli nødvendig å foreta undersøkelser av restmengdenes stabilitet under lagring. Forutsatt at prøvene fryses ned innen normalt 24 timer etter prøvetaking, og med mindre det er kjent at forbindelsen for øvrig er flyktig eller ustabil, kreves det vanligvis ikke data for prøver som ekstraheres og analyseres innen 30 dager etter prøvetakingen (seks måneder for radioaktivt merket materiale).

Undersøkelser med ikke radioaktivt merkede stoffer skal foretas med representative substrater og fortrinnsvis av prøver som stammer fra behandlede avlinger eller fra dyr som inneholder restmengder. Dersom dette ikke er mulig, skal alternativt delmengder av tilberedte blindprøver tilsettes en kjent mengde kjemikalie før lagring under normale forhold.

Dersom nedbrytingen under lagring er signifikant (mer enn 30 %), kan det bli nødvendig å endre lagringsforholdene eller unnlate å lagre prøvene før analysen og å gjenta undersøkelsene i de tilfellene der lagringsforholdene ikke var tilfredsstillende.

Det må framlegges detaljerte opplysninger om tilberedningen av prøven og om lagringsforholdene (temperatur og varighet) for prøvene og ekstraktene. Det vil også bli krevd data om lagringsstabilitet på grunnlag av prøveekstrakter, med mindre prøvene analyseres innen 24 timer etter ekstraksjonen.

#### 6.1 *Stoffskifte, fordeling og beregning av restmengder i planter*

##### Forsøkernes formål

Undersøkelsene har som mål å

- beregne den totale endelige restmengde i den relevante del av avlingen på innhøstingstidspunktet etter at den er behandlet som foreslått,
- identifisere hovedbestanddelene i den totale endelige restmengde,
- angi fordelingen av restmengder i de relevante delene av vekstene,
- kvantifisere hovedbestanddelene i resten og fastslå ekstraksjonsprosessenes effektivitet med hensyn til disse bestanddelene,
- fastsette hvordan en restmengde skal defineres og beregnes.

##### Forhold som krever forsøk

Det skal alltid foretas undersøkelser, med mindre det kan godtgjøres at det ikke vil være restmengder igjen på plantene/planteproduktene som brukes som næringsmidler eller fôr.

##### Forsøksvilkår

Stoffskifteundersøkelsene skal omfatte vekster eller kategorier av vekster som det plantevernmiddelet som inneholder det aktuelle aktive stoffet, skal brukes til. Dersom det er planlagt en lang rekke bruksmåter for forskjellige vekster kategorier eller for kategorien frukt, må det foretas undersøkelser av minst tre vekster, med mindre det kan godtgjøres at et annerledes stoffskifte sannsynligvis ikke vil forekomme. I tilfeller det er planlagt bruksmåter for forskjellige kategorier av vekster, skal undersøkelsene være representative for de relevante kategoriene. For dette formål kan vekster anses å høre inn under én av følgende fem kategorier: rotvekster, bladgrønnsaker, frukt, belgfrukter og oljeholdige frø samt korn. Dersom det foreligger undersøkelser av vekster fra tre av disse kategoriene og resultatene tyder på at nedbrytingsveien er omtrent den samme i samtlige tre kategorier, er det sannsynligvis ikke nødvendig å foreta flere undersøkelser, med mindre det kan forventes at et annerledes stoffskifte vil forekomme. Stoffskifteundersøkelsene skal også ta i betraktning ulike egenskaper ved det aktive stoffet og den fastsatte behandlingsmetode.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/publications\\_en.htm#residues](http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/publications_en.htm#residues)

Det skal framlegges en vurdering av resultatene av de forskjellige undersøkelsene med hensyn til opptakssted og opptaksvei (f.eks. gjennom blader eller røtter) samt fordeling av restmengder i de relevante delene av veksten på innhøstingstidspunktet (med særlig vekt på deler egnet til konsum eller fôr). Dersom det aktive stoffet eller relevante metabolitter ikke opptas i veksten, skal det forklares. Opplysninger om det aktive stoffets virkemåte og fysisk-kjemiske egenskaper kan brukes til fortolkning av forsøksdataene.

#### 6.2 *Stoffskifte, fordeling og beregning av restmengder i besetninger*

##### Forsøkene s formål

Formålene med disse undersøkelsene er å

- identifisere hovedbestanddelene i den totale endelige restmengde i animalske produkter til konsum,
- kvantifisere graden av nedbryting og utskilling av den totale restmengden i visse animalske produkter (melk eller egg) og ekskretorer,
- angi fordelingen av restmengder i relevante animalske produkter til konsum,
- kvantifisere hovedbestanddelene i restmengdene og fastslå ekstraksjonsprosessenes effektivitet med hensyn til disse bestanddelene,
- framskaffe data som kan tjene som grunnlag for å avgjøre om det er behov for å foreta fôringsundersøkelser i samsvar med nr. 6.4,
- fastsette hvordan en restmengde skal defineres og beregnes.

##### Forhold som krever forsøk

Stoffskifteundersøkelser av dyr, f.eks. drøvtyggere i laktasjon (som geit eller ku) eller eggleggende fjørfe, kreves bare dersom bruk av plantevernmidler kan medføre signifikante restmengder i fôr ( $\geq 0,1$  mg/kg av det samlede næringsopptak, med unntak av særtilfeller som f.eks. aktive stoffer som akkumuleres). Dersom det viser seg at stoffskifteveiene hos rotte er signifikant forskjellig fra stoffskifteveiene hos drøvtyggere, skal det utføres en undersøkelse av svin, med mindre det forventes at opptaket hos svin ikke er signifikant.

#### 6.3 *Restanalyseforsøk*

##### Forsøkene s formål

Undersøkelsene har som mål å

- kvantifisere det høyeste sannsynlige restnivå i behandlede vekster ved innhøsting eller ved uttak fra lager i samsvar med fastsatt god landbrukspraksis og
- eventuelt fastsette nedbrytingshastigheten for restene av plantevernmiddelet.

##### Forhold som krever forsøk

Det skal alltid foretas undersøkelser når det plantevernmiddelet skal anvendes på planter/planteprodukter som brukes til næringsmidler eller fôr, og når restmengder fra jorden eller andre substrater kan opptas av disse plantene, unntatt når det er mulig å ekstrapolere fra relevante data om en annen vekst.

Data fra restanalyseforsøkene skal inngå i dokumentasjonen for den bruk av plantevernmidler det søkes om godkjenning for på den dato det er innsendt dokumentasjonen for søknaden om godkjenning av det aktive stoffet.

##### Forsøksvilkår

Kontrollerte forsøk skal svare til foreslått kritisk god landbrukspraksis. Forsøksvilkårene skal ta hensyn til de høyeste restmengdene som med rimelighet kan oppstå (f.eks. det høyeste antall foreslåtte behandlinger, bruk av største planlagte mengde, korteste intervall før innhøsting, tilbakeholdningstider eller lagringsperioder), men som likevel er representative for de verst tenkelige realistiske vilkår for bruk av det aktive stoffet.

Det skal framskaffes og framlegges tilstrekkelige data til å bekrefte at mønstrene er gyldige for de regioner og den rekke vilkår som vil kunne være aktuelle i de berørte regioner der produktet anbefales brukt.

Ved fastsetting av et program for kontrollerte forsøk bør det normalt tas hensyn til faktorer som klimatiske forskjeller mellom produksjonsområdene, forskjeller mellom produksjonsmetodene (f.eks. bruk utendørs eller i veksthus), vekstsesongene, utformingstypene osv.

Generelt bør det for et sett sammenlignbare vilkår utføres forsøk over minst to vekstsesonger. Alle unntak bør utførlig begrunnes.

Det er vanskelig å fastsette det nøyaktige antall forsøk som kreves, før det er foretatt en foreløpig vurdering av forsøksresultatene. Minstekravene til data får anvendelse bare dersom produksjonsområdene er sammenlignbare, dvs. med hensyn til klima, produksjonsmetoder og vekstsesonger osv. Ut fra den forutsetning at alle øvrige variabler (klima osv.) er sammenlignbare, kreves det minst åtte forsøk som er representative for det foreslåtte produksjonsområdet for de viktigste vekstene. For mindre viktige vekster kreves det normalt fire representative forsøk for det foreslåtte produksjonsområdet.

Ettersom graden av ensartethet er større for restmengder fra behandling etter innhøsting eller fra beskyttede vekster, kan forsøk i én vekstsesong godtas. For behandling etter innhøsting kreves det i prinsippet minst fire forsøk, som fortrinnsvis skal utføres på forskjellige steder med ulike kultivarer. Det skal gjennomføres et sett forsøk for hver behandlingsmetode og lagertype, med mindre den verst tenkelige situasjonen med hensyn til restmengder kan bestemmes entydig.

Det kan gjennomføres færre undersøkelser per vekstsesong dersom det kan godtgjøres at restnivåene i plantene/planteproduktene vil ligge under bestemmelsesgrensen.

Dersom en betydelig del av den spiselige veksten finnes på behandlingstidspunktet, bør halvparten av de rapporterte kontrollerte restanalyseforsøkene omfatte data som viser hvordan tidsfaktoren påvirker det restnivå som finnes (restmengdenes nedbrytingskurve), med mindre det kan godtgjøres at den spiselige veksten ikke berøres av det plantevernmiddelet under de foreslåtte bruksvilkår.

#### 6.4 *Føringsundersøkelser*

##### *Forsøkernes formål*

Undersøkelsene har som mål å bestemme restmengder i produkter av animalsk opprinnelse, som stammer fra restmengder i fôr eller fôravlinger.

##### *Forhold som krever forsøk*

Føringsundersøkelser kreves bare dersom

- det forekommer signifikante restmengder ( $\geq 0,1$  mg/kg av det samlede næringsopptak, med unntak av særtilfeller som f.eks. aktive stoffer som akkumuleres) i vekster eller deler av vekster (f.eks. avskårne deler, avfall) som brukes til fôr, og
- stoffskifteundersøkelser tyder på at signifikante restmengder (0,01 mg/kg eller over bestemmelsesgrensen, dersom den ligger over 0,01 mg/kg) kan forekomme i alt animalsk vev til konsum, samtidig som det tas hensyn til restnivåene som framkommer ved en enkelt dosering i potensielt fôr.

Dersom det er relevant, skal det framlegges særskilte føringsundersøkelser for drøvtyggere i laktasjon og/eller eggleggende fjørfe. Dersom stoffskifteundersøkelsene framlagt i samsvar med bestemmelsene i nr. 6.2 viser at stoffskifteveiene hos svin er signifikant forskjellig fra stoffskifteveiene hos drøvtyggerne, skal det utføres en føringsundersøkelse av svin, med mindre det forventes at opptaket hos svin ikke er signifikant.

##### *Forsøksvilkår*

Generelt skal fôret gis i tre doseringer (forventet restnivå, tre til fem ganger høyere og ti ganger høyere enn forventet restnivå). En enkelt dosering beregnes på grunnlag av et teoretisk fôrinntak.

#### 6.5 *Virkninger av industriell bearbeiding og/eller tilberedning i husholdninger*

##### *Forhold som krever forsøk*

Beslutningen om hvorvidt det er nødvendig å utføre foredlingsundersøkelser, avhenger av

- betydningen av et foredlet produkt i næringsinntaket hos mennesker eller dyr,
- restnivå i planten eller planteproduktet som skal foredles,

- det aktive stoffets eller de relevante metabolittenes fysiske-kjemiske egenskaper og
- muligheten for at det kan finnes nedbrytingsprodukter av toksikologisk betydning etter at planten eller planteproduktet er foredlet.

Det er normalt ikke nødvendig å foreta foredlingsundersøkelser dersom det ikke forekommer noen signifikante eller analytisk påviselige restmengder i planten eller planteproduktet som skal foredles, eller dersom teoretisk maksimalt daglig inntak (TMDI) utgjør mindre enn 10 % av det akseptable daglige inntak (ADI). Det er dessuten ikke nødvendig å foreta foredlingsundersøkelser dersom plantene eller planteproduktene hovedsakelig spises rå, med unntak av planter eller planteprodukter med uspiselige deler, som sitrusfrukter, bananer eller kiwier, der det kan bli krevd data om fordelingen av restmengder mellom skall og fruktmasse.

Med «signifikant restmengde» menes generelt restmengder på mer enn 0,1 mg/kg. Dersom det aktuelle pesticidet har en høy akutt giftighet og/eller et lavt ADI, skal det vurderes om det skal foretas foredlingsundersøkelser for påviselige restmengder på mindre enn 0,1 mg/kg.

Det kreves normalt ikke undersøkelser av virkninger på typen av restmengder dersom det dreier seg om bare enkle fysiske operasjoner som ikke innebærer temperaturforandring i planten eller planteproduktet, som vasking, beskjæring eller pressing.

#### 6.5.1 Virkninger på typen restmengder

##### *Forsøkernes formål*

Undersøkelsene har som mål å fastslå om det dannes nedbrytingsprodukter eller reaksjonsprodukter av restmengder i rå produkter under foredlingen, som kan gjøre det nødvendig å foreta en særskilt risikovurdering.

##### *Forsøksvilkår*

Avhengig av restnivået og de kjemiske egenskapene ved restmengdene i det rå produktet skal det eventuelt foretas en undersøkelse av forskjellige representative hydrolysevilkår (som simulerer de relevante foredlingsprosessene). Det kan også bli nødvendig å analysere virkninger av andre prosesser enn hydrolyse dersom egenskaper ved det aktive stoffet eller metabolittene tyder på at disse prosessene kan føre til at det dannes nedbrytingsprodukter av toksikologisk betydning. Undersøkelsene skal normalt utføres med et radioaktivt merket aktivt stoff.

#### 6.5.2 Virkninger på restnivåene

##### *Forsøkernes formål*

Undersøkelsene har som hovedmål å

- bestemme den kvantitative fordelingen av restmengder i ulike halvfabrikater og ferdige produkter og beregne overføringsfaktorene,
- muliggjøre en mer realistisk beregning av opptak av restmengder gjennom kosten.

##### *Forsøksvilkår*

Foredlingsundersøkelsene bør være representative for tilberedning i husholdningen og/eller faktiske industrielle foredlingsprosesser.

I det første tilfellet er det vanligvis bare nødvendig å utføre et sett grunnleggende «balanseundersøkelser» som er representative for de alminnelige prosesser som benyttes for planter eller planteprodukter med signifikante restmengder. Valget av de representative prosessene skal begrunnes. Teknologien som anvendes i foredlingsundersøkelsene, skal alltid så langt mulig tilpasses de forhold som gjelder i praksis. Det skal utarbeides en balanse som gir en analyse av massebalansen for restmengdene i alle halvfabrikater og ferdige produkter. Utarbeidningen av en slik balanse gjør det dessuten mulig å fastslå enhver konsentrasjon eller reduksjon av restmengder i særskilte produkter samt å bestemme de tilsvarende overføringsfaktorer.

Dersom foredledte planteprodukter utgjør en betydelig del av næringsinntaket og «balanseundersøkelsen» tyder på at det kan finne sted en betydelig overføring av restmengder til det foredledte produktet, skal det utføres tre «oppfølgingsundersøkelser» for å bestemme restkonsentrasjonen eller fortynningsfaktorene.

#### 6.6 Restmengder i etterfølgende vekster

##### *Forsøkets formål*

Undersøkelsene har som mål å gjøre det mulig å beregne eventuelle restmengder i etterfølgende vekster.

#### Forhold som krever forsøk

Dersom dataene som framskaffes i samsvar med nr. 7.1 i dette vedlegg eller nr. 9.1 i vedlegget til forordning (EU) nr. 545/2011, viser at det fram til tidspunktet for såing eller planting av eventuelle etterfølgende vekster finnes signifikante restmengder (>10 % av det anvendte aktive stoffet som summen av det uendrede aktive stoffet og dets viktigste metabolitter eller nedbrytingsprodukter) i jorden eller i plantemateriale som halm eller organisk materiale, som kan medføre restmengder som overskrider bestemmelsesgrensen i etterfølgende vekster ved innhøsting, bør situasjonen med hensyn til restmengder vurderes. Dette bør omfatte analyse av typen av restmengder i etterfølgende vekster og forutsetter i det minste en teoretisk beregning av restnivåene. Dersom sannsynligheten for at det finnes restmengder i etterfølgende vekster ikke kan utelukkes, bør det foretas stoffskifteundersøkelser og fordelingsundersøkelser som om nødvendig følges opp av frilandsforsøk.

#### Forsøksvilkår

Dersom det foretas en teoretisk beregning av restene i etterfølgende avlinger, skal det opplyses om alle detaljer og gis en begrunnelse.

Stoffskifteundersøkelser og fordelingsundersøkelser samt om nødvendig frilandsforsøk skal gjennomføres på representative vekster som er valgt ut som representative for alminnelig landbrukspraksis.

