

II

(Niet-wetgevingshandelingen)

VERORDENINGEN

VERORDENING (EU) Nr. 544/2011 VAN DE COMMISSIE

van 10 juni 2011

tot uitvoering van Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad wat de gegevensvereisten voor werkzame stoffen betreft

(Voor de EER relevante tekst)

DE EUROPESE COMMISSIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie,

Gezien Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 21 oktober 2009 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen en tot intrekking van de Richtlijnen 79/117/EEG en 91/414/EEG van de Raad ⁽¹⁾, en met name artikel 8, lid 4, eerste zin,

Na raadpleging van het Permanent Comité voor de voedselketen en de diergezondheid,

Overwegende hetgeen volgt:

- (1) Overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 moet het dossier dat voor de goedkeuring van een werkzame stof of voor de goedkeuring van een gewasbeschermingsmiddel moet worden ingediend aan dezelfde voorschriften met betrekking tot de gegevensvereisten voor het gewasbeschermingsmiddel voldoen als onder de voorheen geldende regelgeving zoals vastgelegd in de bijlagen

II en III bij Richtlijn 91/414/EEG van de Raad van 15 juli 1991 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen ⁽²⁾.

- (2) Voor de uitvoering van Verordening (EG) nr. 1107/2009 is het daarom noodzakelijk een verordening met die gegevensvereisten voor werkzame stoffen vast te stellen. In een dergelijke verordening mogen geen ingrijpende wijzigingen voorkomen,

HEEFT DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Artikel 1

De gegevensvereisten voor de goedkeuring van een 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*Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

Zij is van toepassing met ingang van 14 juni 2011.

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

Gedaan te Brussel, 10 juni 2011.

Voor de Commissie

De voorzitter

José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ PB L 309 van 24.11.2009, blz. 1.⁽²⁾ PB L 230 van 19.8.1991, blz. 1.

BIJLAGE

**GEGEVENSVEREISTEN VOOR WERKZAME STOFFEN ZOALS BEDOELD IN ARTIKEL 8, LID 1, ONDER b),
VAN VERORDENING (EG) Nr. 1107/2009**

INLEIDING

1. Ten aanzien van de te verstrekken informatie geldt het volgende:
 - 1.1. er wordt een technisch dossier overgelegd met de gegevens die nodig zijn voor de evaluatie van de te voorziene risico's die de werkzame stof onmiddellijk dan wel na verloop van tijd voor mens, dier of milieu kan opleveren, met ten minste de gegevens en de resultaten van het hieronder vermelde onderzoek;
 - 1.2. voor zover relevant, is de informatie verkregen aan de hand van de het laatst vastgestelde versie van de in deze bijlage bedoelde of beschreven richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven; wanneer reeds met het onderzoek is begonnen alvorens de wijziging van deze bijlage in werking is getreden, is de informatie verkregen aan de hand van internationaal of nationaal erkende richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven of, bij ontbreken daarvan, aan de hand van door de bevoegde autoriteit aanvaarde richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven;
 - 1.3. indien een richtsnoer niet geschikt of niet beschreven is, of wanneer een niet in deze bijlage aangegeven richtsnoer is gevolgd, wordt dit ten genoegen van de bevoegde autoriteit gemotiveerd. Meer in het bijzonder, wanneer in deze bijlage wordt verwezen naar een in Verordening (EG) nr. 440/2008 van de Commissie ⁽¹⁾ vastgestelde methode die een omzetting is van een door een internationale organisatie (bv. de OESO) ontwikkelde methode, mogen de lidstaten aanvaarden dat voor het verkrijgen van de vereiste informatie gebruik wordt gemaakt van de laatste versie van die methode indien bij de aanvang van het onderzoek de methode van Verordening (EG) nr. 440/2008 nog niet is bijgewerkt;
 - 1.4. wanneer de bevoegde autoriteit dit vereist, wordt een volledige beschrijving van de gevolgde richtsnoeren overgelegd, tenzij in deze bijlage naar deze richtsnoeren wordt verwezen of zij in deze bijlage worden beschreven, en een volledige beschrijving van alle punten waarop van deze richtsnoeren wordt afgeweken, hetgeen ten genoegen van de bevoegde autoriteit moet worden gemotiveerd;
 - 1.5. er wordt een volledig en objectief verslag en een volledige beschrijving van het onderzoek overgelegd, of een motivering ten genoegen van de bevoegde autoriteit, wanneer:
 - specifieke gegevens en informatie die, omdat zij gezien de aard van het middel of de voorgestelde toepassingen ervan niet nodig zijn, niet worden verstrekt, of
 - het wetenschappelijk overbodig of technisch onmogelijk is informatie en gegevens te verstrekken;
 - 1.6. voor zover relevant, is de informatie verkregen overeenkomstig het bepaalde in Richtlijn 86/609/EEG van de Raad ⁽²⁾.
2. **Proeven en analyses**
 - 2.1. De proeven en analyses worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen die zijn vastgelegd in Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad ⁽³⁾, wanneer wordt getest om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen en/of de veiligheid voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu.
 - 2.2. In afwijking van punt 2.1 mogen de lidstaten voorschrijven dat de proeven en analyses die op hun grondgebied worden uitgevoerd om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen en/of de veiligheid van de werkzame stof met betrekking tot honingbijen en andere nuttige geleedpotigen dan bijen worden uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die ten minste aan de in de punten 2.2 en 2.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 van de Commissie ⁽⁴⁾ vastgestelde eisen voldoen.

Deze afwijking geldt voor proeven waarmee uiterlijk op 31 december 1999 daadwerkelijk is begonnen.
 - 2.3. In afwijking van punt 2.1 mogen de lidstaten voorschrijven dat de residuproeven die op hun grondgebied in overeenstemming met punt 6, „Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders”, onder toezicht worden verricht op gewasbeschermingsmiddelen die werkzame stoffen bevatten die twee jaar na de kennisgeving van Richtlijn 91/414/EEG reeds op de markt zijn, worden uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die ten minste aan in de punten 2.2 en 2.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 vastgestelde eisen voldoen.

Deze afwijking geldt voor onder toezicht verrichte residuproeven waarmee uiterlijk op 31 december 1997 daadwerkelijk is begonnen.

⁽¹⁾ PB L 142 van 31.5.2008, blz. 1.

⁽²⁾ PB L 358 van 18.12.1986, blz. 1.

⁽³⁾ PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44.

⁽⁴⁾ Zie bladzijde 67 van dit Publicatieblad.

- 2.4. In afwijking van punt 2.1 mogen, voor werkzame stoffen bestaande uit micro-organismen of virussen, de proeven en analyses die worden uitgevoerd om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen en/of de veiligheid met betrekking tot andere aspecten dan de gezondheid van de mens, zijn uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die ten minste aan de in de punten 2.2 en 2.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 vastgestelde eisen voldoen.

DEEL A

CHEMISCHE STOFFEN

1. Identiteit van de werkzame stof

De verstrekte gegevens moeten toereikend zijn om iedere werkzame stof nauwkeurig te identificeren, te specificeren en te karakteriseren. De gegevens moeten worden verstrekt voor alle werkzame stoffen, tenzij anders is aangegeven.

1.1. Aanvrager (naam, adres enz.)

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. Fabrikant (naam, adres, met inbegrip van de vestigingsplaats van de fabriek)

De naam en het adres van de fabrikant(en) 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 (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 de werkzame stof wijzigingen optreden in de fabriekslocaties of in het aantal fabrikanten, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden gemeld aan de Commissie en de lidstaten.

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

De ISO-naam of voorgestelde ISO-naam en, voor zover relevant, andere namen of voorgestelde 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 bijlage VI bij Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾ vermelde chemische naam, of, indien de chemische naam niet in die verordening is opgenomen, de chemische naam volgens de IUPAC- en CA-nomenclatuur moet worden vermeld.

1.5. Door de fabrikant bij de ontwikkeling gebruikte codeaanduiding(en)

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).

1.6. CAS-, EG- en CIPAC-nummer (indien beschikbaar)

Het eventuele beschikbare CAS-nummer (Chemical Abstracts), EG-nummer (EINECS of ELINCS) en CIPAC-nummer moeten worden vermeld.

1.7. Molecuulformule, structuurformule en moleculaire massa

De molecuulformule, de moleculaire massa en de structuurformule van de werkzame stof moeten worden vermeld evenals, voor zover relevant, de structuurformule van iedere stereo-isomeer en optische isomeer die in de werkzame stof aanwezig is.

⁽¹⁾ PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1.

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

Voor iedere fabriek moet worden aangegeven welke fabricagemethode wordt toegepast, dat wil zeggen de identiteit van de grondstoffen die worden gebruikt, de chemische synthesetrajecten die worden gevolgd, en de identiteit van de bijproducten en onzuiverheden die in het eindproduct aanwezig zijn. In het algemeen hoeft geen informatie te worden verstrekt over de technische kant van het productieproces.

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 -procedures op industriële schaal.

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

Het minimumgehalte in g/kg aan zuivere werkzame stof (exclusief inactieve isomeren) in het gefabriceerde materiaal voor de productie van geformuleerde producten, moet worden vermeld.

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 -procedures op industriële schaal, als wijzigingen in de productie leiden tot een andere specificatie van de zuiverheid.

1.10. *Identiteit van de isomeren, onzuiverheden en additieven (bijvoorbeeld stabilisatoren), alsmede de structuurformule en de gehalten in g/kg*

Het maximale gehalte aan inactieve isomeren in g/kg en de verhouding van de gehalten aan isomeren/diastereomeren moeten, voor zover relevant, worden vermeld. Bovendien moet het maximale gehalte in g/kg aan iedere andere component, met inbegrip van bijproducten en onzuiverheden, worden vermeld, met uitzondering van additieven. In het geval van additieven moet het gehalte in g/kg worden vermeld.

Voor iedere component die in hoeveelheden van 1 g/kg of meer aanwezig is, moeten, voor zover relevant, de volgende gegevens worden verstrekt:

- chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur,
- ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar,
- CAS-nummer, EG-nummer (EINECS of ELINCS) en CIPAC-nummer, indien vastgesteld,
- molecuulformule en structuurformule,
- moleculaire massa, en
- maximaal gehalte in g/kg.

Indien het productieproces van zodanige aard is dat er in de werkzame stof bepaalde onzuiverheden en bijproducten aanwezig kunnen zijn die vanwege hun toxicologische of ecotoxicologische eigenschappen of hun effect op het milieu bijzonder ongewenst zijn, moet het gehalte aan elk van dergelijke onzuiverheden of bijproducten worden bepaald en vermeld. In dergelijke gevallen moet voor iedere relevante verbinding tevens worden aangegeven welke analysemethode is toegepast en welke aantoonbaarheidsgrenzen, die voldoende laag moeten zijn, voor die methode gelden. Daarnaast moeten, voor zover relevant, de volgende gegevens worden verstrekt:

- chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur,
- ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar,
- CAS-nummer, EG-nummer (EINECS of ELINCS) en CIPAC-nummer, indien vastgesteld,
- molecuulformule en structuurformule,
- moleculaire massa, en
- maximaal gehalte in g/kg.

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 -procedures op industriële schaal, als wijzigingen in de productie leiden tot een andere specificatie van de zuiverheid.

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

De handelsnaam van componenten die voorafgaand aan de fabricage van het geformuleerde product aan de werkzame stof worden toegevoegd om de stabiliteit ervan te handhaven en de verwerking ervan te vereenvoudigen, moet eveneens worden vermeld. Daarnaast moeten, voor zover relevant, de volgende gegevens over dergelijke additieven worden verstrekt:

- chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur,
- ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar,
- CAS-nummer, EG-nummer (EINECS of ELINCS) en CIPAC-nummer, indien vastgesteld,
- molecuulformule en structuurformule,
- moleculaire massa, en
- maximaal gehalte in g/kg.

Bij toegevoegde componenten die geen werkzame stof en geen uit het productieproces voortvloeiende onzuiverheden zijn, moet de functie van het component (het additief) worden vermeld:

- antischuimmiddel;
- antivriesmiddel;
- bindmiddel;
- stabilisator;
- buffer;
- dispergeermiddel;
- overige (specificeren).

1.11. *Analytisch profiel van batches*

Representatieve monsters van de werkzame stof moeten worden geanalyseerd op hun gehalte aan zuivere werkzame stof, inactieve isomeren, onzuiverheden en additieven, indien aanwezig. Bij de opgegeven uitkomsten van deze analyse moeten voor alle componenten die in hoeveelheden van meer dan 1 g/kg aanwezig zijn, de kwantitatieve gegevens worden vermeld, uitgedrukt als het gehalte aan deze componenten in g/kg, en de analyse moet ten minste 98 % van het geanalyseerde materiaal 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. De uitkomsten van de analyse van afzonderlijke monsters en een overzicht van alle gegevens, met het minimale of maximale en typerende gehalte aan ieder relevant component, moeten deel uitmaken van de verstrekte gegevens.

Wanneer een werkzame stof in verschillende bedrijven wordt geproduceerd, moet deze informatie 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 beschikbaar en relevant zijn, moeten deze eveneens worden geanalyseerd wanneer zij gebruikt zijn voor het verkrijgen van toxicologische en ecotoxicologische gegevens.

2. **Fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof**

- i) De verstrekte gegevens moeten de fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stoffen beschrijven en moeten, in samenhang met andere relevante gegevens, deze stoffen karakteriseren. De verstrekte gegevens moeten het met name mogelijk maken:
 - fysische, chemische en technische gevaren die met de werkzame stoffen verband houden, te identificeren,
 - de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse in te delen,

— toepasselijke beperkingen en voorwaarden te stellen aan goedkeuringen en

— toepasselijke gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op te stellen.

