Onderstaande tekst dient louter ter informatie en is juridisch niet bindend. De EU-instellingen zijn niet aansprakelijk voor de inhoud. Alleen de besluiten die zijn gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie (te raadplegen in EUR-Lex) zijn authentiek. Deze officiële versies zijn rechtstreeks toegankelijk via de links in dit document

►**B**

VERORDENING (EU) Nr. 283/2013 VAN DE COMMISSIE

van 1 maart 2013

tot vaststelling van de gegevensvereisten voor werkzame stoffen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen

(Voor de EER relevante tekst)

(PB L 93 van 3.4.2013, blz. 1)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
►**M1**	Verordening (EU) nr. 1136/2014 van de Commissie van 24 oktober 2014	L 307	26	28.10.2014

▼B

VERORDENING (EU) Nr. 283/2013 VAN DE COMMISSIE

van 1 maart 2013

tot vaststelling van de gegevensvereisten voor werkzame stoffen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen

(Voor de EER relevante tekst)

Artikel 1

Gegevensvereisten voor werkzame stoffen

De gegevensvereisten voor de werkzame stof zoals bedoeld in artikel 8, lid 1, onder b), van Verordening (EG) nr. 1107/2009 worden in de bijlage bij deze verordening vastgesteld.

Artikel 2

Intrekking

Verordening (EU) nr. 544/2011 wordt ingetrokken.

Verwijzingen naar de ingetrokken verordening gelden als verwijzingen naar deze verordening.

Artikel 3

Overgangsmaatregelen ten aanzien van procedures in verband met werkzame stoffen

Met betrekking tot werkzame stoffen blijft Verordening (EU) nr. 544/2011 van toepassing ten aanzien van:

a) procedures in verband met de goedkeuring van een werkzame stof of een wijziging van de goedkeuring van een dergelijke stof krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 waarvoor de in artikel 8, leden 1 en 2, van die verordening bedoelde dossiers uiterlijk op 31 december 2013 zijn ingediend;

b) procedures in verband met de verlenging van de goedkeuring van een werkzame stof krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 waarvoor de in artikel 9 van Verordening (EU) nr. 1141/2010 van de Commissie [1] bedoelde aanvullende dossiers uiterlijk op 31 december 2013 zijn ingediend.

Artikel 4

Overgangsmaatregelen ten aanzien van procedures in verband met gewasbeschermingsmiddelen

▼M1

1. In het geval van aanvragen van een toelating als bedoeld in artikel 28 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 met betrekking tot gewasbeschermingsmiddelen die één of meer werkzame stoffen bevatten

[1] PB L 322 van 8.12.2010, blz. 10.

▼M1

waarvoor de dossiers zijn ingediend overeenkomstig artikel 3 of waarvan de goedkeuring niet is verlengd overeenkomstig artikel 14 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 en overeenkomstig Uitvoeringsverordening (EU) nr. 844/2012 van de Commissie ([1]), blijft Verordening (EU) nr. 544/2011 van toepassing op de indiening van gegevens voor de desbetreffende werkzame stof of stoffen.

▼B

2. In afwijking van lid 1 kunnen aanvragers er vanaf 1 januari 2014 voor kiezen de gegevensvereisten, zoals vastgesteld in de bijlage bij deze verordening, toe te passen. Deze keuze wordt schriftelijk aangegeven bij de indiening van de aanvraag en is onherroepelijk.

Artikel 5

Inwerkingtreding en toepassingsdatum

1. Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

2. Voor procedures in verband met de verlenging van de goedkeuring van werkzame stoffen waarvan de goedkeuring op 1 januari 2016 of later vervalt, is deze verordening van toepassing met ingang van de datum van inwerkingtreding.

Ten aanzien van alle andere procedures is zij van toepassing met ingang van 1 januari 2014.

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

([1]) Uitvoeringsverordening (EU) nr. 844/2012 van de Commissie van 18 september 2012 tot vaststelling van de nodige bepalingen voor de uitvoering van de verlengingsprocedure voor werkzame stoffen, als bedoeld in Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen (PB L 252 van 19.9.2012, blz. 26).

▼B

BIJLAGE

INLEIDING

Aard, vergaring en voorstelling van de voor te leggen gegevens

1. De voor te leggen gegevens moeten aan de volgende eisen voldoen:

1.1. De gegevens moeten volstaan om de te voorziene risico's die de werkzame stof, onmiddellijk dan wel na verloop van tijd voor mens, met inbegrip van kwetsbare groepen, dier of milieu kan opleveren, te evalueren, en ten minste de gegevens en de resultaten van de in deze bijlage vermelde studies omvatten.

1.2. Gegevens over mogelijk schadelijke gevolgen van de werkzame stof, zijn metabolieten en onzuiverheden voor de gezondheid van mens of dier of voor het grondwater moeten worden vermeld.

1.3. Gegevens over mogelijk onaanvaardbare gevolgen van de werkzame stof, zijn metabolieten en onzuiverheden voor het milieu, planten en plantaardige producten moeten worden vermeld.

1.4. Alle relevante gegevens uit de openbare aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur over de werkzame stof, metabolieten en afbraak- of reactieproducten en gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten en over de neveneffecten voor de menselijke gezondheid, het milieu en organismen van niet-doelsoorten moeten worden vermeld. Er moet een samenvatting van deze gegevens worden voorgelegd.

1.5. Er moet een volledig en objectief verslag en een volledige beschrijving van de verrichte studies worden overgelegd. Zulke gegevens zijn niet vereist wanneer aan een van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) het is gezien de aard van het middel of de voorgestelde toepassingen niet nodig of het is uit wetenschappelijk oogpunt niet noodzakelijk om de gegevens te verstrekken;

b) het is technisch niet mogelijk om de gegevens te verstrekken.

In zulk geval moet er een verantwoording gegeven worden.

1.6. Het gelijktijdige gebruik van de werkzame stof als biocide of in de diergeneeskunde moet worden gerapporteerd.

Als degene die een aanvraag indient voor de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel dezelfde is als degene die verantwoordelijk is voor de aanmelding van de werkzame stof als biocide of als diergeneesmiddel, moet een samenvatting van alle voor de toelating van het biocide of diergeneesmiddel overgelegde relevante gegevens worden overgelegd. Deze samenvatting moet toxicologische referentiewaarden en MRL-voorstellen omvatten, waarbij rekening moet worden gehouden met eventuele cumulatieve blootstelling die voortvloeit uit verschillende toepassingen van dezelfde stof, op basis van door de Europese bevoegde autoriteiten aanvaarde wetenschappelijke methoden; eveneens moet een samenvatting van de residuen en toxicologische gegevens en informatie over het gebruik van het middel worden bijgevoegd.

Als degene die een aanvraag indient voor de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel niet dezelfde is als degene die verantwoordelijk is voor de aanmelding van de werkzame stof als biocide of als diergeneesmiddel, moet een samenvatting van alle beschikbare gegevens worden overgelegd.

▼B

1.7. Voor zover relevant worden de gegevens verkregen aan de hand van testmethoden die zijn opgenomen in de in punt 6 bedoelde lijst. Indien er geen geschikte internationaal of nationaal erkende testrichtsnoeren bestaan, moet er gebruikgemaakt worden van door de Europese bevoegde autoriteit erkende testrichtsnoeren. Indien van de norm wordt afgeweken, moet dit worden beschreven en gemotiveerd.

1.8. Er moet een volledige omschrijving van de gebruikte testmethoden worden gegeven.

1.9. De gegevens moeten een lijst met eindpunten voor de werkzame stof omvatten.

1.10. Voor zover relevant worden de gegevens verkregen in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad ([1]).

1.11. De informatie over de werkzame stof moet, samen met de informatie over een of meer gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten en, in voorkomend geval, met de informatie over beschermstoffen, synergistische middelen en andere componenten van het gewasbeschermingsmiddel, volstaan om:

a) een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de mens die verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten;

b) een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van residuen van de werkzame stof en de relevante metabolieten, onzuiverheden, afbraak- en reactieproducten in water, lucht, levensmiddelen en diervoeders;

c) de verspreiding, de lotgevallen en het gedrag van de werkzame stof en de toxicologisch of ecologisch significante metabolieten en afbraak- en reactieproducten in het milieu, alsmede het tijdsverloop daarvan, te voorspellen;

d) een beoordeling mogelijk te maken van de effecten op niet-doelsoorten (zowel flora als fauna) die naar verwachting blootgesteld zullen worden aan de werkzame stof of aan de relevante toxicologisch of ecologisch significante metabolieten, afbraak- of reactieproducten ervan en de effecten op hun gedrag. De effecten kunnen het gevolg zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en kunnen rechtstreeks of onrechtstreeks en omkeerbaar of onomkeerbaar zijn;

e) de effecten op de biodiversiteit en het ecosysteem te evalueren;

f) na te gaan welke niet-doelsoorten en -populaties risico lopen bij potentiële blootstelling;

g) een evaluatie mogelijk te maken van de risico's op de korte en de lange termijn voor niet-doelsoorten, -populaties, -gemeenschappen en -processen;

([1]) PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33.

▼B

h) de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse in te delen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad ([1]).

i) de pictogrammen, signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op het etiket te specificeren ter bescherming van de mens, niet-doelsoorten en het milieu;

j) waar relevant een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) voor de mens vast te stellen;

k) aanvaardbare niveaus van blootstelling van de toediener (AOEL) vast te stellen;

l) waar relevant een acute referentiedosis (ARfD) voor de mens vast te stellen;

m) maatregelen voor eerste hulp en adequate diagnostische en therapeutische maatregelen bij vergiftiging van de mens vast te stellen;

n) waar relevant, de isomeersamenstelling en de mogelijke metabole omzetting van de isomeren vast te stellen;

o) residudefinities vast te stellen die geschikt zijn voor risicobeoordelingen;

p) residudefinities te kunnen vaststellen die geschikt zijn voor toezichts- en handhavingsdoeleinden;

q) een risicobeoordeling mogelijk te maken van de blootstelling van consumenten, met inbegrip van een beoordeling van de cumulatieve risico's van blootstelling aan meer dan een werkzame stof, waar relevant;

r) een schatting mogelijk te maken van de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners of omstanders, met inbegrip van de cumulatieve blootstelling aan meer dan een werkzame stof, waar relevant;

s) maximumresidugehalten en concentratie-/verdunningsfactoren te kunnen vaststellen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad ([2]);

t) een evaluatie mogelijk te maken van aard en omvang van de risico's voor mens en dier (soorten die gewoonlijk door de mens worden gevoed en gehouden of die voedsel produceren), alsmede van de gevaren voor andere gewervelde dieren van niet-doelsoorten;

u) te bepalen welke maatregelen nodig zijn om de verontreiniging van het milieu en de effecten op niet-doelsoorten zoveel mogelijk te beperken;

([1]) PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1.
([2]) PB L 70 van 16.3.2005, blz. 1.

▼B

v) te bepalen of de werkzame stof al dan niet als persistente organische verontreinigende stof (POP), persistente, bioaccumulerende en toxische stof (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stof (vPvB) aangemerkt moet worden overeenkomstig de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;

w) te bepalen of de werkzame stof al dan niet in aanmerking komt om te worden vervangen in overeenstemming met de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;

x) te bepalen of de werkzame stof al dan niet moet worden aangemerkt als een werkzame stof waaraan weinig risico is verbonden in overeenstemming met de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;

y) te beslissen of de werkzame stof al dan niet moet worden goedgekeurd;

z) te bepalen welke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen.

1.12. Waar relevant worden proeven opgezet en gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van adequate statistische methoden.

1.13. In blootstellingsberekeningen moet verwezen worden naar door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid („de EFSA") aanvaarde wetenschappelijke methoden, voor zover beschikbaar. Het gebruik van eventuele aanvullende methoden moet gemotiveerd worden.

1.14. Voor elke sectie van de gegevensvereisten moet een samenvatting van alle gegevens, informatie en evaluaties worden voorgelegd. Deze samenvatting moet een gedetailleerde en kritische beoordeling omvatten in overeenstemming met de bepalingen van artikel 4 van Verordening (EG) nr. 1107/2009.

2. De vereisten die in deze verordening zijn vastgesteld, bepalen welke gegevens minimaal voorgelegd moeten worden. In specifieke omstandigheden kunnen er aanvullende eisen nodig zijn op nationaal niveau ten aanzien van specifieke scenario's of gebruikspatronen naast die welke in aanmerking zijn genomen voor toelating. Bij het opzetten van proeven en de goedkeuring ervan door de bevoegde autoriteiten moet voldoende aandacht worden geschonken aan de milieu-, klimaat- en agronomische omstandigheden.

3. **Goede laboratoriumpraktijken (GLP)**

3.1. De proeven en analyses moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen die zijn vastgelegd in Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad ([1]), wanneer wordt getest om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen of de veiligheid voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu.

3.2. In afwijking van punt 3.1 geldt het volgende:

3.2.1. Voor werkzame stoffen bestaande uit micro-organismen of virussen, mogen de proeven en analyses die worden uitgevoerd om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen en de veiligheid met betrekking tot andere aspecten dan de gezondheid van de mens, worden uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die

([1]) PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44.

▼B

ten minste aan de in de punten 3.2 en 3.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 van de Commissie [1] vastgestelde eisen voldoen.

3.2.2. Voor proeven en analyses voor het verkrijgen van de krachtens de punten 6.3 en 6.5.2 van deel A vereiste gegevens over minder belangrijke gewassen:

— mag de veldfase zijn uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die ten minste aan de in de punten 3.2 en 3.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 vastgestelde eisen voldoen;

— moet de analysefase, voor zover die niet wordt uitgevoerd in overeenstemming met de GLP-eisen, worden uitgevoerd door laboratoria die voor de desbetreffende methode geaccrediteerd zijn, in overeenstemming met de Europese norm EN ISO/IEC 17025 „Algemene eisen voor de competentie van beproevings- en kalibratielaboratoria".

3.2.3. Onderzoek dat vóór de inwerkingtreding van deze verordening is uitgevoerd, mag, ook al voldoen het niet volledig aan de GLP-eisen of de bestaande testmethoden, in de beoordeling worden opgenomen wanneer het door de bevoegde autoriteit als wetenschappelijk geldig wordt aanvaard, zodat dierproeven niet herhaald hoeven te worden, met name voor onderzoek naar de carcinogeniteit en reprotoxiciteit. Deze afwijking geldt voor alle gewervelde dieren.

4. **Testmateriaal**

4.1. Er moet een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal worden gegeven. In proeven met de werkzame stof moet worden gewerkt met materiaal met dezelfde specificaties als de stof die zal worden gebruikt bij de industriële productie van de toe te laten gewasbeschermingsmiddelen, behalve wanneer radioactief gemerkt materiaal of de gezuiverde werkzame stof wordt gebruikt.

4.2. Onderzoek dat wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een in een laboratorium of bij productie in een proefopstelling geproduceerde werkzame stof, moet worden herhaald met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat het gebruikte testmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische, ecotoxicologische, milieu- en residutoetsing en -beoordeling. In geval van twijfel moeten er opschalingsonderzoeken worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.

4.3. Wanneer onderzoek wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een werkzame stof van een andere zuiverheid of die andere onzuiverheden of niveaus van onzuiverheden bevat dan de technische specificatie, of van een werkzame stof die een mengsel is van componenten, moet het belang van die verschillen worden vermeld op basis van gegevens of een wetenschappelijk onderzoek. In geval van twijfel moet passend onderzoek worden overgelegd met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd voor de handel, als basis voor een beslissing.

4.4. In geval van onderzoek waarbij de toediening zich uitstrekt over een bepaalde periode (bv. onderzoek bij herhaalde toediening), wordt bij deze toediening gebruikgemaakt van één en dezelfde batch van de werkzame stof, indien voldoende stabiel. Als in een studie verschillende doseringen van een stof worden gebruikt, moet informatie worden verstrekt over de relatie tussen de dosis en de schadelijke effecten.

[1] Zie bladzijde 85 van dit Publicatieblad.

▼B

4.5. Wanneer proeven moeten worden uitgevoerd met gebruikmaking van gezuiverde werkzame stof (≥ 980 g/kg) met een aangegeven specificatie, moet de zuiverheid van dergelijk proefmateriaal zo hoog zijn als met de best beschikbare technologie kan worden verkregen en worden gerapporteerd. Gevallen waarin de zuiverheid minder dan 980 g/kg bedraagt, moeten worden verantwoord. Uit deze verantwoording moet duidelijk blijken dat al het technisch redelijkerwijs mogelijke is gedaan om zuivere werkzame stof te produceren.

4.6. Wanneer radioactief gemerkt testmateriaal wordt gebruikt, worden de radioactieve merken zodanig aangebracht (op één punt of zo nodig op verschillende punten) dat de metabole en omzettingsroutes beter kunnen worden opgehelderd, en de verspreiding van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de reactie- en de afbraakproducten daarvan beter kan worden onderzocht.

5. **Proeven op gewervelde dieren**

5.1. Er worden enkel proeven op gewervelde dieren uitgevoerd als er geen andere gevalideerde methoden beschikbaar zijn. Enkele van de alternatieve methoden die overwogen moeten worden, zijn in-vitromethoden en in-silicomethoden. Ook worden methoden voor proeven in vivo die rekening houden met de beginselen van vermindering en verfijning van het gebruik van dieren aangemoedigd om het aantal dieren dat gebruikt wordt bij proeven tot een minimum te beperken.

5.2. Bij het opzetten van de testmethoden moet rekening worden gehouden met de beginselen van vervanging, vermindering en verfijning van het gebruik van dieren, met name wanneer er passende gevalideerde methoden ter vervanging, vermindering of verfijning van dierproeven beschikbaar komen.

5.3. Proeven waarbij de werkzame stof of het gewasbeschermingsmiddel met opzet toegediend wordt aan mensen en niet-menselijke primaten mogen niet worden uitgevoerd voor de toepassing van deze verordening.

5.4. Om ethische redenen moet de opzet van het onderzoek grondig worden overwogen en rekening worden gehouden met de mogelijkheid om het gebruik van dieren voor proeven te verminderen, te verfijnen of te vervangen. Zo kan aanvullend onderzoek vermeden worden door een of meerdere aanvullende dosisgroepen op te nemen of door vaker bloedmonsters te nemen tijdens een onderzoek.

6. Met het oog op informatieverstrekking en harmonisatie worden de lijst met testmethoden en de richtsnoeren voor de tenuitvoerlegging van deze verordening gepubliceerd in het *Publicatieblad van de Europese Unie*. De lijst wordt regelmatig bijgewerkt.

DEEL A

CHEMISCHE STOFFEN

INHOUD

DEEL 1. ***Identiteit van de werkzame stof***

1.1. Aanvrager

1.2. Producenten

1.3. ISO-naam of voorgestelde ISO-naam en synoniemen

1.4. Chemische naam (IUPAC- en CA-nomenclatuur)

1.5. Door de producent bij de ontwikkeling gebruikte codeaanduidingen

▼B

1.6.	CAS-, EG- en CIPAC-nummer
1.7.	Molecuul- en structuurformule en molaire massa
1.8.	Fabricagemethode (synthesetraject) van de werkzame stof
1.9.	Specificatie van de zuiverheid van de werkzame stof in g/kg
1.10.	Identiteit van en gehalte aan additieven (zoals stabilisatoren) en onzuiverheden
1.10.1.	Additieven
1.10.2.	Significante onzuiverheden
1.10.3.	Relevante onzuiverheden
1.11.	Analytisch profiel van batches
DEEL 2.	***Fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof***
2.1.	Smeltpunt en kookpunt
2.2.	Dampspanning, vluchtigheid
2.3.	Voorkomen (fysische toestand, kleur)
2.4.	Spectra (UV/VIS, IR, NMR, MS), molaire extinctie bij relevante golflengten, optische zuiverheid
2.5.	Oplosbaarheid in water
2.6.	Oplosbaarheid in organische oplosmiddelen
2.7.	Verdelingscoëfficiënt n-octanol/water
2.8.	Dissociatie in water
2.9.	Ontvlambaarheid en zelfverhitting
2.10.	Vlampunt
2.11.	Explosiegevaar
2.12.	Oppervlaktespanning
2.13.	Oxiderende eigenschappen
2.14.	Overige onderzoek
DEEL 3.	***Verdere gegevens over de werkzame stof***
3.1.	Toepassing van de werkzame stof
3.2.	Functie
3.3.	Effecten op schadelijke organismen
3.4.	Beoogd toepassingsgebied

▼B

3.5.	Te bestrijden schadelijke organismen of te beschermen of te behandelen gewassen of producten
3.6.	Werkingsmechanisme
3.7.	Informatie over de (mogelijke) ontwikkeling van resistentie en passende beheersstrategieën
3.8.	Methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer en brand
3.9.	Procedures voor vernietiging of decontaminatie
3.10.	Noodmaatregelen bij ongevallen
DEEL 4.	***Analysemethoden***
Inleiding	
4.1.	Methoden voor het verkrijgen van pregoedkeuringsgegevens
4.1.1.	Methoden voor de analyse van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd
4.1.2.	Methoden voor risicobeoordeling
4.2.	Methoden die voor de controle en het toezicht na de goedkeuring toegepast worden
DEEL 5.	***Toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme***
Inleiding	
5.1.	Onderzoek naar absorptie, distributie, metabolisme en excretie bij zoogdieren
5.1.1.	Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via de orale route
5.1.2.	Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via andere routes
5.2.	Acute toxiciteit
5.2.1.	Mond
5.2.2.	Huid
5.2.3.	Inhalatie
5.2.4.	Huidirritatie
5.2.5.	Oogirritatie
5.2.6.	Sensibilisering van de huid
5.2.7.	Fototoxiciteit
5.3.	Toxiciteit na kortdurende blootstelling

▼B

5.3.1.	Studie over 28 dagen bij orale toediening
5.3.2.	Studie over 90 dagen bij orale toediening
5.3.3.	Overige toedieningsroutes
5.4.	Genotoxiciteitsproeven
5.4.1.	Onderzoek in vitro
5.4.2.	Onderzoek in vivo bij somatische cellen
5.4.3.	Onderzoek in vivo bij kiemcellen
5.5.	Toxiciteit bij langdurige blootstelling en carcinogeniteit
5.6.	Voortplantingstoxiciteit
5.6.1.	Generatie-onderzoek
5.6.2.	Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit
5.7.	Onderzoek naar neurotoxiciteit
5.7.1.	Onderzoek naar neurotoxiciteit bij knaagdieren
5.7.2.	Onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie
5.8.	Overig toxicologisch onderzoek
5.8.1.	Onderzoek naar toxiciteit van metabolieten
5.8.2.	Aanvullend onderzoek naar de werkzame stof
5.8.3.	Hormoonontregelende eigenschappen
5.9.	Medische gegevens
5.9.1.	Medisch toezicht op het personeel van productiebedrijven en monitoringonderzoek
5.9.2.	Gegevens verzameld bij mensen
5.9.3.	Rechtstreekse waarnemingen
5.9.4.	Epidemiologisch onderzoek
5.9.5.	Diagnose van vergiftiging (bepaling van de werkzame stof, metabolieten), specifieke vergiftigingsverschijnselen, klinisch onderzoek
5.9.6.	Voorgestelde behandeling: maatregelen voor eerste hulp, antidota, medische behandeling
5.9.7.	Te verwachten effecten van vergiftiging
DEEL 6.	***Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders***
6.1.	Stabiliteit van residuen bij opslag
6.2.	Metabolisme, verdeling en uitdrukkingsvorm van residuen
6.2.1.	Planten
6.2.2.	Pluimvee

▼B

6.2.3.	Melkproducerende herkauwers
6.2.4.	Varkens
6.2.5.	Vissen
6.3.	Proeven om de omvang van residuen te bepalen bij planten
6.4.	Onderzoek naar vervoedering
6.4.1.	Pluimvee
6.4.2.	Herkauwers
6.4.3.	Varkens
6.4.4.	Vissen
6.5.	Effecten van verwerking
6.5.1.	Aard van het residu
6.5.2.	Verdeling van het residu over de oneetbare schil en het vruchtvlees
6.5.3.	Omvang van residuen in verwerkte producten
6.6.	Residuen in wisselgewassen
6.6.1.	Metabolisme in wisselgewassen
6.6.2.	Omvang van residuen in wisselgewassen
6.7.	Voorgestelde residudefinities en maximumresidugehalten
6.7.1.	Voorgestelde residudefinities
6.7.2.	Voorgestelde maximumresidugehalten (MRL) en verantwoording voor de aanvaardbaarheid van deze gehalten.
6.7.3.	Voorgestelde maximumresidugehalten (MRL) en verantwoording voor de aanvaardbaarheid van de voorgestelde gehalten voor ingevoerde producten (invoertolerantie).
6.8.	Voorgestelde veiligheidsintervallen
6.9.	Schatting van de potentiële en werkelijke blootstelling via de voeding of via andere bronnen
6.10.	Overige onderzoek
6.10.1.	Residugehalte in pollen en bijenproducten
DEEL 7.	***Lotgevallen en gedrag in het milieu***
7.1.	Lotgevallen en gedrag in de bodem
7.1.1.	Afbraakroute in de bodem
7.1.1.1.	Aerobe afbraak
7.1.1.2.	Anaerobe afbraak
7.1.1.3.	Fotolyse in de bodem

▼B

7.1.2.	Afbraaksnelheid in de bodem
7.1.2.1.	Laboratoriumonderzoek
7.1.2.1.1.	Aerobe afbraak van de werkzame stof
7.1.2.1.2.	Aerobe afbraak van metabolieten, afbraak- en reactieproducten
7.1.2.1.3.	Anaerobe afbraak van de werkzame stof
7.1.2.1.4.	Anaerobe afbraak van metabolieten, afbraak- en reactieproducten
7.1.2.2.	Veldonderzoek
7.1.2.2.1.	Onderzoek naar dissipatie uit de bodem
7.1.2.2.2.	Onderzoek naar accumulatie in de bodem
7.1.3.	Adsorptie en desorptie in de bodem
7.1.3.1.	Adsorptie en desorptie
7.1.3.1.1.	Adsorptie en desorptie van de werkzame stof
7.1.3.1.2.	Adsorptie en desorptie van metabolieten, afbraak- en reactieproducten
7.1.3.2.	Verouderde sorptie
7.1.4.	Mobiliteit in de bodem
7.1.4.1.	Onderzoek naar uitspoeling uit kolommen
7.1.4.1.1.	Uitspoeling uit kolommen van de werkzame stof
7.1.4.1.2.	Uitspoeling uit kolommen van metabolieten, afbraak- en reactieproducten
7.1.4.2.	Lysimeteronderzoek
7.1.4.3.	Veldonderzoek naar uitspoeling
7.2.	Gedrag en lotgevallen in water en sediment
7.2.1.	Afbraakroute en -snelheid in aquatische systemen (chemische en fotochemische afbraak)
7.2.1.1.	Hydrolytische afbraak
7.2.1.2.	Directe fotochemische afbraak
7.2.1.3.	Indirecte fotochemische afbraak
7.2.2.	Biologische-afbraakroute en -snelheid in aquatische systemen
7.2.2.1.	„Gemakkelijk biologisch afbreekbaar”
7.2.2.2.	Aerobe mineralisatie in oppervlaktewater
7.2.2.3.	Water/sedimentstudie

▼B

7.2.2.4.	Bestraald water/sedimentstudie
7.2.3.	Afbraak in de verzadigde zone
7.3.	Lotgevallen en gedrag in lucht
7.3.1.	Afbraakroute en -snelheid in lucht
7.3.2.	Verspreiding via de lucht
7.3.3.	Lokale en globale effecten
7.4.	Definitie van het residu
7.4.1.	Definitie van het residu voor risicobeoordeling
7.4.2.	Definitie van het residu voor toezicht
7.5.	Monitoringgegevens
DEEL 8.	***Ecotoxicologisch onderzoek***
Inleiding	
8.1.	Effecten op vogels en andere gewervelde landdieren
8.1.1.	Effecten op vogels
8.1.1.1.	Acute orale toxiciteit voor zoogdieren
8.1.1.2.	Toxiciteit voor vogels op korte termijn; dieetonderzoek
8.1.1.3.	Subchronische en voortplantingstoxiciteit bij vogels
8.1.2.	Effecten op andere gewervelde landdieren dan vogels
8.1.2.1.	Acute orale toxiciteit voor zoogdieren
8.1.2.2.	Langetermijn- en voortplantingstoxiciteit voor zoogdieren
8.1.3.	Bioconcentratie van de werkzame stof in prooidieren van vogels en zoogdieren
8.1.4.	Effecten op gewervelde in het wild levende landdieren (vogels, zoogdieren, reptielen en amfibieën)
8.1.5.	Hormoonontregelende eigenschappen
8.2.	Effecten op in het water levende organismen
8.2.1.	Acute toxiciteit voor vissen
8.2.2.	Langetermijn- en chronische toxiciteit voor vissen
8.2.2.1.	Toxiciteitsproef bij vissen in een vroege levensfase
8.2.2.2.	Proef inzake de invloed op de volledige levenscyclus van vissen
8.2.2.3.	Bioconcentratie bij vissen
8.2.3.	Hormoonontregelende eigenschappen

▼B

8.2.4.	Acute toxiciteit voor ongewervelde waterdieren
8.2.4.1.	Acute toxiciteit voor *Daphnia magna*
8.2.4.2.	Acute toxiciteit voor een andere soort in het water levende ongewervelde
8.2.5.	Langetermijn- en chronische toxiciteit voor ongewervelde waterdieren
8.2.5.1.	Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor *Daphnia magna*
8.2.5.2.	Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor een andere soort in het water levende ongewervelde
8.2.5.3.	Ontwikkeling en tot wasdom komen van *Chironomus riparius*
8.2.5.4.	Sedimentorganismen
8.2.6.	Effecten op groei van algen
8.2.6.1.	Effecten op de groei van groene algen
8.2.6.2.	Effecten op de groei van een andere algensoort
8.2.7.	Effecten op aquatische macrofyten
8.2.8.	Aanvullende proeven op in het water levende organismen
8.3.	Effecten op geleedpotigen
8.3.1.	Effecten op bijen
8.3.1.1.	Acute toxiciteit voor bijen
8.3.1.1.1.	Acute orale toxiciteit
8.3.1.1.2.	Acute contacttoxiciteit
8.3.1.2.	Chronische toxiciteit voor bijen
8.3.1.3.	Effecten op de ontwikkeling en andere levensstadia van honingbijen
8.3.1.4.	Subletale effecten
8.3.2.	Effecten op andere geleedpotigen van niet-doelsoorten dan bijen
8.3.2.1.	Effecten op *Aphidius rhopalosiphi*
8.3.2.2.	Effecten op *Typhlodromus pyri*
8.4.	Effecten op meso- en macrofauna uit niet-doelsoorten in de bodem
8.4.1.	Regenworm — subletale effecten
8.4.2.	Effecten op meso- en macrofauna uit niet-doelsoorten in de bodem (behalve regenwormen)
8.4.2.1.	Proeven op soortniveau

▼B

8.5. Effecten op de stikstofbinding in de bodem

8.6. Effecten op hogere landplanten uit niet-doelsoorten

8.6.1. Samenvatting van de screeningsgegevens

8.6.2. Proeven op planten uit niet-doelsoorten

8.7. Effecten op andere op het land levende organismen (flora en fauna)

8.8. Effecten op biologische methoden voor de zuivering van afvalwater

8.9. Monitoringgegevens

DEEL 9. ***Gegevens uit de literatuur***

DEEL 10. ***Indeling en etikettering***

DEEL 1

Identiteit van de werkzame stof

De verstrekte gegevens moeten volstaan om elke werkzame stof nauwkeurig te identificeren, te specificeren en te karakteriseren.

1.1. **Aanvrager**

De naam en het adres van de aanvrager moeten vermeld worden, evenals de naam, de functie, het telefoonnummer, het e-mailadres en het faxnummer van een contactpersoon.

1.2. **Producenten**

De naam en het adres van de producent van de werkzame stof moeten worden vermeld, evenals de naam en het adres van iedere fabriek waar de werkzame stof wordt geproduceerd. Er moet een contactpunt (naam, telefoonnummer, e-mailadres en faxnummer) worden vermeld. Indien er na goedkeuring van de werkzame stof wijzigingen optreden in de fabriekslocaties of in het aantal producenten, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden gemeld aan de Commissie, de EFSA en de lidstaten.

1.3. **ISO-naam of voorgestelde ISO-naam en synoniemen**

De naam van de Internationale Organisatie voor normalisatie (ISO) of de voorgestelde ISO-naam en, voor zover relevant, andere voorgestelde of aanvaarde namen (synoniemen), met inbegrip van de naam (titel) van de betreffende naamgevende instantie, moeten worden vermeld.

1.4. **Chemische naam (IUPAC- en CA-nomenclatuur)**

De in deel III van bijlage VI bij Verordening (EG) nr. 1272/2008 ([1]) vermelde chemische naam, of, indien de chemische naam niet in die verordening is opgenomen, de chemische naam volgens de International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)- en de Chemical Abstracts (CA)-nomenclatuur moet worden vermeld.

1.5. **Door de producent bij de ontwikkeling gebruikte codeaanduidingen**

Codeaanduidingen die ten tijde van de ontwikkeling zijn gebruikt ter identificatie van de werkzame stof en, indien beschikbaar, van formuleringen die de werkzame stof bevatten, moeten worden vermeld. Bij iedere opgegeven codeaanduiding moet worden vermeld op welk materiaal zij betrekking heeft, in welke periode zij is gebruikt, en in welke lidstaten of andere landen zij in gebruik is (geweest).

([1]) PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1.

▼B

1.6. **CAS-, EG- en CIPAC-nummer**

Het eventuele beschikbare CAS-nummer (Chemical Abstracts Service), EG-nummer (Europese Commissie) en CIPAC-nummer (Collaborative Internationale Pesticides Analytical Council) moeten worden vermeld.

1.7. **Molecuul- en structuurformule en molaire massa**

De molecuulformule, de molaire massa en de structuurformule van de werkzame stof dienen te worden vermeld evenals, waar relevant, de structuurformule van iedere isomeer die in de werkzame stof aanwezig is.

Voor plantenextracten kan er een andere aanpak worden gehanteerd, indien dit voldoende kan worden verantwoord.

1.8. **Fabricagemethode (synthesetraject) van de werkzame stof**

Voor iedere fabriek moet worden aangegeven welke fabricagemethode wordt toegepast, dat wil zeggen de identiteit (naam, CAS-nummer, structuurformule) en de zuiverheid van de grondstoffen die worden gebruikt en of zij in de handel verkrijgbaar zijn, de chemische synthesetrajecten die worden gevolgd en de identiteit van de onzuiverheden die in het eindproduct aanwezig zijn. Er moeten gedetailleerde gegevens worden verstrekt over de oorsprong van die onzuiverheden. Elke onzuiverheid moet worden ingedeeld als resultaat van nevenreacties, onzuiverheid in de grondstof, achtergebleven tussenproduct van reacties of grondstof. Hun toxicologisch, ecotoxicologisch en milieubelang moet worden vermeld. Deze gegevens moeten eveneens onzuiverheden omvatten die niet opgespoord werden maar die in theorie zouden kunnen worden gevormd. In het algemeen hoeft geen informatie te worden verstrekt over de technische kant van het productieproces.

Indien de vereiste gegevens worden verstrekt voor productie in een proefopstelling, moeten die gegevens opnieuw worden verstrekt zodra er sprake is van voldoende ingeregelde productiemethoden en -procedés op industriële schaal. Waar beschikbaar moeten gegevens op industriële schaal worden overgelegd ter goedkeuring overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009. Wanneer er geen gegevens beschikbaar zijn over de productie op industriële schaal, moet er een verantwoording worden gegeven.

1.9. **Specificatie van de zuiverheid van de werkzame stof in g/kg**

Het minimumgehalte in g/kg aan zuivere werkzame stof in het gefabriceerde materiaal voor de productie van gewasbeschermingsmiddelen, moet worden vermeld. Het in de specificatie voorgestelde minimumgehalte moet worden verantwoord, onder meer via een statistische analyse van de gegevens voor minstens vijf representatieve batches, zoals vermeld in punt 1.11. Er kunnen aanvullende gegevens worden overgelegd om de technische specificatie te staven en nader te verantwoorden.

Indien de vereiste gegevens worden verstrekt voor productie in een proefopstelling, moeten die gegevens opnieuw worden verstrekt zodra er sprake is van voldoende ingeregelde productiemethoden en -procedés op industriële schaal. Waar beschikbaar moeten gegevens op industriële schaal worden overgelegd ter goedkeuring overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009. Wanneer er geen gegevens beschikbaar zijn over de productie op industriële schaal, moet er een verantwoording worden gegeven.

Als de werkzame stof wordt geproduceerd als technisch concentraat (TK), moet het minimum- en maximumgehalte van de zuivere werkzame stof worden vermeld, evenals het gehalte aan deze stof in de theoretische droge stof.

Als de werkzame stof een mengsel van isomeren is, moet de verhouding of de reeks mogelijke verhoudingen van het gehalte aan isomeren worden overgelegd. De relatieve biologische activiteit van elke isomeer moet worden vermeld, zowel wat de werkzaamheid als wat de toxiciteit ervan betreft.

Voor plantenextracten kan er een andere aanpak worden gehanteerd, indien dit voldoende kan worden verantwoord.

▼B

1.10. **Identiteit van en gehalte aan additieven (zoals stabilisatoren) en onzuiverheden**

Het minimum- en maximumgehalte in g/kg van elk additief moet worden vermeld.

Het maximumgehalte in g/kg voor elke andere component, met uitzondering van additieven, moet eveneens worden vermeld.

Als de werkzame stof wordt geproduceerd als technisch concentraat (TK), moet het maximumgehalte van elke onzuiverheid worden vermeld, evenals het gehalte aan deze onzuiverheden in de theoretische droge stof.

Isomeren die geen deel uitmaken van de ISO-naam worden beschouwd als onzuiverheden.

Indien de verstrekte gegevens een component (bv. condensaten) niet volledig identificeren, moeten voor die component nadere gegevens over de samenstelling worden verstrekt.

Indien de vereiste gegevens worden verstrekt voor productie in een proefopstelling, moeten die gegevens opnieuw worden verstrekt zodra er sprake is van voldoende ingeregelde productiemethoden en -procedés op industriële schaal. Waar beschikbaar moeten gegevens op industriële schaal worden overgelegd ter goedkeuring overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009. Wanneer er geen gegevens beschikbaar zijn over de productie op industriële schaal, moet er een verantwoording worden gegeven.

Voor plantenextracten kan er een andere aanpak worden gehanteerd, indien dit voldoende kan worden verantwoord.

1.10.1. *Additieven*

De handelsnaam van componenten die voorafgaand aan de fabricage van het gewasbeschermingsmiddel aan de werkzame stof worden toegevoegd om de stabiliteit ervan te handhaven en de verwerking ervan te vereenvoudigen (hierna „additieven”), moet eveneens worden vermeld. Voor zover relevant, moeten de volgende gegevens over dergelijke additieven worden verstrekt:

a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;

b) ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar;

c) CAS-nummer, EG-nummer;

d) molecuulformule en structuurformule;

e) molaire massa;

f) minimum- en maximumgehalte in g/kg, en

g) functie (bv. stabilisator).

1.10.2. *Significante onzuiverheden*

Onzuiverheden die voorkomen in hoeveelheden van 1 g/kg of meer worden als significant beschouwd. Voor significante onzuiverheden moeten, voor zover relevant, de volgende gegevens worden verstrekt:

a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;

b) ISO-naam of voorgestelde naam, indien beschikbaar;

c) CAS-nummer, EG-nummer;

▼B

d) molecuulformule en structuurformule;

e) molaire massa, en

f) maximumgehalte in g/kg.

Er moeten gegevens worden verstrekt over de manier waarop de structurele identiteit van de onzuiverheden werd bepaald.