#### 6.7 *Foreslåtte grenseverdier for restmengder(MRL) og definisjon av restmengde*

Foreslåtte grenseverdier for restmengder skal utførlig begrunnes, om nødvendig med alle detaljer om den statistiske analyse som er benyttet.

Ved vurdering av hvilke forbindelser som skal inngå i definisjonen av restmengder, skal det tas hensyn til forbindelsenes toksikologiske betydning, de mengder som vil kunne forekomme, og den praktiske gjennomførbarheten av analysemetodene som foreslås for kontroll og overvåking etter godkjenning.

#### 6.8 *Foreslåtte intervaller for bruk før innhøsting, eller tilbakeholdningstider eller lagringsperioder når det gjelder bruk etter innhøsting*

Det skal gis en utførlig begrunnelse for forslagene.

#### 6.9 *Beregning av potensiell og faktisk eksponering gjennom kosten og opptak på andre måter*

Det vil bli lagt vekt på beregning av realistiske prognoser for inntak gjennom næringsmidler og fôr. Dette kan skje trinnvis slik at det oppnås stadig mer realistiske prognoser for inntaket. Dersom det er relevant, kan andre eksponeringskilder, f.eks. restmengder som stammer fra bruk av legemidler eller veterinærpreparater, tas i betraktning.

#### 6.10 *Sammendrag og vurdering av restmengders atferd*

Det skal utarbeides et sammendrag og utføres en vurdering av alle data framlagt i dette avsnitt i samsvar med retningslinjene fastsatt av vedkommende myndigheter i medlemsstatene med hensyn til formatet for slike sammendrag og vurderinger. Dokumentet skal inneholde en detaljert og kritisk vurdering av disse dataene i sammenheng med relevante kriterier og retningslinjer for vurdering og beslutning, med særlig vekt på potensiell eller faktisk risiko for mennesker og dyr samt på datagrunnlagets omfang, kvalitet og pålitelighet.

Den toksikologiske betydning av alle metabolitter hos andre dyr enn pattedyr skal vurderes.

Det skal utarbeides en skjematisk oversikt over stoffskifteveiene i planter og dyr, med en kort forklaring av fordelingen og de kjemiske forandringene som forekommer.

### 7. **Skjebne og atferd i miljøet**

#### *Innledning*

- i) De inngitte opplysningene skal, sammen med opplysningene om ett eller flere preparater som inneholder det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at det kan foretas en vurdering av det aktive stoffets skjebne og atferd i miljøet og av arter utenfor målgruppen som kan risikere å bli eksponert for det aktive stoffet, dets metabolitter samt nedbrytings- og reaksjonsprodukter, dersom de har toksikologisk eller miljømessig betydning.

- ii) Opplysningene som inngis om det aktive stoffet, bør sammen med andre relevante opplysninger samt de opplysninger som inngis om ett eller flere preparater som inneholder det, særlig være tilstrekkelige til å
- treffe en beslutning om hvorvidt det aktive stoffet kan godkjennes,
  - fastsette relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,
  - plassere det aktive stoffet i en fareklasse,
  - fastsette piktogrammer, varselord og relevante fare- og sikkerhetssetninger for vern av miljøet, som skal påføres emballasjen (beholdere),
  - beregne hvilken spredning, skjebne og atferd i miljøet det aktive stoffet og dets relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter vil ha, samt de tilsvarende tidsforløp,
  - bestemme arter og populasjoner utenfor målgruppen som farene øker for på grunn av mulig eksponering, og
  - identifisere tiltak som er nødvendige for å minimere forurensning av miljøet og innvirkningen på arter utenfor målgruppen.

- iii) Det skal gis en detaljert beskrivelse (spesifikasjon) av materialet som er brukt, som fastsatt i nr. 1.11. Dersom prøvingen utføres ved bruk av et aktivt stoff, skal det materialet som benyttes, ha de spesifikasjoner som vil bli brukt i framstillingen av preparater som skal godkjennes, med mindre det benyttes radioaktivt merket materiale.

Dersom det utføres undersøkelser ved bruk av et aktivt stoff framstilt i laboratorier eller i et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, må undersøkelsene gjentas med bruk av det aktive stoffet i teknisk form, med mindre det kan godtgjøres at det anvendte analysestoffet i hovedsak er det samme når det gjelder miljøprøving og miljøvurdering.

- iv) Dersom det benyttes et radioaktivt merket analysestoff, skal merkingen av dette være plassert på steder (ett eller flere etter behov) som gjør det mulig å klarlegge stoffskifte- og nedbrytingsveiene og undersøke spredningen av det aktive stoffet og dets metabolitter, reaksjons- og nedbrytingsprodukter i miljøet.
- v) Det kan være nødvendig å utføre atskilte undersøkelser av metabolitter eller nedbrytings- eller reaksjonsprodukter dersom disse produktene kan utgjøre en relevant risiko for organismer utenfor målgruppen eller for vann-, jord- og luftkvaliteten, og dersom virkningene av dem ikke kan vurderes ved hjelp av de tilgjengelige resultatene fra undersøkelsene av det aktive stoffet. Før slike undersøkelser utføres, skal det tas hensyn til opplysningene fra avsnitt 5 og 6.
- vi) Dersom det er relevant, bør forsøkene utformes og dataene analyseres ved bruk av egnede statistiske metoder.

Det skal gis fullstendige opplysninger om den statistiske analysen (f.eks. skal alle punktestimater angis med konfidensintervaller, og nøyaktige p-verdier skal angis i stedet for opplysningen signifikant/ikke-signifikant).

#### 7.1 *Skjebne og atferd i jord*

Alle relevante opplysninger om typen av og egenskapene ved jord brukt i undersøkelsene, herunder pH, innhold av organisk karbon, kationbytteevne, partikkelstørrelsesfordeling og vannbindingsevne ved  $pF = 0$  og  $pF = 2,5$  skal rapporteres i samsvar med ISO eller andre internasjonale standarder.

Den mikrobielle biomasse av jord brukt til nedbrytingsundersøkelser i laboratorium skal bestemmes like før undersøkelsen begynner og etter at den er avsluttet.

Det anbefales i så stor grad som mulig å bruke den samme jorden gjennom alle laboratorieundersøkelser av jord.

Jord som brukes til nedbrytings- eller mobilitetsundersøkelser skal velges slik at den gir et representativt tverrsnitt av den jorden som er typisk for de ulike regionene i Den europeiske union der det aktive stoffet blir brukt eller forventes brukt, og må

- ha et innhold av organisk karbon på ulike nivåer, ulik partikkelstørrelsesfordeling og ulike pH-verdier,



— dersom nedbrytingen og mobiliteten på grunnlag av andre opplysninger forventes å være pH-avhengig (f.eks. løselighet og hydrolysehastighet, nr. 2.7 og 2.8), dekke følgende pH-områder:

- 4,5-5,5
- 6-7 og
- 8 (ca.).

Jorden som brukes, skal så vidt mulig være nettopp samlet inn. Dersom bruk av lagret jord er uunngåelig, skal den oppbevares hensiktsmessig utført riktig i et begrenset tidsrom og under bestemte og rapporterte forhold. Jord som er lagret i lengre tid, kan bare brukes til adsorpsjons-/desorpsjonsundersøkelser.

Den jorden som velges for å starte undersøkelsen, bør ikke ha ekstreme egenskaper når det gjelder parametere som partikkelstørrelsesfordeling, innhold av organisk karbon og pH.

Jorden bør samles inn og håndteres i samsvar med ISO 10381-6 (*Jordkvalitet — Prøvetaking — Retningslinjer for innsamling, håndtering og oppbevaring av jord til vurdering av mikrobielle prosesser i laboratorier*). Alle avvik skal rapporteres og begrunnes.

Feltundersøkelser skal utføres under forhold som ligger så nær opp til vanlig landbrukspraksis som mulig, på jordtyper og under klimatiske forhold som gir et representativt tverrsnitt av de(t) område(r) der det aktive stoffet skal brukes. Værforholdene skal rapporteres i de tilfeller der det er utført feltundersøkelser.

#### 7.1.1 Nedbrytingsvei og -hastighet

##### 7.1.1.1 *Nedbrytingsvei*

Forsøkens formål

De data og opplysninger som innhentes, bør sammen med andre relevante data og opplysninger være tilstrekkelige til å

- bestemme, når dette er mulig, den relative betydningen av de typer prosesser som er involvert (balanse mellom kjemisk og biologisk nedbryting),
- bestemme de enkeltbestanddeler som på ethvert tidspunkt utgjør mer enn 10 % av den mengden aktivt stoff som er tilført, herunder, dersom det er mulig, ikke-ekstraherbare restmengder,
- bestemme om mulig også enkeltbestanddeler som utgjør mindre enn 10 % av den mengden aktivt stoff som er tilført,
- fastslå de relative mengdene av bestanddeler som forekommer (massebalanse) og
- gjøre det mulig å bestemme den aktuelle restmengden i jord som arter utenfor målgruppen blir eller kan bli eksponert for.

Dersom det vises til ikke-ekstraherbare restmengder, bestemmes disse som kjemiske stoffer som stammer fra plantevernmidler brukt i samsvar med god landbrukspraksis som ikke kan ekstraheres ved hjelp av metoder som ikke i betydelig grad endrer disse restmengdenes kjemiske identitet. Disse ikke-ekstraherbare restmengder antas ikke å omfatte fragmenter dannet via stoffskifteveier som fører til naturlige produkter.

##### 7.1.1.1.1 Aerob nedbryting

Forhold som krever forsøk

Nedbrytingsveien eller -veiene skal alltid rapporteres unntatt når arten og bruken av preparater som inneholder det aktive stoffet, utelukker forurensning av jord, f.eks. bruk på lagrede produkter eller behandling av trær for å lege sår.

Forsøksvilkår

Nedbrytingsveien eller -veiene må rapporteres for én jordtype.

De oppnådde resultater skal angis i form av skjematiske tegninger som viser aktuelle veier, og i form av balanseskjemaer som viser fordelingen av radioaktivt merket materiale som funksjon av tiden, f.eks. mellom

- aktivt stoff,
- CO<sub>2</sub>,
- andre flyktige forbindelser enn CO<sub>2</sub>,
- individuelle, identifiserte omdanningsprodukter,
- ekstraherbare stoffer som ikke er identifisert, og
- ikke-ekstraherbare restmengder i jord.

Undersøkelsen av nedbrytingsveier skal omfatte alle mulige trinn for å beskrive og kvantifisere ikke-ekstraherbare restmengder dannet etter 100 dager når de overstiger 70 % av den anvendte dosen av det aktive stoffet. De teknikker og den metodikk som anvendes, velges best ut i hvert enkelt tilfelle. Dersom sammensetningene ikke beskrives, skal det gis en begrunnelse.

Varigheten av undersøkelsen er vanligvis 120 døgn, unntatt dersom mengdene av ikke-ekstraherbare restmengder og CO<sub>2</sub> etter et kortere tidsrom kan overføres til 100 døgn på en pålitelig måte.

Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides<sup>(1)</sup>.

#### 7.1.1.1.2 Tilleggsundersøkelser

##### — *Anaerob nedbryting*

Forhold som krever forsøk

En anaerob nedbrytingsundersøkelse skal rapporteres med mindre det kan godtgjøres at de plantevernmidler som inneholder det aktive stoffet, sannsynligvis ikke vil bli brukt under anaerobe forhold.

Forsøksvilkår og -retningslinjer

Bestemmelsene fastsatt i tilsvarende ledd i nr. 7.1.1.1.1 får anvendelse.

##### — *Fotolyse i jord*

Forhold som krever forsøk

En undersøkelse av fotolyse i jord skal rapporteres med mindre det kan godtgjøres at avsetning av det aktive stoffet ved jordoverflaten sannsynligvis ikke vil forekomme.

Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the Environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

#### 7.1.1.2 *Nedbrytingshastighet*

##### 7.1.1.2.1 Laboratorieundersøkelser

Forsøkenes formål

Undersøkelser av nedbryting i jord skal gi de best mulige overslag over tiden som går med til nedbryting av 50 og 90 % (DT<sub>50lab</sub> og DT<sub>90lab</sub>) av det aktive stoffet og relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter under laboratorieforhold.

<sup>(1)</sup> Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC), 1995. Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides, ISBN 90-5607-002-9.

— *Aerob nedbryting*

Forhold som krever forsøk

Nedbrytingshastigheten i jord skal alltid rapporteres, unntatt når arten og bruken av plantevernmidler som inneholder det aktive stoffet, utelukker forurensning av jord, f.eks. bruk på lagrede produkter eller behandling av trær for å lege sår.

Forsøksvilkår

Den aerobe nedbrytingshastigheten til det aktive stoffet skal rapporteres i tre jordtyper i tillegg til den nevnt i nr. 7.1.1.1.1.

For å undersøke temperaturens innflytelse på nedbryting, skal det utføres en tilleggsundersøkelse ved 10 °C på en av jordprøvene brukt for nedbrytingsundersøkelsen ved 20 °C inntil det foreligger en validert beregningsmodell fra EU for ekstrapolering av nedbrytingshastigheter ved lave temperaturer.

Varigheten av undersøkelsen er vanligvis 120 døgn, unntatt dersom mer enn 90 % av det aktive stoffet er brutt ned før nevnte tidsrom utløper.

Fra lignende undersøkelser av tre jordtyper skal alle relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter rapporteres som forekommer i jord, og som på et hvilket som helst tidspunkt i løpet av undersøkelsene utgjør mer enn 10 % av mengden av det aktive stoffet som er tilsatt, unntatt når deres  $DT_{50}$ -verdier har kunnet bestemmes ut fra resultatene av nedbrytingsundersøkelsene med det aktive stoffet.

Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

— *Anaerob nedbryting*

Forhold som krever forsøk

Et aktivt stoffs anaerobe nedbrytingshastighet skal rapporteres dersom det må utføres en anaerob undersøkelse i samsvar med nr. 7.1.1.1.2.

Forsøksvilkår

Et aktivt stoffs anaerobe nedbrytingshastighet skal undersøkes i jord brukt til den anaerobe undersøkelsen utført i samsvar med nr. 7.1.1.1.2.

Varigheten av undersøkelsen er vanligvis 120 døgn, unntatt dersom mer enn 90 % av det aktive stoffet er brutt ned før nevnte tidsrom utløper.

Fra lignende undersøkelser av én jordtype skal alle relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter som forekommer i jord, og som på et hvilket som helst tidspunkt i løpet av undersøkelsene utgjør mer enn 10 % av mengden av det aktive stoffet som er tilsatt, unntatt når deres  $DT_{50}$ -verdier har kunnet bestemmes ut fra resultatene av nedbrytingsundersøkelsene med det aktive stoffet.

Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

7.1.1.2.2 Feltforsøk

— *Undersøkelser av forsvinning i jord*

Forsøkets formål

Undersøkelser av forsvinning i jord skal gi overslag over den tiden som går med før 50 og 90 % ( $DT_{50f}$  og  $DT_{90f}$ ) av det aktive stoffet er forsvunnet under feltforhold. Eventuelt skal det oppgis opplysninger om relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter.

Forhold som krever forsøk

Prøvene skal utføres under forhold der  $DT_{50lab}$  bestemt ved 20 °C og ved et vanninnhold i jorden relatert til en pF-verdi på 2 til 2,5 (sugetrykk) er mer enn 60 døgn.

Dersom plantevernmidler som inneholder det aktive stoffet, er beregnet på å brukes under kalde klimatiske forhold, må prøvene utføres dersom  $DT_{50lab}$ , bestemt ved 10 °C og ved et vanninnhold i jorden relatert til en pF-verdi på 2 til 2,5 (sugetrykk), er mer enn 90 døgn.

#### Forsøksvilkår

Det skal fortsettes med individuelle undersøkelser av en rekke representative jordprøver (vanligvis fire forskjellige typer) inntil > 90 % av den anvendte mengden er forsvunnet. Undersøkelsene skal høyst vare i 24 måneder.

#### Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

### — Undersøkelser av restmengder i jord

#### Forsøkets formål

Undersøkelser av restmengder i jord skal gi overslag over restmengdene i jord ved innhøsting eller på tidspunktet for såing og planting av etterfølgende vekster.

#### Forhold som krever forsøk

Undersøkelser av restmengder i jord skal rapporteres dersom  $DT_{50lab}$  er større enn en tredel av tidsrommet mellom behandling og innhøsting, og dersom det er mulig at etterfølgende vekster kan absorbere restmengder, unntatt når restmengder i jord ved såing eller planting av en etterfølgende vekst med pålitelighet kan anslås ut fra dataene fra undersøkelser av spredning i jord, eller dersom det kan godtgjøres at disse restmengdene ikke kan være fytotoksiske eller etterlate uakseptable restmengder i rotasjonsvekster.

#### Forsøksvilkår

Det skal fortsettes med individuelle undersøkelser inntil innhøsting eller såing og planting av etterfølgende vekster med mindre > 90 % av den anvendte mengden er forsvunnet.

#### Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

### — Undersøkelser av akkumulering i jord

#### Forsøkernes formål

Forsøkene skal frambringe tilstrekkelige data til at det kan foretas en vurdering av muligheten for akkumulering av restmengder av det aktive stoffet og av relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter.

#### Forhold som krever forsøk

Dersom det på grunnlag av spredning i jord fastslås at  $DT_{90f}$  > ett år, og dersom gjentatt behandling planlegges, enten i samme vekstsesong eller i etterfølgende år, skal muligheten for akkumulering av restmengder i jord og det nivå der det oppnås en platakonsentrasjon, undersøkes, unntatt dersom pålitelige opplysninger kan framskaffes ved hjelp av en beregningsmodell eller en annen hensiktsmessig vurdering.

#### Forsøksvilkår

Det skal utføres lengre feltundersøkelser på to relevante jordtyper som skal behandles med produktet flere ganger.

Før søkeren gjennomfører disse undersøkelsene, skal han innhente samtykke fra vedkommende myndigheter med hensyn til typen undersøkelse som skal utføres.

## 7.1.2 Adsorpsjon og desorpsjon

### *Forsøkets formål*

De innhentede data og opplysninger bør sammen med andre relevante data og opplysninger være tilstrekkelige til å fastslå adsorpsjonskoeffisienten for det aktive stoffet og for relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter.

*Forhold som krever forsøk*

Undersøkelsene skal alltid rapporteres, unntatt når arten og bruken av preparater som inneholder det aktive stoffet, utelukker forurensning av jord, f.eks. bruk på lagrede produkter eller behandling av trær for å lege sår.

*Forsøksvilkår*

Undersøkelser av et aktivt stoff skal rapporteres for fire jordtyper.

Fra lignende undersøkelser av minst tre jordtyper skal alle relevante metabolitter samt nedbrytings- og reaksjonsprodukter rapporteres som i nedbrytingsundersøkelser i jord på et hvilket som helst tidspunkt utgjør mer enn 10 % av mengden av det aktive stoffet som er tilsatt.

*Retningslinjer for forsøket*

OECD-metode 106.

7.1.3 *Mobilitet i jord*7.1.3.1 *Kolonneundersøkelser*

## Forsøkets formål

Forsøket skal frambringe tilstrekkelige data for å vurdere mobilitets- og utvaskingspotensialet til det aktive stoffet og om mulig til relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter.

## Forhold som krever forsøk

Det skal utføres undersøkelser i fire jordtyper dersom det i forbindelse med adsorpsjons- og desorpsjonsundersøkelsene i nr. 7.1.2 ikke er mulig å oppnå pålitelige verdier for adsorpsjonskoeffisienten.

## Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

7.1.3.2 *Kolonnestudier av eldet restmengde*

## Forsøkets formål

Forsøket skal frambringe tilstrekkelige data til å anslå mobilitets- og utvaskingspotensialet til relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter.

## Forhold som krever forsøk

Undersøkelsene skal utføres, unntatt

— når arten og bruken av preparater som inneholder det aktive stoffet, utelukker forurensning av jord, f.eks. bruk på lagrede produkter eller behandling av trær for å lege sår, eller

— dersom det er blitt utført en egen undersøkelse av metabolitten, nedbrytings- eller reaksjonsproduktet i samsvar med nr. 7.1.2 eller 7.1.3.1.

## Forsøksvilkår

Aldringstiden(e) skal bestemmes ut fra det aktive stoffets og metabolittenes nedbrytingsmønster for å sikre at det finnes et relevant spektrum av metabolitter på utvaskingstidspunktet.

## Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

7.1.3.3 *Lysimeterundersøkelser eller undersøkelser av utvasking i felt*

## Forsøkens formål

Forsøket skal frambringe data om

— mobilitet i jord,

- potensialet for utvasking til grunnvann,
- muligheten for spredning i jord.

#### Forhold som krever forsøk

Det kreves en ekspertvurdering for å avgjøre om det bør utføres lysimeterundersøkelser eller undersøkelser av utvasking i felt, der det tas hensyn til resultatene fra nedbrytingsundersøkelser og andre mobilitetsundersøkelser og den antatte miljømessige konsentrasjonen i grunnvannet ( $PEC_{GW}$ ), beregnet i samsvar med avsnitt 9 i vedlegg til forordning (EF) nr. 545/2011. Typen undersøkelse som skal utføres, og vilkårene for den skal drøftes med vedkommende myndigheter.

#### Forsøksvilkår

Det kreves en omhyggelig utforming av både eksperimentelle installasjoner og individuelle undersøkelser for å sikre at resultatene som oppnås, kan brukes for vurderingsformål. Undersøkelsene skal omfatte de verst tenkelige realistiske vilkår, der det tas hensyn til jordtype, klimatiske forhold, dosering samt hyppighet og tidsrom for behandlingen.

Sigevann fra jordkolonner skal analyseres med passende mellomrom, mens restmengder i plantemateriale skal bestemmes ved innhøsting. Restmengder i jordprofilen i minst fem lag skal bestemmes ved avslutningen av forsøksarbeidet. Prøvetaking av plantemateriale og jord skal unngås så lenge forsøket pågår (bortsett fra innhøsting i samsvar med vanlig landbrukspraksis), ettersom dette vil påvirke utvaskingsforholdene.

Nedbør og jord- og lufttemperatur skal registreres med jevne mellomrom (minst én gang i uken).

#### — *Lysimeterundersøkelser*

##### Forsøksvilkår

Minstedybden for lysimetre skal være 100 cm, og største dybde skal være 130 cm. Jordkjernene skal være urørt. Jordtemperaturene skal tilsvare dem som forekommer ute i marken. Om nødvendig må det vannes ekstra for å sikre optimal plantevekst og for å sikre at mengden av infiltrasjonsvann er den samme som i de regioner det søkes godkjenning for. Dersom jorden må bearbeides i løpet av undersøkelsen av landbruksmessige grunner, må dette ikke skje dypere enn 25 cm.

#### — *Undersøkelse av utvasking i felt*

##### Forsøksvilkår

Det skal inngis opplysninger om grunnvannspeilet i forsøksfeltene. Dersom det observeres sprekker i jorden i løpet av undersøkelsen, skal det gis en detaljert beskrivelse av dette.

Antallet innretninger for vannprøvetaking og deres plassering skal vurderes nøye. Plasseringen av disse innretningene i jorden skal ikke medføre dannelse av foretrukne strømningsveier.

##### Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

## 7.2 *Skjebne og atferd i vann og luft*

### Forsøkene s formål

De opplysninger og data som framlegges, skal sammen med opplysningene og dataene som framlegges for ett eller flere preparater som inneholder det aktive stoffet, og andre relevante opplysninger være tilstrekkelige til å fastslå eller muliggjøre vurdering av

- persistens i vannsystemer (bunnsediment og vann, herunder suspenderte partikler),
- i hvilken grad vann, sedimentorganismer og luft står i fare,
- muligheten for forurensning av overflatevann og grunnvann.

## 7.2.1 Nedbrytingsvei og -hastighet i akvatiske systemer (som ikke omfattes av nr. 2.9)

### *Forsøkernes formål*

De data og opplysninger som legges fram, bør sammen med andre relevante data og opplysninger være tilstrekkelige til å

- bestemme den relative betydningen av de typer prosesser som er involvert (balanse mellom kjemisk og biologisk nedbryting),
- bestemme, om mulig, de enkeltbestanddelene som forekommer,
- fastslå de relative mengdene av bestanddelene som forekommer, og deres fordeling som henholdsvis vann, herunder suspenderte partikler, og sediment, og
- gjøre det mulig å bestemme den aktuelle restmengde som arter utenfor målgruppen blir eller kan bli eksponert for.

### 7.2.1.1 *Nedbryting ved hydrolyse*

Forhold som krever forsøk

Forsøket skal alltid utføres på relevante metabolitter og nedbrytings- og reaksjonsprodukter som på noe tidspunkt utgjør mer enn 10 % av den mengden aktivt stoff som er tilsatt, med mindre det foreligger tilstrekkelige opplysninger om deres nedbryting fra forsøket utført i samsvar med nr. 2.9.1.

Forsøksvilkår og -retningslinjer

Bestemmelsene fastsatt i tilsvarende ledd i nr. 2.9.1 får anvendelse.

### 7.2.1.2 *Fotokjemisk nedbryting*

Forhold som krever forsøk

Forsøket skal alltid utføres på relevante metabolitter og nedbrytings- og reaksjonsprodukter som på noe tidspunkt utgjør mer enn 10 % av den mengden aktivt stoff som er tilsatt, med mindre det foreligger tilstrekkelige opplysninger om deres nedbryting fra forsøket utført i samsvar med nr. 2.9.2 og 2.9.3.

Forsøksvilkår og -retningslinjer

Bestemmelsene fastsatt i tilsvarende ledd i nr. 2.9.2 og 2.9.3 får anvendelse.

### 7.2.1.3 *Biologisk nedbryting*

#### 7.2.1.3.1 «God biologisk nedbrytbarhet»

Forhold som krever forsøk

Forsøket skal alltid utføres, med mindre det ikke kreves etter del 4 i vedlegg I til forordning (EF) nr. 1272/2008.

Retningslinjer for forsøket

Metode C 4 i forordning (EF) nr. 440/2008.

#### 7.2.1.3.2 Vann-/sedimentundersøkelse

Forhold som krever forsøk

Forsøket skal alltid rapporteres, med mindre det kan godtgjøres at forurensning av overflatevann ikke vil forekomme.

Retningslinjer for forsøket

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

### 7.2.1.4 *Nedbryting i den mettede sonen*

Forhold som krever forsøk

Omdanningshastigheter for aktive stoffer og for relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter i den mettede sonen kan gi nyttige opplysninger om disse stoffenes skjebne i grunnvannet.

#### Forsøksvilkår

Det kreves en ekspertvurdering for å avgjøre om disse opplysningene er nødvendige. Før disse undersøkelsene gjennomføres, skal søkeren innhente vedkommende myndigheters samtykke med hensyn til type undersøkelse som skal utføres.

#### 7.2.2 Nedbrytingsvei og -hastighet i luft (som ikke omfattes av nr. 2.10)

Hensiktsmessige retningslinjer finnes i rapporten utarbeidet av FOCUS<sup>(1)</sup> arbeidsgruppe for plantevernmidler i luft: «PESTICIDES IN AIR: CONSIDERATIONS FOR EXPOSURE ASSESSMENT (2008)».

#### 7.3 Definisjon av restmengde

På bakgrunn av den kjemiske sammensetningen av restmengder som forekommer i jord, vann eller luft som følge av bruk eller foreslått bruk av et plantevernmiddel som inneholder et aktivt stoff, skal det inngis et forslag til bestemmelse av restmengde der det tas hensyn til både det innhold som er funnet, og til den toksikologiske og miljømessige betydning.

#### 7.4 Overvåkingsdata

Overvåkingsdata som foreligger om skjebnen og atferden til det aktive stoffet samt til relevante metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter, skal rapporteres.

### 8. Økotoksikologiske undersøkelser

#### Innledning

- i) De inngitte opplysningene skal, sammen med opplysningene om ett eller flere preparater som inneholder det aktive stoffet, være tilstrekkelige til at det kan foretas en vurdering av det aktive stoffets innvirkning på både plante- og dyrearter utenfor målgruppen som kan risikere å bli eksponert for det aktive stoffet, dets metabolitter og nedbrytings- og reaksjonsprodukter, dersom de har toksikologisk eller miljømessig betydning. Virkningen kan skyldes en enkelt, langvarig eller gjentatt eksponering og kan være reversibel eller irreversibel.
- ii) Opplysningene som gis om det aktive stoffet, skal sammen med andre relevante opplysninger og opplysninger som legges fram om ett eller flere preparater som inneholder det aktive stoffet, særlig være tilstrekkelige til å
  - treffe en beslutning om hvorvidt mikroorganismen kan godkjennes,
  - fastsette relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,
  - foreta en vurdering av korttids- eller langtidsrisiko for arter utenfor målgruppen — populasjoner, samfunn og prosesser, alt etter hva som er relevant,
  - plassere det aktive stoffet i en fareklasse,
  - fastsette hvilke forholdsregler som må treffes for å verne arter utenfor målgruppen, og
  - fastsette piktogrammer, varselord og relevante fare- og sikkerhetssetninger for vern av miljøet, som skal påføres emballasjen (beholdere).
- iii) Det er nødvendig å rapportere alle potensielle skadevirkninger påvist ved økotoksikologiske rutineundersøkelser, og dersom vedkommende myndigheter krever det, gjennomføre og rapportere om tilleggsundersøkelser som kan være nødvendige for å analysere sannsynlige virkemåter og vurdere betydningen av disse virkningene. Alle tilgjengelige biologiske data og opplysninger som er relevante for vurderingen av det aktive stoffets økotoksikologiske profil, skal rapporteres.
- iv) Opplysninger om skjebne og atferd i miljøet framskaffet og framlagt i samsvar med nr. 7.1-7.4, og om nivåer av restmengder i planter utarbeidet og framlagt i samsvar med avsnitt 6, er sentrale når det gjelder å vurdere virkningene på arter utenfor målgruppen, fordi de sammen med opplysninger om preparatets art og bruksmåte bestemmer arten og omfanget av den potensielle eksponeringen. Toksikokinetiske og toksikologiske undersøkelser og opplysninger framlagt i samsvar med nr. 5.1-5.8 gir viktige opplysninger om toksisitet for virveldyrarter og om de mekanismer som er berørt.

<sup>(1)</sup> Forum for the Co-ordination of pesticide fate models and their use.



- v) Dersom det er relevant, bør forsøkene utformes og dataene analyseres ved bruk av egnede statistiske metoder. Det skal gis fullstendige opplysninger om den statistiske analysen (f.eks. skal alle punktestimater angis med konfidensintervaller, og nøyaktige p-verdier skal angis i stedet for opplysningen signifikant/ikke-signifikant).

#### *Forsøksstoff*

- vi) Det skal gis en detaljert beskrivelse (spesifikasjon) av materialet som er brukt, som fastsatt i nr. 1.11. Dersom forsøket utføres ved bruk av et aktivt stoff, skal materialet som benyttes, ha de spesifikasjoner som vil bli brukt i framstillingen av preparater som skal godkjennes, unntatt dersom det benyttes radioaktivt merket materiale.
- vii) Dersom det utføres undersøkelser ved bruk av et aktivt stoff framstilt i laboratorier eller i et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal undersøkelsene gjentas med bruk av det aktive stoffet i teknisk form, med mindre det kan godtgjøres at det anvendte analysestoffet i hovedsak er det samme når det gjelder miljøtoksikologisk prøving og miljøvurdering. Ved tvil skal det framlegges hensiktsmessige overførbarhetsundersøkelser som kan danne grunnlag for en beslutning om det er nødvendig å gjenta undersøkelsene.
- viii) Ved undersøkelser der doseringen strekker seg over tid, skal doseringen fortrinnsvis skje med samme vareparti av det aktive stoffet dersom stoffets stabilitet gjør dette mulig.
- ix) Dersom det i en undersøkelse brukes forskjellige doser, skal forholdet mellom dose og skadevirkning oppgis.
- x) For alle fôringsundersøkelser skal gjennomsnittlig oppnådd dose rapporteres, herunder om mulig dose i mg/kg kroppsvekt. Dersom doseringen skjer gjennom fôret, skal analyseforbindelsen fordeles jevnt i fôret.
- xi) Det kan være nødvendig å utføre atskilte undersøkelser av metabolitter eller nedbrytings- eller reaksjonsprodukter dersom disse produktene kan utgjøre en relevant risiko for arter utenfor målgruppen, og dersom virkningene av dem ikke kan vurderes ved hjelp av de tilgjengelige resultatene fra undersøkelsene av det aktive stoffet. Før slike undersøkelser utføres, skal opplysninger fra avsnitt 5, 6 og 7 tas i betraktning.

#### *Forsøksorganismer*

- xii) For å gjøre det lettere å vurdere betydningen av resultatene som oppnås, herunder beregningen av iboende giftighet og faktorer som påvirker giftigheten, bør det i de ulike giftighetsforsøkene, for hver art som undersøkes, om mulig benyttes individer fra samme stamme (eller med samme attesterte opprinnelse).

### 8.1 *Virkninger på fugler*

#### 8.1.1 Akutt oral giftighet

##### *Forsøkets formål*

Forsøket bør i størst mulig utstrekning gi LD<sub>50</sub>-verdier, dødelig terskeldose, respons- og gjenfinningstid samt NOEL, og det skal omfatte relevante patologiske funn av betydning.

##### *Forhold som krever forsøk*

Mulige virkninger av det aktive stoffet på fugler skal undersøkes, med mindre det aktive stoffet er beregnet brukt bare i preparater som utelukkende skal brukes i lukkede rom (f.eks. i veksthus eller i næringsmiddellagre).