De bedoelde informatie en gegevens moeten worden verstrekt voor alle werkzame stoffen, tenzij anders aangegeven.

ii) De verstrekte gegevens, in samenhang met de gegevens die worden verstrekt voor relevante preparaten, moeten het mogelijk maken de fysische, chemische en technische gevaren die met deze preparaten verband houden, te identificeren, de preparaten in te delen, en vast te stellen of de preparaten zonder onnodige problemen te gebruiken zijn en van een zodanige aard zijn dat de blootstelling van mens, dier en milieu aan deze preparaten tot een minimum beperkt blijft, rekening houdend met de wijze van toepassing.

iii) Aangegeven moet worden in hoeverre de werkzame stoffen waarvoor goedkeuring wordt gevraagd, voldoen aan de toepasselijke FAO-specificaties. Afwijkingen van de FAO-specificaties moeten uitvoerig worden beschreven en worden verantwoord.

iv) In een aantal specifieke gevallen moeten proeven worden uitgevoerd met gebruikmaking van gezuiverde werkzame stoffen met een aangegeven specificatie. In dergelijke gevallen moeten de beginselen van de zuiveringsmethode(n) worden vermeld. De zuiverheidsgraad van dergelijk proefmateriaal, die zo hoog moet zijn als met de best beschikbare technologie kan worden verkregen, moet worden vermeld. In gevallen waarin de verkregen zuiverheidsgraad lager is dan 980 g/kg, moet hiervoor een met redenen omklede verantwoording worden gegeven.

Uit deze verantwoording moet duidelijk blijken dat al het technisch redelijkerwijs mogelijke is gedaan om zuivere werkzame stof te produceren.

2.1. *Smeltpunt en kookpunt*

2.1.1. Het smeltpunt of, indien van toepassing, het vriespunt of stolpunt van de gezuiverde werkzame stof moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 1 van Verordening (EG) nr. 440/2008. Er worden metingen verricht tot 360 °C.

2.1.2. Zo nodig moet het kookpunt van de gezuiverde werkzame stoffen worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 2 van Verordening (EG) nr. 440/2008. Er worden metingen verricht tot 360 °C.

2.1.3. Indien smeltpunt en/of kookpunt niet kunnen worden bepaald vanwege de ontleding of sublimatie, moet worden aangegeven bij welke temperatuur deze ontleding of sublimatie plaatsvindt.

2.2. *Relatieve dichtheid*

In het geval van vloeibare of vaste werkzame stoffen moet de relatieve dichtheid van de gezuiverde werkzame stof worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 3 van Verordening (EG) nr. 440/2008.

2.3. *Dampspanning (in Pa), vluchtigheid (bijvoorbeeld constante van de wet van Henry)*

2.3.1. De dampspanning van de gezuiverde werkzame stof moet worden gerapporteerd overeenkomstig methode A 4 van Verordening (EG) nr. 440/2008. Is de dampspanning lager dan 10^{-5} Pa, dan mag de dampspanning bij 20 of 25 °C worden geschat aan de hand van een dampdrukcurve.

2.3.2. 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 $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$).

2.4. *Voorkomen (fysische vorm, kleur en geur; indien bekend)*

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

2.4.2. Als bij de verwerking van de materialen in laboratoria of productiefaciliteiten een bepaalde geur in verband wordt gebracht met de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd en de gezuiverde werkzame stof, moet deze geur worden beschreven.

2.5. *Absorptiespectra (UV/VIS, IR, NMR, MS), moleculaire extinctie bij relevante golflengten*

2.5.1. 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 moleculaire extinctie bij relevante golflengten moet worden bepaald en gerapporteerd.

De golflengten waarbij moleculaire extinctie van ultraviolet/zichtbaar licht plaatsvindt, moeten worden bepaald en gerapporteerd; daarin moet, zo nodig, een golflengte met een hoogste absorptiewaarde boven 290 nm inbegrepen zijn.

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

- 2.5.2. 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.

2.6. *Oplosbaarheid in water, met inbegrip van het effect van pH (4-10) op oplosbaarheid*

De oplosbaarheid in water van gezuiverde werkzame stoffen onder atmosferische druk moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 6 van Verordening (EG) nr. 440/2008. 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). Indien de werkzame stof in staat is ionen te vormen, moeten eveneens bepalingen worden uitgevoerd in het zure bereik (pH 4-6) en in het basische bereik (pH 8-10), en moeten de uitkomsten hiervan worden gerapporteerd. 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.

2.7. *Oplosbaarheid in organische oplosmiddelen*

Er moet een bepaling plaatsvinden van de oplosbaarheid van de werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, in de volgende organische oplosmiddelen bij een temperatuur van 15 tot 25 °C; indien de oplosbaarheid geringer is dan 250 g/kg moet zij worden gerapporteerd; de toegepaste temperatuur moet worden vermeld:

- alifatische koolwaterstof: bij voorkeur N-heptaan,
- aromatische koolwaterstof: bij voorkeur xyleen,
- gehalogeneerde koolwaterstof: bij voorkeur 1,2-dichloorethaan,
- alcohol: bij voorkeur methanol of isopropylalcohol,
- keton: bij voorkeur aceton,
- ester: bij voorkeur ethylacetaat.

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

2.8. *Verdelingscoëfficiënt N-octanol/water, met inbegrip van het effect van pH (4-10)*

De verdelingscoëfficiënt N-octanol/water van de gezuiverde werkzame stof moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 8 van Verordening (EG) nr. 440/2008. De invloed van de zuurgraad (pH 4-10) moet worden onderzocht in het geval van een stof die zuur of basisch is volgens de desbetreffende pKa-waarde (< 12 voor zuren, > 2 voor basen).

2.9. *Stabiliteit in water, hydrolysesnelheid, fotochemische afbraak, kwantumrendement en aard van het (de) afbraakproduct(en), dissociatieconstante, met inbegrip van het effect van pH (4-9)*

- 2.9.1. De hydrolysesnelheid van gezuiverde werkzame stoffen (gewoonlijk radioactief gemerkte werkzame stoffen, > 95 % zuiver) voor elk van de pH-waarden 4, 7 en 9, onder steriele omstandigheden, bij afwezigheid van licht, moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode C 7 van Verordening (EG) nr. 440/2008. De hydrolysesnelheid van stoffen waarbij de hydrolyse traag verloopt, kan worden bepaald bij 50 °C of een andere geschikte temperatuur.

Indien wordt waargenomen dat de stof bij 50 °C wordt afgebroken, moet de afbraaksnelheid worden bepaald bij een andere temperatuur, 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. De identiteit van de gevormde hydrolyseproducten en de waargenomen snelheidsconstante moeten worden gerapporteerd. De geschatte DT₅₀-waarde moet eveneens worden gerapporteerd.

2.9.2. Voor verbindingen met een molaire extinctiecoëfficiënt (ϵ) > 10 ($1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) bij een golflengte $\lambda \geq 290$ nm, moet de directe fotochemische omzetting in zuiver (bijvoorbeeld gedestilleerd) water bij een temperatuur van 20 tot 25 °C, van de gezuiverde werkzame stof, gewoonlijk radioactief gemerkt, in kunstlicht en onder steriele omstandigheden, indien nodig met gebruikmaking van een oplosmiddel, worden bepaald en gerapporteerd. Sensibilisatoren zoals aceton mogen niet worden gebruikt als hulpoplosmiddel of oplosmiddel. De lichtbron moet het zonlicht simuleren en moet zijn voorzien van filters die straling bij golflengten $\lambda < 290$ nm tegenhouden. De identiteit van gevormde afbraakproducten die op enig moment tijdens de studie in hoeveelheden ≥ 10 % van de toegevoegde werkzame stof aanwezig zijn, moet worden gerapporteerd, evenals een massabalans die ten minste 90 % van de toegepaste radioactiviteit kan verantwoorden en de fotochemische halveringstijd.

2.9.3. Waar zulks nodig is om de directe fotochemische omzetting te onderzoeken, moet het *kwantumrendement van directe fotodegradatie in water* worden bepaald en gerapporteerd, samen met berekeningen ter inschatting van de theoretische levensduur van de werkzame stof in de bovenste laag van waterige systemen en de werkelijke levensduur van de stof.

De methode is beschreven in de Revised Guidelines on Environmental Criteria for the Registration of Pesticides van de FAO ⁽¹⁾.

2.9.4. Indien dissociatie in water optreedt, moeten de dissociatieconstante(n) (pKa-waarden) van de gezuiverde werkzame stoffen worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig OESO-richtsnoer 112. 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 het werkzame component worden vermeld.

2.10. *Stabiliteit in lucht, fotochemische afbraak, aard van het (de) afbraakproduct(en)*

Er moet een schatting worden overgelegd van de fotochemische oxidatieve afbraak (indirecte fotochemische omzetting) van de werkzame stof.

2.11. *Ontvlambaarheid met inbegrip van zelfontvlambaarheid*

2.11.1. In het geval van vaste of gasvormige stoffen of stoffen die uiterst ontvlambare gassen ontwikkelen, moet de ontvlambaarheid van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, naar gelang van het geval worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 10, A 11 of A 12 van Verordening (EG) nr. 440/2008.

2.11.2. De zelfontvlambaarheid van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 15 of A 16 van Verordening (EG) nr. 440/2008 en/of, zo nodig, de UN-Bowes-Cameron-Cage-Test (UN-Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Chapter 14, Nr. 14.3.4).

2.12. *Vlampunt*

Het vlampunt van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, die een smeltpunt beneden 40 °C hebben, moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 9 van Verordening (EG) nr. 440/2008; er worden uitsluitend „closed cup”-methoden gebruikt.

2.13. *Explosiegevaar*

De explosieve eigenschappen van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, moet zo nodig worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 14 van Verordening (EG) nr. 440/2008.

2.14. *Oppervlaktespanning*

De oppervlaktespanning moet worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 5 van Verordening (EG) nr. 440/2008.

2.15. *Oxiderende eigenschappen*

De oxiderende eigenschappen van werkzame stoffen zoals die worden geproduceerd, moeten worden bepaald en gerapporteerd overeenkomstig methode A 17 van Verordening (EG) nr. 440/2008, met uitzondering van die gevallen waarbij na onderzoek van de structuurformule van de stof buiten iedere redelijke twijfel vaststaat dat de werkzame stof niet in staat is exotherm te reageren met een brandbaar materiaal. In dergelijke gevallen volstaat het verstrekken van desbetreffende informatie als verantwoording voor het niet bepalen van de oxiderende eigenschappen van de werkzame stof.

⁽¹⁾ Voedsel- en Landbouworganisatie van de Verenigde Naties, Rome — december 1989. <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Co.de/Download/ENVICRI.pdf>.

3. **Verdere gegevens over de werkzame stof**

- i) In de verstrekte gegevens moeten worden vermeld: doel waarvoor preparaten met de werkzame stof worden gebruikt of zullen worden gebruikt, dosering en de wijze van gebruik of voorgesteld gebruik.
- ii) De verstrekte gegevens moeten specificeren welke de normale methoden en voorzorgsmaatregelen moeten zijn bij de hantering, de opslag en het vervoer van de werkzame stof.
- iii) De voorgelegde studies, gegevens en informatie moeten, in samenhang met andere relevante studies, gegevens en informatie, de in geval van brand te volgen methoden en in acht te nemen voorzorgen specificeren en verantwoorden. Op grond van de chemische structuur en de chemische en fysische eigenschappen van de werkzame stof wordt nagegaan welke verbrandingsproducten bij brand ontstaan.
- iv) 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.
- v) De bedoelde informatie en gegevens moeten worden verstrekt voor alle werkzame stoffen, tenzij anders aangegeven.

3.1. *Toepassingsgebied, bijvoorbeeld fungicide, herbicide, insecticide, insectenwerend middel, groeiregulerend middel.*

Het toepassingsgebied moet als volgt worden gespecificeerd:

- acaricide;
- bactericide;
- fungicide;
- herbicide;
- insecticide;
- molluskicide;
- nematicide;
- plantengroeiregulator;
- afweermiddel (repellent);
- rodenticide;
- signaalstoffen;
- talpicide (mollenbestrijdingsmiddel);
- viricide;
- overige (specificeren).

3.2. *Effecten op schadelijke organismen, bijvoorbeeld contactgif, ademhalingsgif, maaggif, schimmeldodend middel enz., al dan niet systemisch in planten*

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

- werking bij contact,
- werking in de maag,
- werking bij inhalatie,
- schimmeldodende werking,
- schimmelvorming belemmerende werking,

- vocht onttrekkende werking,
 - voortplanting belemmerende werking,
 - overige (specificeren).
- 3.2.2. 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.
- 3.3. *Beoogd toepassingsgebied, bijvoorbeeld veld, bedekte teelten, opslag van plantaardige producten, moestuin*
Het (de) bestaande en voorgestelde toepassingsgebied(en) van preparaten met de werkzame stof moet (moeten) als volgt worden gespecificeerd:
- veldtoepassing, zoals landbouw, tuinbouw, bosbouw en wijnbouw;
 - bedekte teelten;
 - openbare groenvoorzieningen;
 - onkruidbestrijding op niet-beteelde percelen;
 - moestuin;
 - kamerplanten;
 - opslag van plantaardige producten;
 - overige (specificeren).
- 3.4. *Te bestrijden schadelijke organismen of te beschermen of te behandelen gewassen of producten*
- 3.4.1. Er moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over het bestaande en beoogde gebruik, met name de te behandelen — en, voor zover relevant, te beschermen — gewassen, groepen gewassen, planten of plantaardige producten.
- 3.4.2. Als dat relevant is, moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over de schadelijke organismen waartegen bescherming wordt geboden.
- 3.4.3. Voor zover relevant moet worden aangegeven welke effecten worden bereikt, bijvoorbeeld onderdrukking van scheutvorming, vertraging van rijping, reductie van stamlengte, verhoging van vruchtbaarheid enz.
- 3.5. *Werkingsmechanisme*
- 3.5.1. Voor zover hierover duidelijkheid is verkregen, moet een verklaring worden gegeven van de werkingwijze van de werkzame stof, met name, voor zover relevant, van het (de) betreffende biochemische en fysiologische mechanisme(n) en het (de) biochemische traject(en). Indien relevant experimenteel onderzoek is uitgevoerd, moeten de uitkomsten hiervan worden gerapporteerd.
- 3.5.2. Indien bekend is dat de werkzame stof, om het beoogde effect te bereiken, na toepassing of gebruik van de preparaten die de stof bevatten, moet worden omgezet in een metaboliet of afbraakproduct, moeten de volgende gegevens, voorzien van kruisverwijzingen naar en puttend uit de gegevens die zijn verstrekt in de context van de punten 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 en 9, voor zover relevant, worden verstrekt voor de werkzame metaboliet of het werkzame afbraakproduct:
- chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur,
 - ISO-naam of voorgestelde ISO-naam,
 - CAS-nummer, EG-nummer (Einecs of Elincs) en CIPAC-nummer, indien beschikbaar,
 - empirische formule en structuurformule, en
 - moleculaire massa.