1.10.3. *Relevante onzuiverheden*

Onzuiverheden die vanwege hun toxicologische, ecotoxicologische eigenschappen of hun effect op het milieu bijzonder ongewenst zijn, moeten als relevant worden beschouwd. Voor relevante onzuiverheden moeten, voor zover relevant, de volgende gegevens worden verstrekt:

a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;

b) ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar;

c) CAS-nummer, EG-nummer;

d) molecuulformule en structuurformule;

e) molaire massa, en

f) maximumgehalte in g/kg.

Er moeten gegevens worden gerapporteerd over de manier waarop de structurele identiteit van de onzuiverheden werd bepaald.

1.11. **Analytisch profiel van batches**

Het gehalte aan zuivere werkzame stof, onzuiverheden, additieven en alle andere componenten dan additieven van minstens vijf representatieve batches uit de recente en de huidige productie van de werkzame stof op industriële schaal moet, waar van toepassing, worden geanalyseerd. Elk van de representatieve batches moet de afgelopen vijf jaar zijn geproduceerd. Als er geen gegevens beschikbaar zijn van de afgelopen vijf productiejaren, moet er een verantwoording worden gegeven. Bij de opgegeven uitkomsten van deze analyse moeten voor alle bestanddelen die in hoeveelheden van 1 g/kg of meer aanwezig zijn, de kwantitatieve gegevens worden vermeld, in termen van het gehalte aan deze bestanddelen in g/kg, en de analyse dient ten minste 980 g/kg van het geanalyseerde materiaal te verantwoorden. Voor plantenextracten en signaalstoffen (zoals feromonen) kunnen gemotiveerde uitzonderingen gemaakt worden. De statistische basis voor het in de technische specificatie voorgestelde gehalte moet worden toegelicht (bv.: maximumniveau dat in de praktijk werd aangetroffen, gemiddelde niveau plus drie standaardafwijkingen die in de praktijk werden aangetroffen, enz.). Er kunnen gegevens worden overgelegd om de technische specificatie te staven en nader te verantwoorden. Het feitelijke gehalte aan componenten die vanwege hun toxicologische of ecotoxicologische eigenschappen of hun effect op het milieu bijzonder ongewenst zijn, moet worden bepaald en vermeld, zelfs als zij voorkomen in hoeveelheden kleiner dan 1 g/kg. De uitkomsten van de analyse van afzonderlijke monsters en een overzicht van alle gegevens, met het minimale, maximale en gemiddelde gehalte aan iedere relevante component, moeten deel uitmaken van de verstrekte gegevens.

Wanneer een werkzame stof in verschillende bedrijven wordt geproduceerd, moet de informatie waarvan sprake in het eerste lid voor elk bedrijf afzonderlijk worden verstrekt.

Indien monsters van een werkzame stof die is aangemaakt in het kader van laboratoriumwerkzaamheden of op productie gerichte proefopstellingen relevant zijn, moeten deze eveneens worden geanalyseerd wanneer zij gebruikt zijn voor het verkrijgen van toxicologische en ecotoxicologische gegevens. Als deze gegevens niet beschikbaar zijn, moet er een verantwoording worden gegeven.

▼B

Indien de verstrekte gegevens betrekking hebben op productie in een proefopstelling, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden verstrekt zodra er sprake is van voldoende ingeregelde productiemethoden en -procedés op industriële schaal. Waar beschikbaar moeten gegevens op industriële schaal worden overgelegd ter goedkeuring overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009. Wanneer er geen gegevens beschikbaar zijn over de productie op industriële schaal, moet er een verantwoording worden gegeven.

DEEL 2.

Fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof

2.1. **Smeltpunt en kookpunt**

Het smeltpunt of, indien van toepassing, het vriespunt of stolpunt van de gezuiverde werkzame stof moet worden bepaald en gerapporteerd. Er worden metingen verricht tot 360 °C.

Het kookpunt van de gezuiverde werkzame stof moet worden bepaald en gerapporteerd. Er worden metingen verricht tot 360 °C.

Indien smeltpunt of kookpunt niet kunnen worden bepaald vanwege de ontleding of sublimatie, dient te worden aangegeven bij welke temperatuur deze ontleding of sublimatie plaatsvindt.

2.2. **Dampspanning, vluchtigheid**

De dampspanning van de gezuiverde werkzame stof bij 20 °C of 25 °C moet worden gerapporteerd. Wanneer de dampspanning minder dan 10^{-5} Pa bedraagt bij 20 °C, moet de dampspanning bij 20 °C of 25 °C worden geschat volgens een dampspanningscurve met metingen bij hogere temperaturen.

In het geval van vaste of vloeibare werkzame stoffen moet de vluchtigheid (constante van de wet van Henry) van de gezuiverde werkzame stof worden bepaald of berekend uit de oplosbaarheid in water en de dampspanning; de vluchtigheid moet worden gerapporteerd (in Pa × m^3 × mol^{-1}).

2.3. **Voorkomen (fysische toestand, kleur)**

Er moet een beschrijving worden gegeven van de kleur, indien aanwezig, en de fysische vorm zowel van de werkzame stof, zoals geproduceerd, als van de gezuiverde werkzame stof.

2.4. **Spectra (UV/VIS, IR, NMR, MS), molaire extinctie bij relevante golflengten, optische zuiverheid**

De volgende spectra, met daarbij een tabel van signaalkarakteristieken die nodig zijn voor de interpretatie ervan, moeten worden bepaald en gerapporteerd: ultraviolet/zichtbaar licht (UV/VIS), infrarood (IR), kernspinresonantie (NMR) en massaspectra (MS) van de gezuiverde werkzame stof;

ook de molaire extinctie bij relevante golflengten moet worden bepaald en gerapporteerd (ε in L × mol^{-1} × cm^{-1}). De relevante golflengten omvatten alle maxima in het absorptiespectrum voor ultraviolet en zichtbaar licht, evenals het golflengtebereik van 290-700 nm.

In het geval van werkzame stoffen die gescheiden optische isomeren zijn, moet de optische zuiverheid worden gemeten en gerapporteerd.

Indien nodig voor de identificatie van de onzuiverheden die om toxicologische, ecotoxicologische of milieutechnische redenen belangrijk worden geacht, moeten de absorptiespectra voor ultraviolet en zichtbaar licht, alsmede de IR-, NMR- en MS-spectra worden bepaald en gerapporteerd.

▼B

2.5. **Oplosbaarheid in water**

De oplosbaarheid in water van gezuiverde werkzame stoffen onder atmosferische druk moet worden bepaald en er moet een waarde worden gerapporteerd voor 20 °C. Deze bepalingen van de oplosbaarheid in water moeten worden uitgevoerd in het neutrale gebied (dat wil zeggen in gedestilleerd water dat in evenwicht is met het kooldioxide in de lucht). Als de pKa tussen 2 en 12 ligt, moet de oplosbaarheid in water ook worden bepaald in het zure bereik (pH 4-5) en in het basische bereik (pH 9-10). Indien de stabiliteit van de werkzame stof in waterige media zodanig is dat de oplosbaarheid in water niet kan worden bepaald, moet hiervoor verantwoording worden afgelegd aan de hand van testgegevens.

2.6. **Oplosbaarheid in organische oplosmiddelen**

Er moet een bepaling plaatsvinden van de oplosbaarheid van de werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd of van de gezuiverde werkzame stof, in de volgende organische oplosmiddelen bij een temperatuur van 15 tot 25 °C; indien de oplosbaarheid geringer is dan 250 g moet zij worden gerapporteerd; de toegepaste temperatuur moet worden vermeld. De resultaten worden uitgedrukt in g/L.

a) alifatische koolwaterstof: bij voorkeur heptaan;

b) aromatische koolwaterstof: bij voorkeur tolueen;

c) gehalogeneerde koolwaterstof: bijvoorkeur dichloormethaan;

d) alcohol: bij voorkeur methanol of isopropylalcohol;

e) keton: bij voorkeur aceton;

f) ester: bij voorkeur ethylacetaat.

Indien voor een bepaalde werkzame stof een of meer van deze oplosmiddelen ongeschikt zijn (bv. omdat zij reageren met het proefmateriaal), kunnen in plaats daarvan andere oplosmiddelen worden toegepast. In dergelijke gevallen dient de gemaakte keuze van oplosmiddelen te worden verantwoord aan de hand van de structuur en polariteit.

2.7. **Verdelingscoëfficiënt n-octanol/water**

De verdelingscoëfficiënt N-octanol/water (Kow of log Pow) van de gezuiverde werkzame stof en van alle componenten van de residudefinitie voor risicobeoordeling moet worden bepaald en gerapporteerd voor 20 °C of 25 °C. De invloed van de pH (4 tot 10) moet worden onderzocht in het geval van een stof met een pKa-waarde tussen 2 en 12.

2.8 **Dissociatie in water**

Indien dissociatie in water optreedt, moeten de dissociatieconstanten (pKa-waarden) van de gezuiverde werkzame stoffen worden bepaald en gerapporteerd voor 20 °C. De op grond van theoretische overwegingen vastgestelde identiteit van de gevormde dissociatieproducten moet worden gerapporteerd. Indien de werkzame stof een zout is, moet de pKa-waarde van de niet-gedissocieerde vorm van de werkzame stof worden vermeld.

2.9. **Ontvlambaarheid en zelfverhitting**

De ontvlambaarheid en zelfverhitting van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, moet worden bepaald en gerapporteerd. Een theoretische schatting op basis van de structuur wordt aanvaard op voorwaarde dat zij voldoet aan de criteria uit Aanhangsel 6 van de Aanbevelingen betreffende het vervoer van gevaarlijke goederen, handboek van testen en criteria, gepubliceerd door de Verenigde Naties ([1]). In verantwoorde gevallen mogen gegevens voor de gezuiverde werkzame stof worden gebruikt.

([1]) Verenigde Naties New York en Genève (2009) Publicatie ISBN 978-92-1-139135-0

▼B

2.10. **Vlampunt**

Het vlampunt van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, die een smeltpunt beneden 40 °C hebben, moet worden bepaald en gerapporteerd. In verantwoorde gevallen mogen gegevens voor de gezuiverde werkzame stof worden gebruikt.

2.11. **Explosiegevaar**

Het explosiegevaar van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, moet worden bepaald en gerapporteerd. Een theoretische schatting op basis van de structuur wordt aanvaard op voorwaarde dat zij voldoet aan de criteria uit Appendix 6 van de „Aanbevelingen betreffende het vervoer van gevaarlijke goederen, handboek van testen en criteria", gepubliceerd door de Verenigde Naties. In verantwoorde gevallen mogen gegevens voor de gezuiverde werkzame stof worden gebruikt.

2.12. **Oppervlaktespanning**

De oppervlaktespanning van de gezuiverde werkzame stof moet worden bepaald en gerapporteerd.

2.13. **Oxiderende eigenschappen**

De oxiderende eigenschappen van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, moet worden bepaald en gerapporteerd. Een theoretische schatting op basis van de structuur wordt aanvaard op voorwaarde dat zij voldoet aan de criteria uit Aanhangsel 6 van de „Aanbevelingen betreffende het vervoer van gevaarlijke goederen, handboek van testen en criteria", gepubliceerd door de Verenigde Naties. In verantwoorde gevallen mogen gegevens voor de gezuiverde werkzame stof worden gebruikt.

2.14. **Overige onderzoek**

Aanvullend onderzoek dat noodzakelijk is voor de indeling van de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse moet worden uitgevoerd in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1272/2008.

DEEL 3.

Verdere gegevens over de werkzame stof

3.1. **Toepassing van de werkzame stof**

In de verstrekte gegevens moeten worden vermeld: doel waarvoor gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof worden gebruikt of zullen worden gebruikt, dosering en de wijze van gebruik of voorgesteld gebruik.

3.2. **Functie**

Het toepassingsgebied dient als volgt te worden gespecificeerd:

a) acaricide;

b) bactericide;

c) fungicide;

d) herbicide;

e) insecticide;

f) molluskicide;

g) nematicide;

h) plantengroeiregulator;

i) afweermiddel (repellent);

▼B

j) rodenticide;

k) signaalstof;

l) talpicide (mollenbestrijdingsmiddel);

m) viricide;

n) overige (moet door de aanvrager worden gespecificeerd).

3.3. **Effecten op schadelijke organismen**

De aard van de effecten op schadelijke organismen moet worden vermeld:

a) werking bij contact;

b) werking in de maag;

c) werking bij inhalatie;

d) schimmeldodende werking;

e) schimmelvorming belemmerende werking;

f) vochtonttrekkende werking;

g) voortplanting belemmerende werking;

h) overige (moet door de aanvrager worden gespecificeerd).

Er moet worden aangegeven of er translocatie van de werkzame stof in de plant optreedt en, voor zover relevant, of het daarbij een translocatie betreft die apoplastisch, symplastisch of beide is.

3.4. **Beoogd toepassingsgebied**

De bestaande en voorgestelde toepassingsgebieden van gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof moeten als volgt worden gespecificeerd:

a) veldtoepassing, bijvoorbeeld landbouw, tuinbouw, bosbouw en wijnbouw;

b) bedekte teelten;

c) openbare groenvoorzieningen;

d) onkruidbestrijding op niet-beteelde terreinen;

e) moestuin;

f) kamerplanten;

g) opslag van plantaardige producten;

h) overige (moet door de aanvrager worden gespecificeerd).

3.5. **Te bestrijden schadelijke organismen of te beschermen of te behandelen gewassen of producten**

Er moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over het bestaande en het beoogde gebruik, met name de te behandelen — en, voor zover relevant, te beschermen — gewassen, groepen gewassen, planten of plantaardige producten.

Voor zover relevant, moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over de schadelijke organismen waartegen bescherming wordt geboden.

Voor zover relevant moet worden aangegeven welke effecten worden bereikt, bijvoorbeeld onderdrukking van scheutvorming, vertraging van rijping, reductie van stamlengte, verhoging van vruchtbaarheid enz.

▼B

3.6. **Werkingsmechanisme**

Voor zover hierover duidelijkheid is verkregen, moet een verklaring worden gegeven van de werkingswijze van de werkzame stof, met name, voor zover relevant, van de betreffende biochemische en fysiologische mechanismen en de biochemische trajecten. Indien relevant experimenteel onderzoek is uitgevoerd, moeten de uitkomsten hiervan worden gerapporteerd.

Indien bekend is dat de werkzame stof, om het beoogde effect te bereiken, na toepassing of gebruik van de gewasbeschermingsmiddelen die de stof bevatten, moet worden omgezet in een metaboliet of afbraakproduct, moeten de volgende gegevens worden verstrekt voor de werkzame metaboliet of afbraakproducten:

a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;

b) ISO-naam of voorgestelde naam;

c) CAS-nummer, EG-nummer;

d) molecuulformule en structuurformule, en

e) molaire massa.

De informatie waarvan sprake onder a) tot en met e) moet, waar relevant, worden voorzien van kruisverwijzingen naar en voortbouwen op de gegevens die zijn verstrekt overeenkomstig secties 5 tot en met 8.

Voor zover beschikbaar moeten gegevens worden verstrekt over de vorming van werkzame metabolieten en afbraakproducten. Deze gegevens omvatten:

— de desbetreffende processen, mechanismen en reacties,

— kinetische en andere gegevens over de omzettingssnelheid en, indien bekend, de snelheidsbepalende stap,

— milieutechnische en andere factoren die van invloed zijn op de snelheid en mate van omzetting.

3.7. **Informatie over de (mogelijke) ontwikkeling van resistentie en passende beheersstrategieën**

Waar beschikbaar moeten gegevens worden verstrekt over het (mogelijk) ontstaan van resistentie of kruisresistentie.

Er moeten toereikende risicobeheersingsstratiegieën worden uitgewerkt voor nationale/regionale gebieden.

3.8. **Methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer en brand**

Voor alle werkzame stoffen moet een veiligheidsinformatieblad worden verstrekt overeenkomstig artikel 31 van Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad ([1]).

De voorgelegde onderzoeken, gegevens en informatie dienen, in samenhang met andere relevante onderzoeken, gegevens en informatie, de in geval van brand te volgen methoden en in acht te nemen voorzorgen te specificeren en te verantwoorden. Op grond van de chemische structuur en de chemische en fysische eigenschappen van de werkzame stof wordt nagegaan welke verbrandingsproducten bij brand ontstaan.

([1]) PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1.

▼B

3.9. **Procedures voor vernietiging of decontaminatie**

In veel gevallen is gecontroleerde verbranding in een erkende verbrandingsoven de te prefereren of de enige manier om werkzame stoffen, verontreinigde materialen of verontreinigd verpakkingsmateriaal veilig te verwijderen. Zulke verbranding moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de in Richtlijn 94/67/EG van de Raad ([1]) vastgestelde criteria.

Wanneer andere methoden worden voorgesteld om de werkzame stof, de verontreinigde verpakking of verontreinigde materialen te verwijderen, moeten deze uitputtend worden beschreven. Er moeten gegevens worden verstrekt waarmee de effectiviteit en de veiligheid van dergelijke methoden worden aangetoond.

3.10. **Noodmaatregelen bij ongevallen**

Er dient te worden bepaald hoe moet worden opgetreden voor het decontamineren van water en bodem wanneer zich een ongeval heeft voorgedaan.

De voorgelegde studies, gegevens en informatie moeten, in samenhang met andere relevante studies, gegevens en informatie, de geschiktheid van de voor noodsituaties voorgestelde maatregelen aantonen.

DEEL 4.

Analysemethoden

Inleiding

Deze sectie heeft uitsluitend betrekking op de analysemethoden die gebruikt worden voor het verkrijgen van gegevens voor de goedkeuring en die vereist zijn voor de controle en het toezicht na de goedkeuring.

In de beschrijving van de toegepaste methoden moeten nadere bijzonderheden worden gegeven van de apparatuur, de materialen en de gebruiksomstandigheden.

Op verzoek moet het volgende ter beschikking worden gesteld:

a) standaardmonsters van de gezuiverde werkzame stof;

b) monsters van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd;

c) standaardmonsters van relevante metabolieten en van alle andere componenten die onder de definitie van „monitoringresidu” vallen;

d) monsters van referentiestoffen voor de relevante onzuiverheden.

Waar mogelijk moeten de standaardmonsters waarvan sprake onder a) en c) in de handel verkrijgbaar worden gemaakt en op verzoek moet vermeld worden welk bedrijf de monsters verspreid.

4.1. **Methoden voor het verkrijgen van pregoedkeuringsgegevens**

4.1.1. *Methoden voor de analyse van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd*

Er moet een volledige beschrijving worden gegeven van de methoden die gebruikt worden om:

a) de zuivere werkzame stof te bepalen in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd en zoals gespecificeerd in het dossier dat ter goedkeuring werd ingediend in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1107/2009;

([1]) PB L 365 van 31.12.1994, blz. 34.

▼B

b) significante en relevante onzuiverheden en additieven (zoals stabilisatoren) te bepalen in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd.

De toepasbaarheid van CIPAC-methoden moet worden beoordeeld en gerapporteerd. Wanneer een CIPAC-methode gebruikt wordt, moeten er geen nadere validatiegegevens verstrekt worden, maar moeten er wel voorbeeldchromatogrammen worden voorgelegd, voor zover die beschikbaar zijn.

De specifieke eigenschappen van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd. Bovendien moet worden bepaald in hoeverre de onderzoekresultaten worden gestoord door andere stoffen die in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd aanwezig zijn (zoals onzuiverheden of additieven).

De lineariteit van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd. Het kalibratietraject moet zich (ten minste 20 %) verder uitstrekken dan het hoogste en het laagste nominale gehalte van de te analyseren stof in de desbetreffende analyseoplossingen. Er moeten ofwel dubbele bepalingen worden gedaan bij drie of meer concentraties, ofwel een enkele bepaling bij vijf of meer concentraties. De wiskundige vergelijking van de kalibratielijn en de correlatiecoëfficiënt moeten worden gerapporteerd en er moet een typische kalibratiecurve worden voorgelegd. Wanneer een niet-lineaire respons gebruikt wordt, moet dat door de aanvrager gemotiveerd worden.

De nauwkeurigheid (herhaalbaarheid) van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd. Er moeten minstens vijf herhaalde monsterbepalingen worden gedaan en de gemiddelde en de relatieve standaardafwijking en het aantal bepalingen moet worden gerapporteerd.

Voor de bepaling van het gehalte aan werkzame stof moet de nauwkeurigheid van de gebruikte methode beoordeeld worden door de interferentie en de precisie te beoordelen.

Voor additieven en significante en relevante onzuiverheden geldt dat:

— de nauwkeurigheid van de methoden moet worden bepaald aan de hand van minstens twee representatieve monsters bij niveaus die afgestemd zijn op de batchgegevens en de materiaalspecificatie. De gemiddelde en relatieve standaardafwijking van de terugvindingen moet worden gerapporteerd,

— de experimentele vaststelling van de bepalingsgrens niet hoeft te worden uitgevoerd. Er moet evenwel worden aangetoond dat de methoden voldoende precies zijn om significante onzuiverheden bij niveaus die zijn afgestemd op de materiaalspecificatie en relevante onzuiverheden bij een concentratie die minstens 20 % lager is dan de specificatiegrens te kunnen analyseren.

4.1.2. *Methoden voor risicobeoordeling*

In alle domeinen van het dossier moet een uitvoerige beschrijving gegeven worden van de methoden voor het bepalen van niet met isotopen gemerkte residuen, zoals hieronder beschreven:

a) in grond, water, sediment, lucht en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van onderzoek naar lotgevallen in het milieu;

b) in grond, water en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van onderzoek naar de werkzaamheid;

c) in voeder, lichaamsvloeistoffen en -weefsel, lucht en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van toxicologisch onderzoek;

▼B

d) in lichaamsvloeistoffen, lucht en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van onderzoek naar de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners en omstanders;

e) in of op planten, plantaardige producten, verwerkte levensmiddelen, voedsel van plantaardige of dierlijke oorsprong, voeder en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van residuonderzoek;

f) in grond, water, sediment, voeder en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van ecotoxicologisch onderzoek;

g) in water, bufferoplossingen, organische oplosmiddelen en alle aanvullende matrices die gebruikt worden bij de proeven om de chemische en fysische eigenschappen van het middel te testen.

De specifieke eigenschappen van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd. Waar van toepassing moeten gevalideerde bevestigingsmethoden worden vermeld.

De lineariteit, terugvinding en nauwkeurigheid (herhaalbaarheid) van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd.

De gegevens moeten verkregen worden bij de bepalingsgrens en de waarschijnlijke residuniveaus of tien keer de bepalingsgrens. Waar relevant, moet voor elke stof de bepalingsgrens worden bepaald en gerapporteerd.

4.2. **Methoden die voor de controle en het toezicht na de goedkeuring toegepast worden**

Er moet een volledige beschrijving worden gegeven van de methoden die gebruikt worden om:

a) alle componenten te bepalen die inbegrepen zijn in de monitoringresidudefinitie zoals ingediend overeenkomstig de bepalingen uit punt 6.7.1 om de lidstaten in staat te stellen na te gaan of de vastgestelde maximumresidugehalten (MRL's) niet worden overschreden; alle residuen in of op levensmiddelen en voeder van plantaardige of dierlijke oorsprong moeten worden vermeld;

b) alle componenten te bepalen die voor monitoringdoeleinden inbegrepen zijn in de residudefinities voor bodem en water zoals ingediend overeenkomstig de bepalingen uit punt 7.4.2;

c) de werkzame stof en de relevante afbraakproducten die tijdens of na de toepassing gevormd worden te analyseren, tenzij de aanvrager kan aantonen dat de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners of omstanders verwaarloosbaar is;

d) werkzame stoffen en relevante metabolieten in lichaamsvloeistoffen en -weefsels te analyseren.

Voor zover mogelijk moeten bij deze methoden de volgende uitgangspunten gelden: een zo eenvoudig mogelijke aanpak, zo laag mogelijke kosten en het gebruik van algemeen beschikbare uitrusting en apparatuur.

De specifieke eigenschappen van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd. De methode moet zodanig zijn dat alle componenten die begrepen zijn in de monitoringresidudefinitie kunnen worden bepaald. Waar van toepassing moeten gevalideerde bevestigingsmethoden worden vermeld.

De lineariteit, terugvinding en nauwkeurigheid (herhaalbaarheid) van de methoden moeten worden bepaald en gerapporteerd.

▼B

De gegevens moeten verkregen worden bij de bepalingsgrens en de waarschijnlijke residuniveaus of tien keer de bepalingsgrens. De bepalingsgrens moet worden bepaald en gerapporteerd voor elke component die onder de definitie van „monitoringresidu” valt.

Voor residuen in of op voedsel of voeder van plantaardige en dierlijke oorsprong en residuen in drinkwater moet de herhaalbaarheid van de methode worden bepaald aan de hand van een validatie door een onafhankelijk laboratorium en worden gerapporteerd.

DEEL 5.

Toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme

Inleiding

1. Het belang van het verkrijgen van toxiciteitsgegevens in modellen waarbij dieren worden gebruikt met een metabool profiel dat verschilt van dat van de mens, moet worden bekeken, voor zover zulke metabole gegevens beschikbaar zijn, en moet worden meegenomen in de opzet van het onderzoek en de risicobeoordeling.

2. Alle potentieel nadelige effecten die worden vastgesteld tijdens toxicologisch onderzoek (met inbegrip van effecten op organen/stelsels zoals het immuunsysteem, het zenuwstelsel of het endocrien systeem) moeten worden gerapporteerd. Aanvullend onderzoek kan nodig zijn om de mechanismen te onderzoeken die aan de basis van de effecten liggen en die van kritiek belang kunnen zijn voor de identificatie van gevaren of de risicobeoordeling.

   Alle beschikbare biologische gegevens en gegevens die relevant zijn voor de beoordeling van de toxicologische kenmerken van de geteste werkzame stof, met inbegrip van gegevens over modelvorming, moeten worden gerapporteerd.

3. Wanneer er controlegegevens uit eerder onderzoek beschikbaar zijn, moeten die routinematig worden verstrekt. De overgelegde gegevens moeten betrekking hebben op eindpunten waarbij kritieke nadelige gevolgen kunnen worden verwacht en zij moeten stamspecifiek zijn en uit het laboratorium komen dat het indexonderzoek heeft uitgevoerd. De gegevens moeten een periode van vijf jaar beslaan, waarbij de datum van het indexonderzoek zo dicht mogelijk bij het midden van deze periode ligt.

4. Bij de voorbereiding van een onderzoeksplan moet rekening worden gehouden met de beschikbare gegevens over de onderzochte stof, zoals de fysisch-chemische eigenschappen ervan (bv. vluchtigheid), de zuiverheid, de reactiviteit (zoals de hydrolysesnelheid, de elektrofiele eigenschappen) en de structuur-activiteitsrelaties van chemisch verwante stoffen

5. Bij alle onderzoeken moet de feitelijk bereikte dosis, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht en in andere daarvoor geschikte eenheden (zoals mg per ingeademde l, mg per cm^2 huidoppervlak), worden gerapporteerd.

6. De analysemethoden die worden gebruikt in toxiciteitsonderzoek moeten specifiek zijn afgestemd op de te meten eenheid en moeten correct zijn gevalideerd. De bepalingsgrens moet zijn afgestemd op de meting van het bereik van de concentratie die zich naar verwachting zal voordoen bij het verkrijgen van de toxicokinetische gegevens.

7. Indien het eindresidu waaraan de mens zal worden blootgesteld als gevolg van metabolisme of andere processen in of op behandelde planten, in vee, in de bodem, in het grondwater, in openlucht, of als gevolg van de verwerking van behandelde producten, een stof bevat die niet de werkzame stof zelf is en die niet is geïdentificeerd als metaboliet in zoogdieren, moet er, voor zover dat technisch mogelijk is, onderzoek worden verricht naar de toxiciteit van deze stof, tenzij kan worden aangetoond dat de blootstelling van de mens aan deze stoffen geen relevant risico voor de gezondheid inhoudt.

▼B

Onderzoek naar de toxicokinetiek en het metabolisme van metabolieten en afbraakproducten moet uitsluitend worden verricht indien de bevindingen betreffende de toxiciteit van de metaboliet niet kunnen worden geëvalueerd aan de hand van de beschikbare resultaten voor de werkzame stof.

8. Voor zover dat praktisch haalbaar is, moet steeds de orale route worden gebruikt. In gevallen waarin de blootstelling van de mens met name plaatsvindt in de gasvormige fase, is het waarschijnlijk beter om voor bepaald onderzoek te kiezen voor inhalatieonderzoek.

9. Bij het kiezen van de dosering moet rekening worden gehouden met toxicokinetische gegevens, zoals de verzadiging van de absorptie gemeten via de systemische beschikbaarheid van de stof en/of metabolieten.

5.1. **Onderzoek naar absorptie, distributie, metabolisme en excretie bij zoogdieren**

Via korte- en langetermijnonderzoek bij relevante soorten moeten gegevens worden verkregen over de concentratie van de werkzame stof en de relevante metabolieten in bloed en weefsels, bijvoorbeeld rond het tijdstip waarop de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) moet worden bereikt, om zo de waarde van de verkregen toxicologische gegevens voor de interpretatie van het toxiciteitsonderzoek te verhogen.

De belangrijkste doelstelling van de toxicokinetische gegevens bestaat erin de systemische blootstelling in dieren en het verband tussen die blootstelling en de doseringsniveaus en het tijdsverloop van het toxiciteitsonderzoek te omschrijven.

Andere doelstellingen zijn:

a) het verband tussen de in toxiciteitsonderzoek verkregen blootstelling en toxicologische bevindingen te onderzoeken en bij te dragen aan de beoordeling van het belang van deze bevindingen voor de gezondheid van de mens, met name voor kwetsbare groepen;

b) het opzetten van een toxiciteitsonderzoek (keuze van soorten, behandelingsmethoden, keuze van doseringsniveaus) te ondersteunen op het vlak van kinetiek en metabolisme;

c) gegevens te verstrekken die, in het kader van de bevindingen van toxiciteitsonderzoek, bijdragen tot het opzetten van aanvullend toxiciteitsonderzoek zoals beschreven in punt 5.8.2;

d) het metabolisme van ratten te vergelijken met dat van vee, zoals beschreven in punt 6.2.4.

5.1.1. *Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via de orale route*

Voor absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via de orale route hoeven mogelijk enkel beperkte gegevens voor een enkele invivoproefdiersoort (gewoonlijk ratten) te worden overgelegd. Deze gegevens kunnen nuttig zijn bij de opzet en interpretatie van verdere toxiciteitsproeven. In dit verband moet echter in gedachten worden gehouden dat gegevens over verschillen tussen soorten cruciaal kunnen zijn bij de extrapolatie van gegevens over dieren naar de mens en dat gegevens over het metabolisme na toediening via andere routes van nut kunnen zijn bij de beoordeling van de risico's voor de mens.

Het is niet mogelijk om op alle terreinen gedetailleerde gegevensvereisten op te stellen, aangezien de exacte eisen afhankelijk zullen zijn van de voor elke afzonderlijke onderzochte stof verkregen resultaten.

Het onderzoek moet voldoende gegevens verschaffen over de kinetiek van de werkzame stof en de relevante metabolieten daarvan in relevante soorten, na blootstelling aan:

▼B

a) een enkele orale dosis (lage en hoge doseringsniveaus);

b) bij voorkeur een intraveneuze dosis, of een enkele orale dosis met beoordeling van galexcretie (laag doseringsniveau), als die beschikbaar is, en

c) een herhaalde dosis

Een van de belangrijkste parameters is de systemische biologische beschikbaarheid (F), die verkregen wordt via vergelijking van het gebied onder de curve (AUC) na orale en intraveneuze dosering.

Wanneer intraveneuze dosering niet mogelijk is, moet een motivering worden gegeven.

De opzet van het vereiste kinetische onderzoek moet het volgende omvatten:

a) een evaluatie van de snelheid en de mate van orale absorptie, met inbegrip van maximale plasmaconcentratie (C_{max}), AUC, T_{max} en andere passende parameters, zoals biologische beschikbaarheid;

b) de potentiële bioaccumulatie;

c) de halveringstijd in plasma;

d) de verspreiding in belangrijke organen en weefsels;

e) gegevens over de verspreiding in bloedcellen;

f) de chemische structuur en de kwantificering van metabolieten in biologische vloeistoffen en weefsels;

g) de verschillende metabole routes;

h) de route en het tijdsverloop van de excretie van de werkzame stof en metabolieten;

i) onderzoek om te bepalen of en in welke mate enterohepatische circulatie plaatsvindt.

Er moet vergelijkend onderzoek in vitro naar het metabolisme worden verricht op diersoorten die in hoofdonderzoek worden gebruikt en op menselijk materiaal (microsomen of intacte celsystemen) om het belang van de toxicologische gegevens voor dieren te bepalen en de interpretatie van de bevindingen en de verdere definitie van de teststrategie te sturen.

Wanneer in vitro een metaboliet wordt aangetroffen in menselijk materiaal en niet in de onderzochte diersoort, moet een toelichting worden gegeven of moeten er aanvullende proeven worden uitgevoerd.

5.1.2. *Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via andere routes*

Wanneer de toxiciteit na dermale blootstelling tot bezorgdheid strekt in vergelijking met orale blootstelling, moeten gegevens worden overgelegd over absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) na blootstelling via dermale route. Alvorens de ADME na dermale blootstelling in vivo te bestuderen, moet een onderzoek in vitro naar dermale penetratie worden uitgevoerd om de te verwachten omvang en snelheid van de dermale biologische beschikbaarheid te beoordelen.

Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via de dermale route moeten worden bestudeerd op basis van bovenstaande gegevens, tenzij de werkzame stof huidirritatie veroorzaakt die het resultaat van het onderzoek in gedrang zou brengen.

▼B

Het belang voor de mens van de schatting van de huidabsorptie op basis van gegevens verkregen in dit onderzoek naar de werkzame stof moeten grondig worden beoordeeld. Het meten van de huidsabsorptie van het gewasbeschermingsmiddel wordt specifiek behandeld in punt 7.3 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013.

Voor vluchtige werkzame stoffen (dampspanning > 10^{-2} Pa) kan het nuttig zijn om de absorptie, de distributie, het metabolisme en de excretie na blootstelling via inhalatie te bekijken in het kader van de beoordeling van de risico's voor de mens.

5.2. **Acute toxiciteit**

De te verstrekken en te evalueren studies, gegevens en informatie moeten toereikend zijn om te kunnen bepalen welke effecten optreden na eenmalige blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om de hieronder genoemde zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

a) de toxiciteit van de werkzame stof;

b) het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen, klinische tekenen, waar die duidelijk naar voren komen, en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;

c) de mogelijke behoefte om te overwegen om een acute referentiedosis (zoals ARfD, aAOEL ([1])) te bepalen;

d) waar mogelijk de toxische werking;

e) het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar.

Hoewel de nadruk moet liggen op het schatten van de desbetreffende toxiciteitsniveaus, moet het aan de hand van de verkregen gegevens ook mogelijk zijn om de werkzame stof in te delen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1272/2008. De bij het onderzoek naar acute toxiciteit verkregen gegevens zijn bijzonder nuttig bij de beoordeling van gevaren die zich kunnen voordoen bij ongevallen.

5.2.1. *Mond*

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof moet altijd worden gerapporteerd.

5.2.2. *Huid*

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof moet worden gerapporteerd tenzij een wetenschappelijke verantwoording gegeven kan worden om dat niet te doen (bv. wanneer de orale LD_{50} ([2]) groter is dan 2 000 mg/kg). Er moet onderzoek worden gedaan naar zowel lokale als systemische effecten.

Ter vervanging van een specifiek irritatieonderzoek mogen bevindingen omtrent ernstige huidirritatie (vierdegraads erytheem of oedeem) in de dermale studie gebruikt worden.

5.2.3. *Inhalatie*

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute inhalatietoxiciteit van de werkzame stof moet worden gerapporteerd wanneer het volgende van toepassing is:

([1]) aAOEL, afkorting voor „acute AOEL”.

([2]) LD_{50}, afkorting voor „letale dosis, 50 %”: de dosis die nodig is om de helft van een geteste populatie te doden na een bepaalde duur van de proef

▼B

— de werkzame stof heeft een dampspanning van > 1×10^{-2} Pa bij 20 °C,

— de werkzame stof is een poeder waarvan een belangrijk deel bestaat uit deeltjes met een doorsnede < 50 µm (> 1 % op gewichtsbasis),

— de werkzame stof is opgenomen in producten die een poeder zijn of die worden toegepast via verstuiving.

Er moet gebruikgemaakt worden van blootstelling via het hoofd/de neus alleen, tenzij er redenen bestaan om blootstelling via het volledige lichaam te gebruiken.

5.2.4. *Huidirritatie*

De resultaten van het onderzoek moeten gegevens opleveren betreffende de mogelijke irriterende werking van de werkzame stof op de huid, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten, waar relevant.

Voordat onderzoek in vivo wordt uitgevoerd naar de corrosie/irritatie van de werkzame stof, moet er een bewijskrachtanalyse worden uitgevoerd op de bestaande relevante gegevens. Wanneer er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, kunnen ze worden aangevuld door een sequentiële teststrategie te volgen.

De teststrategie verloopt volgens een trapsgewijze aanpak:

1. beoordeling van de dermale corrosiviteit met behulp van een gevalideerde in-vitrotestmethode;

2. de beoordeling van huidirritatie met behulp van een gevalideerde in-vitrotestmethode (zoals modellen waarbij gereconstrueerde menselijke huid gebruikt wordt);

3. een eerste onderzoek in vivo naar huidirritatie waarbij één dier wordt gebruikt en waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen;

4. bevestigingstest met nog eens één of twee dieren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek naar de irriterende werking van de werkzame stof op de huid moet altijd worden overgelegd. Wanneer uit onderzoek naar de dermale toxiciteit blijkt dat de werkzame stof bij de het grensniveau voor de proefdosering van 2 000 mg/kb lichaamsgewicht geen huidirritatie veroorzaakt, moet zulk onderzoek worden gebruikt om aan te tonen dat er geen onderzoek naar huidirritatie nodig is.

5.2.5. *Oogirritatie*

De resultaten van het onderzoek moeten gegevens opleveren betreffende de mogelijke irriterende werking van de werkzame stof op de ogen, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten, waar relevant.

Voordat onderzoek in vivo wordt uitgevoerd naar de oogcorrosie/-irritatie van de werkzame stof, moet er een bewijskrachtanalyse worden uitgevoerd op de bestaande relevante gegevens. Wanneer de beschikbare gegevens niet volstaan, kunnen er aanvullende gegevens worden verkregen door een sequentiële teststrategie te volgen.

De teststrategie verloopt volgens een trapsgewijze aanpak:

1. het gebruik van een huidirritatie-/corrosieproef in vitro om oogirritatie/corrosie te voorspellen;

2. de uitvoering van een gevalideerd of erkend oogirritatieonderzoek in vitro om stoffen met een ernstige oogirriterende/corrosieve werking te identificeren (zoals de Bovine Corneal Opacity and Permeability-test (BCOP-test), de Isolated Chicken Eye-test (ICE-test), de Isolated Rabbit Eye-test (IRE-test), de Hen's Egg Test - Chorio-Allantoic Membrane-test (HET-CAM-test)), of wanneer er negatieve resultaten worden

▼B

verkregen, de beoordeling van de oogirritatie met behulp van een in-vitrotestmethode voor het identificeren van niet-irriterende of irriterende stoffen, en wanneer die niet beschikbaar zijn;

3. een eerste onderzoek in vivo naar oogirritatie waarbij een dier wordt gebruikt en waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen;

4. bevestigingstest met nog eens één of twee dieren.

Gevallen waarin de proef vereist is

De irriterende werking van de werkzame stof op de ogen moet altijd worden getest, tenzij het op basis van de criteria die zijn vermeld in de testmethoden waarschijnlijk is dat de desbetreffende werkzame stof ernstige effecten op de ogen heeft.