##### *Forsøksvilkår*

Det aktive stoffets akutte orale giftighet skal bestemmes for en vaktelart (japansk vaktel *Coturnix coturnix japonica* eller virginiaivaktel *Colinus virginianus*) eller stökkand (*Anas platyrhynchos*). Den høyeste dosen som brukes i forsøkene, skal ikke overstige 2 000 mg/kg kroppsvekt.

##### *Retningslinjer for forsøket*

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

### 8.1.2 Korttidsgiftighet i fôr

#### *Forsøkets formål*

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme korttidsgiftighet i fôr (LC<sub>50</sub>-verdier, laveste dødelige konsentrasjon (LLC), om mulig konsentrasjoner uten observert virkning (NOEC) samt respons- og gjenfinningstid), og det bør omfatte relevante betydelige patologiske funn.

#### *Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets giftighet i fôr (fem dager) for fugler skal alltid undersøkes for én art, med mindre opplysningene gjelder en undersøkelse utført i samsvar med bestemmelsene i nr. 8.1.3. Forsøket skal utføres på enda en art dersom akutt oral NOEL er  $\leq 500$  mg/kg kroppsvekt, eller dersom korttids-NOEC er  $< 500$  mg/kg fôr.

#### *Forsøksvilkår*

Den første arten som skal undersøkes, skal enten være en vaktelart eller stokkand. Dersom enda en art skal undersøkes, skal den ikke være beslektet med den første arten som er undersøkt.

#### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med OECD-metode 205.

### 8.1.3 Subkronisk giftighet og reproduksjon

#### *Forsøkets formål*

Forsøket bør gi det aktive stoffets subkroniske giftighet og reproduksjonstoksisitet for fugler.

#### *Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets subkroniske giftighet og reproduksjonstoksisitet for fugler skal undersøkes, med mindre det kan godtgjøres at vedvarende eller gjentatt eksponering av voksne individer eller eksponering av redeplasser i rugeperioden sannsynligvis ikke vil forekomme.

#### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med OECD-metode 206.

### 8.2 Virkninger på vannorganismer

Det skal framlegges data fra forsøkene nevnt i nr. 8.2.1, 8.2.4 og 8.2.6 for hvert aktivt stoff, selv når det ikke er forventet at plantevernmidler som inneholder det aktive stoffet, kan nå overflatevann under de planlagte bruksvilkår. Disse dataene kreves for klassifisering av det aktive stoffet i henhold til bestemmelsene i del 4 i vedlegg I til forordning (EF) nr. 1272/2008.

Data som rapporteres, skal underbygges med analysedata om konsentrasjoner av analysestoffet i forsøksmediene.

### 8.2.1 Akutt giftighet for fisk

#### *Forsøkets formål*

Forsøket bør gi akutt giftighet (LC<sub>50</sub>) og detaljer om observerte virkninger.

#### *Forhold som krever forsøk*

Forsøket skal alltid utføres.

#### *Forsøksvilkår*

Det aktive stoffets akutte giftighet skal bestemmes for regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) og for en varmekjær fiskeart. I tilfeller der det skal utføres forsøk for metabolitter, nedbrytings- eller reaksjonsprodukter, skal arten som benyttes, være den mest følsomme av de to artene som benyttes i forsøket med eksponering for det aktive stoffet.

#### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode C 1.

## 8.2.2 Kronisk giftighet for fisk

### *Forhold som krever forsøk*

Det skal utføres en undersøkelse for kronisk giftighet med mindre det kan godtgjøres at vedvarende eller gjentatt eksponering av fisk er usannsynlig, eller med mindre det foreligger et egnet mikrokosmos- eller mesokosmosforsøk.

Det kreves en ekspertvurdering for å avgjøre hvilket forsøk som skal utføres. Særlig når det gjelder et aktivt stoff der det er indikasjoner på særlig fare (i forbindelse med det aktive stoffets giftighet for fisk eller i forbindelse med en potensiell eksponering), skal søkeren innhente vedkommende myndigheters tillatelse med hensyn til typen forsøk som skal utføres.

Et prøving av giftighet hos fisk på tidlig livsstadium kan være egnet dersom bioakkumuleringsfaktorene (BCF) er mellom 100 og 1 000, eller dersom det aktive stoffets  $EC_{50}$  er  $< 0,1$  mg/l.

Et livssyklusforsøk for fisk kan være egnet i tilfeller der

— bioakkumuleringsfaktoren er høyere enn 1 000 og utskillingen av det aktive stoffet i løpet av en utskillingsfase på 14 dager er lavere enn 95 %, eller

— stoffet er stabilt i vann eller sediment ( $DT_{90} > 100$  dager).

Det er ikke nødvendig å prøve kronisk giftighet på ungfisk dersom det er utført prøving av giftighet for fisk på tidlig livsstadium eller et livssyklusforsøk på fisk, og det er heller ikke nødvendig å prøve giftigheten for fisk på tidlig livsstadium dersom det er utført et livssyklusforsøk på fisk.

### 8.2.2.1 *Prøving av kronisk giftighet på ungfisk*

#### Forsøkets formål

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme virkninger på vekst, terskelverdi for dødelige virkninger eller observerte virkninger, NOEC og nærmere opplysninger om observerte virkninger.

#### Forsøksvilkår

Forsøket skal utføres på ung regnbueørret etter eksponering for det aktive stoffet i 28 dager. Det skal frambringe data om virkninger på vekst og atferd.

### 8.2.2.2 *Prøving av giftighet for fisk på tidlig livsstadium*

#### Forsøkets formål

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme virkninger på utvikling, vekst og atferd, NOEC og nærmere opplysninger om observerte virkninger hos fisk på tidlig livsstadium.

#### Retningslinjer for forsøket

Forsøket skal utføres i samsvar med OECD-metode 210.

### 8.2.2.3 *Livssyklusforsøk på fisk*

#### Forsøkets formål

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme virkninger på reproduksjonen til foreldregenerasjonen og på levedyktigheten til avkommet.

#### Forsøksvilkår

Før disse undersøkelsene gjennomføres, skal søkeren innhente vedkommende myndigheters samtykke med hensyn til type undersøkelse og forholdene undersøkelsen skal utføres under.

## 8.2.3 Bioakkumulering i fisk

### *Forsøkets formål*

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme bioakkumuleringsfaktorene ved likevekt (BCF), konstanter for opptaks- og utskillingshastighet, beregnet for hver analyseforbindelse, samt relevante sannsynlighetsgrenser.

*Forhold som krever forsøk*

Bioakkumuleringspotensialet til aktive stoffer, metabolitter, nedbrytings- og reaksjonsprodukter som kan avsettes i fettvev (som  $\log p_{ow} \geq 3$  — se nr. 2.8 eller andre relevante angivelser av bioakkumulering), skal undersøkes og rapporteres, med mindre det kan godtgjøres at eksponering som fører til bioakkumulering, sannsynligvis ikke vil forekomme.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med OECD-metode 305E.

## 8.2.4 Akutt giftighet for virvelløse vanddyr

*Forsøkets formål*

Forsøket bør gjøre det mulig å bestemme det aktive stoffets 24-timers og 48-timers akutte giftighet, uttrykt som den konsentrasjon som fører til at halvparten av dyrene i en forsøksgruppe immobiliseres ( $EC_{50}$ ), samt om mulig høyeste konsentrasjon som ikke fører til immobilisering.

*Forhold som krever forsøk*

Det skal alltid bestemmes akutt toksisitet for *dafnier* (helst *Daphnia magna*). Dersom de plantevernmidlene som inneholder det aktive stoffet, er beregnet på bruk direkte på eller i overflatevann, skal det sendes inn tilleggsdata for minst én representativ art fra hver av følgende grupper: vanninsekter, vannkrepsdyr (for en art som ikke er beslektet med *Daphnia*) og vannsnegler.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode C 2.

## 8.2.5 Kronisk giftighet for virvelløse vanddyr

*Forsøkets formål*

Forsøket bør om mulig gjøre det mulig å bestemme  $EC_{50}$ -verdier for virkninger som immobilisering og reproduksjon og høyeste konsentrasjon uten virkning på f.eks. dødelighet eller reproduksjon (NOEC), og nærmere opplysninger om observerte virkninger.

*Forhold som krever forsøk*

Det skal utføres forsøk på *Daphnia* og på minst én representativ vanninsektart og én vannsnegleart, med mindre det kan godtgjøres at vedvarende og gjentatt eksponering sannsynligvis ikke vil forekomme.

*Forsøksvilkår*

Forsøket på *dafnier* skal ha en varighet på 21 dager.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med OECD-metode 202, del II.

## 8.2.6 Virkninger på algevekst

*Forsøkets formål*

Forsøket bør gjøre det mulig å bestemme  $EC_{50}$ -verdier for vekst og vekstrate, NOEC-verdier og nærmere opplysninger om observerte virkninger.

*Forhold som krever forsøk*

Det aktive stoffets mulige virkninger på algevekst skal alltid rapporteres.

For ugressmidler skal det utføres et forsøk på enda en art fra en annen taksonomisk gruppe.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegget til forordning (EF) nr. 440/2008, metode C 3.

## 8.2.7 Virkninger på organismer som lever i sediment

### *Forsøkets formål*

Forsøket skal måle virkningene på overlevelse og utvikling (herunder virkninger på klekking av voksne individer av arten *Chironomus*), relevante EC<sub>50</sub>-verdier og NOEC-verdier.

### *Forhold som krever forsøk*

Dersom data om skjebne og atferd i miljøet i henhold til avsnitt 7 viser at et aktivt stoff sannsynligvis vil fordeles og forbli i vannsedimentene, er det nødvendig med en ekspertvurdering for å avgjøre om det må utføres et forsøk med akutt eller kronisk sedimenttoksisitet. En slik ekspertvurdering bør bestemme om virkningene på virvelløse dyr som lever i sedimenter er sannsynlige, ved å sammenligne EC50-data for toksisitet for virvelløse vanndyr fra nr. 8.2.4 og 8.2.5 med data om det aktive stoffets beregnede nivåer i sedimenter fra data i avsnitt 9 i vedlegget til forordning (EF) nr. 545/2011.

### *Forsøksvilkår*

Før disse undersøkelsene gjennomføres, skal søkeren innhente vedkommende myndigheters samtykke med hensyn til type undersøkelse og forholdene undersøkelsen skal utføres under.

## 8.2.8 Vannplanter

Det skal utføres et forsøk på vannplanter for ugressmidler.

Før disse undersøkelsene gjennomføres, skal søkeren innhente vedkommende myndigheters samtykke med hensyn til type undersøkelse og forholdene undersøkelsen skal utføres under.

## 8.3 Virkninger på leddyr

### 8.3.1 Bier

#### 8.3.1.1 Akutt giftighet

##### *Forsøkets formål*

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme det aktive stoffets LD<sub>50</sub>-verdi ved akutt oral toksisitet og ved kontakttoksisitet.

##### *Forhold som krever forsøk*

Potensielle virkninger på bier skal undersøkes, med mindre preparater som inneholder det aktive stoffet er beregnet på bruk utelukkende i situasjoner der bier sannsynligvis ikke vil bli eksponert, f.eks.

- lagring av næringsmidler i lukkede rom,
- ikke-systemisk frøbeising,
- ikke-systemiske preparater til anvendelse på jord,
- ikke-systemisk dypping av utplantede planter og løker,
- sårbehandling av busker og trær,
- rottegift,
- bruk i veksthus uten bestøvere.

##### *Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med EPPO-retningslinje 170.

#### 8.3.1.2 *Føringsforsøk med bilarver*

##### *Forsøkets formål*

Forsøket skal gi tilstrekkelige opplysninger til å vurdere mulige risikoer som plantevernmidler kan utgjøre for honningbilarver.

Forhold som krever forsøk

Forsøket skal utføres dersom det aktive stoffet kan opptre som en insektvekstregulator, med mindre det kan godtgjøres at eksponering av bilarver for det aktive stoffet sannsynligvis ikke vil forekomme.

Retningslinjer for forsøket

Forsøket skal utføres i samsvar med ICPBR-metoden (f.eks. P. A. Oomen, A. de Ruijter and J. van der Steen. Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides. *EPPO Bulletin*, Volume 22, s. 613–616, 1992.)

### 8.3.2 Andre leddyr

*Forsøkets formål*

Forsøket skal gi tilstrekkelige opplysninger til å vurdere det aktive stoffets giftighet (dødelighet og subletale virkninger) for utvalgte leddyrarter.

*Forhold som krever forsøk*

Virkningene på landleddyr utenfor målgruppen (f.eks. predatorer eller parasitoider på skadelige organismer) skal undersøkes. Opplysningene som framskaffes for disse artene, kan benyttes til også å angi potensiell giftighet for andre arter utenfor målgruppen som lever i samme miljø. Slike opplysninger kreves for alle aktive stoffer, med mindre preparater som inneholder det aktive stoffet, er beregnet på bruk utelukkende i situasjoner der leddyr utenfor målgruppen ikke eksponeres, f.eks.

— lagring av næringsmidler i lukkede rom,

— sårbehandling av busker og trær,

— rottegift.

*Forsøksvilkår*

Forsøket skal først utføres i laboratorium på et kunstig dyrkingsmedium (f.eks. glassplate eller eventuelt kvartssand), med mindre andre undersøkelser klart viser skadelige virkninger. I slike tilfeller kan mer realistiske dyrkingsmedier benyttes.

Det skal utføres forsøk med to følsomme standardarter, en parasitoid og en rovmidd (f.eks. *Aphidius rhopalosiphii* og *Typhlodromus pyri*). I tillegg skal det utføres forsøk med ytterligere to arter som er relevante for stoffets planlagte bruk. Om relevant bør de om mulig representere de to øvrige funksjonelle hovedgruppene predatorer som lever i jord og predatorer som lever på bladverk. Dersom det observeres virkninger hos arter som er relevante for den planlagte bruken av produktet, kan det utføres ytterligere utvidede laboratorieforsøk/semi-feltforsøk. Utvelgelsen av de relevante forsøksartene skal følge forslagene fastsatt i SETAC — Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods<sup>(1)</sup>. Forsøkene skal utføres med doser tilsvarende høyeste anbefalte dosering som det søkes godkjenning for.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal eventuelt utføres i samsvar med retningslinjer tilsvarende de som minst oppfyller forsøkskravene angitt i SETAC — Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods.

## 8.4 Virkninger på meitemark

### 8.4.1 Akutt giftighet

*Forsøkets formål*

Forsøket skal gjøre det mulig å bestemme det aktive stoffets LC<sub>50</sub>-verdi for meitemark, om mulig høyeste konsentrasjon uten dødelighet og laveste konsentrasjon med 100 % dødelighet, og det skal omfatte virkninger på morfologi og atferd som observeres.

<sup>(1)</sup> Fra Workshop European Standard Characteristics of beneficials Regulatory Testing (Escort), 28.-30. mars 1994, ISBN 0-95-22535-2-6.

*Forhold som krever forsøk*

Virkningene på meitemark skal undersøkes når preparater som inneholder det aktive stoffet, brukes på jord eller kan forurense jord.

*Retningslinjer for forsøket*

Forsøket skal utføres i samsvar med vedlegg til forordning (EF) nr. 440/2008, metode C 8, giftighet for meitemark: forsøk på kunstig jord.

## 8.4.2 Subletale virkninger

*Forsøkets formål*

Forsøket skal gjennomføres for å bestemme NOEC og virkningene på vekst, reproduksjon og atferd.

*Forhold som krever forsøk*

Dersom det på grunnlag av den planlagte bruken av preparater som inneholder det aktive stoffet, eller på grunnlag av dets skjebne og atferd i jord ( $DT_{90} > 100$  dager) forventes at meitemark vedvarende eller gjentatt vil eksponeres for det aktive stoffet eller for betydelige mengder av metabolitter, nedbrytings- eller reaksjonsprodukter, er det nødvendig at en ekspert vurderer nytten av et subletalt forsøk.

*Forsøksvilkår*

Forsøket skal utføres på *Eisenia foetida*.

8.5 *Virkninger på mikroorganismer i jord utenfor målgruppen**Forsøkets formål*

Forsøket skal frambringe tilstrekkelige data til at det kan foretas en vurdering av det aktive stoffets virkning på mikrobiell aktivitet i jord i form av nitrogenomdanning og karbonmineralisering.

*Forhold som krever forsøk*

Forsøket skal utføres dersom preparater som inneholder det aktive stoffet, anvendes på jord eller kan forurense jorden under vanlige bruksvilkår. Når det gjelder aktive stoffer som er beregnet på bruk i jordsteriliseringpreparater, skal undersøkelsene være slik utformet at de måler gjenfinningsprosent etter behandlingen.

*Forsøksvilkår*

Jorden som brukes, skal være nettopp tatt fra landbruksjord. Stedene jorden tas fra, skal i de to foregående år ikke ha vært behandlet med stoffer som i vesentlig grad kan endre den eksisterende mikrobepopulasjonens mangfold og nivå annet enn midlertidig.

*Retningslinjer for forsøket*

SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides.