- 3.5.3. Voor zover beschikbaar moeten over de vorming van werkzame metaboliëten en afbraakproducten gegevens worden verstrekt met betrekking tot:

- 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.

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

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

- 3.7. *Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of 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⁾.

- 3.8. *Procedures voor vernietiging of decontaminatie*

- 3.8.1. *Gecontroleerde verbranding*

In veel gevallen is gecontroleerde verbranding in een erkende verbrandingsoven de te prefereren of zelfs de enige manier om werkzame stoffen, verontreinigde materialen of verontreinigd verpakkingsmateriaal veilig te verwijderen.

Indien het halogeengehalte van de werkzame stof hoger is dan 60 % moeten gegevens worden verstrekt over het pyrolytische gedrag van de werkzame stof onder gecontroleerde omstandigheden (met inbegrip, voor zover relevant, van toevoer van zuurstof en nauwkeurig bekende verbrandingstijd) bij 800 °C, alsmede over het gehalte aan meervoudig gehalogeneerde dibenzo-p-dioxinen en dibenzofuranen in de pyrolyseproducten. De aanvrager moet uitvoerige instructies verstrekken voor een veilige vernietiging.

- 3.8.2. *Overige*

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.

- 3.9. *Noodmaatregelen bij ongevallen*

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

4. **Analysemethoden**

Inleiding

Deze sectie heeft uitsluitend betrekking op de analysemethoden die vereist zijn voor de controle en het toezicht na de registratie.

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.

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.

⁽¹⁾ PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1.

Binnen deze sectie wordt verstaan onder:

onzuiverheden, metabolieten, relevante metabolieten:	zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1107/2009
relevante onzuiverheden:	onzuiverheden die van belang zijn in toxicologisch en/of ecotoxicologisch of milieuopzicht
significante onzuiverheden:	onzuiverheden waarvan het gehalte in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd ≥ 1 g/kg

Op verzoek moeten de volgende monsters ter beschikking worden gesteld:

- i) standaardmonsters van de zuivere werkzame stof;
- ii) monsters van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd;
- iii) standaardmonsters van relevante metabolieten en van alle andere componenten die onder de definitie van „residu” vallen;
- iv) indien beschikbaar, monsters van referentiestoffen voor de relevante onzuiverheden.

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

Voor de toepassing van dit punt gelden de volgende definities:

i) specificiteit

onder specificiteit wordt verstaan de eigenschap van een methode om onderscheid te maken tussen de te meten stof en andere stoffen;

ii) lineariteit

onder lineariteit wordt verstaan de eigenschap van de methode om binnen een bepaald bereik een aanvaardbare lineaire correlatie te verkrijgen tussen de resultaten en de concentratie van de stof in monsters;

iii) nauwkeurigheid

onder de nauwkeurigheid van een methode wordt verstaan de mate van overeenstemming tussen de waarde die voor een stof in een monster is verkregen en de aangenomen referentiewaarde (zie bv. ISO 5725);

iv) precisie

onder precisie wordt verstaan de mate van overeenstemming tussen de onder vastgelegde omstandigheden verkregen resultaten van onafhankelijk van elkaar verrichte analyses;

herhaalbaarheid: precisie onder herhaalbaarheidsomstandigheden, d.w.z. omstandigheden waaronder in hetzelfde laboratorium door dezelfde analist met dezelfde apparatuur volgens dezelfde methode bij identiek analysemateriaal resultaten worden verkregen van met een korte tussentijd onafhankelijk van elkaar verrichte analyses.

Reproduceerbaarheid is niet vereist voor de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd (voor de definitie van reproduceerbaarheid zie ISO 5725).

- 4.1.1. Er moeten uitputtend beschreven methoden worden overgelegd voor de bepaling van het gehalte van de zuivere werkzame stof in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd, zoals gespecificeerd in het dossier dat is ingediend met het oog op goedkeuring. De toepasbaarheid van bestaande CIPAC-methoden moet worden gerapporteerd.
- 4.1.2. Ook moeten er methoden worden overgelegd voor de bepaling van significante en/of relevante onzuiverheden en additieven (bv. stabilisatoren) in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd.
- 4.1.3. Specificiteit, lineariteit, nauwkeurigheid en herhaalbaarheid
- 4.1.3.1. De specificiteit van de voorgestelde methoden moet worden aangetoond 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 (bv. isomeren, onzuiverheden of additieven).

Hoewel storingen door andere componenten bij de vaststelling van de nauwkeurigheid van de methoden die zijn voorgesteld voor het bepalen van zuivere werkzame stof in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd, als systematische afwijkingen kunnen worden aangemerkt, moet een verklaring worden gegeven telkens wanneer de storende componenten meer dan $\pm 3\%$ van het totale bepaalde gehalte uitmaken. Bij methoden voor het bepalen van onzuiverheden moet eveneens worden aangetoond in welke mate de resultaten door andere componenten worden gestoord.

- 4.1.3.2. De lineariteit van de voorgestelde methoden moet over een geschikt traject worden bepaald en gerapporteerd. Voor het bepalen van de zuivere werkzame stof moet het kalibratietraject zich (ten minste 20 %) verder uitstrekken dan het hoogste en het laagste nominale gehalte van de te analyseren stof in de desbetreffende analyseoplossingen. De kalibratie moet in duplo worden uitgevoerd met drie of meer concentraties. Ook enkelvoudige metingen, mits verricht met vijf concentraties, zijn toegestaan. In de overgelegde rapporten moeten ook de wiskundige vergelijking van de kalibratielijn en de correlatiecoëfficiënt zijn vermeld; ook moeten bij de rapporten representatieve en deugdelijk gelabelde analysedocumenten (bv. chromatogrammen) zijn gevoegd.
- 4.1.3.3. Nauwkeurigheid is vereist bij methoden voor de bepaling van de zuivere werkzame stof en significante en/of relevante onzuiverheden in de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd.
- 4.1.3.4. Om te voldoen aan het criterium van de herhaalbaarheid voor het bepalen van de zuivere werkzame stof moeten in principe ten minste vijf bepalingen worden gedaan. De relatieve standaardafwijking (% RSD) moet worden gerapporteerd. Uitbijters die volgens een geschikte methode (bv. Dixons- of Grubbs-test) zijn vastgesteld, kunnen buiten beschouwing worden gelaten. Dit moet dan wel duidelijk worden vermeld. Tevens moet worden getracht een verklaring te geven voor het voorkomen van afzonderlijke uitbijters.

4.2. *Methoden voor de bepaling van residuen*

De methoden moeten geschikt zijn om de werkzame stof en/of relevante metabolieten te kunnen bepalen. Voor elke methode en elke relevante en representatieve matrix moeten specificiteit, precisie, terugvinding en bepalingsgrens proefondervindelijk worden bepaald en gerapporteerd.

In principe worden multiresidumethoden voorgesteld; er moet een voor residubepaling geschikte standaard-multiresidumethode worden vastgesteld en gerapporteerd. Indien de voorgestelde residumethoden geen multiresidumethoden zijn of niet met dergelijke methoden verenigbaar zijn, moet een alternatieve methode worden voorgesteld. Indien deze eis tot een te groot aantal afzonderlijke methoden leidt, dan kan één gemeenschappelijke bepaling van de individuele verbindingen van een product worden toegestaan.

Voor de toepassing van deze sectie gelden de volgende definities:

i) *specificiteit*

onder specificiteit wordt verstaan de eigenschap van een methode om onderscheid te maken tussen de te meten stof en andere stoffen;

ii) *precisie*

onder precisie wordt verstaan de mate van overeenstemming tussen de onder vastgelegde omstandigheden verkregen resultaten van onafhankelijk van elkaar verrichte analyses;

herhaalbaarheid: precisie onder herhaalbaarheidsomstandigheden, d.w.z. omstandigheden waaronder in hetzelfde laboratorium door dezelfde analist met dezelfde apparatuur volgens dezelfde methode bij identiek analysemateriaal resultaten worden verkregen van met een korte tussentijd onafhankelijk van elkaar verrichte analyses.

reproduceerbaarheid: aangezien de in relevante publicaties (bv. in ISO 5725) gegeven definitie van reproduceerbaarheid over het algemeen niet bruikbaar is voor residumethoden, wordt in deze verordening onder reproduceerbaarheid verstaan een validatie van herhaalbaarheid van terugvinding, bij representatieve matrices en representatieve gehalten, door ten minste één laboratorium dat onafhankelijk is van het laboratorium dat de studie aanvankelijk heeft gevalideerd (dit onafhankelijke laboratorium mag wel deel uitmaken van dezelfde onderneming) (validatie door een onafhankelijk laboratorium);

iii) *terugvinding*

het percentage van de hoeveelheid werkzame stof of relevante metaboliet, die oorspronkelijk is toegevoegd aan een monster van de geschikte matrix dat zelf geen detecteerbare hoeveelheid van de te meten stof bevat;

iv) **bepalingsgrens**

onder bepalingsgrens wordt verstaan de laagste onderzochte concentratie waarbij een aanvaardbare gemiddelde terugvinding wordt verkregen (normaliter 70-110 % met een relatieve standaardafwijking van, bij voorkeur, ten hoogste 20 %; in bepaalde gevallen waarin daar aanleiding toe bestaat, kunnen eventueel zowel hogere of lagere gemiddelde terugvindingspercentages als hogere relatieve standaardafwijkingen worden aanvaard).

4.2.1. **Residuen in en/of op planten, plantaardige producten, levensmiddelen (van plantaardige of dierlijke oorsprong) en diervoeders**

De overgelegde methoden moeten geschikt zijn voor de bepaling van alle componenten die inbegrepen zijn in de residudefinitie zoals ingediend overeenkomstig de punten 6.1 en 6.2 om de lidstaten in staat te stellen na te gaan of de vastgestelde maximumresiduegehalten (MRL's) niet worden overschreden dan wel de residuen te bepalen die afgegeven kunnen worden.

De specificiteit van de methode moet zodanig zijn dat alle componenten die begrepen zijn in de residudefinitie, kunnen worden bepaald, zo nodig via de toepassing van een extra bevestigingsmethode.

De herhaalbaarheid moet worden bepaald en gerapporteerd. Hiertoe kunnen uit één monster van op het veld behandeld materiaal met ingesloten residuen voor replicatieonderzoek bestemde analyseporties worden bereid. Een andere mogelijkheid is om uit één monster van onbehandeld materiaal voor replicatieonderzoek bestemde analyseporties te bereiden met deelmonsters die tot het (de) vereiste niveau(s) zijn opgewerkt.

De uitkomsten van een validatie door een onafhankelijk laboratorium moeten worden gerapporteerd.

De bepalingsgrens, met inbegrip van de individuele en de gemiddelde terugvinding, moeten worden bepaald en gerapporteerd. Zowel de totale relatieve standaardafwijking als de voor elke opwerkingswaarde verkregen relatieve standaardafwijking moet proefondervindelijk worden bepaald en gerapporteerd.

4.2.2. **Residuen in de bodem**

Er moeten methoden worden overgelegd voor de analyse van de bodem op uitgangsverbindingen en/of relevante metabolieten.

De specificiteit van de methoden moet van dien aard zijn dat de uitgangsverbinding en/of relevante metabolieten kunnen worden bepaald, zo nodig via de toepassing van een extra bevestigingsmethode.

De herhaalbaarheid, terugvinding en bepalingsgrens, met inbegrip van de individuele en de gemiddelde terugvinding, moeten worden bepaald en gerapporteerd. Zowel de totale relatieve standaardafwijking als de voor elke opwerkingswaarde verkregen relatieve standaardafwijking moet proefondervindelijk worden bepaald en gerapporteerd.

De voorgestelde bepalingsgrens mag niet hoger zijn dan een concentratie die gevaar oplevert wanneer niet-doelsoorten daaraan worden blootgesteld, of die fytotoxische effecten heeft. Normaliter is de voorgestelde bepalingsgrens niet hoger dan 0,05 mg/kg.

4.2.3. **Residuen in water (met inbegrip van drinkwater, grondwater en oppervlaktewater)**

Er moeten methoden worden overgelegd voor de analyse van water op uitgangsverbindingen en/of relevante metabolieten.

De specificiteit van de methoden moet van dien aard zijn dat de uitgangsverbinding en/of relevante metabolieten kunnen worden bepaald, zo nodig via de toepassing van een extra bevestigingsmethode.

De herhaalbaarheid, terugvinding en bepalingsgrens, met inbegrip van de individuele en de gemiddelde terugvinding, moeten worden bepaald en gerapporteerd. Zowel de totale relatieve standaardafwijking als de voor elke opwerkingswaarde verkregen relatieve standaardafwijking moet proefondervindelijk worden bepaald en gerapporteerd.

Voor drinkwater mag de voorgestelde bepalingsgrens niet hoger zijn dan 0,1 µg/l. Voor oppervlaktewater mag de voorgestelde bepalingsgrens niet hoger zijn dan de concentratie waarvan het effect op niet-doelsoorten onaanvaardbaar wordt geacht overeenkomstig de vereisten in de bijlage bij Verordening (EG) nr. 546/2011 van de Commissie ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Zie bladzijde 127 van dit Publicatieblad.