5.2.6. *Sensibilisering van de huid*

Het onderzoek moet voldoende gegevens opleveren om te kunnen beoordelen of de werkzame stof huidsensibiliseringsreacties kan opwekken.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek moet altijd worden uitgevoerd, tenzij het gaat om een werkzame stof die als sensibilisator bekend staat. Er moet worden gebruikgemaakt van de local lymph node assay (LLNA), en waar relevant van de beperkte variant van deze proef. Als de LLNA niet kan worden uitgevoerd, moet dit worden gemotiveerd en moet de maximalisatieproef op cavia's worden uitgevoerd. Wanneer er een proef op cavia's (maximalisatieproef of Buehler-proef) beschikbaar is die voldoet aan de OESO-richtsnoeren en een duidelijk resultaat oplevert, worden er geen verdere proeven uitgevoerd omwille van het dierenwelzijn.

Aangezien een werkzame stof met een huidsensibiliserende werking mogelijk hypergevoeligheidsreacties kan uitlokken, moet er rekening worden gehouden met eventuele sensibiliserende effecten op de luchtwegen wanneer er geschikte proeven voorhanden zijn of wanneer er aanwijzingen bestaan voor zulke sensibiliserende effecten op de luchtwegen.

5.2.7. *Fototoxiciteit*

Het onderzoek moet voldoende gegevens opleveren over de potentiële cytotoxische werking van bepaalde werkzame stoffen in combinatie met licht, bijvoorbeeld werkzame stoffen die fototoxisch zijn in vivo na systemische blootstelling van en verspreiding over de huid, evenals werkzame stoffen met een foto-irriterende werking na aanbrenging op de huid. Bij het bekijken van de potentiële blootstelling van mensen, moet rekening worden gehouden met een eventueel positief resultaat.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek in vitro moet worden uitgevoerd wanneer de werkzame stof elektromagnetische straling binnen het bereik van 290-700 nm absorbeert en naar verwachting de ogen of aan het licht blootgestelde delen van de huid zal bereiken, via rechtstreeks contact of via systemische verspreiding.

Als de molaire extinctie/absorptiecoëfficiënt van de werkzame stof voor ultraviolet/zichtbaar licht minder dan 10 $L \times mol^{-1} \times cm^{-1}$ bedraagt, hoeft er geen toxiciteitsonderzoek te worden uitgevoerd.

5.3. **Toxiciteit na kortdurende blootstelling**

Onderzoek naar de toxiciteit na kortdurende blootstelling moet zodanig zijn opgezet dat gegevens worden verkregen over de hoeveelheid werkzame stof die te verdragen is zonder dat er nadelige effecten optreden onder de onderzoeksomstandigheden en om de gevaren voor de gezondheid bij hogere doseringsniveaus te onderzoeken. Dergelijk onderzoek levert bruikbare gegevens op over de risico's voor onder meer degenen die omgaan met en gebruikmaken van gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten. Meer in het bijzonder verschaft een dergelijk onderzoek inzicht in de mogelijke herhaalde werking van de werkzame

▼B

stof alsmede in de gevaren voor mensen die mogelijk te maken hebben met blootstelling. Bovendien levert kortetermijnonderzoek nuttige informatie op met betrekking tot het opzetten van onderzoek inzake chronische toxiciteit.

De te verstrekken en te evalueren studies, gegevens en informatie moeten toereikend zijn om te bepalen welke effecten optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om de volgende zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

a) het verband tussen dosis en nadelige effecten;

b) de toxiciteit van de werkzame stof, waarbij waar mogelijk de hoogste niveaus waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen (NOAEL's) moeten worden vermeld;

c) de doelorganen, voor zover dat relevant is (met inbegrip van het immuunsysteem, het zenuwstelsel en het endocrien systeem);

d) het tijdsverloop en de kenmerken van de nadelige effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele pathologische bevindingen bij autopsie,

e) specifieke nadelige effecten en pathologische veranderingen;

f) voor zover relevant, persistentie en reversibiliteit van bepaalde geconstateerde nadelige effecten, na stopzetting van de toediening;

g) waar mogelijk de toxische werking;

h) het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar;

i) waar nodig de relevante kritieke eindpunten op gepaste tijdstippen om referentiewaarden vast te stellen;

In kortetermijnonderzoek moeten toxicokinetische gegevens (met name de concentratie in het bloed) worden vermeld. Om een verhoogd gebruik van dieren te vermijden, mogen de gegevens afgeleid worden uit onderzoek voor het vaststellen van het doseringsbereik.

Als het zenuwstelsel, het immuunsysteem of het endocrien systeem specifiek wordt beoogd in kortetermijnonderzoek bij doseringsniveaus die geen specifieke toxiciteit opleveren, moet er aanvullend onderzoek, waaronder functionele tests, worden uitgevoerd (zie punt 5.8.2).

5.3.1. *Studie over 28 dagen bij orale toediening*

Gevallen waarin de proef vereist is

Wanneer deze beschikbaar zijn, moeten studies over 28 dagen worden gerapporteerd.

5.3.2. *Studie over 90 dagen bij orale toediening*

Gevallen waarin de proef vereist is

De orale toxiciteit op korte termijn van de werkzame stof voor knaagdieren (over 90 dagen), meestal ratten, andere knaagdiersoorten moeten worden verantwoord, en niet-knaagdieren (toxiciteitsonderzoek over 90 dagen bij honden) moet altijd worden vermeld.

Tijdens het onderzoek over 90 dagen moeten potentiële neurotoxische en immunotoxische effecten, genotoxiciteit via vorming van micronuclei en effecten die mogelijk verband houden met veranderingen in het hormoonstelsel grondig worden bestudeerd.

▼B

5.3.3. *Overige toedieningsroutes*

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor de beoordeling van de risico's voor de mens moet aanvullend dermaal onderzoek op gevalsbasis worden overwogen, tenzij de werkzame stof een ernstige irriterende werking heeft.

In geval van vluchtige stoffen (dampspanning > 10^{-2} Pascal) is het advies van deskundigen (bv. op basis van routespecifieke kinetische gegevens) vereist om te beslissen of kortetermijnonderzoek gericht moet zijn op blootstelling via inhalatie.

5.4. **Genotoxiciteitsproeven**

Het doel van genotoxiciteitsonderzoek bestaat erin:

— de mogelijk genotoxische werking te voorspellen,

— genotoxische carcinogene agentia in een vroege fase te identificeren,

— een licht te werpen op het werkingsmechanisme van bepaalde carcinogene agentia.

Bij proeven in vitro of in vivo moet naargelang van de proefvereisten worden gebruikgemaakt van passende doseringniveaus. Er moet een trapsgewijze aanpak gehanteerd worden, waarbij de verder te verrichten proeven worden gekozen naar gelang van de interpretatie van de resultaten in elk stadium.

De structuur van een molecule kan aanleiding geven tot specifieke proefvereisten ten aanzien van fotomutageniteit. Als de molaire extinctie/absorptiecoëfficiënt van de werkzame stof en zijn belangrijkste metabolieten voor ultraviolet/zichtbaar licht minder dan 1 000 L × mol^{-1} × cm^{-1} bedraagt, hoeft er geen fotomutageniteitsonderzoek te worden uitgevoerd.

5.4.1. *Onderzoek* in vitro

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moeten mutageniteitsproeven in vitro worden uitgevoerd: bacteriële proef voor genmutatie, gecombineerd onderzoek naar afwijkingen in de structuur van de chromosomen of het aantal chromosomen in zoogdiercellen en onderzoek naar genmutatie in zoogdiercellen.

Als er genmutaties en clastogeniteit/aneuploïdie worden vastgesteld bij een reeks proeven die bestaan uit Ames en in-vitromicronuclei (IVM), hoeven er geen verdere proeven in vitro te worden uitgevoerd.

Als er aanwijzingen bestaan voor de vorming van micronuclei in een micronucleusproef in vitro, moet er aanvullend onderzoek worden verricht met passende kleuringsprocedures om te verduidelijken of er zich een aneugene of clastogene reactie voordoet. Nader onderzoek naar de aneugene reactie kan worden overwogen om te bepalen of er voldoende bewijs bestaat voor een drempelmechanisme en drempelconcentratie voor de aneugene reactie (met name voor non-disjunctie).

Werkzame stoffen waarvoor uit een reeks proeven voor het vaststellen van het doseringsbereik blijkt dat zij bijzonder bacteriostatische kenmerken vertonen, moeten worden getest op genmutatie in twee verschillende zoogdiercelproeven in vitro. Het niet uitvoeren van de Ames-proef moet worden verantwoord.

Voor werkzame stoffen die structurele waarschuwing bevatten die negatieve resultaten hebben gegeven in de standaardtestreeks kunnen aanvullende proeven noodzakelijk zijn als de standaardproeven niet geoptimaliseerd zijn voor deze waarschuwingen. De keuze voor een aanvullend onderzoek of wijzigingen aan het onderzoeksplan is afhankelijk van de chemische aard, de bekende reactiviteit en de metabolismegegevens van de werkzame stof die structurele waarschuwingen bevat.

▼B

5.4.2. *Onderzoek in vivo bij somatische cellen*

Gevallen waarin de proef vereist is

Indien alle uitkomsten van het onderzoek in vitro negatief zijn, moet minstens een onderzoek in vivo worden verricht waarbij de blootstelling van het testweefsel wordt aangetoond (zoals gegevens over de celtoxiciteit of toxicokinetische gegevens), tenzij een herhaalde-doseringsonderzoek geldige in vivo-micronucleusgegevens oplevert en de micronucleusproef in vivo de geschikte proef is om aan deze gegevensvereiste te beantwoorden.

Een negatief resultaat bij de eerst proef in vivo in somatische cellen moet voldoende zekerheid bieden voor werkzame stoffen die negatief zijn in de drie proeven in vitro.

Voor werkzame stoffen waarvoor een ambigu of positief testresultaat wordt verkregen in een proef in vitro, moet de aard van het nodige aanvullende onderzoek op gevalsbasis worden bekeken, rekening houdend met alle relevante gegevens waarin hetzelfde eindpunt is gebruikt als in de proef in vitro.

Als de chromosoomafwijkingsproef in vitro voor zoogdieren of de micronucleusproef in vitro positieve resultaten oplevert voor clastogeniteit, moet er een proef in vivo voor clastogeniteit worden uitgevoerd waarbij somatische cellen worden gebruikt, zoals metafaseonderzoek op beenmerg van knaagdieren of een micronucleusproef in knaagdieren.

Als de micronucleusproef in vitro voor afwijkingen in het aantal chromosomen in zoogdiercellen of de chromosoomafwijkingsproef in vitro voor zoogdieren positieve resultaten oplevert, moet er een micronucleusproef in vivo worden uitgevoerd. Als de micronucleusproef in vivo positieve resultaten oplevert, moet er een passende kleuringsprocedure, bijvoorbeeld fluorescente in situ-hybridisatie (FISH) worden gebruikt om een aneugene en/of clastogene reactie te identificeren.

Als een van beide genmutatieproeven in vitro positieve resultaten oplevert, moet er een onderzoek in vivo worden verricht om de inductie van genmutatie te onderzoeken, zoals de Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assay.

Bij de uitvoering van genotoxiciteitsonderzoek in vivo mogen enkel relevante blootstellingsroutes en -methoden worden gebruikt (zoals inmenging in het voedsel, drinkwater, aanbrenging op de huid, inhalatie, sondevoeding). Er moet overtuigend bewijs bestaan dat het relevante weefsel via de gekozen blootstellingsroute en toedieningsmethode wordt bereikt. Andere blootstellingstechnieken (zoals intraperitoneale of subcutane injectie) die naar verwachting aanleiding zullen geven tot een abnormale kinetiek en distributie en een abnormaal metabolisme moeten worden verantwoord.

Er moet overwogen worden om een proef in vivo uit te voeren als onderdeel van een van de toxiciteitsonderzoeken op korte termijn waarvan sprake in punt 5.3.

5.4.3. *Onderzoek in vivo bij kiemcellen*

Gevallen waarin de proef vereist is

Of deze proeven uitgevoerd moeten worden, moet van geval tot geval worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van gegevens betreffende toxicokinetiek, gebruik en verwachte blootstelling.

Voor het merendeel van de werkzame stoffen die erkend zijn als in vivo mutagene stof voor somatische cellen zijn geen aanvullende genotoxiciteitsproeven noodzakelijk, aangezien deze stoffen als mogelijk genotoxische carcinogene agentia en potentiële mutagene agentia voor kiemcellen zullen worden beschouwd.

▼B

In sommige specifieke gevallen kan er kiemcelonderzoek worden uitgevoerd om aan te tonen of een mutagene stof voor somatische cellen een mutagene stof is voor kiemcellen of niet.

Het soort mutatie dat in eerder onderzoek werd vastgesteld, met name genmutatie of veranderingen in het aantal chromosomen of de structuur van de chromosomen, moet worden meegenomen in de keuze voor de passende test.

Er kan eveneens overwogen worden om de aanwezigheid van DNA-adducten in geslachtscellen te onderzoeken.

5.5. **Toxiciteit bij langdurige blootstelling en carcinogeniteit**

De resultaten van het uitgevoerde en gerapporteerde langetermijnonderzoek moeten, samen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend zijn om te bepalen welke effecten optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om:

— nadelige effecten als gevolg van de langetermijnblootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren,

— waar relevant, doelorganen te kunnen identificeren,

— het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen,

— de NOAEL en, indien nodig, andere passende referentiepunten vast te stellen.

Ook het carcinogeniteitsonderzoek moet, samen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend zijn om een beoordeling mogelijk te maken van de gevaren voor de mens na herhaalde blootstelling werkzame stof en, meer in het bijzonder, om:

a) carcinogene effecten als gevolg van de langetermijnblootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;

b) de soort-, geslachts- en orgaanspecificiteit van opgewekte tumoren te kunnen vaststellen;

c) het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen;

d) waar mogelijk, de maximumdosis vast te stellen waarbij nog geen carcinogeen effect optreedt;

e) waar mogelijk, de werking en het belang voor de mens vast te stellen van een eventueel vastgesteld carcinogeen effect.

Gevallen waarin de proef vereist is

De toxiciteit bij langdurige blootstelling en de carcinogeniteit moeten voor alle werkzame stoffen worden vastgesteld. Indien - in uitzonderingsgevallen - wordt aangevoerd dat het uitvoeren van dergelijke proeven overbodig is, moet dit nadrukkelijk worden aangetoond.

Proefomstandigheden

Er moet langetermijnonderzoek naar orale toxiciteit en carcinogeniteit (twee jaar) van de werkzame stof worden uitgevoerd met ratten als proefdieren; deze studies moeten waar mogelijk worden gecombineerd.

▼B

Er moet een tweede onderzoek naar de carcinogeniteit van de werkzame stof worden uitgevoerd met muizen als proefdieren, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd kan worden dat dat niet nodig is. In zulke gevallen kunnen wetenschappelijk gevalideerde alternatieve carcinogeniteitsmodellen worden gebruikt in plaats van een tweede carcinogeniteitsonderzoek.

Als uit vergelijkende metabolismegegevens blijkt dat noch ratten, noch muizen een geschikt model zijn om het risico op kanker bij de mens te beoordelen, moet een alternatieve diersoort overwogen worden.

Wanneer de carcinogene werking als niet-genotoxisch beschouwd wordt, moeten experimentele gegevens, met inbegrip van de opheldering van de mogelijke werking en het belang voor de mens, worden overgelegd.

Indien deze gegevens uit eerder onderzoek worden overgelegd, moeten zij betrekking hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, gehouden onder soortgelijke omstandigheden in hetzelfde laboratorium, en moeten zij verkregen zijn uit gelijktijdig uitgevoerde studies. Aanvullende controlegegevens uit eerder onderzoek van andere laboratoria mogen afzonderlijk worden vermeld als aanvullende informatie.

Controlegegevens uit eerder onderzoek moeten onder meer bestaan uit:

a) identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft;

b) naam van het laboratorium en data van de studie;

c) beschrijving van de algemene omstandigheden waaronder de dieren zijn gehouden, met inbegrip van de soort of het merk voeder en, voor zover mogelijk, de verbruikte hoeveelheid;

d) de leeftijd in dagen — bij benadering — en het gewicht van de controledieren bij aanvang van de studie en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood;

e) beschrijving van het tijdens of aan het eind van het onderzoek waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bv. ziekten, infecties);

f) namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de pathologische gegevens van het desbetreffende onderzoek;

g) een verklaring betreffende de aard van de tumoren die eventueel zijn gecombineerd om incidentiegegevens te verkrijgen.

De controlegegevens uit eerder onderzoek moeten worden voorgesteld per onderzoek, waarbij absolute waarden plus percentages en relatieve of omgezette waarden moeten worden vermeld wanneer die kunnen bijdragen tot de evaluatie. Als er gecombineerde of summiere gegevens worden overgelegd, moeten die informatie bevatten over het bereik van de waarden, de gemiddelde, mediaan- en, waar toepasselijk, standaardafwijking.

De proefdoses, met inbegrip van de hoogste proefdosis, moeten worden gekozen op basis van de resultaten van kortetermijnproeven en, indien voorhanden ten tijde van de planning van het desbetreffende onderzoek, op basis van metabolisme- en toxicokinetische gegevens. Bij het kiezen van de dosering moet rekening worden gehouden met toxicokinetische gegevens, zoals de verzadiging of absorptie gemeten via de systemische beschikbaarheid van de werkzame stof en/of metabolieten.

▼B

Doses die leiden tot buitengewoon hoge toxiciteit worden niet relevant geacht voor de uit te voeren evaluaties. Bij langetermijnonderzoek moet worden overwogen om de bloedconcentratie van de werkzame stof (bv. rond T_{max}) te bepalen.

Bij de gegevensverzameling en opstelling van rapporten mogen de incidentiewaarden van goedaardige en kwaadaardige tumoren niet worden gecombineerd. Onderling verschillende, niet-verwante tumoren — ongeacht of ze goedaardig of kwaadaardig zijn — die zich in hetzelfde orgaan bevinden, mogen niet worden gecombineerd bij de beschrijving van de resultaten.

Om verwarring te voorkomen, moet in de nomenclatuur en bij de melding van tumoren gebruik worden gemaakt van conventionele histopathologische vaktermen die algemeen gebruikt worden tijdens het onderzoek en die bijvoorbeeld zijn vastgesteld door het Internationaal Instituut voor Kankeronderzoek. Het gebruikte systeem moet worden gespecificeerd.

Voor het histopathologische onderzoek geselecteerd biologische materiaal moet bestaan uit materiaal dat is gekozen met het oog op het verkrijgen van nadere gegevens over laesies die worden vastgesteld bij globaal pathologisch onderzoek. Voor zover relevant voor de verduidelijking van het werkingsmechanisme en voor zover voorhanden, kunnen speciale histologische (kleurings)technieken, histochemische technieken en elektronenmicroscooponderzoeken nuttig zijn en moeten zij, als zij worden toegepast of uitgevoerd, gerapporteerd worden.

5.6. **Voortplantingstoxiciteit**

De mogelijke effecten op de voortplantingsfysiologie en de ontwikkeling van het nageslacht moeten worden onderzocht en gerapporteerd ten aanzien van de volgende aspecten:

— belemmering van de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfuncties of -capaciteit, bijvoorbeeld als resultaat van effecten op de bronstcyclus, het seksuele gedrag, de diverse aspecten van de spermatogenese of de oögenese, de hormonale activiteit of de fysiologische respons die afbreuk doen aan het vermogen te bevruchten, aan de bevruchting zelf dan wel aan de ontwikkeling van de bevruchte eicel tot en met het stadium van de innesteling,

— schadelijke effecten op het nageslacht, bijvoorbeeld effecten die de normale ontwikkeling, zowel voor als na de geboorte, verstoren. Dit omvat morfologische misvormingen zoals anaal-genitale afstand, tepelretentie en functionele verstoringen (*zoals* effecten op de voortplanting en neurologische effecten).

Effecten die over de generaties sterker tot uiting komen, moeten worden gerapporteerd.

Wanneer er relevante effecten op het nageslacht worden vastgesteld of verwacht (bijvoorbeeld op basis van proeven voor het vaststellen van het doseringsbereik), moeten de werkzame stof en de relevante metabolieten worden gemeten in melk in het kader van een vervolgonderzoek.

De mogelijke neurotoxische en immunotoxische effecten en effecten die mogelijk verband houden met veranderingen in het hormoonstelsel moeten grondig worden bestudeerd en gerapporteerd.

Bij het onderzoek moet rekening worden gehouden met alle beschikbare en relevante gegevens, met inbegrip van de resultaten van algemeen toxicologisch onderzoek als dat relevante parameters (zoals een sperma-analyse, onderzoek naar de bronstcyclus, histopathologie van de voortplantingsorganen) bevat, en met kennis over stoffen die structureel verwant zijn aan de werkzame stof.

De controlegegevens die tijdens het onderzoek worden verzameld moeten als referentiegegevens dienen voor behandelingsreacties; controlegegevens uit eerdere onderzoeken kunnen echter van nut zijn bij de interpretatie van specifieke reproductieonderzoeken. Indien deze gegevens uit eerder onderzoek worden overgelegd, moeten zij betrekking hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, gehouden onder soortgelijke omstandigheden in hetzelfde laboratorium, en moeten zij verkregen zijn uit gelijktijdig uitgevoerde studies.

▼B

Controlegegevens uit eerder onderzoek moeten onder meer bestaan uit:

a) identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft;

b) naam van het laboratorium en data van de studie;

c) beschrijving van de algemene omstandigheden waaronder de dieren zijn gehouden, met inbegrip van de soort of het merk voeder en, voor zover mogelijk, de verbruikte hoeveelheid;

d) de leeftijd in dagen — bij benadering — en het gewicht van de controledieren bij aanvang van de studie en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood;

e) beschrijving van het tijdens of aan het eind van het onderzoek waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bv. ziekten, infecties);

f) namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de pathologische gegevens van het desbetreffende onderzoek.

De controlegegevens uit eerder onderzoek moeten worden voorgesteld per onderzoek, waarbij absolute waarden plus percentages en relatieve of omgezette waarden moeten worden vermeld wanneer die kunnen bijdragen tot de evaluatie. Als er gecombineerde of summiere gegevens worden overgelegd, moeten die informatie bevatten over het bereik van de waarden, de gemiddelde, mediaan- en, waar toepasselijk, standaardafwijking.

Om nuttige informatie te kunnen opleveren voor de opzet en de interpretatie van onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit, moeten de gegevens over de bloedconcentratie van de werkzame stof in de ouders en de foetus/het nageslacht mogelijk worden opgenomen in vervolgstudies en worden gerapporteerd.

5.6.1. *Generatie-onderzoek*

Het gerapporteerde generatieonderzoek moet, samen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend zijn om te bepalen welke effecten er ten aanzien van de voortplanting optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzaam stof en, meer in het bijzonder, om:

a) directe en indirecte effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;

b) eventuele nadelige effecten op andere aspecten dan de voortplanting bij lagere doses dan bij onderzoek naar kortetermijntoxiciteit en chronische toxiciteit te kunnen identificeren;

c) de NOAEL's voor parentale toxiciteit, de voortplantingsresultaten en de ontwikkeling van de jongen te kunnen vaststellen.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet altijd een onderzoek naar voortplantingstoxiciteit bij ten minste twee generaties ratten worden uitgevoerd en gerapporteerd.

Het uitgebreide onderzoek naar de toxiciteit voor de voortplanting met een generatie van de OESO kan worden overwogen als alternatief voor het onderzoek met meerdere generaties.

▼B

Indien nodig voor een betere interpretatie van de effecten op de voortplanting en voor zover deze gegevens nog niet beschikbaar zijn, kan het van nut zijn aanvullend onderzoek te verrichten om informatie te verkrijgen over het getroffen geslacht en de mogelijke mechanismen.

5.6.2. *Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit*

Het gerapporteerde onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit moet, samen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend zijn om de effecten ten aanzien van de ontwikkeling van embryo en foetus die optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof te beoordelen en met name om:

a) de directe en indirecte effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;

b) maternale toxiciteit te kunnen vaststellen;

c) het verband tussen waargenomen effecten en dosis bij zowel moederdier als jongen te kunnen vaststellen;

d) de NOAEL's voor maternale toxiciteit en de ontwikkeling van jongen vast te stellen;

e) aanvullende informatie te verschaffen over nadelige gevolgen voor drachtige vrouwtjes, in vergelijking met niet-drachtige vrouwtjes;

f) aanvullende informatie te verschaffen over de eventuele versterking van algemene toxische effecten op drachtige dieren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet altijd onderzoek verricht worden naar ontwikkelingstoxiciteit.

Proefomstandigheden

Ontwikkelingstoxiciteit moet zowel bij ratten als bij konijnen worden vastgesteld via orale toediening; het onderzoek bij ratten hoeft niet te worden uitgevoerd als de ontwikkelingstoxiciteit reeds voldoende is beoordeeld in het kader van een uitgebreid onderzoek naar de toxiciteit voor de voortplanting met een generatie.

Aanvullende routes kunnen van nut zijn om de risico's voor de mens te beoordelen. Misvormingen en afwijkingen dienen afzonderlijk te worden gerapporteerd en zo te worden gebundeld dat alle relevante veranderingen die worden vastgesteld in karakteristieke patronen in individuele foetussen of alle graden van ernst van eenzelfde verandering op een beknopte manier worden gerapporteerd.

Het rapport moet diagnosecriteria voor misvormingen en variaties bevatten. Het glossarium van vaktermen dat ontwikkeld wordt door de International Federation of Teratology Societies moet waar mogelijk in aanmerking genomen worden.

Wanneer waarnemingen uit ander onderzoek of de werking van de geteste werkzame stof dit noodzakelijk maken, kunnen er aanvullend onderzoek of aanvullende gegevens nodig zijn om informatie te verschaffen over de manier waarop effecten zoals ontwikkelingsneurotoxiciteit tot uiting komen.

▼B

5.7. **Onderzoek naar neurotoxiciteit**

5.7.1. *Onderzoek naar neurotoxiciteit bij knaagdieren*

Onderzoek naar neurotoxiciteit bij knaagdieren moet voldoende gegevens opleveren om de potentiële neurotoxiciteit van de werkzame stof (neurologische/gedragseffecten en neuropathologische effecten) na eenmalige en herhaalde blootstelling.

Gevallen waarin de proef vereist is

Dit onderzoek moet worden uitgevoerd voor werkzame stoffen met structuren die vergelijkbaar zijn met of verwant zijn aan de structuren van stoffen die vertraagd intredende neurotoxiciteit tot gevolg kunnen hebben en voor werkzame stoffen waarvoor toxiciteitsonderzoek bij doseringsniveaus die geen verband houden met een uitgesproken algemene toxiciteit aanwijzingen oplevert voor potentiële neurotoxiciteit, neurologische tekenen of neuropathologische laesies. De uitvoering van zulk onderzoek moet eveneens worden overwogen voor stoffen met een neurotoxische of bestrijdende werking.

Er moet worden overwogen om neurotoxiciteitsonderzoek op te nemen in routinematig toxicologisch onderzoek.

5.7.2. *Onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie*

Het onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie moet voldoende gegevens opleveren om te kunnen evalueren of de werkzame stof vertraagd intredende polyneuropathie tot gevolg kan hebben na acute en herhaalde blootstelling. Een onderzoek naar herhaalde blootstelling hoeft mogelijk niet te worden uitgevoerd, tenzij er aanwijzingen bestaan dat de verbinding zich ophoopt en dat er een belangrijke belemmering van de neuropathy target esterase of klinische/histopathologische tekenen van vertraagd intredende polyneuropathie optreden rond LD_{50} voor kippen, zoals bepaald bij de proef met eenmalige toediening.

Gevallen waarin de proef vereist is

Dit onderzoek moet worden uitgevoerd voor werkzame stoffen met structuren die vergelijkbaar zijn met of verwant zijn aan de structuren van stoffen die vertraagd intredende polyneuropathie tot gevolg kunnen hebben, zoals organofosfaatverbindingen.

5.8. **Overig toxicologisch onderzoek**

5.8.1. *Onderzoek naar toxiciteit van metabolieten*

Aanvullend onderzoek, voor zover betrekking hebbend op andere stoffen dan de werkzame stof, is niet per definitie vereist. Of er al dan niet aanvullend onderzoek dient te worden verricht, dient van geval tot geval te worden bekeken.

Indien de metabolieten van planten of in dierlijke producten, in de bodem, in het grondwater of in openlucht als het gevolg van metabolisme of andere processen verschillen van de metabolieten in dieren die worden gebruikt voor het toxicologisch onderzoek of in kleine verhoudingen worden aangetroffen in dieren, moeten er op gevalsbasis aanvullende proeven worden uitgevoerd waarbij rekening wordt gehouden met de hoeveelheid metabolieten en de chemische structuur van de metaboliet in vergelijking met de uitgangsstof.

5.8.2. *Aanvullend onderzoek naar de werkzame stof*

Wanneer dit nodig is om meer duidelijkheid te krijgen over de vastgestelde effecten, moet er aanvullend onderzoek worden verricht, waarbij rekening moet worden gehouden met de resultaten van het beschikbare toxicologische en metabolismeonderzoek en de belangrijkste blootstellingsroutes. Zulk onderzoek kan het volgende omvatten:

a) onderzoek naar absorptie, distributie, excretie en metabolisme bij een tweede soort;

▼B

b) onderzoek naar de mogelijke immunotoxicologische werking;

c) een gericht onderzoek met eenmalige toediening om de juiste acute referentiewaarden (ARfD, aAOEL) vast te stellen;

d) onderzoek gebaseerd op andere toedieningsroutes;

e) onderzoek naar de mogelijke carcinogene werking;

f) onderzoek naar de effecten van mengsels.

Het vereiste onderzoek moet op individuele basis worden opgezet, in het licht van de specifieke, te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen.

5.8.3. *Hormoonontregelende eigenschappen*

Als er bewijs bestaat dat de werkzame stof mogelijk hormoonontregelende eigenschappen heeft, moet er aanvullende informatie worden verzameld of specifiek onderzoek worden verricht:

— om meer duidelijkheid te scheppen over de werking/het werkingsmechanisme,

— om voldoende bewijs te leveren voor relevante nadelige effecten.

Het vereiste onderzoek moet op individuele basis worden opgezet, rekening houdend met de in de Unie of internationaal overeengekomen richtsnoeren, in het licht van de specifieke, te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen.

5.9. **Medische gegevens**

Indien beschikbaar en onverminderd artikel 10 van Richtlijn 98/24/EG van de Raad ([1]) moeten gegevens uit de praktijk en informatie met betrekking tot de herkenning van vergiftigingsverschijnselen en betreffende de effectiviteit van eerste hulp en therapeutische maatregelen worden overgelegd. Zulke gegevens en informatie moeten rapporten omvatten van onderzoek naar tegengiffarmacologie en veiligheidsfarmacologie. Voor zover relevant, moet de werkzaamheid van potentiële vergiftigingsantagonisten onderzocht en worden gerapporteerd.

Gegevens en informatie over de effecten van menselijke blootstelling, indien beschikbaar, moeten worden gebruikt om de validiteit van extrapolaties en conclusies met betrekking tot doelorganen, verbanden tussen doses en effecten en de reversibiliteit van toxische effecten te bevestigen. Zulke gegevens kunnen verkregen worden na accidentele, beroepsgerelateerde blootstelling of opzettelijke zelfvergiftiging en moeten worden gerapporteerd, voor zover zij beschikbaar zijn.

5.9.1. *Medisch toezicht op het personeel van productiebedrijven en monitoringonderzoek*

Verslagen van programma's voor toezicht op gezonde werkomstandigheden en monitoringonderzoek, ondersteund door gedetailleerde gegevens over de opzet van het programma, het aantal blootgestelde personen die in het programma zijn opgenomen, de aard van hun blootstelling aan de werkzame stof en de blootstelling aan andere potentieel gevaarlijke stoffen, moeten worden overgelegd. Waar mogelijk moeten dergelijke verslagen tevens gegevens bevatten over het werkingsmechanisme van de werkzame stof. Ook bevatten deze verslagen, indien voorhanden, gegevens over personen die in fabrieken of tijdens of na toepassing van de werkzame stof aan de werkzame stof zijn blootgesteld (bv. uit monitoringonderzoek bij toedieners, werknemers, bewoners, omstanders of slachtoffers van ongevallen). Beschikbare gegevens over nadelige effecten op de gezondheid, met inbegrip van allergische reacties bij werknemers en

([1]) PB L 131 van 5.5.1998, blz. 11.

▼B

andere personen die aan de werkzame stof zijn blootgesteld, moeten worden verstrekt en waar relevant bijzonderheden bevatten over elk incident. De verstrekte gegevens moeten, waar mogelijk, betrekking hebben op bijzonderheden als frequentie, niveau en duur van de blootstelling, waargenomen symptomen en andere relevante klinische informatie.

5.9.2. *Gegevens verzameld bij mensen*

Waar deze beschikbaar zijn, moeten rapporten van onderzoek bij de mens, zoals onderzoek naar toxicokinetiek en metabolisme of onderzoek naar huidirritatie of huidsensibilisatie, worden overgelegd.

In het algemeen moeten de referentiewaarden gebaseerd zijn op onderzoek bij dieren, maar als er gegevens voor de mens beschikbaar zijn die op wetenschappelijk geldige en ethisch verantwoorde wijze zijn verkregen waaruit blijkt dat mensen gevoeliger zijn en die leiden tot lagere grenswaarden in de regelgeving, moeten deze gegevens voorrang krijgen op gegevens verkregen bij dieren.

5.9.3. *Rechtstreekse waarnemingen*

Beschikbare rapporten uit de openbare literatuur inzake klinische gevallen en gevallen van vergiftiging dienen, voor zover zij zijn gepubliceerd in vooraanstaande vakbladen of zijn ontleend aan officiële rapporten, tesamen met rapporten van eventuele follow-uponderzoeken te worden overgelegd. Dergelijke rapporten bevatten, waar deze beschikbaar zijn, volledige beschrijvingen van aard, niveau en duur van de blootstelling, klinische symptomen, maatregelen voor eerste hulp en therapeutische maatregelen alsmede van verrichte metingen en gedane waarnemingen.

Mits zij diep genoeg op de materie ingaat, kan een dergelijke documentatie uiterst nuttig zijn bij de bevestiging van de validiteit van extrapolatie van gegevens over dieren naar de mens en bij de identificatie van voor de mens specifieke, onvoorziene nadelige effecten.

5.9.4. *Epidemiologisch onderzoek*

Waar zulk onderzoek beschikbaar is, moet relevant epidemiologisch onderzoek worden vermeld.

5.9.5. *Diagnose van vergiftiging (bepaling van de werkzame stof, metabolieten), specifieke vergiftigingsverschijnselen, klinisch onderzoek*

Er moet een gedetailleerde beschrijving van de klinische verschijnselen en vergiftigingsverschijnselen, met inbegrip van de in een vroeg stadium optredende verschijnselen en symptomen en volledige gegevens over klinisch onderzoek dat bruikbaar is in diagnostisch opzicht worden verstrekt, indien voorhanden, en deze beschrijving moet volledige bijzonderheden bevatten betreffende het tijdsverloop van ingestie van, dermale blootstelling aan of inhalatie van verschillende hoeveelheden van de werkzame stof.

5.9.6. *Voorgestelde behandeling: maatregelen voor eerste hulp, antidota, medische behandeling*

Er dienen maatregelen voor eerste hulp te worden vastgesteld die toegepast moeten worden bij (feitelijke of waarschijnlijke) vergiftiging en bij contaminatie van de ogen. Er dient een volledige beschrijving te worden gegeven van de toe te passen behandeling bij vergiftiging of contaminatie van de ogen, met inbegrip van het gebruik van tegengif, voor zover beschikbaar. Informatie (op basis van praktische ervaring, voor zover die bestaat en beschikbaar is, en anders op theoretische gronden) met betrekking tot de doeltreffendheid van andere behandelingsmogelijkheden, moet worden gemeld, voor zover ze relevant is. Er dient een beschrijving te worden gegeven van aan specifieke methoden verbonden contra-indicaties, met name van die welke betrekking hebben op „algemene medische problemen” en omstandigheden.

▼B

5.9.7. *Te verwachten effecten van vergiftiging*

Voor zover bekend moeten de te verwachten effecten en de duur van deze effecten na vergiftiging worden beschreven. In die beschrijving moet melding worden gemaakt van de effecten van:

— het soort, het niveau en de duur van blootstelling of ingestie, en

— verschillen in tijd tussen blootstelling of ingestie en aanvang van de behandeling.

DEEL 6.

Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders

6.1. **Stabiliteit van residuen bij opslag**

Bij onderzoek naar de stabiliteit van residuen bij opslag moet de stabiliteit van residuen in planten, plantaardige producten en producten van dierlijke oorsprong bij opslag voor analyse worden onderzocht.

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor zover de verstrekte monsters binnen 24 uur na de monsterneming worden ingevroren en als niet uit ander onderzoek is gebleken dat een verbinding vluchtig of onstabiel is, zijn geen stabiliteitsgegevens vereist voor monsters die binnen 30 dagen (voor radioactief gemerkt materiaal zes maanden) na de monsterneming zijn geëxtraheerd en geanalyseerd.

De stabiliteit van de extracten moet worden onderzocht als de extracten niet onmiddellijk worden geanalyseerd.

Proefomstandigheden

Onderzoek met materiaal dat niet radioactief is gemerkt, moet worden verricht met representatieve substraten. Dit onderzoek kan worden uitgevoerd met monsters van behandelde gewassen of van dieren die residuen bevatten of via versterkingsexperimenten. In dat geval worden fracties van geprepareerde controlemonsters behandeld met een bekende hoeveelheid chemische stof, waarna deze fracties onder normale opslagcondities moeten worden bewaard.

In het onderzoek moet de stabiliteit van individuele componenten van de residudefinitie die relevant zijn voor de risicobeoordeling worden bekeken, waarvoor verschillende monsters mogelijk behandeld moeten worden met verschillende stoffen. Wanneer er verschillende analysedoelen worden gebruikt (wanneer bijvoorbeeld ofwel gekeken wordt naar afzonderlijke verbindingen, ofwel naar een gemeenschappelijke bepaling van de individuele verbindingen), is er mogelijk meer dan een reeks gegevens over de stabiliteit bij opslag nodig.

De duur van het stabiliteitsonderzoek moet afgestemd zijn op de periode gedurende welke de monsters of extracten werden opgeslagen in het overeenkomstige onderzoek.

Er moet gedetailleerde informatie worden verstrekt met betrekking tot het prepareren van de monsters en ten aanzien van de opslagcondities (temperatuur en opslagduur) voor monsters en extracten. Indien de afbraak tijdens de opslag significant is (meer dan 30 %), moet worden overwogen om de opslagcondities te wijzigen of de monsters te analyseren zonder ze eerst op te slaan. Al het onderzoek waarbij de gebruikte opslagcondities niet bevredigend waren, moet worden herhaald.

Gegevens over de stabiliteit bij opslag, waarbij gebruik wordt gemaakt van extracten van monsters, zijn eveneens vereist tenzij de monsters binnen 24 uur na het extraheren geanalyseerd worden.

▼B

De resultaten moeten worden voorgesteld als absolute waarden, uitgedrukt in mg/kg, niet bijgesteld op basis van terugvinding, en als percentage van de nominale behandelingswaarde.

6.2. **Metabolisme, verdeling en uitdrukkingsvorm van residuen**

Er moeten gegevens worden verstrekt over een metabolisme dat representatief is voor de bestaande of beoogde goede landbouwpraktijken (GAP's), samen met een schematische weergave van de metabole route in planten en dieren, vergezeld van een korte toelichting van de verdeling en de chemische reacties die zich daarbij voordoen. Het onderzoek moet worden uitgevoerd met een of meer radioactief gemerkte vormen van de werkzame stof en, waar relevant, met stereo-isomere vormen van de werkzame stof en de relevante metabolieten. Voor plantenextracten kan er een andere aanpak worden gehanteerd, indien dit voldoende kan worden verantwoord.