8.6 *Virkninger på andre organismer utenfor målgruppen (planteliv og dyreliv) som antas å være utsatt*

Det skal gis en oppsummering av tilgjengelige data fra foreløpige forsøk utført for å vurdere den biologiske aktiviteten og virkningen innen doseintervallet, enten de er positive eller negative, som kan gi opplysninger om en mulig virkning på andre plante- og dyrearter utenfor målgruppen, sammen med en kritisk vurdering av betydningen av en potensiell virkning på arter utenfor målgruppen.

8.7 *Virkninger på biologiske metoder for rensing av spillvann*

Virkninger på biologiske metoder for rensing av spillvann skal bestemmes og rapporteres dersom bruken av plantevernmidler som inneholder det aktive stoffet, kan gi skadevirkninger på renseanlegg.

9. **Sammendrag og vurdering av avsnitt 7 og 8**10. **Forslag inkludert begrunnelse for forslagene til klassifisering og merking av aktive stoffer i samsvar med forordning (ER) nr. 1272/2008**

— Piktogram(mer)

- Varselord
- Faresetninger
- Sikkerhetssetninger.

11. **Dokumentasjon som nevnt i del A i vedlegget til forordning (EF) nr. 545/2011, for et representativt plantevernemiddel**

DEL B

**MIKROORGANISMER, HERUNDER VIRUS**

**Innledning**

- i) Aktive stoffer er definert i artikkel 2 nr. 2 i forordning (EF) nr. 1107/2009 og omfatter kjemiske stoffer og mikroorganismer, herunder virus.

I denne del angis kravene til data for aktive stoffer som består av mikroorganismer, herunder virus.

Betegnelsen «mikroorganisme» som definert i artikkel 3 i forordning (EF) nr. 1107/2009 får anvendelse for, men er ikke begrenset til, bakterier, sopp, protozo, virus og viroider.

- ii) For alle mikroorganismer som det søkes om godkjenning for, skal all tilgjengelig relevant kunnskap og opplysninger i litteraturen framlegges.

De viktigste og nyttigste opplysningene framskaffes ved karakterisering og identifikasjon av en mikroorganisme. Denne type opplysninger finnes i avsnitt 1-3 (identitet, biologiske egenskaper og tilleggsopplysninger), som danner grunnlaget for en vurdering av mikroorganismens virkninger på menneskers helse og miljøet.

Det kreves normalt ferske data fra konvensjonelle toksikologiske og/eller patologiske forsøk med forsøksdyr, med mindre søkeren på grunnlag av tidligere opplysninger kan godtgjøre at bruken av mikroorganismer under de foreslåtte vilkår ikke har noen skadelige virkninger på menneskers eller dyrs helse eller på grunnvannet, og heller ikke noen uakseptabel innvirkning på miljøet.

- iii) I påvente av spesifikke internasjonale retningslinjer skal opplysningene som kreves, framskaffes i samsvar med de tilgjengelige retningslinjene for forsøk godkjent av vedkommende myndighet (f.eks. USEPA-retningslinjene<sup>(1)</sup>); der det er relevant, bør retningslinjene for forsøk beskrevet i del A i vedlegget tilpasses slik at de egner seg for mikroorganismer. Forsøkene skal foretas på levedyktige og eventuelt ikke-levedyktige mikroorganismer og omfatte en blindprøve som kontroll.

- iv) Ved forsøk skal det gis en detaljert beskrivelse (spesifikasjon) av materialet som er brukt og dets urenheter i samsvar med nr. 1.4. Materialet skal svare til spesifikasjonen som vil bli brukt ved produksjon av de preparatene som skal godkjennes.

Dersom det utføres undersøkelser med mikroorganismer framstilt i laboratorier eller i et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal undersøkelsene gjentas med mikroorganismer i teknisk form, med mindre det kan godtgjøres at analysestoffet i hovedsak er det samme når det gjelder prøving og vurdering.

- v) Dersom mikroorganismene er genmodifisert, skal det framlegges en kopi av miljørisikovurderingen angitt i artikkel 48 i forordning (EF) nr. 1107/2009.

- vi) Dersom det er relevant, skal dataene analyseres ved hjelp av egnede statistiske metoder. Det skal gis fullstendige opplysninger om den statistiske analysen (f.eks. skal alle punkttestimater angis med konfidensintervaller, og nøyaktige p-verdier skal angis i stedet for opplysningen signifikant/ikke-signifikant).

<sup>(1)</sup> USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, februar1996.



- vii) Ved undersøkelser der doseringen strekker seg over tid, skal doseringen fortrinnsvis skje med samme vareparti av mikroorganismen dersom deres stabilitet gjør dette mulig.

Dersom undersøkelsene ikke utføres med samme parti av mikroorganismen, skal likheten mellom de ulike partiene angis.

Dersom det i en undersøkelse brukes forskjellige doser, skal forholdet mellom dose og skadevirkning oppgis.

- viii) Dersom det er kjent at den plantevernmessige virkningen skyldes restvirkningen av et toksin eller en metabolitt, eller dersom det ventes betydelige restmengder av toksiner eller metabolitter som ikke skyldes virkningen av det aktive stoffet, skal det framlegges dokumentasjon for toksinet eller metabolitten i samsvar med del A i dette vedlegg.

## 1. Mikroorganismens identitet

Identifikasjonen gir sammen med karakteriseringen de viktigste opplysningene om mikroorganismen og er derfor en vesentlig del av beslutningsgrunnlaget.

### 1.1 Søker

Søkerens navn og adresse skal oppgis, samt navn, stilling, telefon- og telefaksnummer til en kontaktperson.

Dersom søkeren i tillegg har et kontor, en agent eller en representant i den medlemsstaten som søknaden om oppføring i vedlegg I er sendt til, eller, dersom dette ikke er tilfellet, i den rapporterende medlemsstaten utpekt av Kommisjonen, skal navnet og adressen til det lokale kontoret, den lokale agenten eller den lokale representanten oppgis sammen med navn, stilling, telefon- og faksnummer til kontaktpersonen.

### 1.2. Produsent

Navnet og adressen til produsent(e) av mikroorganismen skal oppgis sammen med navnet og adressen til hvert anlegg som framstiller mikroorganismen. Det må oppgis en kontaktadresse (helst en sentral adresse, med navn og telefon- og telefaksnummer) som ajourførte opplysninger skal sendes til, og som vil besvare eventuelle forespørsler om framstillingsteknologi og -prosesser og om produktets kvalitet (herunder eventuelt om de enkelte partier). Dersom produsentens lokalisering eller antall produsenter endres etter at mikroorganismen er godkjent, skal de opplysningene som kreves, meddeles Kommisjonen og medlemsstatene på ny.

### 1.3 Navn og artsbeskrivelse, karakterisering av stamme

- i) Mikroorganismen skal være deponert i en internasjonalt godkjent kultursamling. Deponeringsnummeret skal oppgis, og opplysninger om samlingen framlegges.
- ii) Hver mikroorganisme som omfattes av søknaden, skal identifiseres og navngis på artsnivå. Vitenskapelig navn og taksonomisk gruppe, dvs. familie, slekt, art, stamme, serotype, patovar eller enhver annen benevnelse som er relevant for mikroorganismen, må oppgis.

Det skal opplyses om mikroorganismen er

- av en art som er naturlig forekommende eller ikke i det området der organismen er planlagt brukt,
- en villtype,
- en spontan eller indusert mutant,
- modifisert ved hjelp av metodene beskrevet i del 2 i vedlegg IA og i vedlegg IB til europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> EFT L 106 av 17.4.2001, s. 1.

I de to sistnevnte tilfellene skal det gis opplysninger om alle kjente forskjeller mellom den modifiserte mikroorganismen og den ville foreldrestammen.

- iii) Den beste tilgjengelige teknologi skal brukes til å identifisere og karakterisere mikroorganismen på stammenivå. Det skal gis opplysninger om de forsøksmetoder og kriterier som er brukt ved identifiseringen (f.eks. morfologi, biokjemi, serologi, molekylær identifikasjon).
- iv) Eventuelle vanlige navn eller alternative og utgåtte navn samt kodenavn som er benyttet under utviklingen, skal oppgis.
- v) Slektskap med kjente sykdomsframkallende stoffer skal angis.

#### 1.4 *Spesifikasjon av materiale som brukes i framstillingen av preparater*

##### 1.4.1 **Innhold av mikroorganismen**

Laveste og høyeste tillatte innhold av mikroorganismen i materialet som er brukt til produksjon av preparater, skal angis. Innholdet skal uttrykkes i egnede enheter, f.eks. antall aktive enheter per volum- eller vektenhet eller på en hvilken som helst annen måte som er relevant for mikroorganismen.

Dersom opplysningene som gis, gjelder et produksjonssystem ved et forsøksanlegg, skal opplysningene gis på nytt til Kommisjonen og medlemsstatene når metodene og framgangsmåtene for produksjon i industriell skala har stabilisert seg, dersom produksjonsendringer har ført til endringer i renhetsgraden.

##### 1.4.2 **Type og innhold av urenheter, tilsetningsstoffer og forurensende mikroorganismer**

plantevernmidler bør så sant det er mulig ikke inneholde forurensende stoffer (herunder forurensende mikroorganismer). Vedkommende myndighet bør på grunnlag av en risikovurdering fastsette nivå og type av akseptable forurensende stoffer.

Såfremt det er mulig og hensiktsmessig, skal alle forurensende mikroorganismer identifiseres, og høyeste tillatte innhold angis i den egnede enhet. Opplysningene om identitet skal om mulig framlegges i samsvar med nr. 1.3 i del B i dette vedlegget.

Relevante metabolitter (dvs. metabolitter som kan representere en risiko for menneskers helse og/eller miljøet) som det er kjent at mikroorganismen danner, skal identifiseres og karakteriseres for mikroorganismens forskjellige tilstander eller vekststadier (se nr. viii) i innledningen til denne del).

Dersom det er relevant, skal det gis detaljerte opplysninger om alle bestanddeler, f.eks. kondensater, dyrkingsmedium osv.

Når det gjelder kjemiske urenheter som er av betydning for menneskers helse og/eller miljøet, skal identitet og høyeste tillatte innhold oppgis, i egnede enheter.

For tilsetningsstoffer skal identitet og innhold angis i g/kg.

Kjemiske stoffer som f.eks. tilsetningsstoffer skal identifiseres som fastsatt i nr. 1.10 i del A i dette vedlegg.

##### 1.4.3 **Partienes analyseprofil**

Der det er relevant, skal opplysningene nevnt i nr. 1.11 i del A i dette vedlegg oppgis, i egnede enheter.

## 2. **Mikroorganismens biologiske egenskaper**

### 2.1 *Mikroorganismens historie og bruksområder. Naturlig forekomst og geografisk utbredelse*

Det skal redegjøres for hvor kjent mikroorganismen er, dvs. hvor mye relevant kunnskap som finnes om den.

#### 2.1.1 **Historisk bakgrunn**

Det skal redegjøres for mikroorganismens historiske bakgrunn og bruk (forsøk/forskningsprosjekter eller kommersiell bruk).

### 2.1.2 Opprinnelse og naturlig forekomst

Geografisk område og plassering i økosystemet (f.eks. vertsplante, vertsdyr eller jord som mikroorganismen ble isolert fra) skal angis og isoleringsmetoden beskrives. Mikroorganismens naturlige forekomst i det aktuelle miljøet skal oppgis, om mulig med angivelse av stamme.

Dersom det dreier seg om en mutant eller en genmodifisert mikroorganisme, skal det gis nærmere opplysninger om framstillings- og isoleringsmetode, samt om hvordan den klart kan skilles fra den ville foreldrestammen.

## 2.2 *Opplysninger om organisme(r) i målgruppen*

### 2.2.1 Beskrivelse av organisme(r) i målgruppen

Det skal gis opplysninger om eventuelle skadelige organismer det beskyttes mot.

### 2.2.2 Virkemåte

Hovedvirkningen skal angis. I forbindelse med virkemåten skal det også opplyses om mikroorganismen produserer et toksin som har en restvirkning på organismen i målgruppen. I så fall skal toksinets virkemåte beskrives.

Det skal eventuelt gis opplysninger om infeksjonssted og inntrengningsmåte i målorganismen og om dennes mottakelige stadier. Resultatene av eventuelle eksperimentelle undersøkelser skal oppgis.

Det skal angis hvordan mikroorganismen eller dens metabolitter (særlig toksiner) kan opptas (f.eks. kontakt, mage, innånding). Det skal også oppgis om det aktive stoffet translokteres i plantene, og eventuelt hvordan denne translokasjonen foregår.

Dersom mikroorganismen har en sykdomsframkallende virkning på organismen i målgruppen, skal det opplyses om infeksjonsdose (den dose som behøves for å framkalle infeksjon med tilsiktet virkning på en art i målgruppen) og overførbarhet (muligheten for spredning i målpopulasjonen, men også fra én art i målgruppen til en annen art (i målgruppen)) etter anvendelse under de foreslåtte bruksvilkårene.

### 2.3 *Vertsspesifikt område og virkninger på andre arter enn den skadelige organismen i målgruppen*

Alle tilgjengelige opplysninger skal framlegges om virkningene av organismer utenfor målgruppen i området der mikroorganismen kan spres. Eventuell forekomst av organismer utenfor målgruppen som enten er nær beslektet med organismen i målgruppen eller særlig utsatt, skal også angis.

Enhver kjent toksisk virkning av det aktive stoffet eller dets metabolitter på mennesker eller dyr skal angis, og det skal opplyses om organismen er i stand til å kolonisere eller angripe mennesker eller dyr (herunder individer under immunsuppresjon) og om den er sykdomsframkallende. Alle opplysninger som tyder på at det aktive stoffet eller dets produkter kan irritere huden, øynene eller luftveiene hos mennesker eller dyr, og om det er allergiframkallende ved hudkontakt eller innånding, skal framlegges.

### 2.4 *Mikroorganismens utviklingsstadier/livssyklus*

Alle tilgjengelige opplysninger skal framlegges om mikroorganismens livssyklus, beskrevet symbiose, parasittisme, konkurrenter, predatorer osv., herunder vertsorganismer, samt om smittebærere for virus.

Mikroorganismens generasjonstid og reproduksjonsmåte skal angis.

Det skal opplyses om eventuelle hvilestadier og om mikroorganismens overlevelsestid, virulens og infeksjonspotensial.

Det skal angis om mikroorganismen kan produsere metabolitter, herunder toksiner, som påvirker menneskers helse og/eller miljøet på ulike utviklingsstadier etter utslipp.

### 2.5 *Smitte-, sprednings- og koloniseringsevne*

Det skal gis opplysninger om mikroorganismens persistens og om dens livssyklus under miljømessige forhold som er typiske ved den planlagte bruken. Dessuten skal det angis om mikroorganismen er spesielt følsom overfor visse deler av miljøet (f.eks. ultrafiolett stråling, jord, vann).

De miljømessige vilkårene (temperatur, pH, fuktighet, ernæringskrav osv.) for at mikroorganismen skal kunne overleve, formere seg, kolonisere, gjøre skade (herunder på humant vev) og ha effekt, skal angis. Forekomsten av eventuelle spesifikke virulensfaktorer skal angis.

Temperaturområdet som mikroorganismen vokser innenfor, herunder minste, høyeste og optimal temperatur, skal bestemmes. Disse opplysningene er særlig verdifulle som grunnlag for beslutninger om undersøkelser av virkninger på menneskers helse (avsnitt 5).

Det skal også angis hvordan faktorer som f.eks. temperatur, ultrafiolett stråling, pH og forekomst av visse stoffer kan påvirke de relevante toksinenes stabilitet.

Det skal gis opplysninger om mikroorganismens mulige spredningsveier (via luften i form av støvpartikler eller aerosoler, med vertsorganismer som smittebærere osv.) under de vanlige miljømessige forholdene som er typiske ved den planlagte bruken.

#### 2.6 *Slektskap med arter som er sykdomsframkallende hos planter, dyr eller mennesker*

Det skal angis om en eller flere arter av slekten som de aktive og/eller forurensende mikroorganismene tilhører, er kjent for å være sykdomsframkallende for mennesker, dyr, avlinger eller andre arter utenfor målgruppen, samt hvilke typer sykdommer de forårsaker. Det skal også angis om, og i så fall hvordan, det er mulig å skille den aktive mikroorganismen fra de sykdomsframkallende artene på en utvetydig måte. Det skal angis om det er mulig, og i så fall hvordan, å skjelne klart mellom den aktive mikroorganismen og de sykdomsframkallende artene.

#### 2.7 *Genetisk stabilitet og faktorer som påvirker den*

I relevante tilfeller skal det gis opplysninger om genetisk stabilitet (f.eks. mutasjonshastighet for egenskaper forbundet med virkemåten eller opptak av fremmed genetisk materiale) under de miljømessige forhold som er typiske ved den foreslåtte bruken.