4.2.4. Residuen in de lucht

Er moeten methoden voor de bepaling, tijdens of kort na de toepassing, van de werkzame stof en/of relevante metabolieten in de lucht worden overgelegd, tenzij kan worden aangetoond dat toedieners, werknemers of omstanders daar naar alle waarschijnlijkheid niet aan worden blootgesteld.

De specificiteit van de methoden moet van dien aard zijn dat de uitgangsverbinding en/of relevante metabolieten kunnen worden bepaald, zo nodig via de toepassing van een extra bevestigingsmethode.

De herhaalbaarheid, terugvinding en bepalingsgrens, met inbegrip van de individuele en de gemiddelde terugvinding, moeten worden bepaald en gerapporteerd. Zowel de totale relatieve standaardafwijking als de voor elke opwerkingswaarde verkregen relatieve standaardafwijking moet proefondervindelijk worden bepaald en gerapporteerd.

De voorgestelde bepalingsgrens moet rekening houden met de relevante gezondheidskundige drempelwaarden of de relevante blootstellingsniveaus.

4.2.5. Residuen in lichaamsvloeistoffen en -weefsels

Wanneer een werkzame stof als toxisch of zeer toxisch is ingedeeld, moeten er geschikte analysemethoden worden overgelegd.

De specificiteit van de methoden moet van dien aard zijn dat de uitgangsverbinding en/of relevante metabolieten kunnen worden bepaald, zo nodig via de toepassing van een extra bevestigingsmethode.

De herhaalbaarheid, terugvinding en bepalingsgrens, met inbegrip van de individuele en de gemiddelde terugvinding, moeten worden bepaald en gerapporteerd. Zowel de totale relatieve standaardafwijking als de voor elke opwerkingswaarde verkregen relatieve standaardafwijking moet proefondervindelijk worden bepaald en gerapporteerd.

5. Toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme

Inleiding

- i) De verstrekte informatie moet, samen met de informatie 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 verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, alsmede van het risico voor de mens als gevolg van residuen in levensmiddelen en water. Bovendien moeten de verstrekte gegevens toereikend zijn om:

- te kunnen beslissen of de werkzame stof kan worden goedgekeurd of niet,
- te bepalen welke toepasselijke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen,
- de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse in te delen,
- een relevante aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) voor de mens te kunnen vaststellen,
- een aanvaardbaar niveau (aanvaardbare niveaus) van blootstelling van de toedieners (AOEL) te kunnen vaststellen,
- de pictogrammen, signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op de verpakking (recipiënten) te kunnen specificeren ter bescherming van mens, dier en milieu,
- maatregelen voor eerste hulp en adequate diagnostische en therapeutische maatregelen bij vergiftiging van de mens vast te stellen, en
- 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 de mens tot voedsel dienen), alsmede van de gevaren voor andere gewervelde dieren van niet-doelsoorten.

- ii) Alle mogelijk nadelige effecten die zijn vastgesteld bij toxicologisch routineonderzoek (met inbegrip van effecten op organen en speciale systemen zoals immunotoxiciteit en neurotoxiciteit) moeten worden onderzocht en gerapporteerd; daarnaast moet zo nodig worden onderzocht welke mechanismen vermoedelijk bovengenoemde effecten veroorzaken, van welk onderzoek verslag moet worden gedaan; tevens moeten de hoogste niveaus waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen (NOAEL's) worden vastgesteld en moet de significantie van deze effecten worden beoordeeld. Alle beschikbare biologische gegevens en gegevens die relevant zijn voor de beoordeling van de toxicologische kenmerken van de onderzochte stof, moeten worden gerapporteerd.

- iii) Gezien het mogelijke effect van onzuiverheden op toxicologisch gedrag is het van wezenlijk belang dat voor elke overgelegde studie een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal als bedoeld in deel A, punt 1.11, wordt gegeven. De proeven worden uitgevoerd met gebruikmaking van de werkzame stof van de specificatie die wordt toegepast bij de vervaardiging van preparaten waarvoor toelating wordt gevraagd, tenzij radioactief gemerkt materiaal is voorgeschreven of toegestaan.
- iv) 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 kan worden aangetoond dat het gebruikte proefmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische toetsing en beoordeling. In geval van twijfel moeten er toepasselijke opschalingsonderzoeken worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.
- v) 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 de werkzame stof, indien voldoende stabiel.
- vi) Bij alle studies moet de feitelijk bereikte dosis, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht en in andere daarvoor geschikte eenheden, worden gerapporteerd. Wanneer de stof met de voeding wordt toegediend, moet de onderzochte verbinding homogeen door het voedsel verdeeld zijn.
- vii) Indien het eindresidu (waaraan consumenten of werknemers zoals gedefinieerd in deel A, punt 7.2.3, van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 worden blootgesteld) als gevolg van metabolisme of andere processen in of op behandelde planten 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 onderzoek worden verricht naar de toxiciteit van deze componenten van het eindresidu, tenzij kan worden aangetoond dat de blootstelling van de consument of werknemer aan deze stoffen geen relevant risico voor de gezondheid inhoudt. Onderzoek naar toxicokinetiek en metabolisme van metabolieten en afbraakproducten wordt uitsluitend 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.
- viii) De wijze van toediening van de onderzochte stof is afhankelijk van de voornaamste blootstellingsroutes. In gevallen waarin de blootstelling met name plaatsvindt in de gasvormige fase, is inhalatieonderzoek waarschijnlijk beter op zijn plaats dan oraal onderzoek.

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

Op dit gebied zijn vaak slechts beperkte gegevens, zoals in het onderstaande beschreven en beperkt tot één proefdiersoort (normaliter de rat), noodzakelijk. 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 percutane penetratie, absorptie, distributie, excretie en metabolisme van nut kunnen zijn bij de beoordeling van de risico's voor toedieners. Het is niet mogelijk om op alle terreinen gedetailleerde eisen inzake gegevens op te stellen, aangezien de exacte eisen afhankelijk zullen zijn van de voor elke afzonderlijke onderzochte stof verkregen resultaten.

Doel van de proeven

De proeven leveren voldoende gegevens op om het volgende mogelijk te maken:

- een evaluatie van de absorptiesnelheid en -omvang;
- een evaluatie van de distributie in de weefsels en de snelheid en omvang van de excretie van de onderzochte stof en de relevante metabolieten;
- de identificatie van metabolieten en de metabole route.

Er wordt eveneens onderzoek gedaan naar het effect van de dosis op deze parameters; bovendien wordt nagegaan of de resultaten in geval van een eenmalige en herhaalde dosis onderling afwijken.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet zowel een toxicokinetische studie bij ratten met eenmalige toediening (oraal) van ten minste twee dosisniveaus als een toxicokinetische studie bij ratten met herhaalde toediening (oraal) van één dosisniveau worden uitgevoerd en gerapporteerd. Soms kan het noodzakelijk zijn om aanvullend onderzoek te verrichten bij andere soorten (bijvoorbeeld geiten of kippen).

Richtsnoer voor de proef

Methode B 36, toxicokinetiek, van Verordening (EG) nr. 440/2008 ⁽¹⁾.

5.2. Acute toxiciteit

De te verstrekken en te evalueren studies, gegevens en informatie moeten toereikend zijn om te 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:

- de toxiciteit van de werkzame stof,
- 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, en
- 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 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. Oraal

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 1 bis of B 1 ter in de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.2.2. Percutaan

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Richtsnoer voor de proef

Er moet onderzoek worden gedaan naar zowel lokale als systemische effecten. De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 3 in de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.2.3. Inhalatie

Gevallen waarin de proef vereist is

De inhalatietoxiciteit van de werkzame stof moet worden gerapporteerd wanneer de werkzame stof:

- een gas of vloeibaar gemaakt gas is,
- bestemd is voor gebruik als fumigatiemiddel,
- bestemd is voor opname in een rook voortbrengend, aerosol of damp verspreidend preparaat,
- bestemd is voor gebruik in vernevelingsapparatuur,
- een dampspanning heeft $> 1 \times 10^{-2}$ Pa en bestemd is voor opname in preparaten die worden gebruikt in besloten ruimten, zoals magazijnen of kassen,
- bestemd is voor opname in preparaten in poedervorm die voor een belangrijk deel bestaan uit deeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis), of
- bestemd is voor opname in preparaten die op zodanige wijze worden gebruikt dat er verspreiding plaatsvindt van een groot aantal deeltjes of druppeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis).

⁽¹⁾ PB L 142 van 31.5.2008, blz. 1.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 2 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.2.4. Huidirritatie

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de mogelijke irriterende werking van de werkzame stof op de huid, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevalen waarin de proef vereist is

De irriterende werking van de werkzame stof op de huid moet worden vastgesteld, tenzij het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat de desbetreffende werkzame stof ernstige dermale effecten heeft of dat effecten kunnen worden uitgesloten.

Richtsnoer voor de proef

Het onderzoek naar de acute huidirritatie moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 4 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.2.5. Oogirritatie

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de mogelijke irriterende werking van de werkzame stof op de ogen, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevalen waarin de proef vereist is

Er moeten oogirritatieproeven worden uitgevoerd, tenzij het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat het desbetreffende middel ernstige effecten op de ogen heeft.

Richtsnoeren voor de proef

De acute oogirritatie moet worden vastgesteld overeenkomstig methode B 5 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.2.6. Sensibilisering van de huid

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op om te kunnen beoordelen of de werkzame stof huidsensibiliserings-reacties kan opwekken.

Gevalen waarin de proef vereist is

De proef moet altijd worden uitgevoerd, tenzij het gaat om een stof die als sensibilisator bekend staat.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 6 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

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 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 de werkzame stof bevatten. Meer in het bijzonder verschaft dergelijk onderzoek inzicht in de mogelijke cumulatieve werking van de werkzame stof 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 de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om de volgende zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

- het verband tussen dosis en nadelige effecten,
- toxiciteit van de werkzame stof, waar mogelijk met inbegrip van het NOAEL,

- de doelorganen, voor zover relevant,
- tijdsverloop en kenmerken van de vergiftiging, met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele 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,
- waar mogelijk de toxische werking, en
- het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar.

5.3.1. Studie over 28 dagen bij orale toediening

Gevalen waarin de proef vereist is

Hoewel kortetermijnstudies over 28 dagen niet verplicht zijn, kunnen zij toch van pas komen als proeven om de toe te passen doses vast te stellen. Indien deze studies worden uitgevoerd, moeten zij worden gerapporteerd, aangezien de resultaten uiterst nuttig kunnen zijn bij de identificatie van adaptieve reacties die wellicht niet aan de oppervlakte komen bij onderzoek naar chronische toxiciteit.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 7 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.3.2. Studie over 90 dagen bij orale toediening

Gevalen waarin de proef vereist is

De orale toxiciteit na kortdurende blootstelling (90 dagen) aan de werkzame stof voor zowel rat als hond moet altijd worden gerapporteerd. Indien er aanwijzingen zijn dat honden duidelijk gevoeliger zijn en indien dergelijke gegevens van nut kunnen zijn bij het extrapoleren van de resultaten naar de mens, moet er een studie over twaalf maanden naar de toxiciteit voor honden worden uitgevoerd en gerapporteerd.

Richtsnoeren voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig de methoden B 26 en B 27, subchronische orale toxiciteits-test bij herhaalde toediening 90, in de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.3.3. Overige toedieningsroutes

Gevalen waarin de proef vereist is

Het verrichten van aanvullend percutaan onderzoek kan nuttig zijn voor de beoordeling van de blootstelling van de toediener.

In geval van vluchtige stoffen (dampspanning $> 10^{-2}$ Pascal) is het advies van deskundigen vereist om te beslissen of kortetermijnonderzoek gericht moet zijn op orale of inhalatoire blootstelling.

Richtsnoeren voor de proef

- 28 dagen, dermaal: Methode B 9, toxiciteit (dermaal) bij herhaalde toediening, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- 90 dagen, dermaal: Methode B 28, subchronische dermale toxiciteitstest, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- 28 dagen, inhalatie: Methode B 8, toxiciteit (inhalatie) bij herhaalde toediening, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- 90 dagen, inhalatie: Methode B 29, subchronische inhalatietoxiciteitstest, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.4. Genotoxiciteitsproeven

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.

Om reacties te vermijden die artefacten zijn van de opzet van het onderzoek, mogen geen uitzonderlijk giftige doses worden toegediend bij mutageniteitsproeven *in vitro* dan wel *in vivo*. Deze benadering geldt slechts als algemeen richtsnoer. Het is belangrijk dat de aanpak flexibel is, en dat de verder te verrichten proeven worden gekozen naar gelang van de interpretatie van de resultaten in elk stadium.

5.4.1. Onderzoek *in vitro*

Gevalen waarin de proef vereist is

Mutageniteitsproeven *in vitro* (bacteriële proef voor genmutatie, onderzoek naar clastogeniteit in zoogdiercellen en onderzoek naar genmutatie in zoogdiercellen) moeten altijd worden uitgevoerd.

Richtsnoeren voor de proef

Als richtsnoeren voor de proef kunnen worden geaccepteerd:

- Methode B 13/14, terugmutatietest met bacteriën, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- Methode B 10, *in vitro* test op chromosoomafwijkingen in zoogdiercellen, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- Methode B 17, *in vitro* genmutatietest met zoogdiercellen, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.4.2. Onderzoek *in vivo* bij somatische cellen

Gevalen waarin de proef vereist is

Indien alle uitkomsten van het onderzoek *in vitro* negatief zijn, moet bij verder onderzoek de beschikbare relevante informatie in overweging worden genomen (met inbegrip van toxicokinetische, toxicodynamische en fysisch-chemische gegevens en gegevens over analoge stoffen). 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.