Voor planten bestaan de doelstellingen van dit onderzoek in:

a) het maken van een schatting van de totale hoeveelheid overblijvende residuen in het relevante deel van de gewassen bij de oogst, nadat de gewassen behandeld zijn zoals is voorgesteld;

b) de identificatie van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvende residuen;

c) het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante delen van gewassen;

d) het kwantificeren van de belangrijkste componenten van het residu en het bepalen van de doelmatigheid van de procedures voor het extraheren van deze componenten;

e) het karakteriseren en kwantificeren van samengevoegd en gebonden residu;

f) het aangeven van de componenten waarvoor analyses moeten worden uitgevoerd in residukwantificatieonderzoek (onderzoek naar residuen van gewassen).

Voor dieren die voedsel produceren bestaan de doelstellingen van dit onderzoek in:

a) het maken van een schatting van de totale hoeveelheid overblijvende residu in eetbare dierlijke producten;

b) het bepalen van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvend residu in eetbare dierlijke producten;

c) het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante eetbare dierlijke producten;

d) het leveren van bewijs op basis waarvan een residu al dan niet moet worden ingedeeld als vetoplosbaar;

e) het kwantificeren van het totale residu in bepaalde dierlijke producten (melk of eieren) en excreties;

f) het kwantificeren van de belangrijkste componenten van het residu en het bepalen van de doelmatigheid van de procedures voor het extraheren van deze componenten;

g) het karakteriseren en kwantificeren van samengevoegd en gebonden residu;

h) het aangeven van de componenten waarvoor analyses moeten worden uitgevoerd in residukwantificatieonderzoek (onderzoek naar residuen van gewassen);

▼B

i) het verkrijgen van gegevens op basis waarvan kan worden beslist of er vervoederingsonderzoek moet worden uitgevoerd op dieren die voedsel produceren.

De resultaten van het metabolismeonderzoek uitgevoerd bij gevogelte, gewoonlijk legkippen, moet worden geëxtrapoleerd naar alle gevogelte dat voedsel produceert, terwijl de resultaten van het metabolismeonderzoek uitgevoerd bij herkauwers, gewoonlijk melkproducerende geiten, en waar nodig, bij varkens, moet worden geëxtrapoleerd naar alle zoogdieren die voedsel produceren.

Metabolieten die niet worden teruggevonden in het ADME-onderzoek of die niet kunnen worden verklaard als tussenproduct, maar die worden geïdentificeerd in metabolisme/omzettingsonderzoek (planten, voedsel producerende dieren, verwerking en wisselgewassen), moeten als relevant worden beschouwd voor de beoordeling van het risico voor consumenten, tenzij op basis van wetenschappelijk bewijs (zoals structuur-activiteitsrelaties, toxicologisch opschalingsonderzoek) kan worden aangetoond dat zij, ook wat hun concentratie betreft, geen potentieel risico inhouden voor de consument.

6.2.1. *Planten*

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek bij planten moet worden uitgevoerd tenzij geen enkel deel van de planten of plantaardige producten als voedsel of voedermateriaal zal worden gebruikt of tenzij er sprake is van een situatie zonder residuen (bv. toepassingen met lokaas).

Proefomstandigheden

Bij het plannen van metabolismeonderzoek moet rekening worden gehouden met de beoogde toepassingsmethode (zoals behandeling van zaden, bodem/bladspuitmiddel, dompelbehandeling, verneveling) en eigenschappen van de werkzame stof (zoals systemische eigenschappen of vluchtigheid). Wanneer onderzoek wordt verricht naar metabolisme, moet daarbij gebruik worden gemaakt van gewassen uit verschillende categorieën van gewassen die normaliter zullen worden behandeld met gewasbeschermingsmiddelen die de betrokken werkzame stof bevatten. Hiertoe moeten de gewassen in een van de volgende vijf categorieën worden ingedeeld:

a) fruit (code F);

b) hakvruchten (code R);

c) bladgewassen (code L);

d) graan/grasgewassen (code C/G);

e) peulgewassen en oliehoudende zaden (code P/O);

f) diversen.

De categorie „diversen” mag enkel worden gebruikt op gevalsbasis.

Er moet een metabolismeonderzoek worden overgelegd voor elke soort gewasgroep waarvoor een toepassing wordt voorgesteld. Om de resultaten van metabolismeonderzoek met een werkzame stof te kunnen extrapoleren naar alle gewasgroepen, moet er metabolismeonderzoek worden verricht op minstens drie representatieve gewassen (uit verschillende gewasgroepen, met uitzondering van „diversen”). Als de resultaten van deze drie studies wijzen op een vergelijkbare metabole route (op kwalitatief vlak, en in mindere mate op kwantitatief vlak), hoeft er geen aanvullend onderzoek te worden verricht. Als de resultaten van het beschikbare onderzoek van drie van deze categorieën aangeven dat de afbraakroute niet vergelijkbaar is voor elk van de drie categorieën, moet er onderzoek worden overgelegd uit de overige categorieën, met uitzondering van „diversen”.

▼B

Als er slechts voor een gewasgroep toelating wordt gevraagd, volstaat metabolismeonderzoek voor een gewas uit die gewasgroep, voor zover het gewas werkelijk representatief is voor de gewasgroep en er duidelijkheid wordt verschaft over de metabole route.

Het onderzoek moet afgestemd zijn op het beoogde gebruikspatroon van het werkzame bestanddeel, zoals behandeling van bladeren, bodem/zaden of behandeling na oogst. Als er bijvoorbeeld drie studies zijn uitgevoerd waarbij de stof werd toegepast op bladeren en later wordt voorgesteld om de stof toe te passen op de bodem (bv. bij de behandeling van zaden, van granulaten of bij een behandeling waarbij de bodem wordt doordrenkt), moet minstens een aanvullend onderzoek worden verricht dat is afgestemd op toepassing op de bodem. De aanvrager moet met de nationale bevoegde autoriteiten bespreken of een onderzoek op bladeren eventueel kan worden vervangen door een onderzoek na oogst.

Er moet een evaluatie van de resultaten van verschillend onderzoek worden overgelegd voor:

a) de opnameroute (bv. via bladeren of wortels);

b) de vorming van metabolieten en afbraakproducten;

c) de verdeling van residu over de relevante delen van het gewas bij oogst (met een bijzondere nadruk op voedsel en voeder);

d) de metabole routes.

Als uit onderzoek blijkt dat de werkzame stof of de relevante metabolieten of afbraakproducten niet worden opgenomen door het gewas, moet daarvoor een motivering worden gegeven.

6.2.2. *Pluimvee*

Gevallen waarin de proef vereist is

Metabolismeonderzoek voor gevogelte moet worden overgelegd wanneer het gewasbeschermingsmiddel gebruikt zal worden in gewassen waarvan delen of producten, ook na verwerking, als voeder voor gevogelte zullen worden gebruikt en waarbij de opname naar verwachting groter zal zijn dan 0,004 mg/kg lg/dag ([1]).

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet worden verricht bij legkippen.

De dosering moet minstens gelijk zijn aan de te verwachten maximale dagelijkse blootstelling die zich voordoet bij al de beoogde toepassingen.

Als de identificatie van metabolieten niet kan worden uitgevoerd bij doseringen van 10 mg/kg voeder (droge stof), mag een hogere dosis worden gebruikt.

Als er geen vervoederingsonderzoek wordt verricht, moeten de plateauniveaus in eieren worden aangetoond in het metabolismeonderzoek, waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat plateauniveaus zich meestal uiterlijk 14 dagen na het begin van de toediening voordoen bij legkippen.

([1]) mg/kg lg/dag = mg werkzame stof/kg lichaamsgewicht van de betrokken soort/dag.

▼B

6.2.3. *Melkproducerende herkauwers*

Gevallen waarin de proef vereist is

Metabolismeonderzoek voor melkproducerende herkauwers moet worden overgelegd wanneer het gewasbeschermingsmiddel gebruikt zal worden in gewassen waarvan delen of producten, ook na verwerking, als voeder voor herkauwers zullen worden gebruikt en waarbij de opname naar verwachting groter zal zijn dan 0,004 mg/kg lg/dag.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet worden verricht op melkproducerende geiten, indien voorhanden, of, als alternatief, bij melkproducerende koeien.

De dosering moet minstens gelijk zijn aan de te verwachten maximale dagelijkse blootstelling die zich voordoet bij al de beoogde toepassingen.

Als de identificatie van de belangrijkste metabolieten niet kan worden uitgevoerd bij doseringen van 10 mg/kg voeder (droge stof), mag een hogere dosis worden gebruikt.

Als er geen vervoederingsonderzoek wordt verricht, moeten de plateauniveaus in melk worden aangetoond in het metabolismeonderzoek, waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat plateauniveaus zich meestal vijf tot zeven dagen na het begin van de toediening voordoen bij melkproducerende herkauwers.

6.2.4. *Varkens*

Gevallen waarin de proef vereist is

Metabolismeonderzoek voor varkens moet worden overgelegd wanneer het gewasbeschermingsmiddel gebruikt zal worden in gewassen waarvan delen of producten, ook na verwerking, als voeder voor varkens zullen worden gebruikt en wanneer blijkt dat de metabole routes bij ratten aanzienlijk verschillen van die bij herkauwers, en waarbij de opname naar verwachting groter zal zijn dan 0,004 mg/kg lg/dag.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet worden verricht bij varkens.

De dosering moet minstens gelijk zijn aan de te verwachten maximale dagelijkse blootstelling die zich voordoet bij al de beoogde toepassingen.

Als de identificatie van metabolieten niet kan worden uitgevoerd bij doseringen van 10 mg/kg voeder (droge stof), mag een hogere dosis worden gebruikt.

De duur van dit onderzoek moet dezelfde zijn als die van het onderzoek bij melkproducerende herkauwers.

6.2.5. *Vissen*

Gevallen waarin de proef vereist is

Metabolismeonderzoek bij vissen moet worden overgelegd wanneer het gewasbeschermingsmiddel gebruikt zal worden in gewassen waarvan delen of producten, ook na verwerking, als visvoeder zullen worden gebruikt en waarbij residuen kunnen achterblijven in het voeder bij de beoogde toepassingen.

Resultaten van het onderzoek dat is overgelegd in overeenstemming met punt 8.2.2.3 mogen worden gebruikt als op basis van wetenschappelijk bewijs kan worden aangetoond dat de resultaten van dat onderzoek als gelijkwaardig mogen worden beschouwd. Er moet bijzondere aandacht worden geschonken aan de verschillende ingestieroutes.

▼B

6.3. **Proeven om de omvang van residuen te bepalen bij planten**

Het doel van proeven om de omvang van residuen bij planten te bepalen, is het volgende:

— het bepalen van de te verwachten hoogste residugehalten van alle componenten van de verschillende residudefinities in gewassen die volgens de voorgestelde goede landbouwpraktijk (GAP) zijn behandeld bij de oogst of bij het uithalen uit de opslagplaats, en

— het bepalen, voor zover relevant, van de snelheid waarmee de hoeveelheid residuen van het gewasbeschermingsmiddel in planten vermindert.

Gevallen waarin de proef vereist is

Deze onderzoeken moeten altijd worden uitgevoerd wanneer het gewasbeschermingsmiddel wordt toegepast op planten of plantaardige producten die voor menselijke consumptie of vervoedering worden gebruikt, of wanneer dergelijke planten residuen kunnen opnemen uit de bodem of uit andere substraten, tenzij extrapolatie op basis van geschikte gegevens over een ander gewas mogelijk is.

Bij het plannen van residuproeven moet in het achterhoofd worden gehouden dat gegevens over residuen in rijpe of onrijpe gewassen van belang kunnen zijn voor de risicobeoordeling op andere gebieden, zoals ecotoxicologie of de veiligheid van werknemers.

Proefomstandigheden

Er moeten residuproeven onder toezicht worden uitgevoerd overeenkomstig de voorgestelde kritische goede landbouwpraktijk. De proefomstandigheden (bv. maximumaantal voorgestelde toepassingen, kortste veiligheidstermijnen tussen toepassingen, toepassing van de maximale dosering en concentratie, meest kritieke veiligheidstermijnen) ([1]) moeten worden vastgesteld met de hoogste residugehalten die redelijkerwijs mogelijk zijn en die representatief zijn voor de realistische omstandigheden bij de kritieke GAP waaronder de werkzame stof zou kunnen worden toegepast.

Bij het opstellen van een programma voor residuproeven onder toezicht moet rekening worden gehouden met factoren als de belangrijkste productiegebieden en de verschillende omstandigheden die zich kunnen voordoen in de belangrijkste productiegebieden.

Er moet rekening worden gehouden met verschillen in de landbouwproductiemethoden (bv. toepassingen buiten of binnen), productieseizoenen en soorten formuleringen.

Om het gedrag van residuen te beoordelen en maximumresidugehalten (MRL's) te bepalen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 396/2005, moet de Unie opgesplitst worden in twee zones: een Noord-Europese en een Zuid-Europese zone. Voor toepassingen in kassen, bij de behandeling na de oogst en bij de behandeling van lege opslagruimten, moet een enkele residuzone gelden.

Voor de resultaten van de proeven geëvalueerd zijn, is het moeilijk om te bepalen hoeveel proeven er moeten worden uitgevoerd. Wanneer uitgegaan wordt van een situatie waarin alle overige variabelen die een effect hebben op de residugehalten vergelijkbaar zijn, moet het minimumaantal proeven voor elke residuzone variëren tussen minimum 4 proeven voor een minder belangrijk gewas en minimum 8 proeven voor een belangrijk gewas.

([1]) Onder veiligheidstermijnen wordt in deze sectie verstaan wachttermijnen tot de oogst, of wachttijden of opslagperioden in het geval van toepassingen na de oogst.

▼B

Als de GAP in beide residuzones evenwel dezelfde is, volstaan 6 proeven die gelijkmatig verdeeld zijn binnen de representatieve productiezones gewoonlijk voor een minder belangrijk gewas.

Het aantal uit te voeren onderzoeken mag worden beperkt als uit residuproeven blijkt dat de residugehalten in planten of plantaardige producten lager zijn dan de bepalingsgrens. Het aantal proeven mag niet minder bedragen dan het minimum van drie per zone voor minder belangrijke gewassen en vier per zone voor belangrijke gewassen.

Wanneer een situatie zonder residuen wordt voorspeld op basis van representatief onderzoek naar plantmetabolisme, moeten er drie proeven worden uitgevoerd voor producten die een belangrijke rol spelen in voedsel. Er hoeven geen proeven te worden uitgevoerd voor producten die niet van belang zijn in voedsel. Een situatie zonder residuen moet worden voorspeld wanneer er geen residuen gevonden kunnen worden in onderzoek met overdreven doseringen in vergelijking met de beoogde doseringen.

Voor zover de omstandigheden vergelijkbaar zijn en de proeven wijd verspreid zijn over verschillende zones, volstaat het om de proeven uit te voeren over één groeiseizoen.

Een deel van de proeven kan vervangen worden door proeven die buiten de Unie worden uitgevoerd, voor zover zij overeenstemmen met de kritieke GAP en de productieomstandigheden (zoals teeltpraktijken, klimatologische omstandigheden) vergelijkbaar zijn.

Proeven die het gedrag van residuen bij behandelingen na de oogst aantonen, moeten worden uitgevoerd op verschillende plekken bij verschillende cultivars. Verder moet voor elke toepassingsmethode en alle opslagcondities een reeks proeven worden gedaan, tenzij duidelijk kan worden aangegeven wanneer er sprake is van het de meest ongunstige situatie wat residuen betreft.

Wanneer een gewasbeschermingsmiddel zowel op het veld als in de kas kan worden gebruikt met dezelfde GAP, moet een volledig pakket gegevens worden overgelegd voor beide situaties, tenzij reeds aanvaard is dat een gebruik de kritieke GAP is.

Er moet geval per geval worden nagegaan of extrapolatie van het gewas dat werd gebruikt tijdens het metabolismeonderzoek naar andere gewassen uit dezelfde gewasgroep mogelijk is, rekening houdend met de plantmorfologie en de toepassingsomstandigheden.

Wanneer op het ogenblik van de toepassing een significant deel van het voor consumptie geschikte product reeds aanwezig is, moet de helft van de onder toezicht uitgevoerde en gerapporteerde proeven gegevens omvatten die aangeven hoe het residugehalte zich na verloop van tijd ontwikkelt (onderzoek naar de afbraak van residuen), tenzij het voor consumptie geschikte gewas(deel) bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden niet wordt blootgesteld tijdens de toepassing van het gewasbeschermingsmiddel. Voor gewassen die na bloesem worden geoogst (zoals vruchten of vruchtgroenten), is een significant deel van het voor consumptie geschikte gewas aanwezig vanaf de volle bloesem (BBCH 65). Voor de meeste gewassen waarvan het bladdeel geoogst wordt (bv. sla), is aan deze voorwaarde voldaan als er 6 echte bladeren, bladerparen of kransen uitgevouwen zijn (BBCH 16).

Bij een werkzame stof waarvoor een ARfD is afgeleid, kan de verdeling van residuen over afzonderlijke eenheden worden onderzocht via variabiliteitsonderzoek. Als er voldoende resultaten beschikbaar zijn, kan de standaardvariabiliteitsfactor worden vervangen door een specifieke factor die uit dat onderzoek is afgeleid.

▼B

6.4. **Onderzoek naar vervoedering**

Het doel van het onderzoek naar vervoedering moet erin bestaan de residuen in producten van dierlijke oorsprong ten gevolge van residuen in het voeder te bepalen.

De resultaten van een vervoederingsonderzoek bij legkippen moeten worden geëxtrapoleerd naar alle gevogelte dat voedsel produceert. De resultaten van een vervoederingsonderzoek bij melkproducerende koeien, en, in voorkomend geval, bij varkens, moeten worden geëxtrapoleerd naar alle zoogdieren die voedsel produceren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek naar vervoedering moet worden overgelegd indien uit onderzoek naar het metabolisme blijkt dat hoeveelheden residuen boven 0,01 mg/kg kunnen voorkomen in eetbaar dierlijk weefsel, melk, eieren of vis, rekening houdend met de residugehalten in potentieel diervoeder die worden verkregen bij eenmaal de normale dosering, berekend op basis van het gewicht van de droge stof.

Onderzoek naar vervoedering is niet noodzakelijk wanneer de inname kleiner is dan 0,004 mg/kg lg/dag, behalve in gevallen waarin het residu (de werkzame stof of zijn metabolieten of afbraakproducten) zoals bepaald in de residudefinitie voor risicobeoordeling zich ophoopt.

6.4.1. *Pluimvee*

Het onderzoek naar vervoedering bij gevogelte moet worden verricht bij legkippen. Voor elk gekozen behandelingsstelsel moeten er minimum negen kippen worden behandeld.

In het algemeen wordt het voer in drie doseringen toegediend (eerste dosis = het verwachte residugehalte). De dieren krijgen een dosering toegediend over minimum 28 dagen of tot het plateauniveau is bereikt in eieren.

6.4.2. *Herkauwers*

Het onderzoek naar vervoedering bij herkauwers moet worden verricht bij melkproducerende herkauwers. Voor elk gekozen behandelingsstelsel moeten er minimum drie melkkoeien worden behandeld.

In het algemeen wordt het voer in drie doseringen toegediend (eerste dosis = het verwachte residugehalte). De dieren krijgen een dosering toegediend over minimum 28 dagen of tot het plateauniveau is bereikt in melk.

6.4.3. *Varkens*

Indien uit de studies van het metabolisme blijkt dat de metabole routes bij varkens in significante mate afwijken ten opzichte van die bij herkauwers, dan moet ook een studie worden verricht inzake het vervoederen aan varkens. Voor elk gekozen behandelingsstelsel moeten er minimum drie varkens worden behandeld.

In het algemeen wordt het voer in drie doseringen toegediend (eerste dosis = het verwachte residugehalte). De dieren krijgen minstens even lang een dosering toegediend als herkauwers.

6.4.4. *Vissen*

Onderzoek naar vervoedering bij vissen kan noodzakelijk zijn wanneer een residugehalte van meer dan 0,01 mg/kg redelijkerwijs verwacht kan worden in eetbare weefsels, op basis van de bevindingen van het onderzoek naar het metabolisme bij vissen en de geschatte maximumresiduen die kunnen voorkomen in visvoeder. Er moet bijzondere aandacht worden geschonken aan lipofiele stoffen met een intrinsieke neiging tot ophoping.

▼B

6.5. **Effecten van verwerking**

6.5.1. *Aard van het residu*

Aan de hand van onderzoek naar de aard van het residu moet worden aangetoond of er tijdens de verwerking van de landbouwgrondstoffen sprake is van het ontstaan van afbraak- of reactieproducten van residuen, waardoor een afzonderlijke risicobeoordeling noodzakelijk kan worden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet onderzoek naar de aard van residuen bij de verwerking worden overgelegd wanneer het residugehalte in producten van plantaardige of dierlijke oorsprong die onderhevig zijn aan verwerking gelijk is aan of hoger is dan 0,01 mg/kg (op basis van de residudefinitie voor risicobeoordeling van de grondstof). Een onderzoek is evenwel niet vereist in de volgende gevallen:

— stoffen met een oplosbaarheid in water van < 0,01 mg/L,

— als het enkel gaat om eenvoudige fysische behandelingen waarbij er geen wijziging optreedt in de temperatuur van de grondstof, zoals wassen, afsnijden van plantendelen of persen, of

— als de verdeling van het residu over het vruchtvlees en de oneetbare schil het enige effect van de verwerking is.

Proefomstandigheden

Afhankelijk van het verwachte residugehalte en de chemische aard van het residu in het product van plantaardige of dierlijke oorsprong wordt zo nodig een reeks van representatieve hydrolysesituaties (een simulatie van de toepasselijke verwerkingssituaties) onderzocht. Ook moet aandacht worden besteed aan de effecten van andere processen dan hydrolyse en aan de mogelijkheid dat er zich toxicologisch significante afbraakproducten vormen.

Het onderzoek moet worden uitgevoerd met een of meer radioactief gemerkte vormen van de relevante stof.

6.5.2. *Verdeling van het residu over de oneetbare schil en het vruchtvlees*

De doelstellingen van onderzoek naar de verdeling van het residu over de oneetbare schil en het vruchtvlees bestaan erin:

— de kwantitatieve verdeling van het residu over de oneetbare schil en het vruchtvlees te bepalen,

— de schilfactoren te schatten, en

— een meer realistische schatting van de opname van residuen via het voedsel mogelijk te maken.

Gevallen waarin de proef vereist is

Dit onderzoek moet worden overgelegd voor plantaardige producten met een oneetbare schil (zoals meloenen of bananen) of met een schil die zeer zelden wordt gegeten door de consument (zoals citrusvruchten).

Proefomstandigheden

Dit onderzoek moet worden verricht als onderdeel van residuproeven onder toezicht, en het aantal resultaten dat moet worden gerapporteerd is afhankelijk van het aantal uitgevoerde residuproeven. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan mogelijke besmetting van het vruchtvlees. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen om een realistisch hoogste residugehalte te kwantificeren.

▼B

6.5.3. *Omvang van residuen in verwerkte producten*

De belangrijkste doelstellingen van onderzoek naar de omvang van residuen in verwerkte producten bestaan erin:

— de kwantitatieve verdeling te bepalen van residuen in de diverse verwerkte producten die als voedsel of voeder worden gebruikt,

— de verwerkingsfactoren in te schatten, en

— een meer realistische schatting van de opname van residuen via het voedsel mogelijk te maken.

Gevallen waarin de proef vereist is

Om te bepalen of verwerkingsonderzoek moet worden uitgevoerd, moet rekening worden gehouden met de volgende punten:

a) het gewicht van een verwerkt product in de voeding van mensen (zoals appels) of van dieren (zoals appelpulp);

b) het gehalte aan residuen in de te verwerken plant of het te verwerken plantaardige product (normaal ≥ 0,1 mg/kg);

c) de fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof of van de relevante metabolieten (zoals oplosbaarheid in vet in het geval van verwerking van oliehoudende zaden); en

d) de kans dat na verwerking van de plant of het plantaardige product toxicologisch significante afbraakproducten worden aangetroffen.

Als het residugehalte minder dan 0,1 mg/kg bedraagt, moet er verwerkingsonderzoek worden uitgevoerd als de bijdrage van de bestudeerde grondstof tot de theoretische maximale dagelijkse inname (TMDI) ≥ 10 % van de ADI bedraagt of als de geschatte dagelijkse inname ≥ 10 % van de ARfD bedraagt voor de voeding van een bepaalde Europese consumentengroep.

Er hoeft geen verwerkingsonderzoek te worden uitgevoerd als planten of plantaardige producten enkel als grondstof (onverwerkt) gebruikt worden voor voedsel en voeder.

In sommige gevallen volstaat een eenvoudige berekening om de verwerkingsfactor te bepalen, zoals de concentratie op basis van ontwaterings- of verdunningsfactoren, voor zover het bestudeerde proces naar verwachting geen invloed heeft op de aard van de residuen.

Industriële verwerking

Als de eigenschappen van de relevante werkzame stof, de onzuiverheid of de metaboliet aangeven dat die stof zich in een bepaalde verwerkte fractie kan concentreren, is verwerkingsonderzoek noodzakelijk, zelfs in situaties waarin het residugehalte in de te verwerken plant of het te verwerken plantaardige product minder dan 0,1 mg/kg bedraagt. In zulke gevallen moeten overdreven doseringen van maximaal 5x zo groot als een normale dosering of verkorte wachttermijnen tot de oogst worden toegepast, voor zover dat nodig is om een kwantificeerbaar residu in/op de te verwerken plant of het te verwerken plantaardige product te verkrijgen. Er hoeft geen verwerkingsonderzoek te worden uitgevoerd als de overdreven doseringen (maximaal 5x de normale dosering) geen kwantificeerbaar residu in de te verwerken plant of het te verwerken plantaardige product opleveren. Bij het overwegen van behandelingen met een overdreven dosering moet rekening worden gehouden met de fytotoxiciteit.

▼B

Interne verwerking

Voor interne verwerkingsprocessen, thuis uitgevoerde verwerkingsprocessen en minder belangrijke industriële verwerkingsprocessen waarbij tijdens veldproeven onder toezicht bij de maximale dosering op het etiket en de minimale wachttijd tot de oogst geen residuen van 0,1 mg/kg of meer worden aangetroffen in de landbouwgrondstof bij de aanbevolen GAP, hoeft geen verwerkingsonderzoek te worden uitgevoerd.

Proefomstandigheden

Verwerkingsonderzoek moet betrekking hebben op huisgemaakte bereidingen (bv. gekookte groenten) of commerciële industriële processen (bv. de productie van appelsap). Het verwerkingsonderzoek moet worden verricht bij minstens een representatief gewas uit een gewasgroep, voor zover het gebruik daarvan wordt beoogd. De keuze voor het gewas en het proces moet worden verantwoord en toegelicht.

De bij onderzoek naar de verwerking te gebruiken technologie moet de werkelijke omstandigheden zo dicht mogelijk benaderen. Voor elk te onderzoeken gewas moeten er twee onderzoeken per proces worden uitgevoerd om de concentratie- en verdunningsfactoren in verwerkte producten te bepalen. Als er meer dan een verwerkingsmethode wordt gebruikt, moet de methode worden gekozen die naar verwachting de hoogste residugehalten in het verwerkte product voor de menselijke consumptie zal opleveren. De resultaten moeten worden geëxtrapoleerd naar alle gewassen binnen een gewasgroep die hetzelfde proces ondergaan.

Wanneer de resultaten (verwerkingsfactor) van beide onderzoeken voor de belangrijkste verwerkte producten met meer dan 50 % verschillen, moet er verder onderzoek worden verricht om een consequente verwerkingsfactor af te leiden.

Er moet aanvullend onderzoek worden verricht als de schatting van de inname via de voeding bij gebruik van verwerkingsfactoren die uit extrapolatie zijn afgeleid de ADI of ARfD overschrijdt. Dat onderzoek moet worden uitgevoerd op belangrijke processen en de grondstoffen die het meeste bijdragen tot de overschrijding van de ADI/ARfD.

6.6. **Residuen in wisselgewassen**

Onderzoek naar residuen in wisselgewassen moet worden verricht om de aard en de mate van de potentiële ophoping van residuen in wisselgewassen via opname uit de bodem en de omvang van residuen in wisselgewassen onder realistische veldomstandigheden te bepalen.

Onderzoek met wisselgewassen is niet noodzakelijk voor toepassingen van gewasbeschermingsmiddelen op permanente teelten (zoals de gewasgroep citrus- en pitvruchten), semipermanente teelten (zoals asperges, ananas) of schimmels, waarbij wissels op hetzelfde substraat geen deel uitmaken van de gebruikelijke landbouwpraktijken.

6.6.1. *Metabolisme in wisselgewassen*

De doelstellingen van onderzoek naar het metabolisme in wisselgewassen bestaan in:

a) het maken van een schatting van de totale hoeveelheid overblijvende residuen in het relevante deel van de wisselgewassen bij de oogst, nadat de vorige gewassen behandeld zijn zoals is voorgesteld;

b) de identificatie van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvende residuen;

c) het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante delen van gewassen;

▼B

d) het kwantificeren van de belangrijkste bestanddelen van het residu;

e) het aangeven van de aanvullende componenten waarvoor analyses moeten worden uitgevoerd in residukwantificatieonderzoek (onderzoek naar vruchtwisseling op het veld);

f) te beslissen over eventuele beperkingen in de vruchtwisseling, en

g) over de noodzaak van veldresiduproeven bij wisselgewassen te beslissen (beperkt veldonderzoek).

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek naar het metabolisme bij wisselgewassen moet worden overgelegd als de uitgangsverbinding of bodemmetabolieten persisteren in de bodem of er significante concentraties metabolieten in de bodem voorkomen.

Onderzoek naar het metabolisme van wisselgewassen is niet noodzakelijk als de minst gunstige omstandigheden op basis van ander beschikbaar onderzoek bij in overeenstemming met punt 6.2.1 behandelde gewassen, waarbij het gewasbeschermingsmiddel rechtstreeks op de bodem werd aangebracht (bv. als toepassing voor het planten of voor het tot wasdom komen) correct kunnen worden voorgesteld.

Proefomstandigheden

Wanneer onderzoek wordt verricht naar metabolisme, moet daarbij gebruik worden gemaakt van minstens drie gewassen uit drie verschillende categorieën van gewassen: wortel- en knolgroenten, bladgroenten en granen. Gegevens uit aanvullende gewasgroepen kunnen relevant zijn voor het bepalen van de MRL's. Deze gewassen moeten worden geplant in een bodem die behandeld is met de aanbevolen maximale totale dosering voor het voorgaande gewas, nadat een passend herbeplantingsinterval is toegepast ter imitatie van oogstverlies in de eerste fases van de vegetatie van het gewas, vruchtwisseling in dezelfde vegetatieperiode of hetzelfde vegetatiejaar en vruchtwisseling in de volgende vegetatieperiode of het volgende vegetatiejaar.

6.6.2. *Omvang van residuen in wisselgewassen*

De doelstellingen van onderzoek naar residuen in wisselgewassen bestaan erin:

a) een evaluatie van de omvang van de residuen in wisselgewassen mogelijk te maken;

b) te beslissen over eventuele beperkingen in de vruchtwisseling;

c) informatie te verschaffen voor de beoordeling van het algemene belang van de residuen voor de risicobeoordeling van de voeding, en

d) te beslissen of er MRL's moeten worden vastgesteld voor wisselgewassen.

Gevallen waarin de proef vereist is

Als uit het onderzoek naar het metabolisme blijkt dat er residuen kunnen voorkomen (> 0,01 mg/kg) van de werkzame stof of de relevante metabolieten of afbraakproducten ten gevolge van plant- of bodemmetabolisme, moeten er beperkte veldonderzoeken en, indien nodig, veldproeven worden uitgevoerd.

▼B

Onderzoek is niet vereist in de volgende gevallen:

— als er geen onderzoek naar het metabolisme van wisselgewassen wordt uitgevoerd, of

— als uit het onderzoek naar het metabolisme van wisselgewassen blijkt dat er geen tot bezorgdheid strekkende residuen te verwachten zijn in wisselgewassen.

P r o e f o m s t a n d i g h e d e n

Er moet een trapsgewijze aanpak worden gehanteerd om aan de hierboven vermelde doelstellingen te voldoen. In de eerste fase moet er beperkt veldonderzoek worden uitgevoerd op twee plaatsen in belangrijke productiegebieden. Hierbij moet het gewasbeschermingsmiddel waarvoor de toelating wordt aangevraagd of een soortgelijke formulering worden gebruikt.

Wanneer op basis van het resultaat uit het onderzoek uit de eerste fase blijkt dat er naar verwachting geen residuen (<0,01 mg/kg) aangetroffen zullen worden in wisselgewassen of wanneer uit onderzoek naar het metabolisme geen residuen naar voren komen waarvoor risicobeoordelingen moeten worden uitgevoerd, hoeft er geen aanvullend onderzoek te worden uitgevoerd.

In de tweede fase moeten alle beschikbare gegevens worden overgelegd om de risico's van de voeding correct te kunnen evalueren en MRL's te kunnen vaststellen. Dit onderzoek moet betrekking hebben op de gebruikelijke vruchtwisselingspraktijk. Het moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de vereisten uit punt 6.3. Proeven moeten zo nauw mogelijk aansluiten op de landbouwpraktijken voor representatieve gewassen van belangrijke gewasgroepen. Per jaar moeten minstens vier proeven per gewas worden uitgevoerd voor de hele Unie. Deze proeven moeten worden uitgevoerd in de belangrijkste productiegebieden van de Unie, bij de hoogste dosering voor het voorafgaande gewas. Als jaarlijkse toepassingen van persistente werkzame stoffen leiden tot hogere plateauconcentraties in de bodem dan een enkele toepassing, moet rekening worden gehouden met de plateauconcentratie. De nodige residuproeven moeten worden opgezet in overleg met de nationale bevoegde autoriteiten in de lidstaten.

6.7. **Voorgestelde residudefinities en maximumresidugehalten**

6.7.1. *Voorgestelde residudefinities*

Wanneer bepaald wordt welke verbindingen in de residudefinitie moeten worden opgenomen, moet rekening worden gehouden met de volgende elementen:

— het toxicologische belang van de verbindingen,

— de waarschijnlijk aanwezige hoeveelheden, en

— de analytische methoden die worden voorgesteld voor de controle en het toezicht na de goedkeuring.

Er zijn mogelijk twee verschillende residudefinities nodig: een voor handhavingsdoeleinden, op basis van het concept van verklikkers, en een voor risicobeoordelingsdoeleinden, waarin rekening wordt gehouden met toxicologische relevante verbindingen.

De analytische werkzaamheden in het kader van residuproeven en vervoederingsonderzoek moeten betrekking hebben alle componenten van de residudefinitie die voor risicobeoordeling moet worden bepaald.

6.7.2. *Voorgestelde maximumresidugehalten (MRL's) en verantwoording voor de aanvaardbaarheid van deze gehalten.*

Voor alle producten van plantaardige en dierlijke oorsprong die onder Verordening (EG) nr. 396/2005 vallen moet er een maximumresidugehalte worden vermeld. In alle andere gevallen van producten van plantaardige en dierlijke oorsprong die als voedsel of voeder gebruikt worden

▼B

en voor tabak en geneeskrachtige kruiden moet een richtsnoer worden vastgesteld: een gehalte dat afgeleid is op basis van dezelfde beginselen die gebruikt worden voor het bepalen van de MRL's.

Voor verwerkte producten moeten verwerkingsfactoren worden overgelegd, tenzij er geen onderzoek naar de verwerking hoeft te worden uitgevoerd.

Voorts moeten er waarden worden afgeleid voor het mediaanresidu uit proeven onder toezicht (STMR) en voor het hoogste residugehalte (HR) en, wanneer er verwerkingsfactoren worden voorgesteld, voor STMR-P en HR-P.

In uitzonderlijke gevallen, wanneer voldaan is aan de voorwaarden uit artikel 16, lid 1, van Verordening (EG) nr. 396/2005, kunnen MRL's worden voorgesteld op basis van de monitoringgegevens. In zulke gevallen moet het voorstel betrekking hebben op het 95^{e} percentiel van de gegevenspopulatie op het 95 %-betrouwbaarheidsniveau.

6.7.3. *Voorgestelde maximumresidugehalten (MRL's) en verantwoording voor de aanvaardbaarheid van de voorgestelde gehalten voor ingevoerde producten (invoertolerantie).*

Punt 6.7.2 is van toepassing op MRL's voorgesteld voor ingevoerde producten (invoertoleranties).

6.8. **Voorgestelde veiligheidsintervallen**

Er moeten veiligheidstermijnen (voorgestelde wachttermijnen tot de oogst voor beoogde toepassingen, of wachttijden of opslagperioden in het geval van toepassingen na de oogst) worden vastgesteld, rekening houdend met de te bestrijden plaag en de resultaten uit de residuproefgegevens. Deze termijnen moeten minstens een dag duren.

6.9. **Schatting van de potentiële en werkelijke blootstelling via de voeding of via andere bronnen**

Bij het inschatten van de blootstelling moet in het achterhoofd worden gehouden dat er in de risicobeoordeling rekening moet worden gehouden met de residudefinitie die is vastgesteld voor risicobeoordelingsdoeleinden.

Voor zover relevant, moet rekening worden gehouden met de mogelijke aanwezigheid van residuen van bestrijdingsmiddelen uit andere bronnen dan de huidige toepassing van gewasbescherming of werkzame stoffen (bv. gebruik van werkzame stoffen dat aanleiding geeft tot algemeen voorkomende metabolieten, gebruik als biocide of diergeneesmiddel) en met de gecombineerde blootstelling aan zulke residuen. Daarnaast moet, waar relevant, aandacht worden besteed aan de cumulatieve blootstelling aan meer dan een werkzame stof.

6.10. **Overige onderzoek**

6.10.1. *Residugehalte in pollen en bijenproducten*

Dit onderzoek heeft tot doel de hoeveelheid residu te bepalen in pollen en bijenproducten voor de menselijke consumptie ten gevolge van residuen die door honingbijen worden opgenomen van bloeiende gewassen.

Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

▼B

DEEL 7.

Lotgevallen en gedrag in het milieu

7.1. **Lotgevallen en gedrag in de bodem**

Alle relevante informatie betreffende het type en de eigenschappen van het voor het onderzoek gebruikte bodemmateriaal, met inbegrip van pH, gehalte aan organische koolstof, korrelgrootteverdeling en vochtigheid moet worden gerapporteerd.

Onmiddellijk vóór en na de studie moet van bodemmonsters die voor afbraakonderzoek in het laboratorium worden gebruikt, de microbiële biomassa worden bepaald.

De voor afbraak-, adsorptie- en desorptie- of mobiliteitsonderzoek gebruikte bodems moeten zodanig worden geselecteerd dat zij representatief zijn voor de bodems die typerend zijn voor de verschillende gebieden in de Europese Unie waar het gewasbeschermingsmiddel wordt toegepast of naar verwachting zal worden toegepast.

De bodems moeten aan de volgende voorwaarden voldoen:

— zij variëren in het gehalte aan organische koolstof, de korrelgrootteverdeling en de $pH_{(bij\ voorkeur\ CaCl2)}$, en

— als op grond van andere gegevens mag worden verwacht dat de afbraak of de mobiliteit afhankelijk is van de pH (bv. oplosbaarheid en hydrolysesnelheid, zie punten 2.7 en 2.8), zij de volgende $pH_{(bij\ voorkeur\ CaCl2)}$-bereiken omvatten: 5 tot 6, 6 tot 7 en 7 tot 8.