Det skal også gis opplysninger om mikroorganismens evne til å overføre genetisk materiale til andre organismer og om dens sykdomsframkallende evne for planter, dyr eller mennesker. Dersom mikroorganismen inneholder ytterligere relevante genetiske elementer, skal disse kodede egenskapenes stabilitet angis.

#### 2.8 *Opplysninger om produksjonen av metabolitter (særlig toksiner)*

Dersom andre stammer som tilhører samme mikrobeart som stammen det søkes for, er kjent for å produsere metabolitter (særlig toksiner) som har kjente uakseptable virkninger på menneskers helse og/eller miljøet under eller etter behandling, skal det gis opplysninger om dette stoffets art og struktur, forekomsten av det i og utenfor cellen og dets stabilitet, virkemåte (herunder faktorer i eller utenfor mikroorganismen som er nødvendige for virkningen) og virkningen på mennesker og dyr, eller på andre arter utenfor målgruppen.

Det skal redegjøres for under hvilke forhold mikroorganismen produserer metabolitten(e) (særlig toksinene).

Alle tilgjengelige opplysninger skal framlegges om mekanismen som regulerer mikroorganismens produksjon av metabolitten(e)

og om de produserte metabolittenes innflytelse på mikroorganismens virkemåte.

#### 2.9 *Antibiotika og andre antimikrobielle stoffer*

Mange mikroorganismer produserer antibiotiske stoffer. Interferens med bruk av antibiotika i human- eller veterinærmedisin må unngås på ethvert stadium i utviklingen av mikrobielle plantevernmidler.

Det skal framlegges opplysninger om mikroorganismens resistens mot eller følsomhet overfor antibiotika eller andre antimikrobielle stoffer, særlig om stabiliteten til gener som koder for antibiotikaresistens, med mindre det kan godtgjøres at mikroorganismen ikke har noen skadelige virkninger på menneskers eller dyrs helse, eller at den ikke kan overføre sin resistens mot antibiotika eller andre antimikrobielle stoffer.

### 3. **Ytterligere opplysninger om mikroorganismen**

#### *Innledning*

- i) Opplysningene som gis, skal beskrive hvilke formål preparatene som inneholder mikroorganismen brukes til eller skal brukes til, samt i hvilken dose og på hvilken måte de brukes eller er foreslått brukt.

- ii) Opplysningene som gis, skal beskrive hvilke metoder og forholdsregler som vanligvis skal følges ved håndtering, lagring og transport av mikroorganismen.
- iii) De undersøkelser, data og opplysninger som framlegges, skal påvise at de foreslåtte nødtiltakene er hensiktsmessige.
- iv) De nevnte opplysningene og dataene kreves for hver mikroorganisme, med mindre annet er angitt.

### 3.1 *Funksjon*

Den biologiske funksjonen skal angis med en av følgende betegnelser:

- bakteriedrepende middel
- *soppmiddel*
- insektmiddel
- *middmiddel*
- bløtdyrmiddel
- rundmarkmiddel
- ugressmiddel
- annet (angi nærmere).

### 3.2 *Planlagt bruksområde*

Eksisterende og planlagte bruksområder for preparater som inneholder mikroorganismen, skal angis ut fra følgende:

- til bruk på jorder, f.eks. jordbruk, hagebruk, skogbruk og vindyrking,
- beskyttede vekster (f.eks. i veksthus),
- parker,
- ugressbekjempelse utenfor dyrket mark
- private hager
- stueplanter,
- lagrede produkter,
- annet (angi nærmere).

### 3.3 *Avlinger eller produkter som beskyttes eller behandles*

Det skal gis nærmere opplysninger om nåværende og planlagt bruk i form av hvilke avlinger, avlingsgrupper, planter eller planteprodukter som beskyttes.

### 3.4 *Produksjonsmetode og kvalitetskontroll*

Det skal gis fullstendige opplysninger om hvordan mikroorganismen masseproduseres.

Søkeren skal foreta en løpende kvalitetskontroll av både produksjonsmetode/-prosess og produkt. Særlig skal forekomsten av spontane endringer av mikroorganismens viktige egenskaper og fravær/forekomst av signifikante forurensende stoffer overvåkes. Kriteriene for kvalitetssikring av produksjonen skal framlegges.

Metodene som brukes for å sikre et ensartet produkt og titreringsmetoder som skal sikre mikroorganismens standardisering, vedlikehold og renhet, skal beskrives og spesifiseres (f.eks. HACCP).

3.5 *Opplysninger om forekomst eller mulig forekomst av resistensutvikling hos organismen(e) i målgruppen*

Alle tilgjengelige opplysninger om resistensutvikling eller kryssresistens hos organismen(e) i målgruppen skal oppgis. Om mulig skal egnede tiltak beskrives.

3.6 *Metoder for å hindre tap av virulens i mikroorganismens grunnstamme*

Det skal angis metoder for å forhindre tap av virulens i startkulturer.

Dessuten skal det gis en beskrivelse av eventuelle metoder som kan forhindre at mikroorganismen mister sin virkning på artene i målgruppen.

3.7 *Anbefalte metoder og forholdsregler for håndtering, lagring, transport eller brann*

Et sikkerhetsdatablad tilsvarende det som kreves for aktive kjemiske stoffer i artikkel 31 i forordning (EF) nr. 1907/2006 skal framlegges for hver mikroorganisme.

3.8 *Framgangsmåte for destruering eller dekontaminering*

I mange tilfeller er kontrollert forbrenning i et godkjent forbrenningsanlegg den beste eller eneste metode for sikker disponering av mikroorganismer, forurenset materiale eller forurenset emballasje.

Det skal gis en detaljert beskrivelse av metoder for sikker disponering av mikroorganismen, eller om nødvendig for å drepe den før disponering, og metoder for disponering av forurenset emballasje og materiale. Det skal framlegges dokumentasjon for at disse metodene er effektive og sikre.

3.9 *Tiltak ved ulykke*

Det skal gis opplysninger om framgangsmåter for å uskadeliggjøre mikroorganismen i miljøet (f.eks. vann eller jord) ved en ulykke.

4. **Analysemetoder**

*Innledning*

Bestemmelsene i dette avsnitt omfatter bare de analysemetoder som kreves for kontroll og overvåking etter godkjenning.

Overvåking etter godkjenning kan vurderes for alle deler av risikovurderingen. Dette gjelder særlig når søknaden gjelder (stammer av) mikroorganismer som ikke er naturlig forekommende i det området der de er planlagt brukt. Når det gjelder analysemetodene som er brukt for å framskaffe de dataene som kreves i henhold til denne forordning eller for andre formål, skal søkeren framlegge en begrunnelse for den metode som er brukt. Om nødvendig vil det bli utarbeidet særskilte retningslinjer for slike metoder på grunnlag av de samme krav som for metodene for kontroll og overvåking etter godkjenning.

Det skal framlegges beskrivelser av metodene, med alle relevante data om utstyr, materialer og bruksvilkår. Dersom det er brukt en internasjonalt anerkjent metode, skal det opplyses om dette.

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

Opplysninger om spesifisitet, linearitet, nøyaktighet og repeterbarhet som definert i nr. 4.1 og 4.2 i del A i dette vedlegget, kreves også for metoder for analyse av mikroorganismer og restmengder av disse.

I dette avsnitt menes med:

Urenheter, metabolitter, relevante metabolitter, restmengder	Som definert i forordning (EF) nr. 1107/2009
Relevante urenheter	Urenheter som definert ovenfor som utgjør en risiko for menneskers eller dyrs helse og/eller miljøet

På anmodning skal følgende prøver framlegges:

- i) prøver av mikroorganismen i teknisk form,
- ii) analysestandarder for relevante metabolitter (særlig toksiner) og alle andre bestanddeler som omfattes av definisjonen av restmengde,
- iii) prøver av referansestoffer for relevante urenheter, dersom de er tilgjengelige.

#### 4.1 *Metoder for analyse av mikroorganismen i teknisk form*

- Metoder for å identifisere mikroorganismen.
- Metoder for å framskaffe opplysninger om variabilitet hos grunnstammen/den aktive mikroorganismen.
- Metoder for å skille en mutant av mikroorganismen fra den ville foreldrestammen.
- Metoder for å bestemme renheten i grunnstammen som partiene er produsert av, og metoder for å kontrollere renheten.
- Metoder for å bestemme innholdet av mikroorganismer i det framstilte materialet som er brukt til produksjon av preparater, og metoder for å godtgjøre at forurensende mikroorganismer holdes på et akseptabelt nivå.
- Metoder for å identifisere relevante urenheter i det produserte materialet.
- Metoder for å kontrollere fraværet av og kvantifisere (med passende bestemmelsesgrenser) alle forekomster av stoffer som er sykdomsframkallende for mennesker og pattedyr.
- Metoder for i relevante tilfeller å bestemme mikroorganismens lagringsstabilitet og holdbarhetstid.

#### 4.2 *Metoder for bestemmelse og kvantifisering av restmengder (levedyktige eller ikke-levedyktige)*

av

- den eller de aktive mikroorganismene,
- relevante metabolitter (særlig toksiner),

på og/eller i avlinger, i næringsmidler og fôr, i kroppsvæsker og vev fra dyr og mennesker, i jord, i vann (herunder drikkevann, grunnvann og overflatevann) og eventuelt i luften.

Analysemetoder for bestemmelse av mengde av eller aktivitet for proteinholdige produkter skal også inngå, f.eks. ved analyse av kulturer i eksponensiell fase og supernatanter fra kulturer i et biologisk forsøk med dyreceller.

### 5. **Virkninger på menneskers helse**

#### *Imledning*

- i) Tilgjengelige opplysninger om mikroorganismens og tilsvarende organismers egenskaper (avsnitt 1-3), herunder helse rapporter og medisinske rapporter, kan være tilstrekkelig til å fastslå om mikroorganismen har noen virkning (smittsom/sykdomsframkallende/giftig) eller ikke på menneskers helse.
- ii) De framlagte opplysningene må, sammen med opplysningene som er framlagt om ett eller flere preparater som inneholder mikroorganismen, være tilstrekkelig omfattende til at det kan foretas en vurdering av risikoen for mennesker, direkte og/eller indirekte, ved håndtering og bruk av plantevernmidler som inneholder mikroorganismen, risikoen for mennesker ved håndtering av behandlede produkter, og risikoen for mennesker som følge av restmengder eller forurensende stoffer i næringsmidler og vann. Opplysningene må videre være tilstrekkelige til at
  - det kan treffes en beslutning om hvorvidt mikroorganismen kan godkjennes,

- det kan fastsettes relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,
  - det kan fastsettes hvilke risiko- og sikkerhetssetninger (når de er innført) for vern av mennesker, dyr og miljøet som skal finnes på emballasjen (beholderne),
  - det kan fastsettes relevante førstehjelpstiltak samt hensiktsmessige diagnostiserings- og behandlings-tiltak ved infeksjoner eller andre skadevirkninger hos mennesker.
- iii) Alle virkninger som påvises under undersøkelser, skal rapporteres. Undersøkelser som kan være nødvendige for å vurdere hvilken virkemåte som sannsynligvis gjør seg gjeldende, og hvor alvorlige virkningene er, skal også utføres.
- iv) For alle undersøkelser skal den faktisk oppnådde dosen, uttrykt i kolonidannende enheter per kg kroppsvekt (KDE/kg) og i andre egnede enheter, angis.
- v) Vurderingen av mikroorganismen skal foretas trinnvis.

Det første nivået (nivå I) omfatter tilgjengelige grunnleggende opplysninger og undersøkelser som skal utføres for alle mikroorganismer. Beslutningen om hvilket forsøksprogram som passer, skal tas i hvert enkelt tilfelle på grunnlag av en ekspertvurdering. Det kreves normalt ferske data fra konvensjonelle toksikologiske og/eller patologiske eksperimenter på forsøksdyr, med mindre søkeren på grunnlag av tidligere opplysninger kan godtgjøre at bruken av mikroorganismen under de foreslåtte bruksvilkår ikke har noen skadelig virkning på menneskers eller dyrs helse. I påvente av at det vedtas spesifikke retningslinjer på internasjonalt plan, skal de dataene som kreves, framskaffes ved hjelp av tilgjengelige forsøksmetoder (f.eks. USEPA OPPTS).

Nivå II-undersøkelser må foretas dersom det ved nivå I-forsøkene er påvist helseskadelige virkninger. Hvilken type undersøkelse som skal utføres, avhenger av hvilke virkninger som ble påvist ved nivå I-undersøkelsene. Søkeren skal innhente forhåndssamtykke fra vedkommende myndigheter for den type undersøkelse som skal foretas.

## NIVÅ I

### 5.1 *Grunnleggende opplysninger*

Det kreves grunnleggende opplysninger om mikroorganismens evne til å forårsake skadelige virkninger, som f.eks. evnen til å kolonisere, til å forårsake skade og til å produsere toksiner og andre relevante metabolitter.

#### 5.1.1 *Medisinske data*

Uten at det berører bestemmelsene i artikkel 10 i direktiv 98/24/EF skal det, dersom slike data og opplysninger foreligger, framlegges data og opplysninger av betydning for gjenkjenning av symptomer på infeksjon eller sykdom og om effektiviteten av førstehjelps- og behandlingstiltak. Når det er relevant, bør effekten av potensielle antidoter undersøkes og rapporteres. Når det er relevant, bør metoder for å drepe eller uskadeliggjøre mikroorganismen angis (se nr. 3.8).

Data og opplysninger som har betydning for virkningene av menneskers eksponering er, når de foreligger og har den nødvendige kvalitet, av særlig verdi for bekreftelse av gyldigheten av foretatte ekstrapoleringer og konklusjoner med hensyn til målorganer, virulens og giftvirkningers reversibilitet. Slike data kan hentes fra tilfeller av eksponering ved uhell eller i arbeidsmiljøet.

#### 5.1.2 *Medisinsk overvåking av personalet ved produksjonsanlegg*

Det må framlegges tilgjengelige rapporter fra programmer for overvåking av personalets helse, underbygd med detaljerte opplysninger om utformingen av programmet og om eksponering for mikroorganismen. Om mulig bør slike rapporter inneholde opplysninger om mikroorganismens virkemåte. Dersom slike opplysninger foreligger, skal rapporten omfatte opplysninger om personer eksponert i produksjonsanlegg eller etter bruk av mikroorganismen (f.eks. i forsøk med sikte på å kartlegge virkninger).

Det skal tas særskilt hensyn til personer som kan være ekstra mottakelige, f.eks. på grunn av en allerede foreliggende sykdom, bruk av legemidler, svekket immunitet, graviditet eller amming.



### 5.1.3 Eventuelle observasjoner av sensibilisering / allergiframkallende evne

Foreliggende opplysninger om sensibilisering og allergiske reaksjoner hos arbeidstakere, herunder arbeidstakere ved produksjonsanlegg og i landbrukssektoren samt forskningspersonale og andre som eksponeres for mikroorganismen, skal framlegges og eventuelt vedlegges opplysninger om tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner og kronisk sensibilisering. De framlagte opplysningene skal inneholde nærmere opplysninger om eksponeringshyppighet, -nivå og -tid, observerte symptomer og andre relevante kliniske opplysninger. Det skal angis om arbeidstakerne har gjennomgått allergiundersøkelser eller er blitt intervjuet om allergisymptomer.

### 5.1.4 Direkte observasjoner, f.eks. kliniske tilfeller

Foreliggende rapporter fra allment tilgjengelig litteratur om mikroorganismen eller nær beslektede medlemmer av samme taksonomiske gruppe må, dersom de er hentet fra fagtidsskrifter eller offisielle rapporter, framlegges sammen med rapporter om eventuelle oppfølgingsundersøkelser som er igangsatt. Slike rapporter er av særlig verdi og bør inneholde fullstendige beskrivelser av eksponeringsart, -nivå og -tid samt av observerte kliniske symptomer, av førstehjelps- og behandlingstiltak som er truffet, og av målinger og observasjoner som er foretatt. Opplysninger i form av sammendrag eller utdrag har begrenset verdi.

Dersom det er utført dyreforsøk, kan rapporter om kliniske tilfeller være av særlig verdi for bekreftelse av gyldigheten av ekstrapoleringer av data fra dyreforsøk til mennesker og for påvisning av uventede skadevirkninger som er spesifikke for mennesker.

## 5.2 Grunnleggende undersøkelser

For at de framskaffede resultatene skal kunne tolkes korrekt, er det av største betydning at de foreslåtte forsøksmetodene er relevante med hensyn til artenes følsomhet, tilførselsmåte osv., og relevante fra et biologisk og toksikologisk synspunkt. Tilførselsmåten som skal benyttes for mikroorganismen under forsøkene, er avhengig av hva som er vanlig opptaksvei for mennesker.