Richtsnoeren voor de proef

Als richtsnoeren voor de proef kunnen worden geaccepteerd:

- Methode B 12, *in vivo* micronucleustest bij erythrocyten van zoogdieren, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- Methode B 24, vlekentest bij muizen, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.
- Methode B 11, *in vivo* test op chromosoomafwijkingen in beenmergcellen van zoogdieren, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.4.3. Onderzoek *in vivo* bij kiemcellen

Gevalen 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 gegevens betreffende toxicokinetiek, gebruik en verwachte blootstelling. Bij de proeven moet worden gekeken naar de interactie met DNA (bijvoorbeeld onderzoek naar de dominante letale factor) en de mogelijke overgeërfd 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.

5.5. Toxiciteit bij langdurige blootstelling en carcinogeniteit

Doel van de proef

Het uit te voeren en te rapporteren langetermijnonderzoek moet, 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 blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren,
- voor zover relevant, doelorganen te kunnen identificeren,
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen,
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en -symptomen te kunnen vaststellen, en
- het NOAEL te kunnen vaststellen.

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 aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om:

- de carcinogene effecten als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren,
- de soort- en orgaanspecificiteit van opgewekte tumoren te kunnen vaststellen,
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen, en
- voor niet-genotoxische carcinogene agentia de maximale dosis te kunnen vaststellen waarbij nog geen nadelig effect optreedt (drempeldosis).

Gevallen waarin de proef vereist is

De toxiciteit bij langdurige blootstelling en de carcinogeniteit moeten voor alle werkzame stoffen worden vastgesteld. Indien in uitzonderingsgevallen aangevoerd wordt dat het uitvoeren van dergelijke proeven overbodig is, moet dit nadrukkelijk worden aangetoond aan de hand van toxicokinetische gegevens waaruit blijkt dat er geen absorptie van de werkzame stof plaatsvindt via het darmkanaal, de huid of de longen.

Proefomstandigheden

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

Een studie over de carcinogeniteit van de werkzame stof moet worden uitgevoerd met muizen als proefdier.

Indien ervan wordt uitgegaan dat er sprake is van een niet-genotoxische carcinogeniteit, moet er een goed onderbouwd verslag worden ingediend dat wordt ondersteund door relevante proefgegevens, met inbegrip van gegevens die noodzakelijk zijn ter verheldering van het mechanisme waarvan mogelijk wel sprake is.

Normaliter dienen als referentiegegevens voor behandelingenreacties de controlegegevens die tijdens het onderzoek worden verzameld; controlegegevens uit eerder onderzoek kunnen echter van nut zijn bij de interpretatie van specifiek carcinogeniteitsonderzoek. Indien deze gegevens uit eerder onderzoek worden overgelegd, moeten zij betrekking hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, gehouden onder soortgelijke omstandigheden, en moeten zij verkregen zijn uit gelijktijdig uitgevoerde studies. Controlegegevens uit eerder onderzoek moeten onder meer bestaan uit:

- identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft,
- naam van het laboratorium en data van de studie,
- 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,
- de leeftijd in dagen — bij benadering — van de controledieren bij aanvang van de studie en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood,

- beschrijving van het tijdens of aan het eind van de studie waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bijvoorbeeld ziekten, infecties),
- namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de pathologische gegevens van de desbetreffende studie, en
- een verklaring betreffende de aard van de tumoren die eventueel zijn gecombineerd om incidentiegegevens te verkrijgen.

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. De hoogste bij de studie over de carcinogeniteit toegediende dosis moet minimale vergiftigingsverschijnselen tot gevolg hebben, zoals een lichte teruggang in de toename van het lichaamsgewicht (minder dan 10 %), zonder weefselnecrose of metabolische verzadiging te veroorzaken en zonder de normale levensduur als gevolg van andere effecten dan tumoren wezenlijk te verkorten. Indien de studie over de toxiciteit bij langdurige blootstelling apart wordt uitgevoerd, moet de hoogste toegediende dosis duidelijke toxiciteitsverschijnselen tot gevolg hebben zonder echter in hoge mate dodelijk te zijn. Hogere doses die leiden tot buitengewoon hoge toxiciteit, worden niet relevant geacht voor de uit te voeren evaluaties.

Bij de gegevensverzameling en opstelling van rapporten mogen de incidentiewaarden van goedaardige en kwaadaardige tumoren niet worden gecombineerd, tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn dat bepaalde goedaardige tumoren mettertijd kwaadaardig worden. Evenzo mogen onderling verschillende, niet-verwante tumoren — ongeacht de vraag of ze goedaardig of kwaadaardig zijn — die zich in hetzelfde orgaan bevinden, niet worden gecombineerd bij de beschrijving van de resultaten. Om verwarring te voorkomen, moet in de nomenclatuur en bij de beschrijving van tumoren gebruik worden gemaakt van vaktermen die bijvoorbeeld zijn vastgesteld door de American Society of Toxicologic Pathologists ⁽¹⁾ of door de Hannover Tumour Registry (RENI). De gebruikte terminologie moet worden gespecificeerd.

Het is van wezenlijk belang dat het voor het histopathologische onderzoek geselecteerde biologische materiaal bestaat 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, moeten er speciale histologische (kleurings)technieken, histochemische technieken en elektronenmicroscoponderzoeken worden toegepast respectievelijk uitgevoerd en worden gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

Het onderzoek moeten worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 30, chronische toxiciteitstest, methode B 32, carcinogeniteitsonderzoek of methode B 33, gecombineerde chronische toxiciteit/carcinogeniteitstest, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.6. Voortplantingstoxiciteit

Nadelige effecten op het voortplantingsmechanisme kunnen worden ingedeeld in de volgende hoofdtypen:

- vermindering van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid;
- effecten op de normale ontwikkeling van het nageslacht (ontwikkelingstoxiciteit).

De mogelijke effecten op alle aspecten van de voortplantingsfysiologie bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren, alsmede de mogelijke effecten op prenatale en postnatale ontwikkeling, moeten worden onderzocht en gerapporteerd. Indien in uitzonderingsgevallen wordt aangevoerd dat het uitvoeren van dergelijke proeven overbodig is, moet dit nadrukkelijk worden aangetoond.

Normaliter dienen als referentiegegevens voor behandelingsreacties de controlegegevens die tijdens het onderzoek worden verzameld; controlegegevens uit eerder onderzoek kunnen echter van nut zijn bij de interpretatie van specifiek voortplantingsonderzoek. Indien deze gegevens uit eerder onderzoek worden overgelegd, moeten zij betrekking hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, gehouden onder soortgelijke omstandigheden, en moeten zij verkregen zijn uit gelijktijdig uitgevoerde studies. Controlegegevens uit eerder onderzoek moeten onder meer bestaan uit:

- identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft,
- naam van het laboratorium en data van de studie,

⁽¹⁾ Standardised System of Nomenclature and Diagnostic Criteria - Guides for Toxicologic Pathology.

- 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,
- de leeftijd in dagen — bij benadering — van de controledieren bij aanvang van de studie en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood,
- beschrijving van het tijdens of aan het eind van de studie waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bijvoorbeeld ziekten, infecties), en
- namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de toxicologische gegevens van de desbetreffende studie.

5.6.1. Multigeneratieonderzoek

Doel van de proef

De gerapporteerde studies moeten, 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:

- directe en indirecte effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren,
- versterking van algemene toxische effecten te kunnen vaststellen (waargenomen bij proeven inzake toxiciteit op korte termijn en inzake chronische toxiciteit),
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen,
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en -symptomen te kunnen vaststellen, en
- het NOAEL te kunnen vaststellen.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet altijd een studie over de voortplantingstoxiciteit bij ten minste twee generaties ratten worden uitgevoerd en gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 35, reproductietoxiciteitsonderzoek over twee generaties, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008. Bovendien moet het gewicht van de voortplantingsorganen worden gerapporteerd.

Aanvullend onderzoek

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:

- afzonderlijke studies naar mannelijke en vrouwelijke dieren,
- uit drie onderdelen bestaande opzet van het onderzoek,
- onderzoek naar de dominante letale oorzaak van onvruchtbaarheid bij mannelijke dieren,
- kruisingen tussen behandelde mannelijke dieren en niet behandelde vrouwelijke dieren en vice versa,
- effect op spermatogenese,
- effect op oögenese,
- motiliteit, mobiliteit en morfologie van het sperma, en
- onderzoek naar hormonale activiteit.

5.6.2. Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit

Doel van de proef

De gerapporteerde studies moeten, samen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend zijn om een beoordeling mogelijk te maken van de effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder om:

- de directe en indirecte effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren,
- maternale toxiciteit te kunnen vaststellen,
- het verband tussen waargenomen effecten en dosis bij zowel moederdier als jongen te kunnen vaststellen,
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en symptomen te kunnen vaststellen, en
- het NOAEL te kunnen vaststellen.

Bovendien leveren de proeven aanvullende gegevens op over de eventuele versterking van algemene toxische effecten op drachtige dieren.

Gevalen waarin de proef vereist is

De proeven moeten altijd worden uitgevoerd.

Proefomstandigheden

Ontwikkelingstoxiciteit moet zowel bij ratten als bij konijnen worden vastgesteld via orale toediening. Misvormingen en afwijkingen dienen afzonderlijk te worden gerapporteerd. In het desbetreffende rapport moet een overzicht van de terminologie en van de diagnostische beginselen worden gegeven voor alle misvormingen en afwijkingen.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode B 31, onderzoek naar prenatale ontwikkelingstoxiciteit, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

5.7. Onderzoek naar vertraagd intredende neurotoxiciteit

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op om te kunnen evalueren of de werkzame stof vertraagd intredende neurotoxiciteit tot gevolg kan hebben na acute blootstelling.

Gevalen waarin de proef vereist is

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

Richtsnoeren voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens OESO-richtsnoer 418.

5.8. Overig toxicologisch onderzoek

5.8.1. Onderzoek naar toxiciteit van metaboliëten als bedoeld in punt vii) van de inleiding

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 moet worden verricht, moet van geval tot geval worden bekeken.

5.8.2. Aanvullend onderzoek naar de werkzame stof

Het kan in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn om aanvullend onderzoek te verrichten om meer duidelijkheid te verkrijgen over waargenomen effecten. Dit onderzoek kan onder meer bestaan uit:

- onderzoek naar absorptie, distributie, excretie en metabolisme;
- onderzoek naar de mogelijke neurotoxische werking;
- onderzoek naar de mogelijke immunotoxicologische werking;
- onderzoek gebaseerd op andere toedieningsroutes.

Of er al dan niet aanvullend onderzoek moet worden verricht, moet van geval tot geval worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van de resultaten van beschikbaar toxicologisch onderzoek en onderzoek naar metabolisme en wordt uitgegaan van de belangrijkste blootstellingsroutes.

De vereiste studies moeten op individuele basis worden opgezet, 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. Bovendien moeten er meer specifieke verwijzingen naar onderzoeken naar antidotale farmacologie of veiligheidsfarmacologie waarbij gebruik wordt gemaakt van dieren, worden overgelegd. Voor zover relevant, wordt de werkzaamheid van potentiële vergiftigingsantagonisten onderzocht en gerapporteerd.

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, verbanden tussen doses en effecten en de reversibiliteit van toxische effecten. Dergelijke gegevens kunnen worden verkregen na accidentele blootstelling of blootstelling tijdens het werk.

5.9.1. Gegevens van het medisch toezicht op het bij de fabricage betrokken personeel

Verslagen van programma's voor toezicht op gezonde werkomstandigheden, ondersteund door gedetailleerde gegevens over de opzet van het programma, de blootstelling aan de werkzame stof en de blootstelling aan andere chemicaliën, moeten worden overgelegd. Waar mogelijk bevatten dergelijke verslagen tevens gegevens over het werkingsmechanisme van de werkzame stof. Ook bevatten deze verslagen, indien voorhanden, gegevens over personen die in fabrieken of na toepassing van de werkzame stof (bijvoorbeeld bij werkzaamheidsproeven) aan de werkzame stof zijn blootgesteld.

Beschikbare gegevens over sensibilisering, met inbegrip van allergische reacties bij werknemers en andere personen die aan de werkzame stof zijn blootgesteld, moeten worden verstrekt en, voor zover relevant, bijzonderheden bevatten over eventuele incidentie van hypergevoeligheid. De verstrekte gegevens hebben betrekking op bijzonderheden als frequentie, niveau en duur van de blootstelling, waargenomen symptomen en andere relevante klinische informatie.

5.9.2. Rechtstreekse waarneming van bijvoorbeeld klinische gevallen en accidentele vergiftiging

Beschikbare rapporten uit de openbare literatuur inzake klinische gevallen en gevallen van vergiftiging moeten, voor zover zij zijn gepubliceerd in collegiaal getoetste vaktijdschriften of zijn ontleend aan officiële rapporten, samen met rapporten van eventueel follow-uponderzoek worden overgelegd. Dergelijke rapporten 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 niet bruikbaar in dit verband.

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.

⁽¹⁾ PB L 131 van 5.5.1998, blz. 11.

5.9.3. Waarnemingen inzake de blootstelling van de bevolking in het algemeen en, indien relevant, epidemiologisch onderzoek

Voor zover beschikbaar en ondersteund door gegevens over niveau en duur van de blootstelling, en voor zover uitgevoerd overeenkomstig de erkende normen⁽¹⁾, is epidemiologisch onderzoek uiterst nuttig en moet het worden overgelegd.

5.9.4. 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, indien voorhanden, worden verstrekt 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.

5.9.5. Voorgestelde behandeling: maatregelen voor eerste hulp, antidota, medische behandeling

Er moeten maatregelen voor eerste hulp worden vastgesteld die toegepast moeten worden bij (feitelijke of waarschijnlijke) vergiftiging en bij contaminatie van de ogen.

Er moet een volledige beschrijving worden gegeven van de toe te passen behandeling bij vergiftiging of contaminatie van de ogen, met inbegrip van het gebruik van antidota, voor zover beschikbaar. 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. Er moet een beschrijving worden gegeven van aan specifieke methoden verbonden contra-indicaties, met name van die welke betrekking hebben op „algemene medische problemen” en omstandigheden.