De gebruikte bodems moeten, waar mogelijk, vers bemonsterd zijn. Indien het gebruik van opgeslagen bodems onvermijdbaar is, dan moet de opslag van beperkte duur zijn (maximum drie maanden) en goed worden uitgevoerd onder gedefinieerde en gerapporteerde omstandigheden, die toereikend zijn om de microbiële leefbaarheid van de bodem te behouden. Bodems die gedurende een langere periode zijn opgeslagen, mogen alleen voor adsorptie/desorptieonderzoek worden gebruikt.

Een bodem met extreme eigenschappen op het vlak van parameters zoals korrelgrootteverdeling, gehalte aan organische koolstof en pH mag niet worden gebruikt.

Veldonderzoek wordt uitgevoerd onder omstandigheden die de gangbare landbouwpraktijk zo dicht mogelijk benaderen en zo mogelijk op een reeks bodems en in klimatologische omstandigheden die representatief zijn voor de gebieden waar het gewasbeschermingsmiddel zal worden toegepast. Bij veldonderzoek worden de weersomstandigheden gerapporteerd.

7.1.1. *Afbraakroute in de bodem*

De verstrekte informatie en gegevens moeten, samen met andere relevante gegevens en informatie, toereikend zijn om:

a) waar mogelijk na te gaan hoe belangrijk elk van de betrokken processen is (evenwicht tussen chemische en biologische omzetting);

b) alle aanwezige componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid toegevoegde werkzame stof uitmaken, en, indien mogelijk, ook de niet-extraheerbare residuen;

c) indien mogelijk, de individuele bestanddelen te identificeren die bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uitmaken;

▼B

d) indien mogelijk, de individuele bestanddelen (> 5 %) te identificeren waarvoor de maximale vorming in de bodem aan het einde van het onderzoek nog niet is bereikt;

e) indien mogelijk, andere individuele componenten die aanwezig zijn te identificeren of te karakteriseren;

f) het relatieve aandeel van de aanwezige bestanddelen te bepalen (massabalans); en

g) het betrokken bodemresidu waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld, te bepalen.

In deze sectie wordt verstaan onder niet-extraheerbare residuen chemische structuren die afkomstig zijn van werkzame stoffen in volgens goede landbouwpraktijken gebruikte gewasbeschermingsmiddelen en die niet kunnen worden geëxtraheerd met methoden die de chemische eigenschappen van deze residuen of de aard van de bodemmatrix niet aanzienlijk wijzigen. Deze niet-extraheerbare residuen worden geacht geen fragmenten te omvatten die via metabole routes worden omgezet in natuurlijke producten.

7.1.1.1. Aerobe afbraak

Gevallen waarin de proef vereist is

De aerobe-afbraakroute of -routes moeten altijd worden gerapporteerd, behalve wanneer de aard van de gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, en de wijze waarop ze worden toegepast, belasting van de bodem uitsluiten, bijvoorbeeld bij toepassing binnenshuis in opgeslagen producten of bij toepassing als wondafdekmiddel dat met de borstel op bomen wordt aangebracht.

Proefomstandigheden

Onderzoek naar de afbraakroute(s) moet worden gerapporteerd voor minstens een bodem. De zuurstofniveaus moeten worden gehandhaafd op niveaus die het vermogen van micro-organismen om aan aerobe stofwisseling te doen niet beperken. Als er redenen zijn om aan te nemen dat de afbraakroute afhankelijk is van een of meer eigenschappen van de bodem, zoals pH of kleigehalte, moet de afbraakroute worden gerapporteerd voor minstens een aanvullende bodem waarvoor de desbetreffende eigenschappen verschillen.

De resultaten moeten worden gepresenteerd in de vorm van schema's die de betrokken routes aangeven, en in de vorm van balansen die de verdeling van de radioactiviteit aangeven als een functie van de tijd, tussen:

a) werkzame stof;

b) CO_2;

c) vluchtige verbindingen, andere dan CO_2;

d) individueel geïdentificeerde omzettingsproducten waarvan sprake in punt 7.1.1;

e) niet geïdentificeerde extraheerbare producten, en

f) niet-extraheerbare residuen in de bodem.

Het onderzoek van de omzettingsroutes moet alle mogelijke stappen omvatten om de niet-extraheerbare residuen die na 100 dagen in hoeveelheden gelijk aan of meer dan 70 % van de opgebrachte dosering van de werkzame stof worden gevormd te karakteriseren en te kwantificeren. De technieken en methoden die daarbij worden gebruikt,

▼B

moeten per geval apart worden gekozen. Wanneer de betrokken verbindingen niet worden gekarakteriseerd, moet dit worden gemotiveerd.

De duur van de studie moet minstens 120 dagen bedragen, behalve wanneer de gehalten aan niet-extraheerbare residuen en CO_2 bij een kortere duur op een betrouwbare manier kunnen worden geëxtrapoleerd tot 100 dagen. Het onderzoek moet langer duren wanneer dat noodzakelijk is om de afbraakroute van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten daarvan vast te stellen.

7.1.1.2. Anaerobe afbraak

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een studie over anaerobe afbraak worden gerapporteerd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat het onwaarschijnlijk is dat gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten tijdens de beoogde toepassingen aan anaerobe omstandigheden zullen worden blootgesteld.

Proefomstandigheden

Punt 7.1.1.1 is van toepassing op de proefomstandigheden, met uitzondering van zuurstofniveaus, die tot een minimum beperkt moeten worden om ervoor te zorgen dat de micro-organismen anaeroob metaboliseren.

7.1.1.3. Fotolyse in de bodem

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een onderzoek naar fotolyse in de bodem worden overgelegd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat depositie van de werkzame stof op het bodemoppervlak onwaarschijnlijk is of dat fotolyse naar verwachting niet op significante wijze zal bijdragen tot de afbraak van de werkzame stof in de bodem, bijvoorbeeld vanwege de beperkte lichtabsorptie van de werkzame stof.

7.1.2. *Afbraaksnelheid in de bodem*

7.1.2.1. Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek naar afbraak in de bodem moet de best mogelijke schattingen opleveren van de tijd die nodig is voor de afbraak van 50 % en 90 % ($DegT50_{lab}$ en $DegT90_{lab}$) van de werkzame stof en de metabolieten, afbraak- en reactieproducten daarvan onder laboratoriumomstandigheden.

7.1.2.1.1. *Aerobe afbraak van de werkzame stof*

Gevallen waarin de proef vereist is

De omzettingssnelheid in de bodem moet worden gerapporteerd, behalve wanneer de aard van de gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, en de wijze waarop ze worden toegepast, belasting van de bodem uitsluiten, zoals bijvoorbeeld bij toepassingen binnenshuis in opgeslagen producten of bij toepassing als wondafdekmiddel dat met de borstel wordt aangebracht op bomen.

Proefomstandigheden

Onderzoek naar de aerobe-afbraaksnelheid van de werkzame stof moeten worden gerapporteerd voor drie bodems, naast de bodem die vereist is in overeenstemming met punt 7.1.1.1. Er moeten betrouwbare DegT50- en 90-waarden beschikbaar zijn voor minimum vier verschillende bodemtypen.

De duur van het onderzoek moet ten minste 120 dagen zijn. Het onderzoek moet langer duren wanneer dat noodzakelijk is om de kinetische vormingsfracties van de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten vast te stellen. Als meer dan 90 % van de werkzame stof is afgebroken voor de periode van 120 dagen is verstreken, mag de duur van het onderzoek worden verkort.

▼B

Om de invloed van de temperatuur op de afbraak te onderzoeken moet een berekening toegepast worden met een adequate Q10-factor of moet er een adequaat aantal aanvullende studies bij een reeks temperaturen worden uitgevoerd.

7.1.2.1.2. *Aerobe afbraak van metabolieten, afbraak- en reactieproducten*

Gevallen waarin de proef vereist is

Wanneer aan een van de volgende voorwaarden is voldaan, moeten betrouwbare waarden voor de aerobe afbraak (DegT50- en 90-waarden) worden overgelegd voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in de bodem voorkomen:

a) de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten maken samen meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof uit op eender welk moment tijdens het onderzoek;

b) zij maken bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uit;

c) de maximale vorming is aan het eind van het onderzoek nog niet bereikt, maar maakt minstens 5 % van de werkzame stof uit bij de eindmeting;

d) alle metabolieten die in lysimeteronderzoek bij gemiddelde concentraties over een jaar worden teruggevonden, overschrijden 0,1 μg/l in het percolaat.

Er hoeft geen onderzoek te worden verricht wanneer er op betrouwbare wijze drie DegT50- en 90-waarden kunnen worden bepaald op basis van de resultaten van het afbraakonderzoek waarbij de werkzame stof wordt gebruikt als teststof.

Proefomstandigheden

De proefomstandigheden moeten voldoen aan de bepalingen van 7.1.2.1.1, behalve dat de toegepaste teststof de metaboliet of het afbraak- of reactieproduct is. Er moet onderzoek naar metabolieten, afbraak- en reactieproducten worden overgelegd wanneer dat noodzakelijk is om betrouwbare DegT50- en 90-waarden te verkrijgen voor minstens drie verschillende bodemtypes.

7.1.2.1.3. *Anaerobe afbraak van de werkzame stof*

Gevallen waarin de proef vereist is

De anaerobe-afbraaksnelheid van de werkzame stof moet worden gerapporteerd wanneer overeenkomstig punt 7.1.1.2 een anaerobe studie moet worden verricht.

Proefomstandigheden

Anaerobe DegT50- en 90-waarden voor de werkzame stof zijn noodzakelijk voor de in punt 7.1.1.2 omschreven proefomstandigheden.

7.1.2.1.4. *Anaerobe afbraak van metabolieten, afbraak- en reactieproducten*

Gevallen waarin de proef vereist is

Wanneer aan een van de volgende voorwaarden is voldaan, moet anaerobe-afbraakonderzoek worden overgelegd voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in de bodem voorkomen:

a) de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten maken samen meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof uit op eender welk moment tijdens het onderzoek;

b) ze maken bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uit, voor zover dat haalbaar is;

▼B

c) de maximale vorming is aan het eind van het onderzoek nog niet bereikt, maar maakt minstens 5 % van de werkzame stof uit bij de eindmeting.

De aanvrager kan van dit vereiste afwijken indien hij aantoont dat DegT50-waarden voor metabolieten-, afbraak- en reactieproducten op betrouwbare wijze kunnen worden bepaald op basis van de resultaten van anaerobe-afbraakonderzoek met de werkzame stof.

Proefomstandigheden

Onderzoek naar metabolieten, afbraak- en reactieproducten moet worden overgelegd voor een bodem voor de proefomstandigheden die bepaald zijn in punt 7.1.1.2.

7.1.2.2. Veldonderzoek

7.1.2.2.1. *Onderzoek naar dissipatie uit de bodem*

Het onderzoek naar dissipatie uit de bodem moet schattingen opleveren van de tijd die nodig is voor de dissipatie van 50 % en 90 % ($DisT50_{field}$ en $DisT90_{field}$) en indien mogelijk van de tijd die nodig is voor de afbraak van 50 % en 90 % ($DegT50_{field}$ en $DegT90_{field}$) van de werkzame stof onder veldomstandigheden. Voor zover relevant, moeten gegevens worden verstrekt over metabolieten, afbraak- en reactieproducten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Zulk onderzoek moet worden verricht voor de werkzame stof en de metabolieten, afbraak- en reactieproducten daarvan wanneer aan een van de volgende voorwaarden is voldaan:

a) als $DegT50_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT50_{lab}$ of $DisT50_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten, vastgesteld in een of meer bodems bepaald bij een temperatuur van 20 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 60 dagen, of

b) als $DegT90_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT90_{lab}$ of $DisT90_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten, vastgesteld in een of meer bodems bepaald bij een temperatuur van 20 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 200 dagen.

Als gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten evenwel bedoeld zijn voor gebruik in koude klimatologische omstandigheden, moet het onderzoek worden verricht als aan een van de volgende voorwaarden is voldaan:

a) als $DegT50_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT50_{lab}$ of $DisT50_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten bepaald bij een temperatuur van 10 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 90 dagen, of

b) als $DegT90_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT90_{lab}$ of $DisT90_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten, vastgesteld in een of meer bodems bepaald bij een temperatuur van 10 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 300 dagen.

Als de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten die tijdens het veldonderzoek worden waargenomen onder de laagste technisch haalbare bepalingsgrens liggen, die niet meer dan het equivalent van 5 % (molaire basis) van de nominale concentratie van de toegepaste werkzame stof mag bedragen, hoeft er geen aanvullende informatie over de lotgevallen en het gedrag van deze verbindingen te worden verschaft. In die gevallen moet er een wetenschappelijk geldige verantwoording worden gegeven voor eventuele onverenigbaarheden tussen het voorkomen van metabolieten in het laboratorium en in het veld.

▼B

Proefomstandigheden

Individuele studies met een reeks van representatieve (normaliter vier verschillende) bodems (op verschillende vestigingsplaatsen) moeten worden voortgezet tot meer dan 90 % van de toegepaste hoeveelheid is verdwenen of omgezet is in stoffen die niet onder het onderzoek vallen.

7.1.2.2.2. *Onderzoek naar accumulatie in de bodem*

Onderzoek naar accumulatie in de bodem moet voldoende gegevens opleveren om de mogelijkheid van accumulatie van residuen van de werkzame stof en van relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten te kunnen evalueren. Het onderzoek naar accumulatie in de bodem moet schattingen opleveren van de tijd die nodig is voor de dissipatie van 50 % en 90 % ($DisT50_{field}$ and $DisT90_{field}$) en indien mogelijk van de tijd die nodig is voor de afbraak van 50 % en 90 % ($DegT50_{field}$ en $DegT90_{field}$) van de werkzame stof onder veldomstandigheden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Als uit onderzoek naar de dissipatie uit de bodem blijkt dat $DisT90_{field}$ in een of meerdere bodems groter is dan 1 jaar en als herhaald gebruik in hetzelfde groeiseizoen of in opeenvolgende jaren wordt beoogd, moet onderzoek worden verricht naar de mogelijkheid van accumulatie van residuen in de bodem en naar het niveau waarop een plateaugehalte wordt bereikt, tenzij betrouwbare informatie kan worden verstrekt via een rekenmodel of een andere adequate evaluatie.

Proefomstandigheden

Er moet langetermijnonderzoek worden verricht op minstens twee relevante bodemtypes op verschillende plekken, waarbij de stof meermaals wordt toegepast.

Als er geen richtsnoeren zijn opgenomen in de lijst waarvan sprake in punt 6 van de inleiding, moeten het soort onderzoek en de onderzoeksomstandigheden besproken worden met de nationale bevoegde autoriteiten.

7.1.3. *Adsorptie en desorptie in de bodem*

7.1.3.1. Adsorptie en desorptie

De verstrekte gegevens moeten, samen met andere relevante gegevens, toereikend zijn om de adsorptiecoëfficiënt van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten daarvan te bepalen.

7.1.3.1.1. *Adsorptie en desorptie van de werkzame stof*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet onderzoek naar adsorptie en desorptie van de werkzame stof worden overgelegd, behalve wanneer de aard van de gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, en de wijze waarop ze worden toegepast, belasting van de bodem uitsluiten, zoals bij toepassingen binnenshuis in opgeslagen producten of bij toepassing als wondafdekmiddel dat met de borstel wordt aangebracht op bomen.

Proefomstandigheden

Er moeten voor minstens vier bodemtypen studies met de werkzame stof worden gerapporteerd.

Wanneer de batchevenwichtmethode niet kan worden toegepast vanwege snelle afbraak, moeten methoden zoals onderzoek met een korte equilibratietijd, QSPR (Quantitative Structure Property Relationship) of de HPLC-methode (High-Performance Liquid Chromatography) overwogen worden als mogelijk alternatief. Wanneer de batchevenwichtmethode niet kan worden toegepast vanwege zwakke adsorptie, moet onderzoek naar uitspoeling uit kolommen (zie punt 7.1.4.1) worden overwogen als alternatief.

▼B

7.1.3.1.2. *Adsorptie en desorptie van metabolieten, afbraak- en reactieproducten*

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek naar adsorptie en desorptie moet worden overgelegd voor alle metabolieten, afbraak- en reactieproducten waarvoor bij onderzoek naar afbraak in de bodem aan een van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten maken samen meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof uit op eender welk moment tijdens het onderzoek;

b) zij maken bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uit;

c) de maximale vorming is aan het eind van het onderzoek nog niet bereikt, maar maakt minstens 5 % van de werkzame stof uit bij de eindmeting;

d) alle metabolieten die in lysimeteronderzoek bij gemiddelde concentraties over een jaar worden teruggevonden, overschrijden 0,1 µg/L in het percolaat.

Proefomstandigheden

Er moet onderzoek naar metabolieten, afbraak- en reactieproducten worden overgelegd voor minstens drie bodems.

Wanneer de batchevenwichtmethode niet kan worden toegepast vanwege snelle afbraak, moeten methoden zoals onderzoek met een korte equilibratietijd, QSPR of de HPLC-methode overwogen worden als alternatief. Wanneer de batchevenwichtmethode niet kan worden toegepast vanwege zwakke adsorptie, moet onderzoek naar uitspoeling uit kolommen (zie punt 7.1.4.1) worden overwogen als alternatief.

7.1.3.2. Verouderde sorptie

Als vervolgoptie kan informatie worden verstrekt over verouderde sorptie.

Gevallen waarin de proef vereist is

De noodzaak tot het verrichten van onderzoek naar verouderde sorptie moet worden besproken met de nationale bevoegde autoriteiten.

Proefomstandigheden

Als er geen richtsnoeren zijn opgenomen in de lijst waarvan sprake in punt 6 van de inleiding, moeten het soort onderzoek en de onderzoeksomstandigheden besproken worden met de nationale bevoegde autoriteiten. De invloed van de afbraaksnelheid moet eveneens in aanmerking worden genomen. Gegevens over verouderde sorptie moeten compatibel zijn met het model waarin die waarden zullen worden gebruikt.

7.1.4. *Mobiliteit in de bodem*

7.1.4.1. Onderzoek naar uitspoeling uit kolommen

7.1.4.1.1. *Uitspoeling uit kolommen van de werkzame stof*

Onderzoek naar uitspoeling uit kolommen moet voldoende gegevens opleveren om de mobiliteit en het uitspoelingspotentieel van de werkzame stof te evalueren.

▼B

Gevallen waarin de proef vereist is

Als het adsorptie- en desorptieonderzoek als bedoeld in punt 7.1.2 geen betrouwbare waarden voor de adsorptiecoëfficiënt opleveren vanwege zwakke adsorptie (bv. Koc < 25 L/kg), moet onderzoek worden verricht voor minstens vier bodems.

7.1.4.1.2. *Uitspoeling uit kolommen van metabolieten, afbraak- en reactieproducten*

De proef moet voldoende gegevens opleveren om de mobiliteit en het uitspoelingspotentieel van metabolieten, afbraak- en reactieproducten te kunnen evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Als het adsorptie- en desorptieonderzoek als bedoeld in punt 7.1.2 geen betrouwbare waarden voor de adsorptiecoëfficiënt opleveren vanwege zwakke adsorptie (bv. Koc < 25 L/kg), moet onderzoek worden verricht voor minstens drie bodems.

7.1.4.2. Lysimeteronderzoek

Waar nodig moet er lysimeteronderzoek worden verricht om informatie te verkrijgen over:

— de mobiliteit in de bodem,

— de potentiële uitspoeling naar grondwater,

— de potentiële verdeling in de bodem.

Gevallen waarin de proef vereist is

Bij de beslissing over het al dan niet uitvoeren van lysimeteronderzoek als experimenteel buitenonderzoek in het kader van een trapsgewijs stelsel voor het beoordelen van de uitspoeling moet rekening worden gehouden met de resultaten van afbraak- en ander mobiliteitsonderzoek en de voorspelde milieuconcentraties in grondwater (PEG_{GW}), berekend in overeenstemming met de bepalingen uit deel A, sectie 9, van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013. Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet ook de meest ongunstige realistische situatie dekken, evenals de tijd die nodig is om potentiële uitspoeling in de bodem te observeren, waarbij rekening moet worden gehouden met het bodemtype, de klimatologische omstandigheden, de dosering en de toepassingsfrequentie en -periode.

Het water dat uit de bodemkolommen sijpelt, moet met geschikte tussenpozen worden geanalyseerd, terwijl residuen in plantaardig materiaal bij de oogst moeten worden bepaald. Aan het einde van het onderzoek moeten de residuen in het bodemprofiel in ten minste vijf lagen worden bepaald. Tussentijdse bemonstering moet worden vermeden, aangezien het wegnemen van planten (tenzij om deze volgens de normale landbouwpraktijken te oogsten) en bodemmonsters het uitspoelingsproces beïnvloedt.

De neerslag en de temperatuur van bodem en lucht moeten op gezette tijden (ten minste wekelijks) worden geregistreerd.

De lysimeters zijn ten minste 100 cm diep. De bodemkernen moeten ongestoord zijn. De temperatuur van de bodem moet overeenkomen met de temperatuur in het veld. Zo nodig moet de bodem extra worden

▼B

geïrrigeerd met het oog op een optimale groei van de planten en om ervoor te zorgen dat de hoeveelheid sijpelwater overeenkomt met de hoeveelheid sijpelwater in de gebieden waarvoor een toelating wordt aangevraagd. Wanneer tijdens de studie de grond om landbouwkundige redenen moet worden bewerkt, mag deze niet dieper dan 25 cm worden bewerkt.

7.1.4.3. Veldonderzoek naar uitspoeling

Waar nodig moet er uitspoelingsonderzoek worden verricht om informatie te verkrijgen over:

— de mobiliteit in de bodem,

— de potentiële uitspoeling naar grondwater,

— de potentiële verdeling in de bodem.

Gevallen waarin de proef vereist is

Bij de beslissing over het al dan niet uitvoeren van lysimeteronderzoek als experimenteel buitenonderzoek in het kader van een trapsgewijs stelsel voor het beoordelen van de uitspoeling moet rekening worden gehouden met de resultaten van afbraak- en ander mobiliteitsonderzoek en de voorspelde milieuconcentraties in grondwater (PEG_{GW}), berekend in overeenstemming met de bepalingen uit deel A, sectie 9, van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013. Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet ook de meest ongunstige realistische situatie dekken, waarbij rekening wordt gehouden met het bodemtype, de klimatologische omstandigheden, de dosering en de toepassingsfrequentie en -periode.

Het water moet met geschikte tussenpozen worden geanalyseerd. Aan het einde van het onderzoek moeten de residuen in het bodemprofiel in ten minste vijf lagen worden bepaald. Tussentijdse bemonstering van planten en bodemmateriaal moet worden vermeden(tenzij om deze volgens de normale landbouwpraktijken te oogsten), aangezien het wegnemen van planten en bodemmonsters het uitspoelingsproces beïnvloedt.

De neerslag en de temperatuur van bodem en lucht moeten op gezette tijden (ten minste wekelijks) worden geregistreerd.

Er moeten gegevens worden verstrekt over het grondwaterpeil in de testvelden. Naargelang van de opzet van het experiment, moet er een gedetailleerde hydrologische karakterisering worden gemaakt van het testveld. Indien de bodem tijdens de studie scheurt, moet dit volledig worden beschreven.

Er moet aandacht worden besteed aan het aantal wateropvangtoestellen en de plaats waar deze worden aangebracht. Deze toestellen mogen niet zodanig worden geplaatst dat preferente stroombanen ontstaan.

7.2. **Gedrag en lotgevallen in water en sediment**

De verstrekte informatie moet, samen met de informatie die is overgelegd voor een of meer gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten en andere relevante informatie, toereikend zijn om het volgende te bepalen of te schatten:

▼B

a) persistentie in watersystemen (bodemsediment en water, inclusief zwevende deeltjes);

b) de mate waarin water- en sedimentorganismen gevaar lopen;

c) het verontreinigingspotentieel voor oppervlaktewater en grondwater.

7.2.1. *Afbraakroute en -snelheid in aquatische systemen (chemische en fotochemische afbraak)*

De verstrekte informatie en gegevens moeten, samen met andere relevante gegevens en informatie, toereikend zijn om:

a) het relatieve belang te bepalen van de betrokken processen (balans tussen chemische en biologische omzetting);

b) indien mogelijk, alle aanwezige bestanddelen te identificeren;

c) de relatieve verhoudingen van de aanwezige bestanddelen en de verdeling daarvan over water, inclusief zwevende deeltjes, en sediment te bepalen; en

d) het relevante residu te bepalen waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld.

7.2.1.1. Hydrolytische afbraak

Gevallen waarin de proef vereist is

De hydrolysesnelheid van gezuiverde werkzame stoffen moet worden bepaald en gerapporteerd voor 20 °C of 25 °C. Onderzoek naar hydrolytische afbraak moet altijd worden uitgevoerd voor relevante afbraak- en reactieproducten die op enig tijdstip in het hydrolyseonderzoek worden gevormd in hoeveelheden van meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof, tenzij voldoende informatie over de afbraak daarvan beschikbaar is op grond van de met de werkzame stof uitgevoerde proef. Er is geen aanvullende informatie met betrekking tot de hydrolyse van afbraakproducten vereist als zij beschouwd worden als stabiel in water.

Proefomstandigheden

De hydrolysesnelheid voor elk van de pH-waarden 4, 7 en 9 onder steriele omstandigheden, bij afwezigheid van licht, moet worden bepaald en gerapporteerd bij 20 °C en 25 °C. De hydrolysesnelheid van werkzame stoffen die stabiel zijn of waarbij de hydrolyse traag verloopt bij 20-25 °C, moet worden bepaald bij 50 °C of bij een andere temperatuur boven 50 °C. Indien wordt waargenomen dat de stof bij 50 °C of hoger wordt afgebroken, moet de afbraaksnelheid worden bepaald bij minstens drie andere temperaturen, en moet er aan de hand van een volgens de vergelijking van Arrhenius uitgezette curve een schatting worden gemaakt van de hydrolysesnelheid bij 20 °C en 25 °C. De identiteit van de gevormde hydrolyseproducten en de waargenomen snelheidsconstante moeten worden gerapporteerd. De geschatte DegT50-waarden moeten worden gerapporteerd voor 20 °C en 25 °C.

7.2.1.2. Directe fotochemische afbraak

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor verbindingen met een molaire extinctiecoëfficiënt (ε) > 10 l × mol^{-1} × cm^{-1}) bij een golflengte (λ) ≥ 295 nm, moet de directe fotochemische omzetting van de gezuiverde werkzame stof worden bepaald en gerapporteerd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat er geen belasting van het oppervlaktewater zal optreden.

▼B

Onderzoek naar rechtstreekse fotochemische afbraak moet altijd worden uitgevoerd voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten die op enig tijdstip worden gevormd in hoeveelheden van meer dan 10 % van de in het fotolyseonderzoek opgebrachte werkzame stof, tenzij voldoende informatie over de afbraak daarvan beschikbaar is op grond van de met de werkzame stof uitgevoerde proef.

Er is geen aanvullende informatie met betrekking tot de fotolyse van afbraakproducten vereist als zij beschouwd worden als stabiel onder fotolytische omstandigheden.

Proefomstandigheden

De directe fotochemische omzetting in gezuiverd (bv. gedestilleerd) gebufferd water in kunstlicht en onder steriele omstandigheden, indien nodig met gebruikmaking van een oplosmiddel, moet worden bepaald en gerapporteerd. In de eerste theoretische stap moet een maximale haalbare fotolysesnelheid worden geschat op basis van de molaire extinctiecoëfficiënt van de werkzame stof. Als fotolyse beschouwd wordt als een potentieel significante afbraakroute, moeten er experimenten worden uitgevoerd om het bereik van de fotolyse te bepalen (fase 2). Het kwantumrendement en de directe fotolyseroute/snelheid (fases 3 en 4) moeten worden bepaald voor werkzame stoffen waarvoor fase 2 op significante fotolyse wees. De identiteit van gevormde afbraakproducten die op enig moment tijdens het onderzoek in hoeveelheden van meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof aanwezig zijn, moet worden gerapporteerd, evenals een massabalans die ten minste 90 % van de toegepaste radioactiviteit kan verantwoorden en de fotochemische halveringstijd (DT50).

7.2.1.3. Indirecte fotochemische afbraak

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek naar indirecte fotochemische afbraak kan worden overgelegd wanneer er aanwijzingen bestaan uit andere beschikbare gegevens dat de afbraakroute en -snelheid in de waterfase aanzienlijk beïnvloed kan worden door indirecte fotoafbraak.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet uitgevoerd worden in een waterig systeem dat organische (humusstoffen) en anorganische (zouten) verbindingen bevat, in een samenstelling die typisch is voor natuurlijk oppervlaktewater.

7.2.2. *Biologische-afbraakroute en -snelheid in aquatische systemen*

7.2.2.1. „Gemakkelijk biologisch afbreekbaar”

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet onderzoek verricht worden om na te gaan hoe „gemakkelijk biologisch afbreekbaar” stoffen zijn. Als er geen dergelijke proef wordt overgelegd, wordt de werkzame stof automatisch beschouwd als niet „gemakkelijk biologisch afbreekbaar”.

7.2.2.2. Aerobe mineralisatie in oppervlaktewater

De verstrekte informatie en gegevens moeten, samen met andere relevante gegevens en informatie, toereikend zijn om:

a) alle aanwezige individuele componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid opgebrachte werkzame stof uitmaken, en, indien mogelijk, ook de niet-extraheerbare residuen;

b) indien mogelijk, de individuele aanwezige componenten te identificeren die bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uitmaken;

▼B

c) indien mogelijk, de individuele bestanddelen (> 5 %) te identificeren waarvoor de maximale vorming in de bodem aan het einde van het onderzoek nog niet is bereikt;

d) indien mogelijk, andere individuele componenten te identificeren of te karakteriseren;

e) waar relevant, het relatieve aandeel van de aanwezige componenten te bepalen (massabalans), en

f) waar relevant, het desbetreffende sedimentresidu te bepalen waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld.

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek naar aerobe mineralisatie in oppervlaktewater moet worden voorgelegd tenzij de aanvrager kan aantonen dat er geen belasting van open water (zoet water, estuaria en zeewater) zal optreden.

Proefomstandigheden

De abraaksnelheid en -route of -routes moeten worden gerapporteerd voor een „pelagisch" proefopzet of voor een opzet met „zwevend sediment". Waar relevant moeten er aanvullende proefopzetten worden gebruikt met een ander gehalte aan organische koolstof, een andere textuur of een andere pH.

De resultaten moeten worden gepresenteerd in de vorm van schema's die de betrokken routes aangeven, en in de vorm van balansen die de verdeling van de radioactiviteit in het water, en waar relevant, in het sediment aangeven als een functie van de tijd, tussen:

a) werkzame stof;

b) CO_2;

c) vluchtige verbindingen, andere dan CO_2, en

d) individueel geïdentificeerde omzettingsproducten.

De duur van het onderzoek mag niet meer dan 60 dagen bedragen, tenzij de semicontinue procedure met periodieke vernieuwing van de testoplossing wordt toegepast. De duur van de ladingsgewijze test kan echter worden verlengd tot maximaal 90 dagen, indien de afbraak van de onderzochte stof binnen de eerste 60 dagen is begonnen.

7.2.2.3. Water/sedimentstudie

De verstrekte informatie moet, samen met andere relevante informatie, toereikend zijn om:

a) alle aanwezige individuele componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid opgebrachte werkzame stof uitmaken, en, indien mogelijk, ook de niet-extraheerbare residuen;

b) indien mogelijk, de individuele aanwezige componenten te identificeren die bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uitmaken;

c) indien mogelijk, de individuele bestanddelen (> 5 %) te identificeren waarvoor de maximale vorming in de bodem aan het einde van het onderzoek nog niet is bereikt;

▼B

d) indien mogelijk, ook andere aanwezige individuele componenten te identificeren of te karakteriseren;

e) het relatieve aandeel van de bestanddelen te bepalen (massabalans), en

f) het relevante sedimentresidu te bepalen waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld.

Wanneer wordt verwezen naar niet-extraheerbare residuen worden deze gedefinieerd als chemische soorten die afkomstig zijn van volgens goede landbouwpraktijken gebruikte werkzame stoffen en die niet kunnen worden geëxtraheerd met methoden die de chemische eigenschappen van deze residuen of de aard van de sedimentmatrix niet aanzienlijk wijzigen. Deze niet-extraheerbare residuen worden geacht geen fragmenten te omvatten die via metabole routes worden omgezet in natuurlijke producten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek in water/sediment moet worden gerapporteerd tenzij de aanvrager kan aantonen dat het oppervlaktewater niet zal worden belast.

Proefomstandigheden

De afbraakroute(s) moet(en) altijd worden gerapporteerd voor minstens twee water/sedimentsystemen. De twee gekozen sedimenten moeten een verschillend gehalte aan organische koolstof, een verschillende textuur en, waar relevant, verschillende pH hebben.

De resultaten moeten worden gepresenteerd in de vorm van schema's die de betrokken routes aangeven, en in de vorm van balansen die de verdeling van de radioactiviteit in het water en in het sediment aangeven als een functie van de tijd, tussen:

a) werkzame stof;

b) CO_2;

c) vluchtige verbindingen, andere dan CO_2;

d) individueel geïdentificeerde omzettingsproducten;

e) niet geïdentificeerde extraheerbare producten, en

f) niet-extraheerbare residuen in de bodem.

De duur van het onderzoek moet ten minste 100 dagen zijn. Het onderzoek moet langer duren wanneer dat noodzakelijk is om de afbraakroute en de verspreidingspatronen van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten daarvan in water/sediment vast te stellen. Als meer dan 90 % van de werkzame stof is afgebroken voor de periode van 100 dagen is verstreken, mag de duur van het onderzoek worden verkort.

Het afbraakpatroon van potentieel relevante metabolieten die voorkomen in het water/sedimentonderzoek moet vastgesteld worden via uitbreiding van het onderzoek voor de werkzame stof of door afzonderlijk onderzoek te verrichten voor potentieel relevante metabolieten.

7.2.2.4. Bestraald water/sedimentstudie

Dezelfde algemene bepalingen als in punt 7.2.2.3 zijn van toepassing.

▼B

Gevallen waarin de proef vereist is

Als fotochemische afbraak van belang is, kan er aanvullend een water/sedimentonderzoek onder invloed van een licht/donkerstelsel worden overgelegd.

Proefomstandigheden

Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

7.2.3. *Afbraak in de verzadigde zone*

Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

7.3. **Lotgevallen en gedrag in lucht**

7.3.1. *Afbraakroute en -snelheid in lucht*

De dampspanning van de gezuiverde werkzame stof zoals bepaald in punt 2.2 moet worden gerapporteerd. Er moet een schatting worden gemaakt en gerapporteerd van de halveringstijd in de bovenste atmosfeer van de werkzame stof en van eventuele vluchtige metabolieten, afbraak- en reactieproducten die worden gevormd in de bodem of in natuurlijke watersystemen.

Schattingen van de halveringstijd van de werkzame stof in de bovenste atmosfeer op basis van monitoringgegevens moeten eveneens worden berekend wanneer er monitoringgegevens voorhanden zijn die dat mogelijk maken.

7.3.2. *Verspreiding via de lucht*

Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Als de verdampingsdrempel Vp = 10^{-5} Pa (planten) of 10^{-4} Pa (bodem) bij een temperatuur van 20 °C wordt overschreden en er (overwaaiings)beperkende maatregelen nodig zijn, mogen gegevens uit afgesloten experimenten worden overgelegd.

Indien nodig, kunnen er experimenten worden overgelegd om de depositie na verdamping te bepalen.

De nationale bevoegde autoriteiten moeten geraadpleegd worden bij de beslissing of deze informatie noodzakelijk is.

7.3.3. *Lokale en globale effecten*

Voor stoffen die in grote hoeveelheden worden toegepast, moeten de volgende effecten worden bekeken:

— aardopwarmingsvermogen (GWP),

— ozonafbrekend vermogen (ODP),

— vermogen tot fotochemische ozonvorming (POCP),

— accumulatie in de troposfeer,

— verzuringspotentieel (AP),

— eutrofiëringspotentieel (EP).

▼B

7.4. **Definitie van het residu**

7.4.1. *Definitie van het residu voor risicobeoordeling*

De residudefinitie voor de risicobeoordeling van elk compartiment moet zo worden gedefinieerd dat zij alle bestanddelen (werkzame stof, metabolieten, afbraak- en reactieproducten) omvat die werden geïdentificeerd in overeenstemming met de in deze sectie vermelde criteria.

Er moet rekening worden gehouden met de chemische samenstelling van residuen die in de bodem, in het grondwater, in het oppervlaktewater (zoet water, estuaria en zeewater), in sediment of in de lucht kunnen voorkomen als gevolg van het gebruik of het voorgestelde gebruik van een gewasbeschermingsmiddel dat de werkzame stof bevat.

7.4.2. *Definitie van het residu voor toezicht*

Bij het bestuderen van de resultaten van toxicologische en ecotoxicologische proeven moet het monitoringresidu zo worden gedefinieerd dat het die bestanddelen van de definitie van het residu voor de risicobeoordeling omvat die relevant geacht worden voor de beoordeling van de resultaten van die proeven.

7.5. **Monitoringgegevens**

Beschikbare monitoringgegevens aangaande het gedrag en de lotgevallen van de werkzame stof en relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten in de bodem, het grondwater, het oppervlaktewater, sediment en in de lucht moeten worden gerapporteerd.

DEEL 8.

Ecotoxicologisch onderzoek

Inleiding

1. Alle beschikbare biologische gegevens en andere gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van het milieutoxicologische profiel van de werkzame stof moeten worden gerapporteerd. Alle potentieel nadelige effecten die tijdens routinematig ecotoxicologisch onderzoek werden vastgesteld, moeten daarbij worden vermeld. Wanneer de nationale bevoegde autoriteiten dat vragen, moeten ook alle aanvullende studies worden uitgevoerd die noodzakelijk zijn om de waarschijnlijk daarbij betrokken mechanismen te onderzoeken en het belang van die effecten te evalueren, en moet daarover verslag worden uitgebracht.

2. De ecotoxicologische beoordeling moet worden gebaseerd op het risico dat de voorgestelde werkzame stof die wordt gebruikt in een gewasbeschermingsmiddel oplevert voor organismen uit niet-doelsoorten. Bij de uitvoering van een risicobeoordeling moet de toxiciteit worden vergeleken met de blootstelling. De algemene term voor het resultaat van zulke vergelijking is „risicoquotiënt” of RQ. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de RQ op verschillende manieren kan worden uitgedrukt, bijvoorbeeld als de verhouding toxiciteit:blootstelling (TER) en als gevarenquotiënt (HQ). De aanvrager moet rekening houden met de informatie uit de secties 2, 5, 6, 7 en 8.

3. Het kan nodig zijn aparte studies te verrichten voor van de werkzame stof afgeleide metabolieten, afbraak- en reactieproducten als het risico bestaat op blootstelling van organismen van niet-doelsoorten of wanneer de effecten niet kunnen worden geëvalueerd op basis van de beschikbare resultaten voor de werkzame stof. Alvorens dergelijk onderzoek te verrichten, moet de aanvrager eerst kijken naar de informatie die is verstrekt in het kader van de secties 5, 6 en 7,

Het uitgevoerde onderzoek moet het mogelijk maken om metabolieten, afbraak- en reactieproducten te karakteriseren als significant of niet significant en moet afgestemd zijn op de aard ervan en de omvang van de effecten die zich naar verwachting zullen voordoen.

▼B

4. Bij bepaalde soorten onderzoek kan het gebruik van een representatief gewasbeschermingsmiddel in plaats van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd passender zijn, bijvoorbeeld bij proeven naar geleedpotigen uit niet-doelsoorten, bijen, de voortplanting van regenwormen, microflora in de bodem en landplanten uit niet-doelsoorten. Voor bepaalde soorten gewasbeschermingsmiddelen (bv. capsulesuspensie) is het passender om met het gewasbeschermingsmiddel te testen in plaats van met de werkzame stof wanneer deze organismen aan het gewasbeschermingsmiddel zelf zullen worden blootgesteld. Voor gewasbeschermingsmiddelen waarbij het de bedoeling is dat de werkzame stof altijd samen met een beschermstof en/of synergistische stof en/of in combinatie met andere werkzame stoffen wordt gebruikt, moeten gewasbeschermingsmiddelen die die aanvullende stoffen bevatten, worden gebruikt.