For å kunne vurdere virkningene på mellomlang og lang sikt etter akutt, subakutt eller subkronisk eksponering er det nødvendig å anvende den framgangsmåten som angis i de fleste OECD-retningslinjer, og som går ut på å supplere de aktuelle undersøkelsene med en restitusjonsperiode som etterfølges av en fullstendig makroskopisk og mikroskopisk patologisk undersøkelse der det bl.a. letes etter mikroorganismer i vev og organer. Dette gjør det lettere å tolke visse virkninger, og gjør det mulig å fastslå om det foreligger infeksjonsevne og/eller sykdomsframkallende evne, noe som igjen gjør det lettere å ta beslutninger i andre spørsmål, f.eks. om behovet for å utføre langsiktige undersøkelser (kreftframkallende virkning osv., se nr. 5.3), og om hvorvidt det skal gjennomføres undersøkelser om restmengder (se nr. 6.2).

### 5.2.1 Sensibilisering<sup>(1)</sup>

#### *Forsøkets formål*

Forsøket skal gi de opplysninger som er nødvendige for å kunne vurdere mikroorganismens sensibiliseringspotensial ved innånding og ved hudeksponering. Det skal utføres et forsøk med størst mulig eksponering.

#### *Forhold som krever forsøk<sup>(2)</sup>*

Alle opplysninger om sensibilisering skal framlegges.

### 5.2.2 Akutt giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne

Undersøkelser, data og opplysninger som skal framlegges og vurderes, må være tilstrekkelig omfattende til at virkningene etter en enkelt eksponering for mikroorganismen kan påvises, og særlig til at følgende kan fastslås eller angis:

- mikroorganismens giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne,
- virkningenes forløp over tid og deres kjennetegn, med fullstendige opplysninger om atferdsendringer og mulige makropatologiske funn ved post mortem-kontroll,
- om mulig, den toksiske virkemåten,

<sup>(1)</sup> De tilgjengelige metodene for å undersøke hudsensibilisering er uegnet når det gjelder mikroorganismer. Sensibilisering ved innånding av mikroorganismen er trolig et større problem enn hudeksponering, men foreløpig finnes det ingen validerte forsøksmetoder. Utvikling av denne type metoder er derfor av stor betydning. I mellomtiden skal alle mikroorganismer betraktes som potensielle sensibiliserende stoffer. Dette innebærer at det også tas hensyn til personer med nedsatt immunforsvar eller andre følsomme personer (f.eks. gravide kvinner, nyfødte eller gamle).

<sup>(2)</sup> Ettersom det ikke foreligger egnede forsøksmetoder, skal alle mikroorganismer betraktes som potensielle sensibiliserende stoffer, med mindre søkeren ved å framlegge data kan godtgjøre at den aktuelle mikroorganismen ikke har sensibiliserende egenskaper. Det er derfor foreløpig ikke obligatorisk å framlegge datamateriale om dette.

- relativ fare forbundet med forskjellige opptaksveier, og
- resultater av blodanalyser gjennom hele undersøkelsen for å vurdere utskillingen av mikroorganismen.

Akutte giftvirkninger og akutte sykdomsframkallende virkninger kan være ledsaget av infeksjonsevne og/eller mer langsiktige virkninger som ikke umiddelbart kan observeres. For å kunne foreta en helsemessig vurdering er det derfor nødvendig å foreta undersøkelser av infeksjonsevnen hos forsøkpattedyr ved svelging, innånding og intraperitoneal/subkutan injeksjon.

Ved undersøkelse av akutt giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne skal det foretas en vurdering av utskillingen av mikroorganismen og/eller det aktive toksinet fra de organer som er funnet å være relevante for en mikrobiell undersøkelse (f.eks. lever, nyrer, milt, lunger, hjerne, blod og tilførselssted).

Observasjonene skal bygge på en ekspertvurdering og kan omfatte telling av mikroorganismer i alle vev som kan være berørt (f.eks. vev som viser skader), og i de viktigste organene: nyrer, hjerne, lever, lunger, milt, blære, blod, lymfeknuter, mage-tarmkanal, brissel og skader på inokuleringsstedet hos de døde eller døende dyrene under forsøket og ved avlving.

De opplysninger som framskaffes ved undersøkelse av akutt giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne, er av særlig betydning ved vurdering av farer som kan oppstå ved en ulykke, og risikoer for forbrukere som følge av eksponering for eventuelle restmengder.

#### 5.2.2.1 *Akutt oral giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne*

Forhold som krever forsøk

Det skal gis opplysninger om mikroorganismens akutte orale giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne.

#### 5.2.2.2 *Akutt giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne ved innånding*

Forhold som krever forsøk

Akutt giftighet ved innånding<sup>(1)</sup>, samt sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne

#### 5.2.2.3 *Intraperitoneal/subkutan enkeltdose*

Et intraperitonealt/subkutant forsøk anses som en svært følsom metode for å fastslå om det foreligger, i første rekke, infeksjonsevne.

Forhold som krever forsøk

Det kreves alltid intraperitoneal injeksjon for alle mikroorganismer, men dersom høyeste temperatur for vekst og formering er lavere enn 37 °C, kan en ekspert vurdere om subkutan injeksjon er å foretrekke framfor intraperitoneal injeksjon.

#### 5.2.3 *Genotoksisitetsforsøk*

*Forhold som krever forsøk*

Dersom mikroorganismen produserer eksotoksiner som nevnt i nr. 2.8, skal disse toksinene og eventuelle andre relevante metabolitter i dyrkingsmediet også undersøkes for genotoksisitet. Slike analyser av toksiner og metabolitter skal om mulig utføres med det kjemiske stoffet i renset tilstand.

Dersom de grunnleggende undersøkelsene ikke viser at det dannes giftige metabolitter, skal det overveies å foreta undersøkelser av selve mikroorganismen med utgangspunkt i en ekspertvurdering av resultatenes relevans og validitet. Når det gjelder virus, må risikoen for innsetningsmutageneser i pattedyrceller eller risikoen for kreftframkallende virkninger diskuteres.

*Forsøkets formål*

Disse forsøkene er av betydning for

- forutsigelse av genotoksisk potensial,
- tidlig identifisering av genotoksiske kreftframkallende stoffer,
- klarlegging av enkelte kreftframkallende stoffers virkemåte.

<sup>(1)</sup> Et innåndingsforsøk kan erstattes med en luftrørsundersøkelse.

Det er viktig å innta en fleksibel holdning og gjøre valget av ytterligere forsøk avhengig av fortolkningen av resultatene på hvert trinn.

#### *Forsøksvilkår<sup>(1)</sup>*

Cellulære mikroorganismers genotoksisitet skal om mulig undersøkes etter ødeleggelse av cellene. Det skal gis en begrunnelse for metoden som brukes for å tilberede prøven.

Genotoksisiteten for virus skal undersøkes på smittsomme isolater.

#### 5.2.3.1 In vitro-undersøkelser

Forhold som krever forsøk

Det skal framlegges resultater av forsøk med arvestoffskadelighet *in vitro* (genmutasjonsforsøk på bakterier, klastogenforsøk på pattedyrceller og genmutasjonsforsøk på pattedyrceller).

#### 5.2.4 Cellekulturundersøkelse

Disse opplysningene skal oppgis for mikroorganismer som formerer seg inne i cellen, som f.eks. virus, viroider eller visse bakterier og protozoer, med mindre opplysningene nevnt i avsnitt 1-3 tydelig viser at mikroorganismen ikke formerer seg i varmblodige organismer. Det skal utføres en cellekulturundersøkelse i humane celle- eller vevskulturer fra forskjellige organer. Utvelgelsen kan baseres på hvilke organer som kan ventes å være målorganer ved en infeksjon. Dersom humane celle- eller vevskulturer fra bestemte organer ikke er tilgjengelige, kan celle- og vevskulturer fra andre pattedyr benyttes. Når det gjelder virus, er evnen til vekselvirkning med det menneskelige genom av sentral betydning.

#### 5.2.5 Opplysninger om korttidsgiftighet og sykdomsframkallende evne

##### *Forsøkets formål*

Undersøkelser av korttidsgiftighet må gi opplysninger om hvor mye av mikroorganismen som kan tolereres uten at det oppstår giftvirkninger under de gitte forsøksvilkårene. Slike undersøkelser gir nyttige data om risikoen for dem som håndterer og bruker preparater som inneholder mikroorganismen. Korttidsundersøkelser skal særlig gi viktig innsikt om mikroorganismens mulige kumulative virkninger og risikoene for arbeidstakere som kan være kraftig eksponert. I tillegg gir korttidsforsøk opplysninger som er nyttige i forbindelse med utforming av undersøkelser av kronisk giftighet.

Undersøkelser, data og opplysninger som skal framlegges og vurderes, må være tilstrekkelige til at virkningene av gjentatt eksponering for mikroorganismen kan påvises, og videre til at særlig følgende kan fastslås eller angis:

- forholdet mellom dose og skadevirkninger,
- mikroorganismens giftighet, herunder om nødvendig NOAEL for toksiner,
- målorganer, om relevant,
- virkningenes forløp over tid og deres kjennetegn, med fullstendige opplysninger om atferdsendringer og mulige makropatologiske funn ved post mortem-kontroll,
- særlige giftvirkninger og patologiske forandringer som er framkommet,
- dersom det er relevant, visse observerte giftvirkningers persistens og reversibilitet etter doseringsopphør,
- om mulig, den toksiske virkemåten, og
- den relative faren forbundet med de forskjellige eksponeringsveiene.

Ved undersøkelsen av korttidsgiftighet skal utskillingen av mikroorganismen i de viktigste organene vurderes.

Det bør inngå analyser av sluttpunkter for sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne.

<sup>(1)</sup> Ettersom de nåværende forsøksmetodene er utformet for bruk med løselige kjemikalier, må de utvikles slik at de også er egnet for mikroorganismer.

Forhold som krever forsøk

Mikroorganismens korttidsgiftighet (minimum 28 dager) skal angis.

Valget av forsøkstype skal begrunnes. Valget av undersøkelsens varighet avhenger av opplysningene om akutt giftighet og utskilling.

Beslutning om best egnede tilførselsvei må tas på grunnlag av en ekspertvurdering.

#### 5.2.5.1 *Helsevirkninger etter gjentatt eksponering ved innånding*

Opplysninger om helsemessige virkninger etter gjentatt eksponering ved innånding anses som nødvendig, særlig for risikovurderingen av arbeidsplassen. Gjentatt eksponering kan påvirke utskillingsevnen (f.eks. resistens) hos verten (mennesket). I tillegg krever en korrekt risikovurdering at giftigheten undersøkes etter gjentatt eksponering for forurensende stoffer, dyrkingsmedium, hjelpestoffer og mikroorganismen. Det er viktig å huske på at hjelpestoffene i plantevernmiddelet kan påvirke giftigheten og smitteevnen til en mikroorganisme.

Forhold som krever forsøk

Det kreves opplysninger om en mikroorganismes infeksjonsevne, sykdomsframkallende evne og giftighet på kort sikt (tilførsel gjennom luftveiene), med mindre allerede foreliggende opplysninger er tilstrekkelige til å vurdere virkningene på menneskers helse. Dette kan være tilfellet dersom det godtgjøres at analysestoffet ikke har noen inhalerbar fraksjon og/eller at gjentatt eksponering ikke ventes.

#### 5.2.6 *Foreslått behandling: førstehjelpstiltak, medisinsk behandling*

Førstehjelpstiltakene som skal anvendes ved infeksjon og ved smitte på øynene, skal oppgis.

Behandlingstiltak ved svelging eller ved smitte på øyne og hud må beskrives utførlig. Opplysninger basert på praktisk erfaring, når slike opplysninger finnes og er tilgjengelige, og ellers på teoretisk grunnlag, om alternative behandlingstiltaks effektivitet skal eventuelt framlegges.

Opplysninger om antibiotikaresistens må også framlegges.

*(SLUTT PÅ NIVÅ I)*

NIVÅ II

#### 5.3 *Spesifikke undersøkelser av giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne*

I enkelte tilfeller kan det være nødvendig å foreta tilleggsundersøkelser for bedre å klarlegge de skadelige virkningene på mennesker.

Undersøkelser av kronisk giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne samt kreftframkallende virkning og reproduksjonstoksisitet skal særlig foretas dersom resultater fra tidligere undersøkelser viser at mikroorganismen kan påvirke helsen på lang sikt. Dersom det dannes et toksin, skal også kinetiske undersøkelser foretas.

Undersøkelsene som kreves, skal utformes på individuell basis i lys av de særlige parameterne som skal undersøkes og de mål som skal nås. Søkeren skal innhente forhåndssamtykke fra vedkommende myndigheter for den type undersøkelse som skal foretas.

#### 5.4 *In vivo-undersøkelser av somatiske celler*

Forhold som krever forsøk

Dersom alle resultatene av *in vitro*-forsøkene er negative, må det gjøres ytterligere forsøk samtidig som det tas hensyn til andre foreliggende relevante opplysninger. Disse forsøkene kan være *in vivo*-forsøk eller *in vitro*-forsøk med tilsetning av et annet metaboliserende system enn det eller dem som tidligere er benyttet.

Dersom det cytogenetiske *in vitro*-forsøket er positivt, må det utføres et *in vivo*-forsøk ved bruk av somatiske celler (metafaseanalyse i benmarg fra gnager eller mikrokjerneforsøk i gnager).

Dersom det ene av *in vitro*-mutagenforsøkene er positivt, må det foretas et *in vivo*-forsøk for å undersøke reparasjonssyntesen av DNA eller et flekkforsøk med mus.

5.5 *Genotoksisitet – in vivo-undersøkelser av kjønnsceller*

Forsøkets formål og forsøksvilkår

Se nr. 5.4 i del A.

Forhold som krever forsøk

Dersom resultatene av et *in vivo*-forsøk med somatiske celler er positive, kan det være berettiget å foreta et *in vivo*-forsøk for å bestemme virkningene på kjønnsceller. Behovet for å foreta slike forsøk må vurderes i det enkelte tilfellet samtidig som det tas hensyn til andre relevante opplysninger, bl.a. om bruk og forventet eksponering. Hensiktsmessige forsøk skal gjøre det mulig å undersøke interaksjon med DNA (for eksempel dominant-letal-forsøk), se på potensialet for nedarvede virkninger og om mulig foreta en kvantitativ vurdering av arvelige virkninger. Det erkjennes at bruk av kvantitative forsøk vil kreve solid begrunnelse på grunn av forsøkernes kompleksitet.

*(SLUTT PÅ NIVÅ II)*

5.6 *Sammendrag av giftighet, sykdomsframkallende evne og infeksjonsevne hos pattedyr, og generell vurdering*

Et sammendrag av alle data og opplysninger framskaffet i henhold til nr. 5.1 til 5.10 må framlegges og omfatte en detaljert og kritisk vurdering av nevnte data på grunnlag av relevante kriterier og retningslinjer for å foreta vurderinger og treffe beslutninger, med særlig henvisning til potensiell eller faktisk risiko for mennesker og dyr og til datagrunnlagets omfang, kvalitet og pålitelighet.

Det skal redegjøres for om eksponering av dyr og mennesker har noen betydning for vaksinasjon eller serologisk kontroll.

6. **Restmengder i eller på behandlede produkter, næringsmidler og fôr**

*Imledning*

i) De framlagte opplysningene må, sammen med opplysningene framlagt om ett eller flere preparater som inneholder mikroorganismen, være tilstrekkelig omfattende til at det kan foretas en vurdering av risikoen for mennesker og/eller dyr ved eksponering for mikroorganismen eller for restmengder og relevante metabolitter (toksiner) som fortsatt finnes i eller på planter eller planteprodukter.

ii) Opplysningene skal videre være tilstrekkelige til at

- det kan treffes en beslutning om hvorvidt mikroorganismen kan godkjennes,
- det kan fastsettes relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,
- det om nødvendig kan fastsettes øvre grenseverdier for restmengder, intervaller før innhøsting for å verne forbrukerne, og venteperioder for å verne arbeidstakere som håndterer de behandlede avlingene og produktene.

iii) Når det gjelder vurderingen av risiko knyttet til restmengder, kreves det ikke forsøksdata om eksponeringsnivå for restmengder dersom det kan godtgjøres at mikroorganismen og dens metabolitter ikke er farlige for mennesker i de konsentrasjoner som kan forekomme som følge av godkjent bruk. Dette kan baseres på allment tilgjengelig litteratur, praktiske erfaringer og opplysningene som er framlagt i henhold til avsnitt 1-3 og avsnitt 5.

6.1 *Persistens og sannsynlighet for formering i eller på avlinger, fôrvarer eller næringsmidler*

Det skal framlegges et velbegrunnet anslag av mikroorganismens persistens/konkurranssevne og relevante sekundære metabolitter (særlig toksiner) i eller på veksten under de vanlige miljømessige forhold ved og etter planlagt bruk, samtidig som det særlig tas hensyn til opplysningene nevnt i avsnitt 2.

Dessuten skal det i dokumentasjonen vedlagt søknaden angis i hvilken grad og på hvilket grunnlag det anses at mikroorganismen kan (eller ikke kan) formere seg i eller på planten eller planteproduktet eller under bearbeiding av råstoffer.