5.9.6. Te verwachten effecten van vergiftiging

Voor zover bekend moeten de te verwachten effecten van vergiftiging en de duur van deze effecten na vergiftiging worden beschreven en moet de invloed worden aangegeven van:

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

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

5.10. Samenvatting van zoogdiertoxiciteit en globale evaluatie

Er moet een samenvatting worden overgelegd van alle in het kader van de punten 5.1 tot en met 5.10 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.

Voor zover relevant moet in het licht van de bevindingen met betrekking tot de analytische beschrijving van batches van de werkzame stof (punt 1.11) en van eventuele opschalingsonderzoeken (sectie 5, inleiding, punt iv)), de relevantie van de gegevens die worden overgelegd ter beoordeling van het toxicologische profiel van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd, worden aangetoond.

Op basis van de beoordeling van het gegevensbestand en de relevante voor de besluitvorming beslissende criteria en richtsnoeren, moeten de voor elke relevante studie voorgestelde NOAEL's worden gemotiveerd.

Op basis van deze gegevens moeten er wetenschappelijk verantwoorde voorstellen worden ingediend voor de vaststelling van een ADI en AOEL(s) voor de desbetreffende werkzame stof.

6. Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders

Inleiding

- i) De verstrekte informatie moet, samen met de informatie over een of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, toereikend zijn om een evaluatie mogelijk te maken van het risico voor de mens als gevolg van residuen van de werkzame stof en relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten in levensmiddelen. Bovendien moeten de verstrekte gegevens toereikend zijn om:

— te kunnen beslissen of de werkzame stof kan worden goedgekeurd of niet;

— te bepalen welke toepasselijke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen.

⁽¹⁾ Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, opgesteld door de Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, als onderdeel van het proefproject van het Epidemiology Resource and Information Center (ERIC) uit 1991.

- ii) Er moet een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal, zoals bedoeld in punt 1.11, worden gegeven.
- iii) Het onderzoek wordt uitgevoerd overeenkomstig de EU-richtsnoeren voor het verkrijgen van gegevens met betrekking tot residuen ⁽¹⁾.
- iv) Voor zover relevant, worden de gegevens geanalyseerd met behulp van geschikte statistische methoden. Alle details van de statistische analyse worden vermeld.
- v) Stabiliteit van residuen tijdens de opslag.

Het kan nodig zijn om onderzoek te verrichten naar de stabiliteit van residuen tijdens de opslag. Mits monsters over het algemeen binnen 24 uur na de monsterneming worden ingevroren en als niet uit ander onderzoek is gebleken dat een verbinding vluchtig of onstabiel is, zijn normaliter geen gegevens vereist voor monsters die binnen 30 dagen (voor radioactief gemerkt materiaal zes maanden) na de monsterneming zijn geëxtraheerd en geanalyseerd.

Onderzoek met materiaal dat niet radioactief is gemerkt, wordt verricht met representatieve substraten en bij voorkeur met monsters van behandelde gewassen of van dieren die residuen bevatten. Indien dit niet mogelijk is, worden fracties van geprepareerde controlemonsters behandeld met een bekende hoeveelheid chemische stof, waarna deze fracties onder normale opslagcondities moeten worden bewaard.

Indien de afbraak tijdens de opslag significant is (meer dan 30 %), is het wellicht noodzakelijk de opslagcondities te wijzigen of de monsters te analyseren zonder ze eerst op te slaan, en onderzoek waarbij de opslagcondities niet bevredigend waren, te herhalen.

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. 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.

6.1. *Metabolisme, verdeling en uitdruktingsvorm van residuen bij planten*

Doel van de proeven

De doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- 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;
- de identificatie van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvende residuen;
- het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante delen van gewassen;
- het kwantificeren van de belangrijkste componenten van de residuen en het bepalen van de doelmatigheid van de procedures voor het extraheren van deze componenten;
- het vastleggen van de definitie en de uitdruktingsvorm van een residu.

Gevallen waarin de proef vereist is

Dit onderzoek moet altijd worden verricht, tenzij kan worden aangetoond dat er geen residuen achterblijven op planten of plantaardige producten die als levensmiddel of diervoeder worden gebruikt.

Proefomstandigheden

Wanneer onderzoek wordt verricht naar metabolisme, moet daarbij gebruik worden gemaakt van gewassen of categorieën van gewassen die normaliter zullen worden behandeld met gewasbeschermingsmiddelen die de betrokken werkzame stof bevatten. Indien het middel voor een groot aantal toepassingen op verschillende categorieën van gewassen of binnen de categorie fruit bestemd is, moet onderzoek worden verricht bij ten minste drie gewassen, tenzij kan worden aangetoond dat er weinig kans bestaat dat een ander metabolisme zal plaatsvinden. Indien het middel zal worden toegepast op verschillende categorieën van gewassen, moet het onderzoek representatief zijn voor de betrokken categorieën. Hiertoe kunnen de gewassen in vijf categorieën worden ingedeeld: wortelgroenten, bladgroenten, fruit, peulvruchten en oliehoudende zaden, granen. Indien gewassen uit drie verschillende categorieën onderzocht zijn en de resultaten erop wijzen dat de afbraakroute steeds dezelfde is, dan is in de meeste gevallen geen verder onderzoek meer nodig, tenzij kan worden verwacht dat een ander metabolisme zal plaatsvinden. Bij het onderzoek naar metabolisme moet wel rekening worden gehouden met de verschillende eigenschappen van de werkzame stof en met de beoogde toepassingsmethode.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/publications_en.htm#residues.

Er moet een evaluatie van de resultaten van de verschillende studies worden overgelegd met betrekking tot de opname en de opnameroute (bv. via bladeren of wortels), en met betrekking tot de verdeling van residuen over de relevante delen van het gewas op het ogenblik van de oogst (met bijzondere aandacht voor de delen die als voedsel dienen voor mens of dier). Indien de werkzame stof of de betreffende metabolieten niet door de gewassen worden opgenomen, moet dit worden verklaard. Informatie over het werkingsmechanisme en de fysisch-chemische eigenschappen van de werkzame stof kan nuttig zijn bij het beoordelen van de gegevens die de proeven hebben opgeleverd.

6.2. *Metabolisme, verdeling en uitdrukingsvorm van residuen bij vee*

Doel van de proeven

De doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- het bepalen van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvend residu in eetbare dierlijke producten;
- het bepalen van de afbraak- en excretiesnelheid van de totale hoeveelheid residu in bepaalde dierlijke producten (melk of eieren) en uitscheidingsproducten;
- het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante eetbare dierlijke producten;
- het kwantificeren van de belangrijkste componenten van het residu en het bepalen van de doelmatigheid van de procedures voor het extraheren van deze componenten;
- het verkrijgen van gegevens op basis waarvan kan worden besloten of het in punt 6.4 bedoelde onderzoek naar vervoeding nodig is;
- het vastleggen van de definitie en de uitdrukingsvorm van een residu.

Gevallen waarin de proef vereist is

Onderzoek naar het metabolisme bij dieren, zoals melkproducerende herkauwers (bv. geiten en koeien) of leghennen, is alleen vereist wanneer het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen kan leiden tot significante hoeveelheden residuen in veevoeder ($\geq 0,1$ mg/kg van de totale hoeveelheid voer per dier, met uitzondering van speciale gevallen, bv. werkzame stoffen die zich ophopen). Indien duidelijk wordt dat de metabole routes bij herkauwers in belangrijke mate afwijken ten opzichte van die bij ratten, dan moet ook een studie worden verricht bij varkens, tenzij de verwachte opname door varkens niet significant is.

6.3. *Residuproeven*

Doel van de proeven

De doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- het bepalen van de te verwachten hoogste residugehalten 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 achtergebleven residuen van het gewasbeschermingsmiddel vermindert.

Gevallen waarin de proef vereist is

Dit onderzoek moet altijd worden uitgevoerd wanneer het gewasbeschermingsmiddel wordt toegepast op planten of plantaardige producten die voor menselijke consumptie of vervoeding 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.

Gegevens over residuproeven moeten worden opgenomen in het dossier voor die toepassingen van gewasbeschermingsmiddelen waarvoor toelating is aangevraagd op het moment waarop een dossier voor goedkeuring van de werkzame stof wordt ingediend.

Proefomstandigheden

Er moeten proeven onder toezicht worden uitgevoerd overeenkomstig de voorgestelde kritische goede landbouwpraktijk. Ten aanzien van de proefomstandigheden geldt dat rekening moet worden gehouden met de hoogste residugehalten die redelijkerwijs mogelijk zijn (bv. maximumaantal voorgestelde toepassingen, gebruik van de maximaal voorziene hoeveelheid, kortste veiligheidstermijnen tot de oogst, wachttijden of opslagperiodes), maar die nog wel representatief zijn voor de meest ongunstige realistische omstandigheden waaronder de werkzame stof zou kunnen worden toegepast.

Er moeten voldoende gegevens zijn verkregen en overgelegd ter staving dat de vastgestelde patronen valabel zijn voor de gebieden en de reeks van omstandigheden die zich naar alle waarschijnlijkheid in die gebieden kunnen voordoen waar toepassing aanbevolen is.

Bij het opstellen van een programma voor proeven onder toezicht wordt normaliter rekening gehouden met factoren zoals klimatologische verschillen tussen de diverse productiegebieden, verschillende productiemethoden (bv. op de koude grond of onder glas), productieseizoenen, type van de formuleringen enz.

Voor een vergelijkbare reeks omstandigheden is het in het algemeen nodig de proeven gedurende minimaal twee groeiseizoenen uit te voeren. Alle uitzonderingen moeten volledig ten genoegen van de bevoegde autoriteit worden gerechtvaardigd.

Het exacte aantal proeven dat nodig is, valt moeilijk te bepalen wanneer er nog geen eerste evaluatie van de proefresultaten heeft plaatsgevonden. Minimumeisen met betrekking tot gegevens gelden alleen wanneer vergelijkbaarheid kan worden vastgesteld tussen productiegebieden, bv. ten aanzien van het klimaat, productiemethoden, groeiseizoenen enz. Wanneer uitgegaan wordt van een situatie waarin alle overige variabelen (klimaat e.d.) vergelijkbaar zijn, dan zijn voor de belangrijke gewassen minimaal acht proeven noodzakelijk die representatief zijn voor het voorgestelde productiegebied. Voor minder belangrijke gewassen zijn doorgaans vier proeven voldoende.

Vanwege de inherent grotere homogeniteit van de residuen in producten die na de oogst zijn behandeld of waar het een bedekte teelt betreft, zijn proeven uit één groeiseizoen acceptabel. In het geval van behandeling na de oogst zijn in principe minimaal vier proeven vereist, die bij voorkeur op verschillende locaties met verschillende cultivars dienen te worden uitgevoerd. Verder moet voor elke toepassingsmethode en elke opslagvorm een reeks proeven worden gedaan, tenzij duidelijk kan worden aangegeven wanneer er sprake is van het de meest ongunstige situatie wat residuen betreft.

Het aantal studies dat per groeiseizoen moet worden verricht, kan worden verminderd als wordt aangetoond dat de residugehalten in planten/plantaardige producten beneden de bepalingsgrens zullen liggen.

Wanneer op het ogenblik van de toepassing een significant deel van het voor consumptie geschikte gewas(deel) 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 kan worden aangetoond dat de toepassing van het gewasbeschermingsmiddel geen gevolgen heeft voor het voor consumptie geschikte gewas(deel) bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden.

6.4. *Onderzoek naar vervoeding bij vee*

Doel van de proeven

Dit onderzoek heeft ten doel de hoeveelheid residu te bepalen die producten van dierlijke oorsprong bevatten ten gevolge van de aanwezigheid van residuen in diervoeders of voedergewassen.

Gevallen waarin de proeven vereist zijn

Onderzoek naar vervoeding is alleen vereist:

- indien significante hoeveelheden residuen ($\geq 0,1$ mg/kg van de totale hoeveelheid ontvangen voer, met uitzondering van bijzondere gevallen, zoals werkzame stoffen die zich ophopen) voorkomen in gewassen of in delen daarvan (bv. snoeisel, afval) die als diervoeder worden gebruikt, en
- indien onderzoek naar het metabolisme aangeeft dat significante hoeveelheden residuen (0,01 mg/kg of boven de bepalingsgrens indien deze hoger zou zijn dan 0,01 mg/kg) kunnen voorkomen in eetbaar dierlijk weefsel, rekening houdend met de residugehalten die in potentieel diervoeder worden verkregen bij eenmaal de normale dosering van het gewasbeschermingsmiddel.

Zo nodig worden voor melkproducerende herkauwers en/of leghennen aparte studies naar vervoeding overgelegd. Indien uit de overeenkomstig het bepaalde in punt 6.2 overgelegde 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, tenzij de verwachte opname door varkens niet significant is.

Proefomstandigheden

In het algemeen wordt het voer in drie doseringen toegediend (verwacht residugehalte, drie tot vijf keer, en tien keer het verwachte residugehalte). Bij vaststelling van „eenmaal de normale dosering” moet een theoretisch voederrantsoen worden samengesteld.

6.5. *Gevolgen van industriële verwerking en/of huishoudelijke bereidingen*

Gevallen waarin de proef vereist is

Het besluit of het al dan niet nodig is onderzoek te doen naar de verwerking, is afhankelijk van:

- het belang van het verwerkte product voor de voeding van mens of dier,
- het gehalte aan residuen in de te verwerken plant of het te verwerken plantaardige product,

- de fysisch-chemische eigenschappen van de werkzame stof of van relevante metabolieten, en
- de kans dat na verwerking van de plant of het plantaardige product toxicologisch significante afbraakproducten worden aangetroffen.