5. De mogelijke impact van de werkzame stof op de biodiversiteit en het ecosysteem, met inbegrip van potentiële indirecte effecten via wijzigingen van het voedselweb, moeten worden overwogen.

6. Voor richtsnoeren die het mogelijk maken om de opzet van het onderzoek toe te spitsen op het bepalen van een werkzame concentratie (EC_x), moet het onderzoek worden verricht om een EC_{10}, EC_{20} en EC_{50} vast te stellen, voor zover dat vereist is, samen met de overeenkomstige betrouwbaarheidsintervallen van 95 %. Als voor een EC_x-benadering gekozen wordt, moet een NOEC (No Observed Effect Concentration) worden bepaald.

   Bestaand aanvaardbaar onderzoek dat werd opgezet om een NOEC te verkrijgen, mag niet worden herhaald. De statistische bewijskracht van de uit dat onderzoek afgeleide NOEC moet worden beoordeeld.

7. Bij het uitwerken van een voorstel voor milieukwaliteitsnormen (jaarlijkse gemiddelde EQS, AA-EQS; maximum aanvaardbare concentratie EQS, MAC-EQS) moet worden gebruikgemaakt van alle gegevens over de aquatische toxiciteit. De methode voor het afleiden van deze eindpunten wordt beschreven in de „technische richtsnoeren voor het opstellen van milieukwaliteitsnormen ([1])" voor de Kaderrichtlijn water 2000/60/EG ([2]) van het Europese Parlement en van de Commissie.

8. Om de significantie van de testresultaten beter te kunnen beoordelen, waaronder ook de schatting van de intrinsieke toxiciteit en de factoren die de toxiciteit beïnvloeden, worden bij de verschillende toxiciteitsproeven, waar mogelijk, exemplaren van dezelfde stam of van dezelfde gedocumenteerde herkomst van de betrokken soort gebruikt.

9. Voor zover relevant, wordt vervolgonderzoek opgezet en worden gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van geschikte statistische methoden. Alle details van de statistische methoden moeten worden vermeld. Waar van toepassing en waar nodig moet vervolgonderzoek worden ondersteund door chemische analyses om na te gaan of er op een bepaald niveau blootstelling heeft plaatsgevonden.

10. In afwachting van de validering en goedkeuring van nieuw onderzoek en van een nieuwe risicobeoordelingsregeling, moeten de bestaande protocols worden gebruikt om de acute en chronische risico's voor bijen aan te pakken, waaronder de risico's voor de overleving en ontwikkeling van de kolonie, en moeten de relevante subletale effecten worden geïdentificeerd en gemeten in de risicobeoordeling.

8.1. **Effecten op vogels en andere gewervelde landdieren**

Bij al het onderzoek naar vervoedering bij vogels en zoogdieren moet de gemiddelde toegediende dosis worden vermeld, zo mogelijk ook de dosis in mg stof/kg lichaamsgewicht. Wanneer de stof met de voeding wordt toegediend, moet de werkzame stof homogeen door het voedsel verdeeld zijn.

([1]) Europese Gemeenschappen (2011) Publicatie ISBN: 978-92-79-16228-2
([2]) PB L 327 van 22.12.2000, blz. 1.

▼B

8.1.1. *Effecten op vogels*

8.1.1.1. Acute orale toxiciteit voor zoogdieren

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof voor vogels moet worden bepaald.

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten van de werkzame stof voor vogels moeten worden onderzocht tenzij de onderzochte stof deel uitmaakt van gewasbeschermingsmiddelen die bijvoorbeeld gebruikt worden in afgesloten ruimtes of voor de genezing van wonden en waaraan vogels noch rechtstreeks noch onrechtstreeks worden blootgesteld.

Proefomstandigheden

In het onderzoek dat wordt overgelegd moet de acute orale toxiciteit (LD_{50}) van de werkzame stof worden vastgesteld. Waar beschikbaar moet het onderzoek worden uitgevoerd op een kwartelsoort (Japanse kwartel (*Coturnix coturnix japonica*) of bobwhite (*Colinus virginianus*)) omdat regurgitatie zelden voorkomt bij deze soorten. Waar mogelijk moet het onderzoek LD_{50}-waarden opleveren. De letale drempeldosis, het tijdsverloop van reactie en herstel, de LD_{10} en de LD_{20} moeten worden gerapporteerd, samen met de concentratie waarbij geen effect werd vastgesteld (NOEL) en met algemene pathologische bevindingen. Wanneer LD_{10} en LD_{20} niet kunnen worden geschat, moet een motivering worden gegeven. De opzet van het onderzoek moet worden geoptimaliseerd om een accurate LD_{50} te kunnen bepalen.

De hoogste dosering die bij de proeven wordt gebruikt mag niet hoger zijn dan 2 000 mg stof/kg lichaamsgewicht, al kan naargelang van de verwachte blootstellingsniveaus op het veld na het beoogde gebruik van de verbinding een hogere dosering nodig zijn.

8.1.1.2. Toxiciteit voor vogels op korte termijn; dieetonderzoek

Er moet onderzoek naar de toxiciteit op korte termijn via de voeding worden overgelegd. In zulk onderzoek moeten LC_{50}-waarden, de laagste letale concentratie (LLC), voor zover mogelijk, de NOEC-waarden, en het verloop in de tijd van de respons en het herstel en pathologische bevindingen worden gerapporteerd. LC_{50}- en NOEC-waarden moeten worden omgezet in dagelijkse dosis via de voeding (LD_{50}), uitgedrukt in mg stof/kg lg/daf en NOEL, uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag.

Gevallen waarin de proef vereist is

De toxiciteit voor vogels na toediening van de werkzame stof via de voeding gedurende een periode van vijf dagen moet enkel worden onderzocht wanneer de werking of de resultaten van onderzoek bij zoogdieren erop wijzen dat de voedings-LD_{50} zoals gemeten in het onderzoek naar de toxiciteit op korte termijn via de voeding lager kan zijn dan de LD_{50} op basis van een acuut oraal onderzoek. De proef voor de toxiciteit op korte termijn via de voeding mag niet worden uitgevoerd voor andere doeleinden dan het bepalen van de intrinsieke toxiciteit via blootstelling via de voeding, tenzij de noodzaak daarvan wordt verantwoord.

Proefomstandigheden

De testsoort moet dezelfde zijn als de soort uit punt 8.1.1.1.

8.1.1.3. Subchronische en voortplantingstoxiciteit bij vogels

Er moet een onderzoek worden overgelegd waarin de subchronische en voortplantingstoxiciteit van de stof voor vogels wordt bepaald. De EC_{10} en EC_{20} moeten worden vermeld. Als die waarden niet geschat kunnen worden, moet er een verklaring worden gegeven en moet de NOEC, uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag worden vermeld.

▼B

Gevallen waarin de proef vereist is

De subchronische toxiciteit en de voortplantingstoxiciteit van de werkzame stof voor vogels moeten worden onderzocht, tenzij de aanvrager kan aantonen dat de blootstelling van volwassen dieren of van nestelplaatsen tijdens het broedseizoen onwaarschijnlijk is. Zulke verantwoording moet worden gestaafd met gegevens waaruit blijkt dat er zich geen blootstelling of vertraagde effecten zullen voordoen tijdens het voortplantingsseizoen.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet worden verricht bij dezelfde testsoort als die uit punt 8.1.1.1.

8.1.2. *Effecten op andere gewervelde landdieren dan vogels*

De volgende gegevens moeten worden afgeleid uit de toxicologische beoordeling voor zoogdieren op basis van het onderzoek waarvan sprake is in sectie 5.

8.1.2.1. Acute orale toxiciteit voor zoogdieren

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof voor zoogdieren moet worden bepaald, evenals de LD_{50} uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag.

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten van de werkzame stof voor zoogdieren moeten worden onderzocht tenzij de onderzochte stof deel uitmaakt van gewasbeschermingsmiddelen die bijvoorbeeld gebruikt worden in afgesloten ruimtes of voor de genezing van wonden en waaraan zoogdieren noch rechtstreeks noch onrechtstreeks worden blootgesteld.

8.1.2.2. Langetermijn- en voortplantingstoxiciteit voor zoogdieren

Gevallen waarin de proef vereist is

De voortplantingstoxiciteit van de werkzame stof voor zoogdieren moeten worden onderzocht, tenzij de aanvrager een verantwoording kan geven waaruit blijkt dat de blootstelling van volwassen dieren tijdens het voortplantingsseizoen onwaarschijnlijk is. Zulke verantwoording moet worden gestaafd met gegevens waaruit blijkt dat er zich geen blootstelling of vertraagde effecten zullen voordoen tijdens het voortplantingsseizoen.

Het meest gevoelige, ecotoxicologisch relevante, toxicologische eindpunt voor zoogdieren op de lange termijn (NOAEL) uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag moet worden vermeld. De EC_{10} en EC_{20} moeten worden gerapporteerd, samen met de NOEC, uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag. Wanneer EC_{10} en EC_{20} niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.1.3. *Bioconcentratie van de werkzame stof in prooidieren van vogels en zoogdieren*

Voor werkzame stoffen met een log Pow > 3, moet een beoordeling van het risico van de bioconcentratie van de stof in de prooien van vogels en zoogdieren worden overgelegd.

8.1.4. *Effecten op gewervelde in het wild levende landdieren (vogels, zoogdieren, reptielen en amfibieën)*

Beschikbare en relevante gegevens, zoals gegevens uit de openbare literatuur, over de potentiële effecten van de desbetreffende werkzame stof op vogels, zoogdieren, reptielen en amfibieën (zie punt 8.2.3) moet worden voorgesteld en worden meegenomen in de risicobeoordeling.

▼B

8.1.5. *Hormoonontregelende eigenschappen*

Er moet worden overwogen of de werkzame stof een mogelijke hormoonontregelaar is volgens in de EU of internationaal overeengekomen richtsnoeren. Hierbij kan de sectie met betrekking tot zoogdierentoxicologie worden geraadpleegd (zie sectie 5). Daarnaast moet er rekening worden gehouden met andere beschikbare gegevens over de toxische eigenschappen en de werking. Als uit deze beoordeling blijkt dat de werkzame stof geïdentificeerd kan worden als een mogelijke hormoonontregelaar, moeten het soort onderzoek en de onderzoeksomstandigheden besproken worden met de nationale bevoegde autoriteiten.

8.2. **Effecten op in het water levende organismen**

Voor elke werkzame stof moeten verslagen worden overgelegd van de proeven waarvan sprake in de punten 8.2.1, 8.2.4 en 8.2.6, die gestaafd moeten worden met analytische gegevens over de concentraties van de stof in de proefmedia.

Wanneer er aquatisch toxiciteitsonderzoek wordt uitgevoerd met een slecht oplosbare stof, kunnen grensconcentraties lager dan 100 mg stof/L aanvaardbaar zijn. Neerslag van de stof in het proefmedium moet evenwel worden vermeden en waar nodig moet een oplosmiddel, hulpoplosmiddel of dispergeermiddel worden gebruikt. De nationale bevoegde autoriteiten kunnen proeven met het gewasbeschermingsmiddel vereisen als er geen biologische effecten optreden bij de oplosbaarheidsgrens van de werkzame stof.

Er moeten toxiciteiteindpunten (zoals LC_{50}, EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} en NOEC) worden berekend op basis van de nominale en de gemiddelde/aanvankelijke gemeten concentraties.

8.2.1. *Acute toxiciteit voor vissen*

Er moet een onderzoek worden overgelegd naar de acute toxiciteit voor vissen (LC_{50}), evenals gedetailleerde gegevens over de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een onderzoek worden verricht op regenboogforel (*Oncorhynchus mykiss*).

Proefomstandigheden

De acute toxiciteit van de werkzame stof voor vissen moet worden bepaald. Om proeven met vissen tot een minimum te beperken, moet worden overwogen om een drempelbenadering toe te passen voor het testen van de acute toxiciteit voor vissen. Er moet een grensproef naar de acute toxiciteit voor vissen worden uitgevoerd bij 100 mg stof/l of bij een geschikte concentratie, gekozen uit aquatische eindpunten (punten 8.2.4, 8.2.6 of 8.2.7), nadat de drempelblootstelling is bestudeerd. Wanneer mortaliteit wordt vastgesteld in de grensproef bij vissen, moet een onderzoek naar het verband tussen dosis en effect voor de acute toxiciteit bij vissen worden uitgevoerd om een LC_{50} te bepalen voor de risicobeoordeling die wordt uitgevoerd in overeenstemming met de relevante risicoquotiëntanalyse (zie punt 2 van de inleiding van deze sectie).

8.2.2. *Langetermijn- en chronische toxiciteit voor vissen*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een onderzoek naar de langetermijn- of chronische toxiciteit voor vissen worden overgelegd voor alle werkzame stoffen wanneer het oppervlaktewater waarschijnlijk blootgesteld zal worden en wanneer de stof als stabiel in water beschouwd wordt, met andere woorden wanneer minder dan 90 % van de oorspronkelijke stof via hydrolyse verloren gaat over 24 uur (zie punt 7.2.1.1). In die omstandigheden moet een onderzoek naar de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase worden uitgevoerd. Als er evenwel een onderzoek is overgelegd naar de volledige levenscyclus van vissen, hoeft er geen onderzoek naar de toxiciteit in een vroege levensfase te worden verricht.

▼B

8.2.2.1. Toxiciteitsproef bij vissen in een vroege levensfase

Onderzoek naar de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase moet de effecten op ontwikkeling, groei en gedrag bepalen en details opleveren voor de waargenomen effecten op vissen in vroege levensfasen. De EC_{10} en EC_{20} moeten worden overgelegd, samen met de NOEC. Wanneer EC_{10} en EC_{20} niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.2.2.2. Proef inzake de invloed op de volledige levenscyclus van vissen

Onderzoek naar de volledige levenscyclus van vissen moet gegevens opleveren over effecten op de voortplanting van de oudergeneratie en op de levensvatbaarheid van de nakomelingen. De EC_{10} en EC_{20} moeten worden overgelegd, samen met de NOEC.

Voor werkzame stoffen die niet beschouwd worden als potentiële hormoonontrelegaars kan een onderzoek naar de volledige levenscyclus vereist zijn, afhankelijk van de persistentie en de neiging tot bioaccumulatie van de stof.

Voor werkzame stoffen die voldoen aan de screeningcriteria voor een van de screeningstests bij vissen of waarvoor aanwijzingen bestaan voor hormoonontregeling (zie punt 8.2.3), moeten er passende aanvullende eindpunten worden opgenomen in de proef en moeten die worden besproken met de bevoegde nationale autoriteiten.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet zo worden opgezet dat rekening is gehouden met mogelijke problemen die in de basisproeven en het toxicologisch onderzoek bij zoogdieren en vogels naar voren zijn gekomen en met andere informatie. De blootstellingsomstandigheden moet dienovereenkomstig gekozen worden, rekening houdend met de voorgestelde doseringen.

8.2.2.3. Bioconcentratie bij vissen

De proef voor bioconcentratie bij vissen moet gegevens opleveren over de steady-state bioconcentratiefactoren, de opnamesnelheidconstanten en de zuiveringssnelheidconstanten, de onvoltooide excretie, metabolieten die gevormd worden in vissen en, indien voorhanden, informatie over orgaanspecifieke accumulatie.

Alle gegevens moeten worden verstrekt in combinatie met betrouwbaarheidsgrenzen voor elke onderzochte stof. De bioconcentratiefactoren moeten worden uitgedrukt als een functie van zowel het totale natte gewicht als van het lipidegehalte van de vis.

Bij het bestuderen van dit punt, moeten de gegevens die overeenkomstig punt 6.2.5 zijn verstrekt, waar relevant, in aanmerking worden genomen.

Gevallen waarin de proef vereist is

De bioconcentratie van de stof moet worden beoordeeld wanneer:

— de log Pow groter is dan 3 (zie punt 2.7), of er andere indicaties van bioconcentratie zijn, en

— de stof als stabiel beschouwd wordt, met andere woorden wanneer minder dan 90 % van de oorspronkelijke stof via hydrolyse verloren gaat over 24 uur (zie punt 7.2.1.1).

8.2.3. *Hormoonontregelende eigenschappen*

Er moet worden overwogen of de werkzame stof een mogelijke hormoonontregelaar is voor in het water levende organismen uit

▼B

niet-doelsoorten volgens in de EU of internationaal overeengekomen richtsnoeren. Daarnaast moet er rekening worden gehouden met andere beschikbare gegevens over de toxische eigenschappen en de werking. Als uit deze beoordeling blijkt dat de werkzame stof geïdentificeerd kan worden als een mogelijke hormoonontregelaar, moeten het soort onderzoek en de onderzoeksomstandigheden besproken worden met de nationale bevoegde autoriteiten.

8.2.4. *Acute toxiciteit voor ongewervelde waterdieren*

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute toxiciteit moet voor een *Daphnia*-soort (bij voorkeur *Daphnia magna*) worden bepaald. Voor werkzame stoffen met een insectendodende werking of waarvoor aangetoond is dat zij als insecticide werken, moet een tweede soort worden getest, bijvoorbeeld larven van Chironomidae of aasgarnalen (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. Acute toxiciteit voor *Daphnia magna*

Er moet een proef worden uitgevoerd die gegevens verschaft over de acute toxiciteit van de werkzame stof na 24 en 48 uur voor *Daphnia Magna*, uitgedrukt als de mediane effectieve concentratie (EC_{50}) die immobilisatie veroorzaakt, en waar mogelijk over de hoogste concentratie die geen immobilisatie veroorzaakt.

Proefomstandigheden

Concentraties tot 100 mg stof/L moeten worden getest. Er kan een grensproef worden uitgevoerd bij 100 mg stof/L als uit de resultaten van een proef voor het bepalen van het bereik blijkt dat er geen effecten te verwachten zijn.

8.2.4.2. Acute toxiciteit voor een andere soort in het water levende ongewervelde

Er moet een proef worden uitgevoerd die gegevens verschaft over de acute toxiciteit van de werkzame stof na 24 en 48 uur voor een andere soort in het water levende ongewervelde, uitgedrukt als de mediane effectieve concentratie (EC_{50}) die immobilisatie veroorzaakt, en waar mogelijk over de hoogste concentratie die geen immobilisatie veroorzaakt.

Proefomstandigheden

De omstandigheden uit punt 8.2.4.1 zijn van toepassing.

8.2.5. *Langetermijn- en chronische toxiciteit voor ongewervelde waterdieren*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een onderzoek naar de langetermijn- of chronische toxiciteit voor ongewervelde waterdieren worden overgelegd voor alle werkzame stoffen wanneer het oppervlaktewater waarschijnlijk blootgesteld zal worden en wanneer de stof als stabiel in water beschouwd wordt, met andere woorden wanneer minder dan 90 % van de oorspronkelijke stof via hydrolyse verloren gaat over 24 uur (zie punt 7.2.1.1).

Er moet een onderzoek naar de chronische toxiciteit voor een soort in het water levende ongewervelde worden overgelegd. Als er proeven voor de acute toxiciteit zijn uitgevoerd op twee soorten ongewervelde waterdieren moet rekening worden gehouden met de acute eindpunten (zie punt 8.2.4) om te bepalen welke soort getest moet worden in het onderzoek naar de chronische toxiciteit.

Als de werkzame stof een insectengroeiregulator is, moet er een aanvullend onderzoek naar de chronische toxiciteit worden uitgevoerd met relevante niet-schaaldiersoorten zoals *Chironomus spp.*

8.2.5.1. Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor *Daphnia magna*

Het doel van de proeven voor de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor *Daphnia Magna* moet erin bestaan de nadelige effecten, zoals immobilistatie en vermindering van het voortplantingsvermogen, te meten en details te verschaffen over de waargenomen effecten. De

▼B

EC_{10} en EC_{20} moeten worden overgelegd, samen met de NOEC. Wanneer EC_{10} en EC_{20} niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.2.5.2. Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor een andere soort in het water levende ongewervelde

Het doel van de proeven voor de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor aanvullende soorten ongewervelde waterdieren moet erin bestaan de nadelige effecten, zoals immobilistatie en vermindering van het voortplantingsvermogen, te meten en details te verschaffen over de waargenomen effecten. De EC_{10} en EC_{20} moeten worden overgelegd, samen met de NOEC. Wanneer EC_{10} en EC_{20} niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.2.5.3. Ontwikkeling en tot wasdom komen van *Chironomus riparius*

De werkzame stof moet worden toegepast op het water boven het sediment en de effecten op de overleving en ontwikkeling van *Chironomus riparius*, met inbegrip van de effecten op het tot wasdom komen van volwassen dieren, moeten worden gemeten om eindpunten vast te stellen voor die stoffen waarvan gedacht wordt dat zij interfereren met de verpoppingshormonen van insecten of andere effecten hebben op de groei en ontwikkeling van insecten. De EC_{10} en EC_{20} moeten worden overgelegd, samen met de NOEC.

Proefomstandigheden

De concentraties van de werkzame stof in het bovenliggende water en het sediment moeten worden gemeten om een EC_{10}, EC_{20} en NOEC te bepalen. De werkzame stof moet vaak genoeg gemeten worden om de testeindpunten te kunnen berekenen op basis van nominale en tijdgewogen gemiddelde concentraties.

8.2.5.4. Sedimentorganismen

Wanneer onderzoek naar lotgevallen in het milieu wijst op accumulatie van een werkzame stof in aquatisch sediment of zulke accumulatie voorspelt, moet de impact ervan op sedimentorganismen worden beoordeeld. Het chronische risico voor *Chironomus riparius* of *Lumbriculus spp* moet worden bepaald. Er kan een passende alternatieve testsoort worden gebruikt wanneer er een erkend richtsnoer voorhanden is. De werkzame stof moet worden toegepast op de water- of de sedimentfase van een water/sedimentsysteem en bij de proef moet rekening worden gehouden met de belangrijkste blootstellingsroute. Het belangrijkste eindpunt van het onderzoek moet worden voorgesteld als mg stof/kg droog sediment en mg stof/L water en de EC_{10} en EC_{20} moeten worden gerapporteerd, evenals de NOEC.

Proefomstandigheden

De concentraties van de werkzame stof in het bovenliggende water en het sediment moeten worden gemeten om een EC_{10}, EC_{20} en NOEC te bepalen.

8.2.6. *Effecten op groei van algen*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moeten proeven worden uitgevoerd op een groene algensoort (zoals *Pseudokirchneriella subcapitata*, synoniem *Selenastrum capricornutum*).

Voor werkzame stoffen die als herbicide werken moet een proef worden uitgevoerd op een tweede soort uit een andere taxonomische groep, zoals een diatomee, bijvoorbeeld *Navicula pelliculosa*.

De EC_{10}-, EC_{20}-, EC_{50}- en overeenkomstige NOEC-waarden moeten worden vermeld.

▼B

8.2.6.1. Effecten op de groei van groene algen

Er moet een proef worden uitgevoerd waarin de EC_{10}, EC_{20} en EC_{50} voor groene algen en de overeenkomstige NOEC-waarden voor de groeisnelheid en het groeirendement van de algen worden bepaald op basis van metingen van de biomassa of vervangende meetvariabelen.

Proefomstandigheden

Concentraties tot 100 mg stof/L moeten worden getest. Er kan een grensproef worden uitgevoerd bij 100 mg stof/L als uit de resultaten van een proef voor het bepalen van het bereik blijkt dat er geen effecten te verwachten zijn bij lagere concentraties.

8.2.6.2. Effecten op de groei van een andere algensoort

Er moet een proef worden uitgevoerd waarin de EC_{10}, EC_{20} en EC_{50} voor een aanvullende algensoort en de overeenkomstige NOEC-waarden voor de groeisnelheid en het groeirendement van de algen worden bepaald op basis van metingen van de biomassa (of vervangende meetvariabelen).

Proefomstandigheden

De proefomstandigheden uit punt 8.2.6.1 zijn van toepassing.

8.2.7. *Effecten op aquatische macrofyten*

Er moet een proef worden overgelegd waarin de EC_{10}-, EC_{20}-, EC_{50}- en overeenkomstige NOEC-waarden voor de groeisnelheid en het groeirendement van *Lemna*-soorten worden bepaald op basis van metingen van het aantal schijfjes en metingen voor minstens een aanvullende meetvariabele (gewicht van de droge stof, gewicht in verse toestand of schijfoppervlak).

Voor andere soorten aquatische macrofyten moet een proef voldoende informatie opleveren om de impact op waterplanten te kunnen evalueren en moet zij EC_{10}-, EC_{20}-, EC_{50}- en overeenkomstige NOEC-waarden opleveren op basis van metingen van geschikte biomassaparameters.

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor onkruidbestrijdingsmiddelen en plantengroeiregulatoren en voor *stoffen* waarvoor de informatie die werd verstrekt in overeenstemming met punt 8.6 van deel A van deze bijlage of met punt 10.6 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013) bewijs oplevert dat de onderzochte stof als onkruidbestrijdingsmiddel werkt, moet een laboratoriumproef met *Lemna*-soorten worden uitgevoerd. De nationale bevoegde autoriteiten kunnen om aanvullende proeven verzoeken op andere macrofytensoorten, naargelang het werkingsmechanisme van de stof, of wanneer proeven om de werkzaamheid te bepalen of proeven met landplanten uit niet-doelsoorten (zie punt 8.6. van deel A van deze bijlage en punt 10.6 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU nr. 284/2013) duidelijke aanwijzingen opleveren voor een hogere toxiciteit voor houtachtige plantensoorten (bv. auxineremmers, herbiciden tegen breedbladigen) of andere eenzaadlobbige plantensoorten (bv. herbiciden tegen gras).

Waar nodig kunnen aanvullende proeven met aquatische macrofytensoorten worden uitgevoerd op tweezaadlobbige soorten, zoals *Myriophyllum spicatum* of *Myriophyllum aquaticum*, of op een eenzaadlobbige soort, zoals het watergras *Glyceria maxima*. De noodzaak van het uitvoeren van zulk onderzoek moet worden besproken met de nationale bevoegde autoriteiten.

Proefomstandigheden

Concentraties tot 100 mg stof/L moeten worden getest. Er kan een grensproef worden uitgevoerd bij 100 mg stof/L wanneer uit de resultaten van een proef voor het bepalen van het bereik blijkt dat er geen effecten te verwachten zijn.

▼B

8.2.8. *Aanvullende proeven op in het water levende organismen*

Er moet mogelijk aanvullend onderzoek met in het water levende organismen worden uitgevoerd om het geïdentificeerde risico te verfijnen en voldoende informatie en gegevens te verzamelen om de potentiële impact op in het water levende organismen onder veldomstandigheden te kunnen evalueren.

Het onderzoek kan worden uitgevoerd in de vorm van proeven met aanvullende soorten, proeven bij een gewijzigde blootstelling, microkosmosonderzoek en mesokosmosonderzoek.

Gevallen waarin de proef vereist is

De noodzaak van het uitvoeren van zulk onderzoek moet worden besproken met de nationale bevoegde autoriteiten.

Proefomstandigheden

Met de nationale bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort onderzoek moet worden verricht en hoe dat verricht moet worden.

8.3. **Effecten op geleedpotigen**

8.3.1. *Effecten op bijen*

De effecten op bijen moeten worden beoordeeld en het risico moet worden geëvalueerd, met inbegrip van het risico van residuen van werkzame stoffen of de metabolieten daarvan in nectar, pollen en water, onder meer in de vorm van guttatie. Er moeten verslagen worden overgelegd van de proeven waarvan sprake in de punten 8.3.1.1, 8.3.1.2 en 8.3.1.3, behalve wanneer gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof uitsluitend worden gebruikt in situaties waarin het onwaarschijnlijk is dat bijen ermee in aanraking komen, zoals:

a) bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten;

b) bij niet-systemische preparaten voor bodembehandeling, met uitzondering van granulaten;

c) bij niet-systemische dompelbehandeling van plantgoed en bollen;

d) voor afdekking en genezing van wonden;

e) bij niet-systemisch lokaas voor knaagdieren;

f) bij gebruik in kassen zonder bestuiving door bijen.

Bij de behandeling van zaad moet rekening worden gehouden met het risico op overwaaien of stofvorming bij het in rijen zaaien van het behandelde zaad. Voor granulaten en slakkenkorrels moet rekening worden gehouden met het risico op overwaaiend stof bij toepassing. Als de werkzame stof systemisch is en wordt gebruikt voor de behandeling van zaden, bollen of wortels, rechtstreeks op de bodem wordt toegepast, op irrigatiewater wordt toegepast, of rechtstreeks op of in de plant wordt toegepast, bijvoorbeeld via verstuiving of injectie in de stam, moet het risico voor foeragerende bijen worden onderzocht, met inbegrip van het risico dat voortvloeit uit residuen van het gewasbeschermingsmiddel in nectar, pollen en water, bijvoorbeeld in de vorm van guttatie.

Wanneer het waarschijnlijk is dat bijen in aanraking komen met het middel, moeten onderzoek worden verricht naar zowel de acute toxiciteit (orale en contacttoxiciteit) als de chronische toxiciteit, met inbegrip van subletale effecten.

Wanneer bijen blootgesteld kunnen worden aan residuen in nectar, pollen of water ten gevolge van de systemische eigenschappen van de werkzame stof en wanneer de acute orale toxiciteit <100 µg/bij

▼B

bedraagt of er een aanzienlijke toxiciteit bestaat voor larven, moeten de residuconcentraties in deze matrices worden overgelegd en moet de risicobeoordeling gebaseerd zijn op een vergelijking tussen het relevante eindpunt en die residuconcentraties. Als uit deze vergelijking blijkt dat blootstelling aan toxische niveaus niet uitgesloten kan worden, moeten de effecten onderzocht worden in vervolgonderzoek.

8.3.1.1. Acute toxiciteit voor bijen

Wanneer het waarschijnlijk is dat bijen in aanraking komen met het middel, moet onderzoek naar de acute orale en contacttoxiciteit worden uitgevoerd.

8.3.1.1.1. *Acute orale toxiciteit*

Er moet een proef inzake acute orale toxiciteit uitgevoerd worden waarin de acute LD_{50}-waarden worden bepaald, samen met de NOEC. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd met de werkzame stof. De resultaten moeten worden uitgedrukt in µg werkzame stof/bij.

8.3.1.1.2. *Acute contacttoxiciteit*

Er moet een proef inzake acute contacttoxiciteit uitgevoerd worden waarin de acute LD_{50}-waarden worden bepaald, samen met de NOEC. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd met de werkzame stof. De resultaten moeten worden uitgedrukt in µg werkzame stof/bij.

8.3.1.2. Chronische toxiciteit voor bijen

Er moet een proef inzake chronische toxiciteit voor bijen worden uitgevoerd waarin de chronische EC_{10}-, EC_{20}- en EC_{50}-waarden worden bepaald, samen met de NOEC. Wanneer de chronische EC_{10}-, EC_{20}- en EC_{50}-waarden niet kunnen worden geschat, moet er een verklaring worden gegeven. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet worden uitgevoerd wanneer het waarschijnlijk is dat bijen blootgesteld worden.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd met de werkzame stof. De resultaten moeten worden uitgedrukt in µg werkzame stof/bij.

8.3.1.3. Effecten op de ontwikkeling en andere levensstadia van honingbijen

Er moet een bijenbroedonderzoek worden uitgevoerd om de effecten op de ontwikkeling in broedactiviteit van honingbijen te bepalen. Het bijenbroedonderzoek moet voldoende gegevens opleveren om eventuele risico's van de werkzame stof voor de larven van de honingbij te kunnen evalueren.

De proef moet, waar mogelijk, de EC_{10}-, EC_{20}- en EC_{50}-waarden opleveren voor volwassen bijen en voor larven, evenals de NOEC. Wanneer de EC_{10}, EC_{20} en EC_{50} niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

▼B

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet worden uitgevoerd voor werkzame stoffen waarvoor subletale effecten op de groei en de ontwikkeling niet kunnen worden uitgesloten, tenzij de aanvrager kan aantonen dat blootstelling van het honingbijenbroed aan de werkzame stof niet mogelijk is.

8.3.1.4. Subletale effecten

Proeven waarin subletale effecten, zoals effecten op het gedrag en de voortplanting van bijen, en waar van toepassing, van bijenvolken, worden onderzocht, kunnen vereist zijn.

8.3.2. *Effecten op andere geleedpotigen van niet-doelsoorten dan bijen*

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten op op het land levende geleedpotigen uit niet-doelsoorten moeten worden onderzocht voor alle werkzame stoffen, behalve wanneer gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof uitsluitend worden gebruikt in situaties waarin niet-doelgeleedpotigen er niet aan blootgesteld kunnen worden, zoals:

— bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten waarbij blootstelling uitgesloten is,

— voor afdekking en genezing van wonden,

— in afgesloten ruimten in combinatie met lokaas voor knaagdieren.

Er moeten altijd proeven worden uitgevoerd op twee indicatorsoorten, de bladluisachtige parasitoide *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconidae) en de roofmijt *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae). De basisproeven moeten worden uitgevoerd met behulp van glasplaten en de mortaliteit (en de effecten op de voortplanting als die worden beoordeeld) moet(en) worden gerapporteerd. Via deze proeven moet er een verband tussen dosis en effect worden vastgesteld en moeten de LR_{50}- ([1]), ER_{50}- ([2]) en NOEC-eindpunten worden gerapporteerd voor de beoordeling van het risico voor die soorten, in overeenkomstig met de relevante risicoquotiëntanalyse. Wanneer de nadelige effecten duidelijk kunnen worden voorspeld op basis van dit onderzoek kan het nodig zijn om proeven uit te voeren in het kader van vervolgonderzoek (zie punt 10.3 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 voor meer informatie).

Voor werkzame stoffen waarvan vermoed wordt dat ze een specifieke werking hebben (zoals insectengroeiregulatoren of middelen die het voedingsgedrag van insecten afremmen), kunnen de nationale bevoegde autoriteiten vereisen dat er aanvullende proeven worden uitgevoerd waarin gekeken wordt naar gevoelige levensstadia, specifieke opnameroutes of andere veranderingen. De redenering achter de keuze voor de gebruikte testsoort moet worden overgelegd.

8.3.2.1. Effecten op *Aphidius rhopalosiphi*

De proef moet voldoende gegevens opleveren om de toxiciteit van de werkzame stof in termen van LR_{50} en NOEC voor *Aphidius rhopalosiphi* te evalueren.

Proefomstandigheden

De basisproeven moeten worden uitgevoerd met behulp van glasplaten.

([1]) LR_{50}, afkorting voor „letale dosering, 50 %”: de toepassingsdosering die nodig is om de helft van een geteste populatie te doden na een bepaalde duur van de proef

([2]) ER_{50}, afkorting voor „effectdosering, 50 %”: de toepassingsdosering die nodig is om een effect teweeg te brengen op de helft van een geteste populatie na een bepaalde duur van de proef

▼B

8.3.2.2. Effecten op *Typhlodromus pyri*

De proef moet voldoende gegevens opleveren om de toxiciteit van de werkzame stof in termen van LR_{50} en NOEC voor *Typhlodromus pyri* te evalueren.

Proefomstandigheden

De basisproeven moeten worden uitgevoerd met behulp van glasplaten.

8.4. **Effecten op meso- en macrofauna uit niet-doelsoorten in de bodem**

8.4.1. *Regenworm - subletale effecten*

Een proef moet gegevens opleveren over de effecten op de groei, de voortplanting en het gedrag van de regenworm.

Gevallen waarin de proef vereist is

De subletale effecten op regenwormen moeten worden onderzocht wanneer de werkzame stof de bodem kan belasten.

Proefomstandigheden

Via deze proeven moet er een verband tussen dosis en effect worden vastgesteld en de EC_{10}-, EC_{20}- en NOEC-waarden moeten het mogelijk maken om een risicobeoordeling uit te voeren in overeenstemming met de relevante risicoquotiëntanalyse, waarbij rekening moet worden gehouden met de te verwachten blootstelling, het gehalte organische koolstof (f_{oc}) van het testmedium en de lipofiele eigenschappen (K_{ow}) van de onderzochte stof. De onderzochte stof moet in de bodem worden opgenomen om een homogene bodemconcentratie te bereiken. Proeven met bodemmetabolieten kunnen worden vermeden als er analytisch bewijs bestaat waaruit blijkt dat de metaboliet in een toereikende concentratie en voor een toereikende duur aanwezig is in het onderzoek dat wordt uitgevoerd met de uitgangsstof.

8.4.2. *Effecten op meso- en macrofauna uit niet-doelsoorten in de bodem (behalve regenwormen)*

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten op in de bodem levende organismen (behalve regenwormen) moeten worden onderzocht voor alle werkzame stoffen, behalve in situaties waarin in de bodem levende organismen er niet aan blootgesteld kunnen worden, zoals:

a) bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten waarbij blootstelling uitgesloten is,

b) voor afdekking en genezing van wonden,

c) in afgesloten ruimten in combinatie met lokaas voor knaagdieren.

Voor gewasbeschermingsmiddelen die als bladspuitmiddel gebruikt worden, kunnen de nationale bevoegde autoriteiten gegevens over *Folsomia candida* en *Hypoaspis aculeifer* vereisen. Als er zowel voor *Aphidius rhopalosiphi* als voor *Typhlodromus pyri* gegevens beschikbaar zijn, mogen die gebruikt worden in een eerste risicobeoordeling. Als er voor een van beide of voor beide onder punt 8.3.2 geteste soorten bezorgdheid ontstaat, moeten er zowel voor *Folsomia candida* als voor *Hypoaspis aculeifer* gegevens worden overgelegd.

Als er geen gegevens beschikbaar zijn over *Aphidius rhopalosiphi* en *Typhlodromus pyri*, moeten de gegevens waarvan sprake in punt 8.4.2.1 worden overgelegd.

▼B

Voor gewasbeschermingsmiddelen die als bodembehandeling worden gebruikt en rechtstreeks op de bodem worden toegepast, in de vorm van een spuitmiddel of als vaste formulering, moeten proeven worden uitgevoerd op *Folsomia candida* en *Hypoaspis aculeifer* (zie punt 8.4.2.1).

8.4.2.1. Proeven op soortniveau

Een proef moet voldoende gegevens opleveren om de toxiciteit van de werkzame stof voor de in de bodem levende ongewervelde indicatorsoorten *Folsomia candida* en *Hypoaspis aculeifer* te beoordelen.

Proefomstandigheden

Via deze proeven moet er een verband tussen dosis en effect worden vastgesteld en de EC_{10}-, EC_{20}- en NOEC-waarden moeten het mogelijk maken om een risicobeoordeling uit te voeren in overeenstemming met de relevante risicoquotiëntanalyse, waarbij rekening moet worden gehouden met de te verwachten blootstelling, het gehalte organische koolstof (f_{oc}) van het testmedium en de lipofiele eigenschappen (K_{ow}) van de onderzochte stof. De onderzochte stof moet in de bodem worden opgenomen om een homogene bodemconcentratie te bereiken. Proeven met bodemmetabolieten kunnen worden vermeden als er analytisch bewijs bestaat waaruit blijkt dat de metaboliet in een toereikende concentratie en voor een toereikende duur aanwezig is in het onderzoek dat wordt uitgevoerd met de uitgangsstof.