6.2 *Øvrige opplysninger som kreves*

Forbrukerne kan eksponeres for mikroorganismer over et betraktelig tidsrom som følge av inntak av behandlede næringsmidler. Derfor må de potensielle virkningene på forbrukerne kartlegges på grunnlag av undersøkelser av kronisk eller subkronisk giftighet, med sikte på fastsettelse av toksikologiske sluttpunkter, som f.eks. ADI, i forbindelse med risikohåndtering.

### 6.2.1 Ikke-levedyktige restmengder

En ikke-levedyktig mikroorganisme er en mikroorganisme som ikke kan formere seg eller overføre genetisk materiale.

Dersom det i henhold til nr. 2.4 og 2.5 blir påvist at relevante mengder av mikroorganismen eller metabolitter produsert av den, særlig toksiner, er persistente, skal det framlegges fullstendige forsøksdata om restene nevnt i avsnitt 6 i del A i vedlegget dersom konsentrasjonen av mikroorganismen og/eller dens toksiner i eller på de behandlede næringsmidlene forventes å være høyere enn under naturlige forhold eller i en annen fenotypisk tilstand.

I samsvar med forordning (EF) nr. 1107/2009 skal konklusjoner om forskjellen mellom naturlig forekommende konsentrasjoner og høye konsentrasjoner som følge av behandling med mikroorganismen være basert på forsøksdata, og ikke på ekstrapoleringer eller beregninger ved hjelp av modeller.

Søkeren skal innhente forhåndssamtykke fra vedkommende myndigheter for den type undersøkelse som skal foretas.

### 6.2.2 Levedyktige restmengder

Dersom opplysningene framlagt i henhold til nr. 6.1 tyder på persistens av relevante mengder av mikroorganismen i eller på behandlede produkter, næringsmidler eller fôr, skal de mulige virkningene på mennesker og/eller dyr undersøkes, med mindre det på grunnlag av opplysningene omhandlet i avsnitt 5 kan godtgjøres at mikroorganismen og dens metabolitter og/eller nedbrytingsprodukter ikke utgjør noen fare for mennesker i de konsentrasjoner og i den form som kan forekomme som følge av godkjent bruk.

I samsvar med forordning (EF) nr. 1107/2009 skal konklusjoner om forskjellen mellom naturlig forekommende konsentrasjoner og høye konsentrasjoner som følge av behandling med mikroorganismen være basert på forsøksdata, og ikke på ekstrapoleringer eller beregninger ved hjelp av modeller.

Persistens av levedyktige restmengder må gis særlig oppmerksomhet dersom det på grunnlag av opplysningene framlagt i henhold til nr. 2.3, 2.5 eller avsnitt 5 blir påvist smitteevne eller sykdomsframkallende evne for pattedyr, og/eller dersom andre opplysninger tyder på at det foreligger en risiko for forbrukere og/eller arbeidstakere. I dette tilfellet kan vedkommende myndigheter kreve undersøkelser tilsvarende dem som er fastsatt i del A.

Søkeren skal innhente forhåndssamtykke fra vedkommende myndigheter for den type undersøkelse som skal foretas.

### 6.3 *Sammendrag og vurdering av restmengdenes atferd på grunnlag av data framlagt i nr. 6.1 og 6.2*

## 7. **Skjebne og atferd i miljøet**

### *Imledning*

- i) Opplysninger om mikroorganismens opprinnelse, egenskaper, overlevelse og restmetabolitter og om planlagt bruk danner grunnlaget for en vurdering av skjebne og atferd i miljøet.

Normalt kreves det forsøksdata, med mindre det kan godtgjøres at en vurdering av skjebne og atferd i miljøet kan foretas med de opplysninger som allerede foreligger. Dette kan gjøres på grunnlag av allment tilgjengelig litteratur, praktiske erfaringer og opplysningene framlagt i henhold til avsnitt 1 til 6. Mikroorganismens funksjon i prosesser i miljøet er av særlig interesse.

- ii) De framlagte opplysningene må, sammen med andre relevante opplysninger og opplysningene framlagt om ett eller flere preparater som inneholder mikroorganismen, være tilstrekkelig omfattende til at det kan foretas en vurdering av skjebne og atferd når det gjelder mikroorganismen og dens restmengder og toksiner, såfremt de har betydning for menneskers helse og/eller miljøet.

- iii) Opplysningene skal særlig være tilstrekkelig omfattende til at

- det kan treffes en beslutning om hvorvidt mikroorganismen kan godkjennes,
- det kan fastsettes relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,

- det kan fastsettes piktogrammer (der disse er innført), varselord og relevante fare- og sikkerhetssetninger for vern av miljøet som skal stå oppført på emballasjen (beholdere),
  - det kan beregnes hvilken spredning, skjebne og atferd i miljøet mikroorganismen og dens relevante metabolitter vil ha, samt de tilsvarende tidsforløp,
  - det kan identifiseres tiltak som er nødvendige for å minimere forurensning av miljøet og innvirkningen på arter utenfor målgruppen.
- iv) Alle relevante metabolitter (dvs. som kan utgjøre en risiko for menneskers helse og/eller miljøet) som dannes av forsøksorganismen under de relevante miljømessige forhold, skal karakteriseres. Dersom relevante metabolitter forekommer i eller produseres av mikroorganismen, kan opplysningene fastsatt i avsnitt 7 i del A være nødvendige dersom følgende vilkår er oppfylt:
- den relevante metabolitten er stabil utenfor mikroorganismen, jf. nr. 2.8, og
  - den relevante metabolittens giftvirkning er uavhengig av om mikroorganismen er til stede,
  - den relevante metabolitten forventes å forekomme i det aktuelle miljøet i vesentlig høyere konsentrasjoner enn under naturlige forhold.
- v) Det skal tas hensyn til tilgjengelige opplysninger om forholdet til naturlig forekommende beslektede villtyper.
- vi) Før det igangsettes undersøkelser som omtalt nedenfor, skal søkeren innhente samtykke fra vedkommende myndigheter vedrørende behovet for slike undersøkelser, og hvilken type undersøkelse som i så fall skal gjennomføres. Det skal også tas hensyn til opplysningene omhandlet i de andre avsnittene.

#### 7.1 *Persistens og formering*

Dersom det er relevant, skal det gis opplysninger om mikroorganismens persistens og formering i alle typer miljøer, med mindre det kan godtgjøres at det aktuelle miljøet sannsynligvis ikke vil bli eksponert for mikroorganismen. Det skal legges særlig vekt på

- konkurranseevnen under de miljømessige forholdene som er normale under og etter planlagt bruk, og
- populasjonsdynamikken under regionale eller sesongmessig ekstreme klimaforhold (ekstra varme somrer, kalde vintre og rikelig nedbør), og på landbruksmetoder som anvendes etter planlagt bruk.

Det skal gis anslag for beregnet nivå av den aktuelle mikroorganismen for et gitt tidsrom etter bruk av produktet under de foreslåtte bruksvilkår.

##### 7.1.1 *Jord*

Det skal gis opplysninger om levedyktighet/populasjonsdynamikk i flere typer dyrket og udyrket jord som er representative for de ulike regioner i Den europeiske union der produktet brukes eller forventes brukt. Bestemmelsene i innledningen til nr. 7.1 i del A om valg av jord og innsamling og håndtering av den, skal følges. Dersom forsøksorganismen skal brukes i forbindelse med andre medier, f.eks. steinull, skal også disse omfattes av undersøkelsene.

##### 7.1.2 *Vann*

Det skal gis opplysninger om organismens levedyktighet/populasjonsdynamikk i naturlige sediment-/vannsystemer både under mørke og lyse forhold.

##### 7.1.3 *Luft*

Dersom det er særlig fare for eksponering av brukere, arbeidstakere og andre personer i den umiddelbare nærhet, kan det være nødvendig med opplysninger om konsentrasjonene i luften.

## 7.2 *Mobilitet*

Muligheten for spredning av mikroorganismen og dens nedbrytingsprodukter i relevante typer miljøer skal vurderes, med mindre det kan godtgjøres at det ikke er sannsynlig at disse miljøer vil bli eksponert for mikroorganismen. I denne forbindelse er planlagt bruk (f.eks. på jorder eller i veksthus, spredning på jord eller på avlinger), stadier i mikroorganismens livssyklus, herunder forekomst av smittebærere, persistens og mikroorganismens evne til å kolonisere nabohabitater av særlig interesse.

Det skal legges særlig vekt på spredning, persistens og sannsynlig transportavstand dersom det har vært meldt om giftighet, smitteevne eller sykdomsframkallende evne, eller dersom andre opplysninger tyder på mulig fare for mennesker, dyr eller miljøet. I så fall kan vedkommende myndigheter kreve undersøkelser tilsvarende dem som er fastsatt i del A. Før det igangsettes undersøkelser, skal søkeren innhente samtykke fra vedkommende myndigheter for den type undersøkelse som skal gjennomføres.

## 8. **Virkninger på organismer utenfor målgruppen**

### *Innledning*

- i) Opplysningene om identitet og biologiske egenskaper og tilleggsopplysningene omhandlet i avsnitt 1-3 og avsnitt 7 er sentrale for vurderingen av virkningene på arter utenfor målgruppen. I avsnitt 7 finnes det dessuten flere nyttige opplysninger om skjebne og atferd i miljøet, og i avsnitt 6 om restmengder i planter. Disse opplysningene sammen med opplysninger om preparatets art og bruksmåte gjør det mulig å fastslå arten og omfanget av den potensielle eksponeringen. Opplysningene omhandlet i avsnitt 5 gir viktige opplysninger om virkningene på pattedyr og om de virkemåter som gjør seg gjeldende.

Normalt kreves det forsøksdata, med mindre det kan godtgjøres at en vurdering av virkningene på organismer utenfor målgruppen kan foretas med de opplysninger som allerede foreligger.

- ii) Valget av organismer utenfor målgruppen som skal inngå i undersøkelsen av miljøvirkningene, skal være basert på mikroorganismens egenskaper (herunder vertsspesifisitet, virkemåte og økologi). Disse opplysningene gjør det mulig å velge egnede forsøksorganismer, f.eks. organismer som er nær beslektet med organismen i målgruppen.
- iii) De framlagte opplysningene skal, sammen med opplysninger om ett eller flere preparater som inneholder mikroorganismen, være tilstrekkelig omfattende til at det kan foretas en vurdering av virkningene på plante- og dyrearter utenfor målgruppen som kan risikere å bli eksponert for mikroorganismen, dersom de har betydning for miljøet. Virkningen kan skyldes én enkelt, langvarig eller gjentatt eksponering, og kan være reversibel eller irreversibel.
- iv) De framlagte opplysningene om mikroorganismen skal, sammen med andre relevante opplysninger samt de opplysninger som framlegges om ett eller flere preparater som inneholder den, særlig være tilstrekkelig omfattende til å
  - treffe en beslutning om hvorvidt mikroorganismen kan godkjennes,
  - fastsette relevante vilkår eller begrensninger forbundet med godkjenning,
  - foreta en vurdering av korttids- eller langtidsrisiko for arter utenfor målgruppen — populasjoner, samfunn og prosesser, alt etter hva som er relevant,
  - klassifisere mikroorganismen ut fra biologisk fare,
  - fastsette hvilke forholdsregler som må treffes for å verne arter utenfor målgruppen, og
  - fastsette piktogrammer (der disse er innført), varselord og relevante fare- og sikkerhetssetninger for vern av miljøet som skal stå oppført på emballasjen (beholdere),
- v) Det er behov for å rapportere alle potensielle skadevirkninger som påvises under rutineundersøkelser om miljøvirkninger, og i de tilfeller der vedkommende myndigheter krever det, gjennomføre og rapportere om tilleggsundersøkelser som kan være nødvendige for å undersøke mekanismene som trolig er involvert, og vurdere betydningen av disse virkningene. Alle tilgjengelige biologiske data og opplysninger som er relevante for vurderingen av mikroorganismens økologiske profil, skal framlegges.
- vi) For alle undersøkelser må gjennomsnittlig oppnådd dose rapporteres i KDE/kg kroppsvekt og i andre egnede enheter.



- vii) Det kan bli nødvendig å utføre separate undersøkelser for relevante metabolitter (særlig toksiner) dersom disse produktene kan utgjøre en betydelig risiko for organismer utenfor målgruppen og virkningene av dem ikke kan vurderes ved hjelp av de tilgjengelige resultatene av undersøkelsene for mikroorganismen. Før slike undersøkelser igangsettes, skal søkeren innhente samtykke fra vedkommende myndigheter vedrørende behovet for slike undersøkelser og hvilken type undersøkelse som i så fall skal gjennomføres. Det skal også tas hensyn til opplysningene omhandlet i avsnitt 5, 6 og 7.
- viii) For å gjøre det lettere å vurdere betydningen av resultatene som oppnås, bør det i de forskjellige forsøkene for hver relevant art om mulig benyttes individer fra samme stamme (eller med samme sertifiserte opprinnelse).
- ix) Forsøkene er obligatoriske, med mindre det kan godtgjøres at organismen utenfor målgruppen ikke vil bli eksponert for mikroorganismen. Dersom det blir godtgjort at mikroorganismen ikke har noen giftvirkninger, sykdomsframkallende evne eller infeksjonsevne for virveldyr eller planter, er det bare virkningen på relevante organismer utenfor målgruppen som skal undersøkes.

#### 8.1 *Virkninger på fugler*

##### *Forsøkets formål*

Opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for fugler skal rapporteres.

#### 8.2 *Virkninger på vannorganismer*

##### *Forsøkets formål*

Opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for vannorganismer skal rapporteres.

##### 8.2.1 *Virkninger på fisk*

###### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for fisk.

##### 8.2.2 *Virkninger på virvelløse ferskvannsdyr*

###### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for virvelløse ferskvannsdyr.

##### 8.2.3 *Virkninger på algevekst*

###### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om virkninger på algevekst og på algenes veksthastighet og restitusjonsevne.

##### 8.2.4 *Virkninger på andre planter enn alger*

###### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om virkninger på andre planter enn alger.

#### 8.3 *Virkninger på bier*

##### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for bier.

#### 8.4 *Virkninger på andre leddyr enn bier*

##### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for andre leddyr enn bier. Valget av forsøksarter skal foretas på grunnlag av den potensielle bruken av plantevernmiddelet (f.eks. om det skal brukes på bladverk eller på jord). Det skal legges særlig vekt på organismer som brukes til biologisk bekjempelse og på organismer som spiller en viktig rolle i integrert skadedyrbekjempelse.

#### 8.5 *Virkninger på meitemark*

##### *Forsøkets formål*

Det skal gis opplysninger om giftighet, infeksjonsevne og sykdomsframkallende evne for meitemark.

#### 8.6 *Virkninger på mikroorganismer i jorden utenfor målgruppen*

Virkninger på relevante mikroorganismer utenfor målgruppen og på deres predatorer (f.eks. protozoer for bakterielle inokuleringsstoffer) skal oppis. Det kreves en ekspertvurdering for å avgjøre om det er nødvendig med tilleggsundersøkelser. Avgjørelsen skal ta hensyn til tilgjengelige opplysninger omhandlet i dette og i andre avsnitt, særlig opplysninger om mikroorganismens spesifisitet og forventet eksponering. Nyttige opplysninger kan også innhentes fra observasjoner i forbindelse med forsøk med sikte på å kartlegge virkninger. Det skal legges særlig vekt på organismer som brukes i integrert plantevern.

#### 8.7 *Tilleggsundersøkelser*

Tilleggsundersøkelsene kan omfatte ytterligere undersøkelser av akutt giftighet for andre arter eller prosesser (som f.eks. kloakksystemer) eller undersøkelser i senere faser, som f.eks. undersøkelser av kroniske eller subletale virkninger eller av virkninger på reproduksjonen hos visse organismer utenfor målgruppen.

Søkeren skal innhente forhåndssamtykke fra vedkommende myndigheter for den type undersøkelse som skal foretas.

#### 9. **Sammendrag og vurdering av miljøvirkninger**

Det skal foretas en oppsummering og vurdering av alle data om innvirkningen på miljøet i samsvar med de retningslinjer som vedkommende myndigheter i medlemsstatene gir for utformingen av slike oppsummeringer og vurderinger. Dokumentet bør omfatte en detaljert og kritisk vurdering av de nevnte dataene ut fra kriterier og retningslinjer av betydning for vurdering og beslutningstaking, med særlig henvisning til mulige og faktiske farer for miljøet og arter utenfor målgruppen og til datagrunnlagets omfang, kvalitet og pålitelighet. Det skal legges særlig vekt på følgende:

- spredning og skjebne i miljøet, og tilsvarende tidsforløp,
  - identifikasjon av arter og populasjoner utenfor målgruppen som kan være utsatt for risiko, og omfanget av deres potensielle eksponering,
  - fastlegging av hvilke forholdsregler som bør tas for å unngå eller begrense mest mulig forurensningen av miljøet og for å beskytte arter utenfor målgruppen.
-