Er hoeft doorgaans geen onderzoek naar de verwerking te worden uitgevoerd wanneer er geen significante of door analyse te bepalen residuen in het voor verwerking bestemde gewas of plantaardige product voorkomen of wanneer de totale theoretische maximale dagelijkse inname (TMDI) minder bedraagt dan 10 % van de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI). Bovendien is onderzoek naar de verwerking doorgaans niet vereist voor planten of plantaardige producten die meestal rauw worden gegeten, behalve wanneer deze voor een deel uit oneetbare gedeelten bestaan zoals citrusvruchten, bananen of kiwi's, waarvoor gegevens over de verdeling van het residu over de schil en het vruchtvlees vereist kunnen zijn.

Onder „significante hoeveelheden residuen” worden doorgaans hoeveelheden van meer dan 0,1 mg/kg verstaan. Indien het betreffende middel een hoge acute toxiciteit en/of een lage ADI bezit, moet worden overwogen onderzoek naar de verwerking te doen voor aantoonbare residuen beneden 0,1 mg/kg.

Onderzoek naar het effect op de aard van het residu is doorgaans niet vereist als het enkel gaat om eenvoudige fysische behandelingen zoals wassen, afsnijden van plantendelen of persen, waarbij er geen wijziging optreedt in de temperatuur van de plant of het plantaardige product.

6.5.1. Effecten op de aard van het residu

Doel van de proeven

Aan de hand van dit onderzoek moet worden aangetoond of er tijdens de verwerking van de grondstoffen sprake is van het ontstaan van afbraak- of reactieproducten van residuen, waardoor een afzonderlijke risico-beoordeling noodzakelijk kan worden.

Proefomstandigheden

Afhankelijk van het residugehalte en de chemische aard van het residu in de grondstof wordt zo nodig een reeks van representatieve hydrolysesituaties (een simulatie van de toepasselijke verwerkingssituaties) onderzocht. Het kan eventueel nodig zijn om het effect van andere processen dan hydrolyse te onderzoeken als de eigenschappen van de werkzame stof of de metabolieten erop duiden dat ten gevolge van die processen toxicologisch significante afbraakproducten kunnen voorkomen. Het onderzoek wordt gewoonlijk uitgevoerd met een radioactief gemerkte vorm van de werkzame stof.

6.5.2. Effecten op de residugehalten

Doel van de proeven

De belangrijkste doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- de kwantitatieve verdeling van residuen in de diverse tussen- en eindproducten bepalen, en de overdrachtsfactoren schatten;
- een meer realistische schatting van de opnemings van residuen via de voeding mogelijk maken.

Proefomstandigheden

Bij verwerkingsonderzoek wordt gekeken naar huishoudelijke bereiding en/of feitelijke industriële processen.

In eerste instantie is het gewoonlijk alleen nodig een basispakket van „balansstudies” te verrichten die representatief zijn voor de gebruikelijke processen die relevant zijn voor de planten of plantaardige producten die significante hoeveelheden residuen bevatten. De gemaakte keuze moet worden verantwoord. De bij onderzoek naar de verwerking te gebruiken technologie moet de werkelijke omstandigheden uit de normale praktijk zo dicht mogelijk benaderen. Verder wordt een balans opgesteld waarin de gegevens over de massabalans van residuen in alle tussen- en eindproducten worden onderzocht. Bij het opstellen van een dergelijke balans kunnen concentraties of reducties in residuen in afzonderlijke producten worden onderkend en kunnen eveneens de overeenkomstige overdrachtsfactoren worden bepaald.

Wanneer de verwerkte plantaardige producten een belangrijke rol spelen als voedsel en de „balansstudie” aangeeft dat er een significante overdracht van residuen naar verwerkte producten kan plaatsvinden, moeten er drie follow-upstudies worden gedaan om de residuconcentratie- of residuverdunningsfactoren te bepalen.

6.6. Residuen in volggewassen

Doel van de proef

Met dit onderzoek wordt beoogd een evaluatie mogelijk te maken van eventuele residugehalten in volggewassen.

Gevallen waarin de proef vereist is

Indien uit de gegevens die overeenkomstig punt 7.1 van deze bijlage of punt 9.1 van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 zijn verkregen, blijkt dat significante residuen ($> 10\%$ van de toegepaste werkzame stof als de som van onveranderde werkzame stof en de relevante metabolieten of afbraakproducten daarvan) in de bodem of in plantaardige materialen (bv. stro of organisch materiaal) achterblijven tot het ogenblik dat eventuele volggewassen worden ingezaaid of aangeplant, waardoor de volggewassen bij de oogst residuen kunnen bevatten waarvan het gehalte boven de bepalingsgrens komt te liggen, dan wordt nagegaan hoe de residusituatie is. Dit houdt in dat aandacht wordt gegeven aan de aard van het residu in de volggewassen en omvat ten minste een theoretische schatting van het gehalte aan deze residuen. Als niet kan worden uitgesloten dat in de volggewassen waarschijnlijk residuen zullen voorkomen, wordt onderzoek naar metabolisme en verdeling uitgevoerd, zo nodig gevolgd door veldproeven.

Proefomstandigheden

Als een theoretische schatting van de residuen in de volggewassen wordt gemaakt, worden gedetailleerde gegevens verstrekt en wordt dit verantwoord.

Er worden studies naar metabolisme en verdeling, en zo nodig veldproeven verricht met gewassen die representatief zijn voor de normale landbouwpraktijk.

6.7. *Voorgestelde maximumresidugehalten (MRL's) en residudefinitie*

Een volledige verantwoording van de voorgestelde maximumresidugehalten is vereist, voor zover relevant met inbegrip van alle gegevens over de gehanteerde statistische analyse.

Wanneer bepaald wordt welke verbindingen in de residudefinitie moeten worden opgenomen, moet rekening worden gehouden met het toxicologisch belang van de verbindingen, de waarschijnlijk aanwezige hoeveelheden en de bruikbaarheid van de analytische methoden die worden voorgesteld voor de controle en het toezicht na de registratie.

6.8. *Voorgestelde veiligheidstermijnen tot de oogst voor beoogde toepassingen, of wachttijden of opslagperioden in het geval van toepassingen na de oogst*

Een volledige verantwoording van de voorstellen is vereist.

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

Er moet aandacht worden geschonken aan de berekening van een realistische schatting van de opname via de voeding. Dit kan stapsgewijs geschieden, zodat de schattingen steeds realistischer worden. Voor zover relevant, moet rekening worden gehouden met andere vormen van blootstelling zoals residuen afkomstig van geneesmiddelen of diergeneesmiddelen.

6.10. *Samenvatting en evaluatie van het residugedrag*

Het samenvatten en evalueren van alle gegevens die in deze sectie worden genoemd, 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 mens en dier (kunnen) voordoen, alsmede aan de omvang, kwaliteit en betrouwbaarheid van het gegevensbestand.

Met name moet aandacht worden besteed aan het toxicologisch belang van metabolieten bij niet-zoogdieren.

De metabole route in planten en dieren moet schematisch worden weergegeven, vergezeld van een korte toelichting op de verdeling en de chemische veranderingen die zich daarbij voordoen.

7. **Gedrag in het milieu**

Inleiding

- i) De verstrekte informatie moet, samen met de gegevens over een of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, toereikend zijn voor een beoordeling van de lotgevallen en het gedrag van de werkzame stof in het milieu en de identificatie van niet-doelsoorten die naar verwachting risico zullen lopen bij blootstelling aan de werkzame stof of aan toxicologisch of ecologisch significante metabolieten, afbraak- of reactieproducten.

ii) De verstrekte informatie over de werkzame stof moet, samen met andere relevante informatie en informatie over een of meer preparaten die deze werkzame stof bevatten, vooral voldoende zijn om:

- te beslissen of de werkzame stof al dan niet kan worden goedgekeurd,
- te bepalen welke toepasselijke voorwaarden en beperkingen moeten worden gesteld aan goedkeuringen,
- de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse in te delen,
- de pictogrammen, 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 de werkzame stof en de relevante metabolieten en afbraak- en reactieproducten in het milieu, alsmede het tijdsverloop daarvan, te voorspellen,
- na te gaan welke niet-doelsoorten en -populaties risico lopen bij blootstelling, en
- te bepalen welke maatregelen nodig zijn om de verontreiniging van het milieu en de effecten op niet-doelsoorten zoveel mogelijk te beperken.

iii) Er moet een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal, zoals bedoeld in punt 1.11, worden gegeven. In proeven met de werkzame stof wordt gewerkt met materiaal met dezelfde specificaties als de stof die zal worden gebruikt bij de industriële productie van de toe te laten preparaten, behalve wanneer radioactief gemerkt materiaal wordt gebruikt.

Onderzoek dat wordt uitgevoerd met gebruikmaking van 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 kan worden aangetoond dat het gebruikte proefmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische toetsing en beoordeling.

iv) 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 afbraakroutes beter kunnen worden opgehelderd, en de verspreiding van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de reactie- en de afbraakproducten daarvan in het milieu beter kan worden onderzocht.

v) Het kan nodig zijn aparte studies te verrichten voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten als deze producten een relevant risico vormen voor organismen van niet-doelsoorten of voor de kwaliteit van het water, de bodem of de lucht, en de effecten niet kunnen worden geëvalueerd op basis van de beschikbare gegevens over de werkzame stof. Alvorens dergelijke studies te verrichten, moet eerst worden gekeken naar de informatie die is verstrekt in het kader van de secties 5 en 6.

vi) Voor zover relevant, worden proeven opgezet en gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van adequate statistische methoden.

Alle details van de statistische analyse worden vermeld (zo worden bv. alle puntschattingen gegeven met betrouwbaarheidsintervallen en worden exacte p-waarden meegedeeld in plaats van alleen te vermelden „significant” of „niet significant”).

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, kationuitwisselingscapaciteit, korrelgrootteverdeling en vochtigheid bij $pF = 0$ en $pF = 2,5$ moet worden gerapporteerd overeenkomstig de ter zake geldende ISO-normen of andere internationale normen.

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

Het verdient aanbeveling om bij alle bodemstudies in het laboratorium zo veel mogelijk met dezelfde bodems te werken.

De voor afbraak- 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 preparaat wordt toegepast of naar verwachting zal worden toegepast, en dat:

- zij variëren in het gehalte aan organische koolstof, de korrelgrootteverdeling en de pH, en

— als op grond van andere gegevens mag worden verwacht dat de afbraak of de mobiliteit afhankelijk is van de pH (bijvoorbeeld oplosbaarheid en hydrolysesnelheid — punten 2.7 en 2.8), zij de volgende pH-bereiken omvatten:

- 4,5 tot en met 5,5
- 6 tot en met 7, en
- 8 (bij benadering).

De gebruikte bodems moeten, waar mogelijk, vers bemonsterd zijn. Indien het gebruik van opgeslagen bodems onvermijdbaar is, dan moet de opslag goed worden uitgevoerd onder gedefinieerde en gerapporteerde omstandigheden en van beperkte duur zijn. Bodems die gedurende een langere periode zijn opgeslagen, mogen alleen voor adsorptie/desorptieonderzoek worden gebruikt.

De aan het begin van de studie geselecteerde bodem mag geen extreme karakteristieken hebben wat betreft parameters als korrelgrootteverdeling, gehalte aan organische koolstof en pH.

De bodems worden verzameld en behandeld overeenkomstig ISO 10381-6 (Soil quality — Sampling — Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of microbial processes in the laboratory). Indien van de norm wordt afgeweken, moet dit worden gerapporteerd en gemotiveerd.

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

7.1.1. Afbraakroute en -snelheid

7.1.1.1. *Afbraakroute*

Doel van de proeven

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

- waar uitvoerbaar na te gaan hoe belangrijk elk van de betrokken processen is (evenwicht tussen chemische en biologische afbraak),
- alle aanwezige componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid toegevoegde werkzame stof uitmaken, en, indien dit praktisch uitvoerbaar is, ook de niet-extraheerbare residuen,
- indien mogelijk, ook alle aanwezige componenten te identificeren die minder dan 10 % van de hoeveelheid toegevoegde werkzame stof uitmaken,
- het relatieve aandeel van de aanwezige componenten te bepalen (massabalans), en
- het betrokken bodemresidu waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld, te bepalen.

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

7.1.1.1.1. *Aerobe afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

De afbraakroute(s) moet(en) altijd worden gerapporteerd, behalve wanneer de aard van de preparaten die de werkzame stof bevatten, en de wijze waarop ze worden toegepast, belasting van de bodem uitsluiten, zoals bijvoorbeeld bij toepassing in opgeslagen producten of bij toepassing als wondafdekmiddel voor bomen.

Proefomstandigheden

De afbraakroute(s) moet(en) voor één bodem worden gerapporteerd.

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:

- werkzame stof,
- CO₂,
- vluchtige verbindingen, andere dan CO₂,
- individueel geïdentificeerde omzettingsproducten,
- niet geïdentificeerde extraheerbare producten, en
- niet-extraheerbare residuen in de bodem.

Het onderzoek van de afbraakroutes 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, kunnen het beste per geval apart worden gekozen. Wanneer de betrokken verbindingen niet worden gekarakteriseerd, moet dit worden gemotiveerd.

De duur van de studie is normaliter 120 dagen, behalve wanneer de gehalten aan niet-extraheerbare residuen en CO₂ bij een kortere duur op een betrouwbare manier kunnen worden geëxtrapoleerd tot 100 dagen.

Richtsnoer voor de proef

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

7.1.1.1.2. Aanvullend onderzoek

— *Anaerobe afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een studie over anaerobe afbraak worden gerapporteerd, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat het onwaarschijnlijk is dat gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, aan anaerobe omstandigheden zullen worden blootgesteld.

Proefomstandigheden en richtsnoeren voor de proef

Dezelfde voorschriften als in de overeenkomstige alinea's van punt 7.1.1.1.1.

— *Fotolyse in de bodem*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een studie over fotolyse in de bodem worden gerapporteerd, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat het onwaarschijnlijk is dat de werkzame stof op het bodemoppervlak zal terechtkomen.