8.5. **Effecten op de stikstofbinding in de bodem**

Een proef moet voldoende gegevens opleveren om de effecten van de werkzame stoffen op microbiële activiteit in de bodem wat betreft stikstofbinding te evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet worden uitgevoerd, wanneer de grond wordt behandeld met gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof of de grond bij gebruik van gewasbeschermingsmiddelen onder praktijkomstandigheden verontreinigd kan worden. Indien de werkzame stoffen bestemd zijn voor verwerking in gewasbeschermingsmiddelen voor sterilisatie van de bodem, moet het onderzoek zo worden opgezet dat de herstelsnelheid na behandeling wordt bepaald.

Proefomstandigheden

De gebruikte bodemmonsters moeten vers zijn genomen uit landbouwgrond. De plaatsen waar de bodemmonsters worden genomen, mogen de voorgaande twee jaar niet zijn behandeld met stoffen die aanzienlijke invloed zouden kunnen hebben op de diversiteit en de aantallen van de aanwezige microbiële populaties, tenzij een dergelijk effect slechts van voorbijgaande aard is geweest.

8.6. **Effecten op hogere landplanten uit niet-doelsoorten**

8.6.1. *Samenvatting van de screeningsgegevens*

De verstrekte informatie moet volstaan om de effecten van de werkzame stof op planten uit niet-doelsoorten te kunnen evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Uit screeningsgegevens moet blijken of de onderzochte stoffen als herbicide of plantengroeiregulator fungeren. Deze gegevens moeten onder meer de resultaten van proeven op minstens zes plantensoorten uit zes verschillende families bevatten, waaronder zowel een- als tweezaadlobbigen. De geteste concentraties/doseringen moeten gelijk zijn aan of hoger zijn dan de maximale aanbevolen toepassingsdosering en aan een dosering die het gebruikspatroon onder veldomstandigheden simuleert, waarbij proeven worden uitgevoerd na de laatste behandeling of een dosering die rechtstreeks wordt toegepast en waarbij rekening wordt gehouden met de accumulatie van residuen na meerdere toepassingen van het gewasbeschermingsmiddel. Als het screeningsonderzoek niet de gespecificeerde soorten of de nodige concentraties en doseringen behelst, moeten er proeven worden uitgevoerd in overeenstemming met punt 8.6.2.

▼B

Screeningsgegevens mogen niet worden gebruikt om werkzame stof die als herbicide of plantengroeiregulator fungeren te beoordelen. Punt 8.6.2 is van toepassing.

Proefomstandigheden

Er moet een samenvatting worden verstrekt van de uit proeven beschikbare — positieve of negatieve — gegevens voor de evaluatie van de biologische activiteit en het vaststellen van het doseringsbereik, die informatie kunnen geven over mogelijke effecten op andere flora uit niet-doelsoorten. Ook moet een evaluatie worden gegeven van de mogelijke effecten op plantensoorten die niet tot de doelsoorten behoren.

Deze gegevens moeten worden aangevuld met nadere informatie, in de vorm van een samenvatting, over de waargenomen effecten op planten tijdens veldproeven, met name onderzoek naar werkzaamheid, residuen, lotgevallen in het milieu en ecotoxicologisch onderzoek.

8.6.2. *Proeven op planten uit niet-doelsoorten*

Een proef moet de ER_{50}-waarden van de werkzame stof voor planten uit niet-doelsoorten opleveren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor werkzame stoffen die als onkruidbestrijdingsmiddel of plantengroeiregulator fungeren, moeten er concentratie-/-reactieproeven worden uitgevoerd naar de groeikracht en het tot wasdom komen van zaailingen van minstens zes soorten die families vertegenwoordigen waarvoor een werking als onkruidbestrijdingsmiddel/plantengroeiregulator is vastgesteld. Wanneer op basis van de werking duidelijk kan worden vastgesteld dat enkel het tot wasdom komen of de groeikracht wordt beïnvloed, moet enkel het relevante onderzoek verricht worden.

Er hoeven geen gegevens te worden overgelegd wanneer de blootstelling verwaarloosbaar is, bijvoorbeeld in het geval van knaagdierenbestrijdingsmiddelen, werkzame stoffen die gebruikt worden voor het afdekken van wonden of het behandelen van zaden, of in het geval van werkzame stoffen die gebruikt worden in opslagplaatsen of in kweekkasten waar blootstelling uitgesloten is.

Proefomstandigheden

Er moeten proeven rond het verband tussen dosis en effect worden overgelegd voor een selectie van 6 tot 10 eenzaadlobbige en tweezaadlobbige plantensoorten die zo veel mogelijk taxonomische groepen vertegenwoordigen.

8.7. **Effecten op andere op het land levende organismen (flora en fauna)**

Alle beschikbare gegevens over de effecten van het middel op andere op het land levende organismen moet worden vermeld.

8.8. **Effecten op biologische methoden voor de zuivering van afvalwater**

Een proef moet een aanwijzing opleveren voor de mogelijke effecten van de werkzame stof op biologische afvalwaterzuiveringssystemen.

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten op biologische methoden voor de reiniging van afvalwater moeten worden gerapporteerd, wanneer de gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten ongewenste effecten kunnen hebben op afvalwaterzuiveringsinstallaties.

8.9. **Monitoringgegevens**

De beschikbare monitoringgegevens met betrekking tot de effecten van de werkzame stof op organismen uit niet-doelsoorten moeten worden vermeld.

▼B

DEEL 9.

Gegevens uit de literatuur

Er moet een samenvatting van alle relevante gegevens uit de openbare aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur over de werkzame stof, metabolieten en afbraak- of reactieproducten en gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten worden overgelegd.

DEEL 10.

Indeling en etikettering

Waar relevant moeten voorstellen worden ingediend en gemotiveerd voor de indeling en etikettering van de werkzame stof in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1272/2008, zoals:

— pictogrammen,

— signaalwoorden,

— gevarenaanduidingen, en

— voorzorgsmaatregelen.

DEEL B

MICRO-ORGANISMEN, MET INBEGRIP VAN VIRUSSEN

INHOUD

INLEIDING

1. IDENTITEIT VAN HET MICRO-ORGANISME

1.1. Aanvrager

1.2. Producenten

1.3. Naam en soortbeschrijving, stamkarakterisering

1.4. Specificatie van het materiaal dat voor de fabricage van geformuleerde producten wordt gebruikt

1.4.1. Gehalte van het micro-organisme

1.4.2. Identiteit van en gehalte aan verontreinigingen, additieven, verontreinigende micro-organismen

1.4.3. Analytisch profiel van batches

2. BIOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN HET MICRO-ORGANISME

2.1. Geschiedenis van het micro-organisme en het gebruik ervan. Natuurlijk voorkomen en geografische verspreiding

2.1.1. Historische achtergrond

2.1.2. Oorsprong en natuurlijk voorkomen

2.2. Gegevens over het (de) doelorganisme(n)

▼B

2.2.1. Beschrijving van het (de) doelorganisme(n)

2.2.2. Werkingsmechanisme

2.3. Gastheerspecificiteit en effecten op andere soorten dan het schadelijke doelorganisme

2.4. Ontwikkelingsstadia/levenscyclus van het micro-organisme

2.5. Infectiviteit, verspreiding en kolonisatievermogen

2.6. Verwantschap met bekende pathogenen voor planten, dieren of mensen

2.7. Genetische stabiliteit en factoren die daarop van invloed zijn

2.8. Informatie over de productie van metabolieten (vooral toxinen)

2.9. Antibiotica en andere antimicrobiële agentia

3. VERDERE INFORMATIE OVER HET MICRO-ORGANISME

3.1. Functie

3.2. Beoogd toepassingsgebied

3.3. Beschermde of behandelde gewassen en producten

3.4. Productiemethode en kwaliteitscontrole

3.5. Informatie over het optreden of mogelijk optreden van resistentie bij het (de) doelorganisme(n)

3.6. Methoden om verlies aan virulentie bij het uitgangsmateriaal van het micro-organisme te voorkomen

3.7. Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of brand

3.8. Procedures voor vernietiging of decontaminatie

3.9. Maatregelen bij een ongeval

4. ANALYSEMETHODEN

4.1. Methoden voor de analyse van het micro-organisme zoals dat wordt geproduceerd

4.2. Methoden voor het bepalen en kwantificeren van residuen (zowel levensvatbare als niet-levensvatbare)

▼B

5. EFFECTEN OP DE GEZONDHEID VAN DE MENS

5.1. Basisinformatie

5.1.1. Medische gegevens

5.1.2. Medisch toezicht op het personeel van productiebedrijven

5.1.3. Opmerkingen inzake sensibilisering/allergeniteit, indien dienstig

5.1.4. Rechtstreekse observatie van bijvoorbeeld klinische gevallen

5.2. Basisonderzoek

5.2.1. Sensibilisering

5.2.2. Acute toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit

5.2.2.1. Acute orale toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit

5.2.2.2. Acute inhalatietoxiciteit, -pathogeniteit en -infectiviteit

5.2.2.3. Intraperitoneale/subcutane eenmalige dosis

5.2.3. Genotoxiciteitsproeven

5.2.3.1. Onderzoek in vitro

5.2.4. Celkweekstudie

5.2.5. Informatie over toxiciteit en pathogeniteit op korte termijn

5.2.5.1. Effecten op de gezondheid na herhaalde blootstelling via inhalatie

5.2.6. Voorgestelde behandeling: maatregelen voor eerste hulp, medische behandeling

5.3. Onderzoek inzake specifieke toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit

5.4. Onderzoek in vivo bij somatische cellen

5.5. Genotoxiciteit: onderzoek in vivo bij kiemcellen

5.6. Samenvatting van zoogdiertoxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit, en globale evaluatie

6. RESIDUEN IN OF OP BEHANDELDE PRODUCTEN, LEVENSMIDDELEN EN DIERVOEDERS

6.1. Persistentie en waarschijnlijke vermeerdering in of op gewassen, levensmiddelen of diervoeders

▼B

6.2. Verdere verplichte informatie

6.2.1. Niet-levensvatbare residuen

6.2.2. Levensvatbare residuen

6.3. Samenvatting en evaluatie van het gedrag van residuen aan de hand van de in het kader van de punten 6.1 en 6.2 meegedeelde gegevens

7. LOTGEVALLEN EN GEDRAG IN HET MILIEU

7.1. Persistentie en vermeerdering

7.1.1. Bodem

7.1.2. Watergehalte

7.1.3. Lucht

7.2. Mobiliteit

8. EFFECTEN OP ANDERE NIET-DOELORGANISMEN

8.1. Effecten op vogels

8.2. Effecten op in het water levende organismen

8.2.1. Effecten op vissen

8.2.2. Effecten op ongewervelde zoetwaterdieren

8.2.3. Effecten op groei van algen

8.2.4. Effecten op andere planten dan algen

8.3. Effecten op bijen

8.4. Effecten op andere geleedpotigen dan bijen

8.5. Effecten op regenwormen

8.6. Effecten op bodemmicro-organismen van niet-doelsoorten

8.7. Aanvullend onderzoek

9. SAMENVATTING EN EVALUATIE VAN DE EFFECTEN OP HET MILIEU

Inleiding

i) Werkzame stoffen worden gedefinieerd in artikel 2, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1107/2009 en omvatten chemische stoffen en micro-organismen, met inbegrip van virussen.

In dit deel worden de gegevens vastgesteld die vereist zijn voor werkzame stoffen bestaande uit micro-organismen, met inbegrip van virussen.

De term „micro-organisme” zoals gedefinieerd in artikel 3 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 is onder andere, maar niet uitsluitend, van toepassing op bacteriën, schimmels, protozoën, virussen en viroïden.

▼B

ii) Voor alle micro-organismen waarvoor een aanvraag wordt ingediend, moet alle in de literatuur beschikbare relevante kennis en informatie worden vermeld.

De belangrijkste en meest relevante informatie wordt verkregen uit de karakterisering en de identificatie van een micro-organisme. Die informatie is te vinden in de secties 1 tot en met 3 (identificatie, biologische kenmerken en verdere gegevens) en vormt de basis voor een beoordeling van de effecten op de gezondheid van de mens en op het milieu.

Nieuwe gegevens die zijn verkregen bij conventionele toxicologische en/of pathologische experimenten met proefdieren zijn normaliter vereist, tenzij de aanvrager aan de hand van bovenbedoelde informatie kan verantwoorden dat het gebruik van het micro-organisme, onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden, geen nadelige effecten heeft op de gezondheid van mens en dier of voor het grondwater, en geen onaanvaardbare gevolgen heeft voor het milieu.

iii) In afwachting van de vaststelling van specifieke richtsnoeren op internationaal niveau, wordt de vereiste informatie verkregen door toepassing van door de bevoegde autoriteit goedgekeurde richtsnoeren (bv. richtsnoer USEPA ([1])); indien nodig moeten de in deel A van deze bijlage beschreven richtsnoeren voor de uitvoering van proeven zo worden aangepast dat zij geschikt zijn voor micro-organismen. De proeven hebben betrekking op levensvatbare en, indien nodig, niet-levensvatbare micro-organismen, en omvatten een blancocontrole.

iv) Wanneer er een proef wordt uitgevoerd, moet er een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal en de verontreinigingen daarvan, overeenkomstig punt 1.4, worden verstrekt. Het gebruikte materiaal moet overeenkomen met de specificatie die wordt gebruikt bij de vervaardiging van de toe te laten preparaten.

Wanneer bij onderzoek gebruik wordt gemaakt van micro-organismen die in een laboratorium of in een proefinstallatie zijn aangemaakt, moet dat onderzoek worden herhaald met gebruikmaking van micro-organismen zoals die worden geproduceerd, tenzij kan worden aangetoond dat het gebruikte testmateriaal grotendeels identiek is aan het materiaal dat wordt gebruikt voor toetsing en beoordeling.

v) Wanneer de micro-organismen genetisch zijn gemodificeerd, moet een kopie worden ingediend van de evaluatie van de gegevens betreffende de milieurisicobeoordeling, overeenkomstig artikel 48 van Verordening (EG) nr. 1107/2009.

vi) Voor zover relevant, worden de gegevens geanalyseerd met behulp van geschikte statistische methoden. Alle details van de statistische analyse worden vermeld (zo worden bv. alle puntschattingen gegeven met betrouwbaarheidsintervallen; de exacte p-waarden moeten worden gegeven; er kan niet worden volstaan met de vermelding „significant” of „niet significant”).

vii) In geval van onderzoek waarbij de toediening zich uitstrekt over een bepaalde periode, wordt bij deze toediening bij voorkeur gebruikgemaakt van één en dezelfde batch van het micro-organisme, indien voldoende stabiel.

Indien het onderzoek niet worden uitgevoerd met één enkele batch van het micro-organisme, moet worden verklaard dat de verschillende batches op elkaar lijken.

Als in een studie verschillende doseringen van een stof worden gebruikt, moet informatie worden verstrekt over de relatie tussen de dosis en de nadelige effecten.

([1]) USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Reeks 885, februari 1996.

▼B

viii) Wanneer bekend is dat de werking van een gewasbeschermingsmiddel is toe te schrijven aan het residuele effect van een toxine/metaboliet of wanneer rekening moet worden gehouden met aanzienlijke residuen van toxinen/metabolieten die niet in verhouding staan tot het effect van de werkzame stof, moet voor het toxine/de metaboliet een dossier worden ingediend overeenkomstig deel A van deze bijlage.

1. IDENTITEIT VAN HET MICRO-ORGANISME

De identificatie maakt, samen met de karakterisering van het micro-organisme, de belangrijkste informatie uit en is onmisbaar voor de besluitvorming.

1.1. **Aanvrager**

De naam en het adres van de aanvrager moeten worden vermeld, evenals de naam, de functie, het telefoonnummer en het fax van de contactpersoon.

Indien de aanvrager bovendien een kantoor, agent of vertegenwoordiger heeft, hetzij in de lidstaat waar de aanvraag voor goedkeuring wordt ingediend, hetzij in de door de Commissie als rapporteur aangewezen lidstaat, moeten de naam en het adres van dit kantoor of van deze agent of vertegenwoordiger worden vermeld, evenals de naam, de functie, het telefoonnummer en het fax van de contactpersoon.

1.2. **Producenten**

De naam en het adres van de producent(en) van het micro-organisme moeten worden vermeld, evenals de naam en het adres van elke fabriek waar het micro-organisme wordt geproduceerd. Er moet een contactpunt (bij voorkeur een centraal contactpunt, inclusief naam, telefoonnummer en fax) worden vermeld, met het oog op het verschaffen van aanvullende informatie en het beantwoorden van eventuele vragen over de productietechnologie, de productieprocessen en de kwaliteit van het product (voor zover relevant met inbegrip van afzonderlijke batches). Indien er na goedkeuring van het micro-organisme wijzigingen optreden in de productielocaties of in het aantal producenten, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden gemeld aan de Commissie en de lidstaten.

1.3. **Naam en soortbeschrijving, stamkarakterisering**

i) Het micro-organisme moet worden gedeponeerd bij een internationaal erkende kweekverzameling en moet daar een volgnummer krijgen; deze gegevens moeten worden meegedeeld.

ii) Elk micro-organisme waarvoor een aanvraag wordt ingediend, wordt geïdentificeerd en met de soortnaam vermeld. De wetenschappelijke naam en de taxonomische groep, d.w.z. familie, geslacht, soort, stam, serotype, pathovar en elke andere voor het micro-organisme relevante benaming, moeten worden vermeld.

Aangegeven moet worden of het micro-organisme:

— behoort tot een soort die inheems of niet-inheems is voor het gebied waar het zal worden toegepast,

— een wild type is,

— is verkregen door spontane of geïnduceerde mutatie,

— is gemodificeerd met technieken als omschreven in bijlage I A, deel 2, en bijlage I B bij Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ([1]).

([1]) PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.

▼B

In de laatste twee gevallen moeten alle gekende verschillen tussen het gemodificeerde micro-organisme en de wilde ouderstam worden vermeld.

iii) De stam van het micro-organisme moet worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd met behulp van de beste technieken die daarvoor beschikbaar zijn. Melding moet worden gemaakt van de voor identificatie gebruikte testprocedures en criteria (bv. morfologische, biochemische, serologische, moleculaire identificatie).

iv) De gebruikelijke benaming, de alternatieve en oudere benamingen en de codeaanduidingen die in de loop van de ontwikkeling zijn gebruikt, moeten worden vermeld.

v) Eventuele verwantschap met bekende pathogenen wordt vermeld.

1.4. **Specificatie van het materiaal dat voor de fabricage van geformuleerde producten wordt gebruikt**

1.4.1. *Gehalte van het micro-organisme*

Het minimum- en het maximumgehalte van het micro-organisme in het materiaal dat wordt gebruikt bij de fabricage van het geformuleerde product, moeten worden aangegeven. Het gehalte wordt op adequate wijze uitgedrukt, bijvoorbeeld als het aantal actieve eenheden per volume of gewicht of in een andere voor het micro-organisme bruikbare eenheid.

Indien de verstrekte gegevens betrekking hebben op productie in een proefopstelling, moeten de vereiste gegevens opnieuw aan de Commissie en de lidstaten worden verstrekt zodra er sprake is van voldoende ingeregelde productiemethoden en -procedés op industriële schaal, als wijzigingen in de productie leiden tot een andere specificatie van de zuiverheid.

1.4.2. *Identiteit van en gehalte aan verontreinigingen, additieven, verontreinigende micro-organismen*

Het is wenselijk dat een gewasbeschermingsmiddel, indien mogelijk, vrij is van contaminanten (ook van contaminerende micro-organismen). Het gehalte aan en de aard van aanvaardbare contaminanten worden door de bevoegde autoriteit beoordeeld in het kader van een risicobeoordeling.

Indien mogelijk en relevant, moeten de identiteit en het maximumgehalte van alle contaminerende micro-organismen, uitgedrukt in de juiste eenheid, worden vermeld. De informatie inzake de identiteit moet, indien nodig, worden vermeld als aangegeven in deel B, punt 1.3, van deze bijlage.

Relevante metabolieten (d.w.z. voor zover verwacht wordt dat zij van belang kunnen zijn voor de gezondheid van de mens en/of voor het milieu) waarvan bekend is dat zij door het micro-organisme worden gevormd, moeten worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd in diverse stadia of groeistadia van het micro-organisme (zie punt viii) van de inleiding van dit deel).

Voor zover relevant, moet gedetailleerde informatie worden gegeven over alle componenten, bijvoorbeeld condensaten, kweekmedium, enz.

In het geval van chemische onzuiverheden die relevant zijn voor de gezondheid van de mens en/of voor het milieu, moeten de identiteit en het maximumgehalte, uitgedrukt in de juiste eenheid, worden vermeld.

Voor additieven moet het gehalte in g/kg worden vermeld.

▼B

De informatie over de identiteit van chemische stoffen zoals additieven, moet worden vermeld zoals aangegeven in deel A, punt 1.10, van deze bijlage.

1.4.3. *Analytisch profiel van batches*

Voor zover relevant, moeten dezelfde gegevens als vermeld in deel A, punt 1.11, van deze bijlage worden verstrekt met gebruikmaking van de juiste eenheden.

2. BIOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN VAN HET MICRO-ORGANISME

2.1. **Geschiedenis van het micro-organisme en het gebruik ervan. Natuurlijk voorkomen en geografische verspreiding**

De bekendheid, in de zin van beschikbaarheid van relevante kennis van het micro-organisme, wordt aangegeven.

2.1.1. *Historische achtergrond*

De historische achtergrond van het micro-organisme en het gebruik ervan (proeven/onderzoekprojecten of commercieel gebruik) moeten worden vermeld.

2.1.2. *Oorsprong en natuurlijk voorkomen*

Het geografische verspreidingsgebied en de plaats in het ecosysteem (bv. gastheerplant, gastheerdier, of bodem waaruit het micro-organisme is geïsoleerd) moeten worden vermeld. De methode waarmee het micro-organisme is geïsoleerd, wordt aangegeven. Het natuurlijke voorkomen van het micro-organisme in het relevante milieu wordt vermeld, indien mogelijk voor de stam.

In geval van een mutant of een genetisch gemodificeerd micro-organisme moet gedetailleerde informatie worden verstrekt inzake de productie en de isolatie en inzake de middelen waarmee het duidelijk kan worden onderscheiden van de wilde ouderstam.

2.2. **Gegevens over het (de) doelorganisme(n)**

2.2.1. *Beschrijving van het (de) doelorganisme(n)*

Voor zover relevant, moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over de schadelijke organismen waartegen bescherming wordt geboden.

2.2.2. *Werkingsmechanisme*

Het voornaamste werkingsmechanisme wordt aangegeven. Met betrekking tot het werkingsmechanisme wordt ook vermeld of het micro-organisme een toxine produceert met een residueel effect op het doelorganisme. In dat geval wordt de werkingswijze van dat toxine beschreven.

Als dat relevant is, worden gegevens verstrekt over de plaats van infectie en de wijze van binnendringen in het doelorganisme en de gevoelige stadia. De resultaten van experimentele studies moeten worden gerapporteerd.

Aangegeven wordt op welke wijze het micro-organisme of de metabolieten ervan (vooral toxinen) worden opgenomen (bv. contact, maag, inhalatie). Ook moet worden vermeld of er sprake is van translocatie van het micro-organisme of de metabolieten ervan in planten, en, voor zover relevant, op welke wijze die translocatie verloopt.

In geval van pathogeen effect op het doelorganisme moeten de infectieuze dosis (de dosis die nodig is om infectie te veroorzaken met het beoogde effect bij de doelsoort) en de overdraagbaarheid (mogelijkheid van verspreiding van het micro-organisme in de doelpopulatie, maar ook van de ene doelsoort naar de andere) na toepassing onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden worden aangegeven.

▼B

2.3. **Gastheerspecificiteit en effecten op andere soorten dan het schadelijke doelorganisme**

Alle beschikbare informatie inzake het effect op niet-doelorganismen in het gebied waar het micro-organisme wordt verspreid, wordt vermeld. De aanwezigheid van organismen van niet-doelsoorten die ofwel nauw verwant zijn met de doelsoort, ofwel in het bijzonder worden blootgesteld, wordt aangegeven.

Alle ervaringen met betrekking tot het toxische effect van de werkzame stof of metabolieten daarvan op mensen of dieren of met betrekking tot de vraag of het organisme in staat is mensen of dieren (waaronder individuen met immunosuppressie) te koloniseren of binnen te dringen, en of het pathogeen is, moeten worden vermeld. Voorts wordt melding gemaakt van alle ervaringen op het gebied van irritatie van huid, ogen of ademhalingsorganen bij mensen of dieren ten gevolge van de werkzame stof of producten op basis daarvan, en of de werkzame stof allergeen is wanneer ze in contact komt met de huid of bij inhalatie.

2.4. **Ontwikkelingsstadia/levenscyclus van het micro-organisme**

Er moeten gegevens worden verstrekt over de levenscyclus van het micro-organisme, de beschreven symbiose, parasitisme, concurrenten, predatoren enz., met inbegrip van gastheerorganismen, alsmede vectoren voor virussen.

De generatietijd en de wijze van voortplanting van het micro-organisme moeten worden vermeld.

Informatie over het vóórkomen van rustfasen en de overlevingstijd, de virulentie en het besmettingspotentieel daarvan moet worden vermeld.

Het vermogen van het micro-organisme om metabolieten te produceren, met inbegrip van toxinen die gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid van de mens en/of voor het milieu, in de verschillende ontwikkelingsstadia na de introductie, moet worden vermeld.

2.5. **Infectiviteit, verspreiding en kolonisatievermogen**

De persistentie van het micro-organisme en gegevens over de levenscyclus onder typische milieuomstandigheden die relevant zijn voor het gebruik, moeten worden aangegeven. Ook de gevoeligheid van het micro-organisme voor bepaalde milieucompartimenten (bv. uv-licht, bodem, water) moet worden vermeld.

De milieueisen (temperatuur, pH, vochtigheid, voedingseisen enz.) voor overleving, voortplanting, kolonisatie, beschadiging (met inbegrip van menselijk weefsel) en werkzaamheid van het micro-organisme moeten worden aangegeven. De aanwezigheid van specifieke virulentiefactoren wordt vermeld.

De temperaturen waarbij het micro-organisme groeit, moeten worden vastgesteld, met name de minimumtemperatuur, maximumtemperatuur en optimale temperatuur. Deze informatie is van bijzonder belang voor onderzoek naar de effecten op de gezondheid van de mens (sectie 5).

Het mogelijke effect van bepaalde factoren, bijvoorbeeld temperatuur, uv-licht, pH en de aanwezigheid van bepaalde stoffen, op de stabiliteit van relevante toxinen moet eveneens worden vermeld.

Informatie over mogelijke verspreidingsroutes van het micro-organisme (door de lucht als stofdeeltjes of aerosolen, via gastheerorganismen als vectoren enz.), onder typische milieuomstandigheden die relevant zijn voor het gebruik, moet worden vermeld.

▼B

2.6. **Verwantschap met bekende pathogenen voor planten, dieren of mensen**

De mogelijke aanwezigheid van een of meer soorten van het geslacht van het actieve en/of, voor zover relevant, verontreinigende micro-organisme waarvan bekend is dat het pathogeen is voor mensen, dieren, gewassen of andere niet-doelsoorten, en het type ziekte dat erdoor wordt veroorzaakt, moeten worden vermeld. Ook wordt aangegeven of het mogelijk is om een duidelijk onderscheid te maken tussen het actieve micro-organisme en de pathogene soort, en zo ja op welke wijze.

2.7. **Genetische stabiliteit en factoren die daarop van invloed zijn**

Waar nodig, moet informatie over de genetische stabiliteit (bv. het mutatiepercentage van kenmerken in verband met de werkingswijze of de opname van exogeen genetisch materiaal) onder de milieuomstandigheden bij het voorgestelde gebruik worden vermeld.

Ook moet informatie worden verstrekt over de capaciteit van het micro-organisme om genetisch materiaal op andere organismen over te brengen en over de potentiële pathogeniteit voor planten, dieren of mensen. Indien het micro-organisme drager is van verdere relevante genetische elementen, wordt de stabiliteit van de gecodeerde kenmerken vermeld.

2.8. **Informatie over de productie van metabolieten (vooral toxinen)**

Wanneer van andere stammen die behoren tot dezelfde microbiële soort als de stam waarop de aanvraag betrekking heeft, bekend is dat zij metabolieten (vooral toxinen) produceren die onaanvaardbaar effecten hebben op de volksgezondheid en/of het milieu tijdens of na de toepassing, moeten de aard en de structuur van die stof, de aanwezigheid ervan in of buiten de cel en de stabiliteit, de werkingswijze (met inbegrip van externe en interne factoren van het micro-organisme die nodig zijn voor de werking) alsmede het effect op mensen, dieren en andere niet-doelsoorten worden vermeld.

De omstandigheden waaronder het micro-organisme de metabolieten (vooral toxinen) produceert, moeten worden beschreven.

Alle beschikbare informatie over de wijze waarop het micro-organisme de productie van de metabolieten reguleert, wordt vermeld.

Alle beschikbare informatie over de invloed van de geproduceerde metabolieten op de werkingswijze van het micro-organisme wordt vermeld.

2.9. **Antibiotica en andere antimicrobiële agentia**

Vele micro-organismen produceren antibiotica. Interferentie met het gebruik van antibiotica in de humane of de diergeneeskunde moet worden vermeden in elk stadium van de ontwikkeling van een microbieel gewasbeschermingsmiddel.

Informatie over de resistentie van het micro-organisme tegen of zijn gevoeligheid voor antibiotica of andere antimicrobiële agentia, vooral de stabiliteit van de genen die coderen voor de antibioticumresistentie, moet worden vermeld, tenzij kan worden aangetoond dat het micro-organisme geen schadelijke gevolgen heeft voor de gezondheid van mens of dier of dat het zijn eigen resistentie tegen antibiotica of andere antimicrobiële agentia niet kan overdragen.

3. VERDERE INFORMATIE OVER HET MICRO-ORGANISME

Inleiding

i) In de verstrekte informatie moet worden vermeld: het doel waarvoor preparaten met het micro-organisme worden gebruikt of zullen worden gebruikt, de dosering en de wijze van gebruik of voorgesteld gebruik.

▼B

ii) In de verstrekte informatie moet worden gespecificeerd welke de normale methoden en voorzorgsmaatregelen zijn bij de hantering, de opslag en het vervoer van het micro-organisme.

iii) Uit de ingediende studies, gegevens en informatie moet blijken dat de voorgestelde maatregelen geschikt zijn om te worden gebruikt in noodsituaties.

iv) De bedoelde informatie en gegevens moeten worden verstrekt voor alle micro-organismen, tenzij anders is aangegeven.

3.1. **Functie**

De biologische functie moet als volgt worden omschreven:

— bestrijding van bacteriën,

— bestrijding van schimmels,

— bestrijding van insecten,

— bestrijding van mijten,

— bestrijding van weekdieren,

— bestrijding van nematoden,

— bestrijding van onkruid,

— overige (specificeren).

3.2. **Beoogd toepassingsgebied**

De toepassingsgebieden, bestaand en voorgesteld, van preparaten die het micro-organisme bevatten, moeten als volgt worden omschreven:

— veldtoepassing, bijvoorbeeld landbouw, tuinbouw, bosbouw en wijnbouw,

— bedekte teelten (bv. in kassen),

— openbare groenvoorzieningen,

— onkruidbestrijding op niet-beteelde terreinen,

— moestuin,

— kamerplanten,

— opslag van plantaardige producten,

— overige (specificeren).

3.3. **Beschermde of behandelde gewassen en producten**

Er moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over het bestaande of beoogde gebruik, met name de te beschermen gewassen, groepen gewassen, planten of plantaardige producten.

▼B

3.4. **Productiemethode en kwaliteitscontrole**

Volledige informatie over de wijze waarop het micro-organisme in bulk wordt geproduceerd, moet worden verstrekt.

Zowel de productiemethode/het productieproces als het middel zelf moet door de aanvrager aan voortdurende kwaliteitsbewaking worden onderworpen. Vooral het vóórkomen van spontane wijzigingen in de belangrijkste kenmerken van het micro-organisme en van de aanwezigheid/afwezigheid van belangrijke contaminanten moet worden bewaakt. De met betrekking tot de productie gehanteerde kwaliteitsborgingscriteria worden voorgelegd.

De technieken die worden gebruikt om de uniformiteit van het middel te garanderen en de testmethoden voor normalisering, instandhouding en zuiverheid van het micro-organisme, moeten worden beschreven en gespecificeerd (bv. HACCP).

3.5. **Informatie over het optreden of mogelijk optreden van resistentie bij het (de) doelorganisme(n)**

Beschikbare informatie over het mogelijk ontstaan van resistentie of kruisresistentie bij het (de) doelorganisme(n) moet worden verstrekt. Indien mogelijk worden adequate beheersstrategieën beschreven.

3.6. **Methoden om verlies aan virulentie bij het uitgangsmateriaal van het micro-organisme te voorkomen**

Methoden om verlies aan virulentie bij startcultures te voorkomen, worden vermeld.

Voorts moet ook de methode, voor zover die beschikbaar is, waarmee kan worden voorkomen dat het micro-organisme zijn effect op de doelsoort verliest, worden beschreven.

3.7. **Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of brand**

Voor alle micro-organismen moet een veiligheidsinformatieblad worden verstrekt overeenkomstig artikel 31 van Verordening (EG) nr. 1907/2006.

3.8. **Procedures voor vernietiging of decontaminatie**

In veel gevallen is gecontroleerde verbranding in een erkende verbrandingsoven de te prefereren of zelfs de enige manier om micro-organismen, verontreinigde materialen of verontreinigd verpakkingsmateriaal veilig te verwijderen.

Methoden om micro-organismen veilig te verwijderen of, indien nodig, te doden voordat ze worden verwijderd, en methoden om verontreinigd verpakkingsmateriaal en verontreinigde materialen te verwijderen, moeten volledig worden beschreven. Er dienen gegevens te worden verstrekt waarmee de effectiviteit en de veiligheid van dergelijke methoden worden aangetoond.

3.9. **Maatregelen bij een ongeval**

De nodige informatie moet worden verstrekt over de methoden om, bij een ongeval, de micro-organismen in het milieu (bv. water of bodem) onschadelijk te maken.

4. ANALYSEMETHODEN

Inleiding

Deze sectie heeft uitsluitend betrekking op de analysemethoden die vereist zijn voor de controle en het toezicht na de registratie.

▼B

Toezicht na de toelating kan worden overwogen voor alle aspecten van de risicobeoordeling. Dat geldt vooral met betrekking tot de toelating van (stammen van) micro-organismen die niet inheems zijn voor het gebied waar zij zullen worden toegepast. Voor analysemethoden die worden gebruikt voor het verkrijgen van de op grond van deze verordening te verstrekken gegevens of voor andere doeleinden, moet de aanvrager de toegepaste methode verantwoorden; zo nodig moeten voor dergelijke methoden specifieke richtsnoeren worden vastgesteld op basis van dezelfde eisen als die welke gelden voor de methoden die voor de controle en het toezicht na de registratie worden toegepast.

In de beschrijving van de toegepaste methoden moeten nadere bijzonderheden worden gegeven van de apparatuur, de materialen en de gebruiksomstandigheden. De toepasbaarheid van internationaal erkende methoden moet worden gerapporteerd.

Voor zover mogelijk moeten bij deze methoden de volgende uitgangspunten gelden: een zo eenvoudig mogelijke aanpak, zo laag mogelijke kosten en het gebruik van algemeen beschikbare uitrusting en apparatuur.

Gegevens inzake specificiteit, lineariteit, nauwkeurigheid en herhaalbaarheid, als gedefinieerd in deel A, punten 4.1 en 4.2, van deze bijlage, zijn eveneens vereist met betrekking tot de methoden die worden gebruikt voor het analyseren van micro-organismen en residuen daarvan.

Binnen deze sectie wordt verstaan onder:

Onzuiverheden, metabolieten, relevante metabolieten, residuen:	zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1107/2009;
Relevante onzuiverheden	onzuiverheden, als hierboven gedefinieerd, die gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid van mens of dier en/of voor het milieu.

Op verzoek moeten de volgende monsters ter beschikking worden gesteld:

i) monsters van het micro-organisme zoals dat wordt geproduceerd;

ii) standaardmonsters van relevante metabolieten (vooral toxinen) en van alle andere componenten die onder de definitie van „residu” vallen;

iii) indien beschikbaar, monsters van referentiestoffen voor de relevante onzuiverheden.

4.1. **Methoden voor de analyse van het micro-organisme zoals dat wordt geproduceerd**

— methoden voor de identificatie van het micro-organisme,

— methoden die informatie moeten opleveren over de mogelijke variabiliteit van het uitgangsmateriaal/het actieve micro-organisme,

— methoden om een mutant van het micro-organisme en de wilde ouderstam van elkaar te kunnen onderscheiden,

— methoden voor het bepalen van de zuiverheid van het uitgangsmateriaal waarmee de batches worden geproduceerd, en methoden om die zuiverheid te controleren,

▼B

— methoden voor de bepaling van het gehalte aan het micro-organisme in het gefabriceerde materiaal dat wordt gebruikt voor de vervaardiging van geformuleerde producten, en methoden om aan te tonen dat gecontamineerde micro-organismen tot een aanvaardbaar niveau worden beperkt,

— methoden voor het bepalen van relevante onzuiverheden in het gefabriceerde materiaal,

— methoden voor controle op en kwantificering (met adequate bepalingsgrenzen) van eventuele pathogenen voor mensen of zoogdieren,

— methoden voor de bepaling van de stabiliteit bij opslag en de houdbaarheid van het micro-organisme, indien nodig.

4.2. **Methoden voor het bepalen en kwantificeren van residuen (zowel levensvatbare als niet-levensvatbare)**

van:

— het (de) actieve micro-organisme(n),

— relevante metabolieten (vooral toxinen),

op en/of in gewassen, levensmiddelen en diervoeders, lichaamsweefsel en -vloeistoffen van mensen en dieren, bodem, water (met inbegrip van drinkwater, grondwater en oppervlaktewater) en de lucht.

Ook wordt voorzien in analysemethoden voor de bepaling van de hoeveelheid of de werking van eiwithoudende producten, bijvoorbeeld door het testen van exponentieel groeiende culturen en supernatant van cultuur in een bioassay met dierlijke cellen.

5. EFFECTEN OP DE GEZONDHEID VAN DE MENS

Inleiding

i) De beschikbare informatie die is gebaseerd op de eigenschappen van het micro-organisme en overeenkomstige organismen (de secties 1, 2 en 3), met inbegrip van de gezondheidsrapporten en medische verslagen, kan volstaan om te besluiten of het micro-organisme al dan niet gevolgen (infectieus/pathogeen/toxisch) heeft voor de gezondheid van de mens.

ii) De verstrekte informatie moet, samen met de gegevens over een of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, toereikend zijn om een evaluatie mogelijk te maken van de risico's voor de mens die direct en/of indirect verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die het micro-organisme bevatten, alsmede van het risico voor de mens als gevolg van residuen of contaminanten in levensmiddelen en water. Bovendien moeten de verstrekte gegevens toereikend zijn om:

— te kunnen beslissen of het micro-organisme kan worden goedgekeurd of niet,

— te bepalen welke toepasselijke voorwaarden en beperkingen moeten worden gesteld aan goedkeuringen,

— te bepalen welke waarschuwings- en veiligheidszinnen (zodra deze zijn vastgesteld) op de verpakking (recipiënten) moeten worden opgenomen met het oog op de bescherming van mensen, dieren en het milieu,

▼B

— maatregelen voor eerste hulp en adequate diagnostische en therapeutische maatregelen in geval van infectie of een ander nadelig effect op de mens vast te stellen.

iii) Alle in het kader van het onderzoek gevonden effecten worden gerapporteerd. Eventueel onderzoek dat nodig is voor de evaluatie van het betrokken mechanisme en voor de beoordeling van de significantie van deze effecten, moet ook worden uitgevoerd.

iv) Bij alle studies moet melding worden gemaakt van de feitelijk bereikte dosis, uitgedrukt in kolonievormende eenheden per kilogram lichaamsgewicht (kve/kg) of in een andere geschikte eenheid.

v) De evaluatie van het micro-organisme wordt uitgevoerd in diverse fasen.

De eerste fase (fase I) omvat de beschikbare basisinformatie en basisstudies, die moeten worden uitgevoerd bij alle micro-organismen. Het advies van deskundigen is vereist om in elk geval afzonderlijk te bepalen welk testprogramma het meest geschikt is. Nieuwe gegevens, verkregen uit conventionele toxicologische en/of pathologische dierproeven, zijn normaal gezien vereist, tenzij de aanvrager op basis van bestaande informatie kan aantonen dat, wanneer het micro-organisme onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden wordt gebruikt, dat geen schadelijke gevolgen heeft voor de gezondheid van mens of dier. In afwachting van de vaststelling van specifieke richtsnoeren op internationaal niveau, wordt de vereiste informatie verkregen door toepassing van de beschikbare richtsnoeren (bv. de richtsnoeren van het OPTTS van USEPA).

Fase II-onderzoek moet worden uitgevoerd wanneer fase I-proeven nadelige gevolgen voor de gezondheid aan het licht hebben gebracht. De aard van de te verrichten studie kan verschillen naar gelang van de in de fase I geconstateerde effecten. Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

FASE I

5.1. **Basisinformatie**

Basisinformatie is vereist over de mate waarin micro-organismen nadelige effecten kunnen hebben (bv. kolonisering), schade kunnen veroorzaken en toxinen en andere relevante metabolieten kunnen produceren.

5.1.1. *Medische gegevens*

Indien beschikbaar en onverminderd artikel 10 van Richtlijn 98/24/EG moeten gegevens uit de praktijk en informatie met betrekking tot de herkenning van symptomen van infectie of pathogeniteit en betreffende de effectiviteit van eerste hulp en therapeutische maatregelen worden overgelegd. Indien relevant, wordt de werkzaamheid van potentiële antagonisten onderzocht en gerapporteerd. Voor zover relevant moet ook worden aangegeven met welke technieken het micro-organisme kan worden gedood of geïnactiveerd (zie punt 3.8).

Gegevens en informatie over de effecten van menselijke blootstelling, indien beschikbaar en van de vereiste kwaliteit, zijn uiterst nuttig bij de bevestiging van de validiteit van extrapolaties en conclusies met betrekking tot doelorganen, virulentie en de reversibiliteit van nadelige effecten. Dergelijke gegevens kunnen worden verkregen na accidentele blootstelling of blootstelling tijdens het werk.

5.1.2. *Medisch toezicht op het personeel van productiebedrijven*

Verslagen van programma's voor toezicht op gezonde werkomstandigheden, ondersteund door gedetailleerde gegevens over de opzet van het programma en de blootstelling aan het micro-organisme moeten worden overgelegd. Waar mogelijk moeten dergelijke verslagen tevens

▼B

gegevens bevatten over het werkingsmechanisme van het micro-organisme. Ook bevatten deze verslagen, indien voorhanden, gegevens over personen die in fabrieken of na toepassing van het micro-organisme (bv. bij werkzaamheidsproeven) aan het micro-organisme zijn blootgesteld.

Daarbij wordt speciale aandacht besteed aan die gevallen waarin er sprake kan zijn van verhoogde gevoeligheid, bijvoorbeeld bestaande ziekte, medicatie, verminderde immuniteit, zwangerschap of borstvoeding.

5.1.3. *Opmerkingen inzake sensibilisering/allergeniteit, indien dienstig*

Beschikbare gegevens over sensibilisering en allergische reacties bij werknemers en andere personen die aan het micro-organisme zijn blootgesteld, moeten worden verstrekt en, voor zover relevant, bijzonderheden bevatten over eventuele incidentie van hypergevoeligheid en chronische sensibilisering. De verstrekte gegevens hebben betrekking op bijzonderheden als frequentie, niveau en duur van de blootstelling, waargenomen symptomen en andere relevante klinische observaties. Ook wordt vermeld of werknemers allergietests hebben ondergaan of zijn ondervraagd over eventuele symptomen van allergie.

5.1.4. *Rechtstreekse observatie van bijvoorbeeld klinische gevallen*

Beschikbare rapporten uit de openbare literatuur inzake micro-organismen of nauw daaraan verwante leden van dezelfde taxonomische groep (voor zover ze betrekking hebben op klinische gevallen), moeten, voor zover zij zijn gepubliceerd in vooraanstaande vaktijdschriften of zijn ontleend aan officiële rapporten, samen met rapporten van eventuele follow-upstudies worden overgelegd. Dergelijke rapporten zijn van bijzonder belang en bevatten volledige beschrijvingen van aard, niveau en duur van de blootstelling, klinische symptomen, maatregelen voor eerste hulp en therapeutische maatregelen alsmede van verrichte metingen en gedane waarnemingen. Samenvattingen en uittreksels zijn in dit verband slechts van geringe waarde.

Indien onderzoek bij dieren is uitgevoerd, kunnen verslagen inzake klinische gevallen van bijzonder belang zijn met betrekking tot de bevestiging dat bij dieren verkregen gegevens ook geldig zijn voor de mens, en de identificatie van onverwachte nadelige effecten die specifiek zijn voor de mens.

5.2. **Basisonderzoek**

Om de verkregen resultaten correct te kunnen interpreteren moeten de voorgestelde testmethoden relevant zijn uit een oogpunt van soortgevoeligheid, toedieningsroute enz., en ook relevant uit biologisch en toxicologisch oogpunt. De wijze van toediening van het onderzochte micro-organisme is afhankelijk van de voornaamste blootstellingsroutes voor de mens.

Om de effecten op middellange en op lange termijn na acute, subacute of semichronische blootstelling aan micro-organismen te kunnen evalueren, moet gebruik worden gemaakt van de in de OESO-richtsnoeren vastgelegde opties, namelijk dat op elk onderzoek een herstelperiode moet volgen (waarna een volledig macroscopisch en microscopisch pathologisch onderzoek wordt uitgevoerd, met inbegrip van opsporing van micro-organismen in weefsels en organen). Dat vergemakkelijkt de interpretatie van bepaalde effecten en maakt het mogelijk infectiviteit en/of pathogeniteit te herkennen, wat dan weer een hulp is bij het nemen van besluiten over andere aangelegenheden zoals de behoefte aan onderzoek op lange termijn (carcinogeniteit enz., zie punt 5.3), en het al dan niet verrichten van residuonderzoek (zie punt 6.2).

▼B

5.2.1. *Sensibilisering* ([1])

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op om te kunnen beoordelen of het micro-organisme sensibiliseringsreacties kan opwekken bij inhalatie dan wel dermale blootstelling. De proef moet grootschalig worden uitgevoerd.

Gevallen waarin de proef vereist is([2])

Gegevens inzake sensibilisering moeten worden gerapporteerd.

5.2.2. *Acute toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit*

De te verstrekken en te evalueren studies, gegevens en informatie moeten toereikend zijn om te bepalen welke effecten optreden na eenmalige blootstelling aan het micro-organisme en, meer in het bijzonder, om de hieronder genoemde zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

— de toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit van het micro-organisme,

— het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele algemene pathologische bevindingen bij autopsie,

— waar mogelijk de toxische werking,

— het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar, en

— bloedanalyses in het kader van de studies, om de klaring van het micro-organisme te kunnen evalueren.

Acute toxische/pathogene effecten kunnen vergezeld gaan van infectiviteit en/of effecten op een langere termijn die niet altijd onmiddellijk worden waargenomen. Om de gezondheid te kunnen evalueren, moet bijgevolg onderzoek worden verricht naar de mate waarin infectie bij de onderzochte zoogdieren optreedt ten gevolge van orale inname, inhalatie en intraperitoneale/subcutane injectie.

In het kader van onderzoek inzake acute toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit, moet een schatting worden verricht van de klaring van het micro-organisme en/of het actieve toxine in de organen die als relevant worden beschouwd met betrekking tot het microbiologisch onderzoek (bv. lever, nieren, milt, longen, hersenen, bloed en toedieningsplaats).

De opmerkingen moeten in overeenstemming zijn met het wetenschappelijk oordeel van deskundigen ter zake en moeten betrekking hebben op de berekening van het aantal micro-organismen in alle weefsels die kunnen worden aangetast (bv. die laesies vertonen) en in de belangrijkste organen: nieren, hersenen, lever, longen, milt, blaas, bloed, lymfeklieren, maag-darmkanaal, thymusklier en laesies op de plaats van inoculatie bij dode of stervende dieren en bij geslachte dieren.

De bij het onderzoek naar acute toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit verkregen gegevens zijn bijzonder nuttig bij de beoordeling van gevaren die zich kunnen voordoen bij ongevallen en van het risico voor de consument in verband met blootstelling aan mogelijke residuen.

([1]) De beschikbare methoden voor onderzoek naar sensibilisering van de huid zijn niet geschikt in het geval van micro-organismen. Sensibilisering door inhalatie vormt waarschijnlijk een groter probleem dan dermale blootstelling aan micro-organismen, maar tot nu toe zijn er nog geen gevalideerde testmethoden. De ontwikkeling van dergelijke methoden is bijgevolg van het grootste belang. In afwachting daarvan moeten alle micro-organismen als potentiële sensibilisatoren worden beschouwd. Bij deze aanpak wordt ook rekening gehouden met verminderde immuniteit of grotere gevoeligheid van bepaalde individuen in de populatie (bv. zwangere vrouwen, pasgeboren kinderen, ouderen).

([2]) Aangezien geschikte testmethoden ontbreken, moeten alle micro-organismen als potentiële sensibilisatoren worden aangemerkt, tenzij de aanvrager aan de hand van gegevens wenst aan te tonen dat het micro-organisme niet over het vereiste potentieel beschikt. Dit gegevensvereiste moet derhalve voorlopig niet als verplicht maar als facultatief worden beschouwd.

▼B

5.2.2.1. Acute orale toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute orale toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit van het micro-organisme moeten worden gerapporteerd.

5.2.2.2. Acute inhalatietoxiciteit, -pathogeniteit en -infectiviteit

Gevallen waarin de proef vereist is

De toxiciteit ([1]), pathogeniteit en infectiviteit van het micro-organisme bij inhalatie moeten worden gerapporteerd.

5.2.2.3. Intraperitoneale/subcutane eenmalige dosis

De intraperitoneale/subcutane proef wordt beschouwd als een zeer gevoelige proef om vooral infectiviteit uit te lokken.

Gevallen waarin de proef vereist is

De intraperitoneale injectie is steeds voor alle micro-organismen vereist; het oordeel van een deskundige kan evenwel worden gevraagd om te evalueren of subcutane injectie moet worden verkozen boven intraperitoneale injectie, indien de maximumtemperatuur voor groei en vermeerdering lager ligt dan 37 °C.

5.2.3. *Genotoxiciteitsproeven*

Gevallen waarin de proef vereist is

Indien het micro-organisme exotoxinen produceert overeenkomstig punt 2.8, moeten deze toxinen en andere relevante metabolieten in het kweekmedium eveneens op hun genotoxiciteit worden getest. Dergelijke proeven inzake toxinen en metabolieten worden uitgevoerd met gezuiverde chemische stoffen, voor zover dat mogelijk is.

Wanneer uit basisonderzoek niet blijkt dat toxische metabolieten worden gevormd, wordt onderzoek van de micro-organismen zelf overwogen naar gelang van het oordeel van de deskundigen inzake de relevantie en de geldigheid van de basisgegevens. Wanneer het gaat om een virus, moet het risico dat mutagenese in de cellen van zoogdieren wordt binnengebracht of het risico van carcinogeniteit worden besproken.

Doel van de proef

Een dergelijk onderzoek is van nut bij:

— de voorspelling van de mogelijk genotoxische werking,

— het in een vroeg stadium identificeren van genotoxische carcinogene agentia,

— de opheldering van het werkingsmechanisme van bepaalde carcinogene agentia.

Het is belangrijk dat de aanpak flexibel is, en dat de verder uit te voeren tests worden gekozen naar gelang van de interpretatie van de resultaten in elk stadium.

([1]) Een inhalatieonderzoek kan worden vervangen door een intratracheaal onderzoek.

▼B

Proefomstandigheden ([1])

Genotoxiciteit van cellulaire micro-organismen dient, indien mogelijk, te worden bestudeerd na de celdeling. De bij het voorbewerken van de monsters gebruikte methode moet worden verantwoord.

De genotoxiciteit van virussen wordt bestudeerd bij infectieuze isolaten.

5.2.3.1. Onderzoek in vitro

Gevallen waarin de proef vereist is

De resultaten van mutageniteitsproeven in vitro (bacteriële proef voor genmutatie, proef inzake clastogeniteit in zoogdiercellen en proef inzake genmutatie in zoogdiercellen) moeten worden overgelegd.

5.2.4. *Celkweekstudie*

Deze informatie moet worden gerapporteerd voor intracellulair vermeerderende micro-organismen, bijvoorbeeld virussen, viroïden of specifieke bacteriën en protozoën, tenzij uit de informatie in de secties 1, 2 en 3 duidelijk blijkt dat het micro-organisme zich niet vermeerdert in warmbloedige organismen. Een celkweekstudie wordt uitgevoerd met cel- of weefselcultures van diverse menselijke organen. Deze keuze kan worden gebaseerd op de waarschijnlijke doelorganen na infectie. Wanneer geen cel- of weefselcultures van specifieke menselijke organen beschikbaar zijn, mogen cel- en weefselcultures van andere zoogdieren worden gebruikt. Voor virussen moet vooral aandacht worden besteed aan het vermogen tot interactie met het menselijke genoom.

5.2.5. *Informatie over toxiciteit en pathogeniteit op korte termijn*

Doel van de proef

Onderzoek naar de toxiciteit na kortdurende blootstelling moet zodanig zijn opgezet dat gegevens worden verkregen over de hoeveelheid micro-organisme die te verdragen is zonder dat er toxische effecten optreden onder de onderzoeksomstandigheden. Dergelijk onderzoek levert bruikbare gegevens op over de gevaren voor degenen die omgaan met en gebruikmaken van preparaten die het micro-organisme bevatten. Meer in het bijzonder verschaft dergelijk onderzoek inzicht in de mogelijke cumulatieve werking van het micro-organisme alsmede in de gevaren voor werknemers die mogelijk te maken hebben met intensieve blootstelling. Bovendien levert kortetermijnonderzoek nuttige informatie op met betrekking tot het opzetten van onderzoek inzake chronische toxiciteit.

De te verstrekken en te evalueren studies, gegevens en informatie moeten toereikend zijn om te bepalen welke effecten optreden na herhaalde blootstelling aan het micro-organisme en, meer in het bijzonder, om de volgende zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

— het verband tussen dosis en nadelige effecten,

— toxiciteit van het micro-organisme, waar nodig met inbegrip van het NOAEL voor toxinen,

— de doelorganen, voor zover relevant,

— het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele algemene pathologische bevindingen bij autopsie,

— specifieke toxische effecten en pathologische veranderingen,

— voor zover relevant, persistentie en reversibiliteit van bepaalde geconstateerde toxische effecten, na stopzetting van de toediening,

([1]) Aangezien de huidige testmethoden zijn ontworpen om te worden uitgevoerd met oplosbare chemicaliën, moeten de methoden zo worden uitgewerkt dat zij relevant worden voor micro-organismen.

▼B

— waar mogelijk de toxische werking, en

— het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar.

In het kader van de studie over de toxiciteit op korte termijn moet een schatting worden gemaakt van de klaring van het micro-organisme in de belangrijkste organen.

Ook wordt onderzoek verricht inzake eindpunten van pathogeniteit en infectiviteit.

Gevallen waarin de proef vereist is

De toxiciteit na kortdurende blootstelling (minimaal 28 dagen) aan het micro-organisme moet worden gerapporteerd.

De keuze van de onderzochte soort moet worden verantwoord. De duur van de studie is afhankelijk van de acute toxiciteit en de gegevens inzake de klaring.

Het advies van deskundigen is vereist om te bepalen voor welke toedieningsroute moet worden gekozen.

5.2.5.1. Effecten op de gezondheid na herhaalde blootstelling via inhalatie

Informatie over de effecten op de gezondheid na herhaalde inhalatoire blootstelling wordt noodzakelijk geacht, vooral met betrekking tot de risicobeoordeling van de werkomgeving. Herhaalde blootstelling kan invloed hebben op het verloop van de klaring (bv. resistentie) bij de gastheer (mens). Voorts is een degelijke risicobeoordeling slechts mogelijk wanneer aandacht wordt besteed aan de toxiciteit na herhaalde blootstelling aan contaminanten, groeimedium, coformulanten en het micro-organisme. Hierbij mag niet uit het oog worden verloren dat de coformulanten in het gewasbeschermingsmiddel invloed kunnen hebben op de toxiciteit en de infectiviteit van een micro-organisme.

Gevallen waarin de proef vereist is

Informatie over de infectiviteit, de pathogeniteit en de toxiciteit (ademhalingsroute) van een micro-organisme op de korte termijn is noodzakelijk, tenzij de reeds beschikbare informatie volstaat om het effect voor de gezondheid van de mens te beoordelen. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn wanneer wordt aangetoond dat het testmateriaal geen enkele inhaleerbare fractie heeft en/of dat geen herhaalde blootstelling wordt verwacht.

5.2.6. *Voorgestelde behandeling: maatregelen voor eerste hulp, medische behandeling*

Er moeten maatregelen voor eerste hulp worden vastgesteld die toegepast moeten worden bij infectie en bij contaminatie van de ogen.

Er moet een volledige beschrijving worden gegeven van de toe te passen behandeling bij ingestie of contaminatie van de ogen en de huid. Er moeten aan de praktijk — voor zover aanwezig en beschikbaar of bij gebreke hiervan, aan de theorie — ontleende gegevens over de effectiviteit van alternatieve behandelingsmethoden — voor zover relevant — worden verstrekt.

Informatie aangaande resistentie tegen antibiotica moet worden meegedeeld.

(EINDE VAN FASE I)

▼B

FASE II

5.3. **Onderzoek inzake specifieke toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit**

Het kan in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn om aanvullend onderzoek te verrichten om meer duidelijkheid te verkrijgen over de nadelige effecten op mensen.

Vooral wanneer uit de resultaten van eerder onderzoek blijkt dat het micro-organisme op lange termijn gezondheidsproblemen kan veroorzaken, is onderzoek inzake chronische toxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit, inzake carcinogeniteit en inzake voortplantingstoxiciteit vereist. Voorts moet, wanneer een toxine wordt geproduceerd, kinetisch onderzoek worden verricht.

De vereiste studies moeten op individuele basis worden opgezet, in het licht van de specifieke, te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen. Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

5.4. **Onderzoek in vivo bij somatische cellen**

Gevallen waarin de proef vereist is

Indien alle uitkomsten van het onderzoek in vitro negatief zijn, moet bij verdere proeven de beschikbare relevante informatie in overweging worden genomen. De proef kan bestaan uit een studie in vivo of een studie in vitro, met gebruikmaking van een ander dan het voordien gebruikte metaboliseringssysteem.

Wanneer de cytogenetische proef in vitro positief is, moet een proef in vivo met gebruikmaking van somatische cellen (metafaseonderzoek gericht op beenmerg van knaagdieren of micronucleusproef bij knaagdieren) worden verricht.

Indien één van de genmutatieproeven in vitro positief is, moet een proef in vivo voor het onderzoeken van DNA-herstelsynthese of een vlekkenproef bij muizen worden uitgevoerd.

5.5. **Genotoxiciteit: onderzoek in vivo bij kiemcellen**

Doel van de proef en proefomstandigheden

Zie deel A, punt 5.4.

Gevallen waarin de proef vereist is

Indien een van de resultaten van de studie in vivo bij lichaamscellen positief is, zijn proeven in vivo naar effecten op kiemcellen wellicht op hun plaats. Of deze proeven uitgevoerd moeten worden, moet van geval tot geval worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van andere relevante beschikbare gegevens, met inbegrip van die over gebruik en verwachte blootstelling. Bij de proeven moet worden gekeken naar de interactie met DNA (bv. onderzoek naar de dominante letale factor) en de mogelijke overgeërfde effecten, en moet waar mogelijk een kwantitatieve beoordeling plaatsvinden van erfelijke effecten. De noodzaak tot het uitvoeren van kwantitatief onderzoek moet nadrukkelijk worden aangetoond, gezien het complexe karakter ervan.

(EINDE VAN FASE II)

5.6. **Samenvatting van zoogdiertoxiciteit, pathogeniteit en infectiviteit, en globale evaluatie**

Er moet een samenvatting worden overgelegd van alle in het kader van de punten 5.1 tot en met 5.5 verstrekte gegevens en informatie, die een uitvoerige en kritische beoordeling omvat van die gegevens in de context van relevante criteria en richtsnoeren voor evaluatie en besluitvorming, waarbij vooral aandacht wordt geschonken aan de risico's die zich voor mens en dier (kunnen) voordoen, alsmede aan de omvang, kwaliteit en betrouwbaarheid van het gegevensbestand.

▼B

Ook moet worden toegelicht of blootstelling van mens of dier gevolgen heeft voor vaccinatie of serologische monitoring.

6. RESIDUEN IN OF OP BEHANDELDE PRODUCTEN, LEVENSMIDDELEN EN DIERVOEDERS

Inleiding

i) De verstrekte informatie, samen met de informatie over een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, moet toereikend zijn om een evaluatie mogelijk te maken van het risico voor mens en dier als gevolg van blootstelling aan het micro-organisme en residuen en metabolieten (toxinen) daarvan die achterblijven in of op planten of plantaardige producten.

ii) Bovendien moeten de verstrekte gegevens toereikend zijn om:

— te kunnen beslissen of het micro-organisme kan worden goedgekeurd of niet,

— te bepalen welke toepasselijke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen,

— voor zover relevant, maximumresidugehalten te bepalen, alsmede de wachttermijnen tot de oogst ter bescherming van de consument en de wachttijden ter bescherming van de werknemers die met behandelde gewassen en producten omgaan.

iii) Voor de evaluatie van het aan residuen verbonden risico zijn wellicht geen proefgegevens inzake de mate van blootstelling aan het residu vereist, wanneer kan worden aangetoond dat het micro-organisme en de metabolieten ervan niet gevaarlijk zijn voor de mens in de concentraties die bij het toegelaten gebruik kunnen voorkomen. Daarbij kan worden uitgegaan van de beschikbare literatuur, de praktische ervaring en de informatie die is vermeld in de secties 1, 2, 3 en 5.

6.1. **Persistentie en waarschijnlijke vermeerdering in of op gewassen, levensmiddelen of diervoeders**

Een terdege onderbouwde schatting van de persistentie/de competitiviteit van het micro-organisme en relevante secundaire metabolieten (vooral toxinen) daarvan in en op het gewas bij de normaal gangbare milieuomstandigheden tijdens en na het beoogde gebruik, met inachtneming van vooral de in sectie 2 verstrekte informatie, moet eveneens worden verstrekt.

Voorts moet in de aanvraag ook worden aangegeven in welke mate en op welke basis ervan wordt uitgegaan dat het micro-organisme zich kan (of niet kan) vermenigvuldigen in of op de plant of het plantaardig product of tijdens de verwerking van de grondstoffen.

6.2. **Verdere verplichte informatie**

De consument kan gedurende lange tijd aan micro-organismen worden blootgesteld ten gevolge van de consumptie van behandelde levensmiddelen; potentiële effecten voor de consument moeten bijgevolg worden afgeleid van chronisch of semichronisch onderzoek, zodat een toxicologisch eindpunt, bijvoorbeeld de ADI, kan worden bepaald ten behoeve van het risicobeheer.

6.2.1. *Niet-levensvatbare residuen*

Een niet-levensvatbaar micro-organisme is een micro-organisme dat niet in staat is tot vermenigvuldiging of tot overdracht van genetisch materiaal.

▼B

Wanneer in de punten 2.4 en 2.5 is gebleken dat aanzienlijke hoeveelheden van het micro-organisme of van de geproduceerde metabolieten, vooral toxinen, persisteren, zijn alle proefgegevens inzake het residuonderzoek als bedoeld in deel A, sectie 6, van deze bijlage vereist, wanneer wordt verwacht dat het micro-organisme en/of toxinen ervan in of op de behandelde levensmiddelen of diervoeders zullen voorkomen in concentraties die hoger zijn dan onder natuurlijke omstandigheden, of in een andere verschijningsvorm.

Overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 moet de conclusie inzake het verschil tussen natuurlijke concentraties en een verhoogde concentratie als gevolg van een behandeling met het micro-organisme, worden gebaseerd op de bij de proeven verkregen gegevens en niet op extrapolaties of berekeningen aan de hand van modellen.

Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

6.2.2. *Levensvatbare residuen*

Wanneer uit de op grond van punt 6.1 verstrekte informatie zou kunnen worden afgeleid dat relevante hoeveelheden van het micro-organisme persisteren in of op behandelde producten, levensmiddelen of diervoeders, moet het mogelijke effect voor mens en/of dier worden onderzocht, tenzij kan worden aangetoond, (in het kader van sectie 5) dat het micro-organisme en zijn metabolieten en/of afbraakproducten geen gevaar opleveren voor de mens in de concentraties en de vorm die samengaan met een toegelaten gebruik.

Overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 moet de conclusie inzake het verschil tussen natuurlijke concentraties en een verhoogde concentratie als gevolg van een behandeling met het micro-organisme, worden gebaseerd op de bij de proeven verkregen gegevens en niet op extrapolaties of berekeningen aan de hand van modellen.

De persistentie van levensvatbare residuen verdient bijzondere aandacht wanneer in de punten 2.3 en 2.5 of in sectie 5 infectiviteit of pathogeniteit voor zoogdieren is geconstateerd en/of indien uit andere informatie zou blijken dat er enig gevaar is voor consumenten en/of werknemers. In dat geval kunnen de bevoegde autoriteiten eisen dat onderzoek wordt verricht als bedoeld in deel A.

Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

6.3. **Samenvatting en evaluatie van het gedrag van residuen aan de hand van de in het kader van de punten 6.1 en 6.2 meegedeelde gegevens**

7. LOTGEVALLEN EN GEDRAG IN HET MILIEU

Inleiding

i) Informatie over de oorsprong, de eigenschappen en de overleving van het micro-organisme en restmetabolieten ervan, alsmede over het voorgenomen gebruik vormt de basis voor een beoordeling van gedrag en lotgevallen in het milieu.

Proefgegevens zijn normaliter vereist, tenzij kan worden aangetoond dat de beoordeling van gedrag en lotgevallen in het milieu ook kan plaatsvinden op basis van de reeds beschikbare informatie. Daarbij kan worden uitgegaan van de beschikbare literatuur, praktische ervaring en informatie die is ingediend in het kader van de secties 1 tot en met 6. Vooral de rol van het micro-organisme in de milieuprocessen is in dit verband van groot belang.

ii) De verstrekte informatie moet, samen met andere relevante informatie en informatie over een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, toereikend zijn voor een beoordeling van de lotgevallen en het gedrag van het micro-organisme en van de relevante residuen en toxinen ervan, voor zover deze significant zijn voor de gezondheid van de mens en/of voor het milieu.

▼B

iii) Met name moet de verstrekte informatie toereikend zijn om:

— te beslissen of het micro-organisme al dan niet kan worden goedgekeurd,

— te bepalen welke toepasselijke voorwaarden en beperkingen moeten worden gesteld aan goedkeuringen,

— de pictogrammen (zodra deze zijn vastgesteld), signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op de verpakking (recipiënten) te kunnen specificeren ter bescherming van het milieu,

— de verspreiding, de lotgevallen en het gedrag van het micro-organisme en de metabolieten, alsmede het tijdsverloop daarvan, te voorspellen,

— te bepalen welke maatregelen nodig zijn om de verontreiniging van het milieu en de effecten op niet-doelsoorten zoveel mogelijk te beperken.

iv) Relevante metabolieten (d.w.z. die gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid van de mens en/of voor het milieu) die door het onderzochte organisme onder relevante milieuomstandigheden worden gevormd, worden gekarakteriseerd. Indien relevante metabolieten aanwezig zijn in of gevormd worden door het micro-organisme, kunnen de in deel A, sectie 7, van deze bijlage bedoelde gegevens vereist zijn, wanneer aan de onderstaande voorwaarden wordt voldaan:

— de relevante metaboliet is stabiel buiten het micro-organisme, zie punt 2.8, en

— een toxisch effect van de relevante metaboliet is niet afhankelijk van de aanwezigheid van het micro-organisme, en

— de relevante metaboliet komt naar verwachting in het milieu voor in concentraties die aanzienlijk hoger liggen dan onder natuurlijke omstandigheden.

v) Beschikbare informatie aangaande verwantschap met van nature voorkomende wilde types wordt in aanmerking genomen.

vi) Voordat de aanvrager met onderzoek, zoals hieronder bedoeld, begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over de vraag of, en zo ja welk type studie hij moet verrichten. Met de gegevens uit de andere secties moet ook rekening worden gehouden.

7.1. **Persistentie en vermeerdering**

Voor zover relevant moet adequate informatie over de persistentie en de vermeerdering van het micro-organisme in alle milieucompartimenten worden vermeld, tenzij kan worden aangetoond dat blootstelling van een bepaald milieucompartiment aan het micro-organisme zeer onwaarschijnlijk is. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan:

— de competitiviteit bij de heersende milieuomstandigheden tijdens en na het beoogde gebruik, en

— de populatiedynamiek onder extreme weersomstandigheden (vooral hete zomers, koude winters en regen) die verband houden met het seizoen of de streek, en aan de na het beoogde gebruik toegepaste landbouwpraktijken.

▼B

Het geschatte gehalte aan het gespecificeerde micro-organisme gedurende een bepaalde periode na het gebruik van het product onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden, wordt vermeld.

7.1.1. *Bodem*

Informatie over de levensvatbaarheid/populatiedynamiek wordt vermeld voor diverse braakliggende en beteelde bodems die representatief zijn voor de bodems die typerend zijn voor de verschillende gebieden in de Europese Unie waar het preparaat wordt toegepast of naar verwachting zal worden toegepast. De voorschriften inzake de selectie van de bodem en het bemonsteren en behandelen, die zijn opgenomen in de inleiding van punt 7.1 van deel A, moeten in acht worden genomen. Indien het onderzochte organisme wordt gebruikt in combinatie met andere substraten — bijvoorbeeld steenwol — moet dat gebruik in de proef worden opgenomen.

7.1.2. *Watergehalte*

Informatie over de levensvatbaarheid/populatiedynamiek in natuurlijk sediment/watersystemen, zowel in het donker als in het licht, moet worden vermeld.

7.1.3. *Lucht*

Bij bijzondere bezorgdheid over de blootstelling van de gebruiker, de werknemer of de omstander kan informatie over de concentraties in de lucht noodzakelijk zijn.

7.2. **Mobiliteit**

De mogelijke verspreiding van het micro-organisme en afbraakproducten ervan in relevante milieucompartimenten moet worden geëvalueerd, tenzij kan worden aangetoond dat blootstelling van een bepaald milieucompartiment aan het micro-organisme zeer onwaarschijnlijk is. In deze context zijn het beoogde gebruik (bv. op het veld of in de kas, toepassing op de bodem of op gewassen), de stadia van de levenscyclus, het vóórkomen van vectoren, persistentie en capaciteit van het organisme om nabijgelegen habitats te koloniseren, van bijzonder belang.

De verspreiding, persistentie en waarschijnlijke transportafstanden verdienen speciale aandacht wanneer toxiciteit, infectiviteit of pathogeniteit is gerapporteerd of wanneer uit andere informatie zou kunnen blijken dat er enig gevaar is voor mens, dier of het milieu. In dat geval kunnen de bevoegde autoriteiten eisen dat onderzoek wordt verricht als bedoeld in deel A. Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

8. EFFECTEN OP ANDERE NIET-DOELORGANISMEN

Inleiding

i) De informatie inzake identiteit en biologische eigenschappen, en andere gegevens als bedoeld in de secties 1, 2, 3 en 7, zijn essentieel voor de beoordeling van de effecten op niet-doelsoorten. Aanvullende informatie over de lotgevallen en het gedrag in het milieu is vervat in sectie 7, en aanvullende informatie over de residugehalten in sectie 6; samen met de informatie over de aard van het preparaat en de wijze van gebruik geeft deze informatie een beeld van de aard en mate van potentiële blootstelling. De op grond van sectie 5 verstrekte informatie is essentieel betreffende de effecten op zoogdieren en de daarbij betrokken mechanismen.

Normaliter zijn proefgegevens vereist, tenzij kan worden aangetoond dat een beoordeling van de effecten op niet-doelorganismen ook mogelijk is op basis van de reeds beschikbare informatie.

ii) De keuze van het geschikte niet-doelorganisme voor proeven inzake effecten op het milieu wordt gebaseerd op de identiteit

▼B

van het micro-organisme (met inbegrip van gastheerspecificiteit, werkingswijze en ecologie van het organisme). Op basis van die kennis kunnen dan de geschikte te onderzoeken organismen worden gekozen, bijvoorbeeld organismen die nauw verwant zijn met het doelorganisme.

iii) De verstrekte informatie moet, samen met die voor een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, voldoende zijn voor een beoordeling van het effect op niet-doelsoorten (flora en fauna) die waarschijnlijk risico lopen bij blootstelling aan het micro-organisme, voor zover zij van belang zijn voor het milieu. De effecten kunnen het gevolg zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en kunnen omkeerbaar of onomkeerbaar zijn.

iv) De verstrekte informatie over het micro-organisme moet, samen met andere relevante informatie en informatie over een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, vooral voldoende zijn om:

— te beslissen of het micro-organisme al dan niet kan worden goedgekeurd,

— te bepalen welke toepasselijke voorwaarden en beperkingen moeten worden gesteld aan goedkeuringen,

— de risico's op de korte en de lange termijn te kunnen evalueren voor niet-doelsoorten — populaties, gemeenschappen en processen —, naar gelang van het geval,

— het micro-organisme in te delen op basis van het biologische gevaar,

— te bepalen welke voorzorgen nodig zijn om niet-doelsoorten te beschermen, en

— de pictogrammen (zodra deze zijn vastgesteld), signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op de verpakking (recipiënten) te kunnen vermelden ter bescherming van het milieu.

v) Alle potentieel nadelige effecten die tijdens routinematig onderzoek naar de milieueffecten worden vastgesteld, moeten worden gerapporteerd; tevens moeten, wanneer de bevoegde autoriteiten dat vereisen, alle aanvullende studies worden uitgevoerd en gerapporteerd die nodig kunnen zijn om de waarschijnlijke werkingsmechanismen te onderzoeken en het belang van deze effecten te beoordelen. Alle beschikbare biologische gegevens en gegevens die relevant zijn voor de beoordeling van de milieukenmerken van het micro-organisme, moeten worden gerapporteerd.

vi) Bij alle studies moet de gemiddeld bereikte dosis, uitgedrukt in kve per kg lichaamsgewicht en in andere daarvoor geschikte eenheden, worden gerapporteerd.

vii) Het kan nodig zijn aparte studies te verrichten voor relevante metabolieten (vooral toxinen) als deze producten een relevant risico vormen voor organismen van niet-doelsoorten en de effecten niet kunnen worden geëvalueerd op basis van de beschikbare gegevens over het micro-organisme. Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over de vraag of, en zo ja welk type studie hij moet verrichten. Er moet worden gekeken naar de informatie die is verstrekt in het kader van de secties 5, 6 en 7.

▼B

viii) Om de significantie van de testresultaten beter te kunnen beoordelen, worden bij de verschillende proeven, waar mogelijk, exemplaren van dezelfde stam of van dezelfde gedocumenteerde herkomst van de betrokken soort gebruikt.

ix) Alle proeven moeten worden uitgevoerd, tenzij kan worden aangetoond dat het niet-doelorganisme niet wordt blootgesteld aan het micro-organisme. Wanneer wordt aangetoond dat het micro-organisme geen toxische effecten heeft of niet pathogeen of besmettelijk is voor gewervelde dieren of voor planten, hoeft alleen de reactie bij geschikte niet-doelorganismen te worden onderzocht.

8.1. **Effecten op vogels**

Doel van de proef

Informatie inzake toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij vogels moet worden gerapporteerd.

8.2. **Effecten op in het water levende organismen**

Doel van de proef

Informatie over toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij in het water levende organismen moet worden gerapporteerd.

8.2.1. *Effecten op vissen*

Doel van de proef

Informatie inzake toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij vissen moet worden gerapporteerd.

8.2.2. *Effecten op ongewervelde zoetwaterdieren*

Doel van de proef

Informatie inzake toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij ongewervelde zoetwaterdieren moet worden gerapporteerd.

8.2.3. *Effecten op groei van algen*

Doel van de proef

Informatie over de effecten op de algengroei, de groeisnelheid en de herstelcapaciteit moet worden gerapporteerd.

8.2.4. *Effecten op andere planten dan algen*

Doel van de proef

Informatie over de effecten op andere planten dan algen moet worden gerapporteerd.

8.3. **Effecten op bijen**

Doel van de proef

Informatie inzake toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij bijen moet worden gerapporteerd.

8.4. **Effecten op andere geleedpotigen dan bijen**

Doel van de proef

Informatie over toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij andere geleedpotigen dan bijen moet worden gerapporteerd. De keuze van de

▼B

onderzochte soort moet verband houden met het waarschijnlijke gebruik van het gewasbeschermingsmiddel (bv. toepassing op het blad of op de bodem). Bijzondere aandacht moet worden besteed aan organismen die worden gebruikt in het kader van biologische bestrijding en organismen die een aanzienlijke rol spelen in het kader van de geïntegreerde plaagbestrijding.

8.5. **Effecten op regenwormen**

Doel van de proef

Informatie over toxiciteit, infectiviteit en pathogeniteit bij regenwormen moet worden gerapporteerd.

8.6. **Effecten op bodemmicro-organismen van niet-doelsoorten**

De effecten op relevante micro-organismen van niet-doelsoorten en op hun predatoren (bv. protozoën voor bacteriële inoculantia) worden gerapporteerd. Het advies van deskundigen is nodig om te besluiten of aanvullend onderzoek vereist is. Daarbij wordt rekening gehouden met de informatie die in het kader van deze en andere secties beschikbaar is, en met name met gegevens over de specificiteit van het microorganisme en over de verwachte blootstelling. Ook de waarnemingen in het kader van de proeven inzake de werkzaamheden kunnen nuttige informatie bevatten. Bijzondere aandacht wordt besteed aan organismen die worden gebruikt bij geïntegreerde gewasbescherming.

8.7. **Aanvullend onderzoek**

Aanvullend onderzoek kan betrekking hebben op onderzoek naar acute blootstelling bij aanvullende soorten of processen (bv. afvalwatersystemen) of vervolgstudies zoals chronische, subletale of voortplantingsproeven met geselecteerde niet-doelorganismen.

Voordat de aanvrager met dergelijk onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

9. SAMENVATTING EN EVALUATIE VAN DE EFFECTEN OP HET MILIEU

Het samenvatten en evalueren van alle gegevens die relevant zijn voor de effecten op het milieu, geschiedt overeenkomstig het richtsnoer dat daartoe is opgesteld door de bevoegde autoriteiten van de lidstaten. Tot deze werkzaamheden behoort een uitvoerige en kritische beoordeling van die gegevens in de context van relevante criteria en richtsnoeren voor evaluatie en besluitvorming, waarbij vooral aandacht wordt geschonken aan de risico's die zich voor het milieu en voor niet-doelsoorten (kunnen) voordoen, alsmede aan de omvang, kwaliteit en betrouwbaarheid van het gegevensbestand. Met name worden de volgende kwesties behandeld:

— verspreiding en lotgevallen in het milieu, en het betrokken tijdsverloop,

— identificatie van niet-doelsoorten en risicopopulaties, en de omvang van de potentiële blootstelling,

— identificatie van de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om verontreiniging van het milieu te voorkomen of zoveel mogelijk te beperken en om niet-doelsoorten te beschermen.