Richtsnoer voor de proef

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

7.1.1.2. *Afbraaksnelheid*

7.1.1.2.1. Laboratoriumonderzoek

Doel van de proeven

Het onderzoek naar de afbraak in de bodem moet de best mogelijke schattingen opleveren van de tijd die nodig is om onder laboratoriumomstandigheden 50 % en 90 % (DT_{50lab} en DT_{90lab}) van de werkzame stof en van relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten af te breken.

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

— *Aerobe afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

De afbraaksnelheid in de bodem moet 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, zoals bijvoorbeeld bij toepassing in opgeslagen producten of bij toepassing als wondafdekmiddel voor bomen.

Proefomstandigheden

De aerobe afbraaksnelheid van de werkzame stof in drie verdere bodemtypen naast het in punt 7.1.1.1.1 bedoelde type moet worden gerapporteerd.

Om de invloed van de temperatuur op de afbraak te onderzoeken moet één aanvullende studie bij 10 °C worden verricht met een van de bodems die zijn gebruikt voor de studie naar afbraak bij 20 °C, totdat een gevalideerd EU-rekenmodel voor de extrapolatie van afbraaksnelheden bij lage temperatuur beschikbaar komt.

De studie duurt normaliter 120 dagen, tenzij meer dan 90 % van de werkzame stof reeds vóór het einde van die periode is afgebroken.

Voor alle relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in de bodem voorkomen en op enig tijdstip van het onderzoek meer dan 10 % van de hoeveelheid toegevoegde werkzame stof uitmaken, moeten voor drie bodemtypes soortgelijke studies worden gerapporteerd, tenzij de DT₅₀-waarden kunnen worden berekend op basis van de resultaten van het onderzoek naar de afbraak van de werkzame stof.

Richtsnoer voor de proef

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

— *Anaerobe afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

De anaerobe afbraaksnelheid van de werkzame stof moet worden gerapporteerd wanneer overeenkomstig punt 7.1.1.1.2 een anaerobe studie moet worden verricht.

Proefomstandigheden

De anaerobe afbraaksnelheid van de werkzame stof in de bodem gebruikt in de anaerobe studie volgens punt 7.1.1.1.2 moet worden gerapporteerd.

De studie duurt normaliter 120 dagen, tenzij meer dan 90 % van de werkzame stof reeds vóór het einde van die periode is afgebroken.

Voor alle relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten die op enig tijdstip gedurende de studies gevormd worden in hoeveelheden van meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof, moeten voor één bodem soortgelijke studies worden gerapporteerd, tenzij de DT₅₀-waarden kunnen worden berekend uit de resultaten van het onderzoek naar de afbraak van de werkzame stof.

Richtsnoer voor de proef

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

7.1.1.2.2. Veldonderzoek

— *Onderzoek naar dissipatie uit de bodem*

Doel van de proef

Het onderzoek naar dissipatie uit de bodem levert schattingen op van de tijd die nodig is voor de dissipatie van 50 % en 90 % (DT_{50f} en DT_{90f}) van de werkzame stof onder veldomstandigheden. Voor zover relevant, moeten gegevens worden gerapporteerd over de relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proeven moeten worden uitgevoerd wanneer DT_{50lab}, bepaald bij een temperatuur van 20 °C en een vochtgehalte dat overeenkomt met een pF van 2-2,5 (zuigspanning), groter is dan 60 dagen.

Als de gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, bedoeld zijn om in een koud klimaat te worden gebruikt, moeten de proeven worden uitgevoerd wanneer DT_{50lab} , bepaald bij een temperatuur van 10 °C en een vochtgehalte dat overeenkomt met een pF van 2-2,5 (zuigspanning), groter is dan 90 dagen.

Proefomstandigheden

Individuele studies met een reeks van representatieve (normaliter vier verschillende) bodems moeten worden voortgezet tot meer dan 90 % van de toegepaste hoeveelheid is verdwenen. De maximumduur van het onderzoek is 24 maanden.

Richtsnoer voor de proef

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

— *Onderzoek naar bodemresiduen*

Doel van de proef

Het onderzoek naar bodemresiduen levert schattingen op van het gehalte aan bodemresiduen bij de oogst of bij het inzaaien of het planten van volggewassen.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moeten studies naar de bodemresiduen worden gerapporteerd als DT_{50lab} groter is dan een derde van de periode tussen de toepassing en de oogst en als absorptie door de volggewassen mogelijk is, tenzij van de residuen in de bodem bij het inzaaien of het planten van een volggewas een betrouwbare schatting kan worden gemaakt op grond van de gegevens van het onderzoek naar de dissipatie uit de bodem, of indien aannemelijk kan worden gemaakt dat deze residuen niet fytotoxisch kunnen zijn voor wisselgewassen of dat in die gewassen geen onaanvaardbare residuen kunnen achterblijven.

Proefomstandigheden

Individuele studies moeten worden voortgezet tot de oogst of het tijdstip van het inzaaien of planten van het volggewas, tenzij meer dan 90 % van de toegepaste hoeveelheid is verdwenen.

Richtsnoer voor de proef

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

— *Onderzoek naar accumulatie in de bodem*

Doel van de proeven

De proeven leveren voldoende gegevens op om de mogelijkheid van accumulatie van residuen van de werkzame stof en van relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten te kunnen evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Als uit onderzoek naar de dissipatie uit de bodem blijkt dat $DT_{90f} > \text{één jaar}$ 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 beoordeling.

Proefomstandigheden

Er moet langetermijneveldonderzoek worden verricht met twee relevante bodems, waarbij de stof meermaals wordt toegepast.

Voordat de aanvrager met het onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

7.1.2. Adsorptie en desorptie

Doel van de proef

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

Gevallen waarin de proef vereist is

De studies moeten altijd worden gerapporteerd, behalve wanneer de aard van de preparaten die de werkzame stof bevatten, en de wijze waarop ze worden toegepast, bodembelasting uitsluiten zoals bijvoorbeeld bij toepassing in opgeslagen producten of bij toepassing van wondafdekmiddelen voor bomen.

Proefomstandigheden

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

Voor alle relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten die op enig tijdstip in het onderzoek naar afbraak in de bodem gevormd worden in hoeveelheden van meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof, moeten voor ten minste drie bodemtypen soortgelijke studies worden gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

OESO-methode 106

7.1.3. Mobiliteit in de bodem**7.1.3.1. Onderzoek naar uitspoeling uit kolommen**

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op om de mobiliteit en het uitspoelingspotentieel van de werkzame stof en, indien mogelijk, van relevante 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, moet onderzoek worden verricht voor vier bodems.

Richtsnoer voor de proef

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

7.1.3.2. Kolomonderzoek met verouderd residu

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op om de mobiliteit en het uitspoelingspotentieel van relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten te kunnen schatten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek moet worden uitgevoerd behalve:

- wanneer de aard van de preparaten die de werkzame stof bevatten, en de wijze waarop ze worden toegepast, bodembelasting uitsluiten zoals bijvoorbeeld bij toepassing in opgeslagen producten of bij toepassing van wondafdekmiddelen voor bomen, of
- wanneer voor de metaboliet, het afbraak- of het reactieproduct een aparte studie is verricht overeenkomstig punt 7.1.2 of punt 7.1.3.1.

Proefomstandigheden

De duur van de veroudering wordt bepaald aan de hand van het afbraakpatroon van de werkzame stof en de metabolieten om er zeker van te zijn dat een relevant spectrum van metabolieten aanwezig is op het ogenblik van de uitspoeling.

Richtsnoer voor de proef

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

7.1.3.3. Lysimeteronderzoek of veldonderzoek naar uitspoeling

Doel van de proeven

De proef levert gegevens op over:

- de mobiliteit in de bodem;

- de potentiële uitspoeling naar grondwater;
- de potentiële verdeling in de bodem.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het advies van deskundigen is nodig om te besluiten of er lysimeteronderzoek of veldonderzoek naar uitspoeling zal worden verricht; daarbij wordt rekening gehouden met de resultaten van afbraak- en ander mobiliteitsonderzoek, en met de verwachte concentratie in grondwater (PEC_{GW}), berekend overeenkomstig sectie 9 van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011. Met de bevoegde autoriteiten wordt besproken welk soort studie moet worden uitgevoerd en hoe deze uit te voeren.

Proefomstandigheden

Grote zorgvuldigheid is nodig bij het ontwerpen van zowel de proefinstallaties als de individuele studies om te garanderen dat de verkregen resultaten bruikbaar zijn voor een beoordeling. 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 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 de proef 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 bodemonsters het uitspoelingsproces beïnvloedt.

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

- *Lysimeteronderzoek*

Proefomstandigheden

De lysimeters zijn ten minste 100 en ten hoogste 130 cm diep. De bodemmonoliet moet ongestoord zijn. De temperatuur van de bodem moet overeenkomen met de temperatuur in het veld. Zo nodig moet de bodem extra worden geïrrigeerd met het oog op een optimale groei van de planten en om ervoor te zorgen dat de hoeveelheid infiltratiewater overeenkomt met de hoeveelheid infiltratiewater in de gebieden waarvoor een toelating wordt aangevraagd. Wanneer tijdens de studie de bodem om landbouwkundige redenen moet worden bewerkt, mag deze niet dieper dan 25 cm worden bewerkt.

- *Veldonderzoek naar uitspoeling*

Proefomstandigheden

Er moeten gegevens worden verstrekt over het grondwaterpeil in de testvelden. Indien de bodem tijdens de studie scheurt, moet dit volledig worden beschreven.

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

Richtsnoer voor de proef

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

7.2. *Gedrag en lotgevallen in water en lucht*

Doel van de proeven

De verstrekte gegevens en informatie moeten, samen met die voor een of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, en andere relevante informatie toereikend zijn om het volgende te bepalen of te schatten:

- persistentie in watersystemen (bodemsediment en water, met inbegrip zwevende deeltjes),
- de mate waarin water, sedimentorganismen en lucht gevaar lopen,
- het verontreinigingspotentieel voor oppervlaktewater en grondwater.

7.2.1. Afbraaksnelheid en -route in aquatische systemen (voor zover niet behandeld in punt 2.9)

Doel van de proeven

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

- het relatieve belang te bepalen van de betrokken processen (balans tussen chemische en biologische afbraak),
- indien mogelijk, alle aanwezige bestanddelen te identificeren,
- de relatieve verhoudingen van de aanwezige componenten en de verdeling daarvan over water, met inbegrip van zwevende deeltjes, en sediment te bepalen, en
- het betrokken residu waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld, te bepalen.

7.2.1.1. *Hydrolytische afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet altijd worden uitgevoerd voor relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten die op enig tijdstip 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 overeenkomstig punt 2.9.1 uitgevoerde proef.

Proefomstandigheden en richtsnoeren voor de proef

Dezelfde voorschriften als in de overeenkomstige alinea's van punt 2.9.1.

7.2.1.2. *Fotochemische afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet altijd worden uitgevoerd voor relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten die op enig tijdstip 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 overeenkomstig de punten 2.9.2 en 2.9.3 uitgevoerde proef.

Proefomstandigheden en richtsnoeren voor de proef

Dezelfde voorschriften als in de overeenkomstige alinea's van de punten 2.9.2 en 2.9.3.

7.2.1.3. *Biologische afbraak*

7.2.1.3.1. „Gemakkelijke biologische afbreekbaarheid”

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet altijd worden uitgevoerd tenzij hij op grond van bijlage I, deel 4, bij Verordening (EG) nr. 1272/2008 niet vereist is.

Richtsnoer voor de proef

Methode C 4 van Verordening (EG) nr. 440/2008.

7.2.1.3.2. *Water/sedimentstudie*

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet altijd worden gerapporteerd tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat het oppervlaktewater niet zal worden belast.

Richtsnoer voor de proef

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

7.2.1.4. *Afbraak in de verzadigde zone*

Gevallen waarin de proef vereist is

De omzettingssnelheden in de verzadigde zone van werkzame stoffen en relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten kunnen nuttige informatie opleveren over de lotgevallen van deze stoffen in het grondwater.

Proefomstandigheden

Het advies van deskundigen is nodig om te besluiten of deze informatie vereist is. Voordat de aanvrager met het onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten.

7.2.2. Afbraaksnelheid en -route in de lucht (voor zover niet behandeld in punt 2.10)

Relevante richtsnoeren zijn opgenomen in het door de FOCUS ⁽¹⁾-werkgroep over bestrijdingsmiddelen in de lucht opgestelde rapport „Pesticides in Air: Considerations for Exposure Assessment” uit 2008.

7.3. Definitie van het residu

Mede gelet op de chemische samenstelling van residuen die in de bodem, in het water of in de lucht kunnen voorkomen als gevolg van het gebruik of het voorgestelde gebruik van een gewasbeschermingsmiddel dat de werkzame stof bevat, moet een voorstel worden ingediend voor de definitie van het residu, waarbij rekening wordt gehouden met zowel de aangetroffen gehalten als het belang ervan uit toxicologisch oogpunt en milieuoogpunt.

7.4. Monitoringgegevens

Beschikbare monitoringgegevens aangaande het gedrag en de lotgevallen van de werkzame stof en relevante metabolieten, afbraak- en reactieproducten moeten worden gerapporteerd.

8. Ecotoxicologisch onderzoek

Inleiding

- i) De verstreekte informatie moet, samen met die voor een of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, voldoende zijn voor een beoordeling van het effect op niet-doelsoorten (flora en fauna) die waarschijnlijk risico lopen bij blootstelling aan de werkzame stof, zijn metabolieten, afbraak- en reactieproducten voor zover zij van belang zijn voor het milieu. De effecten kunnen het gevolg zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en kunnen reversibel of irreversibel zijn.
- ii) De verstreekte informatie over de werkzame stof moet, samen met andere relevante informatie en informatie over een of meer preparaten die deze werkzame stof bevatten, vooral voldoende zijn om:
 - te beslissen of de werkzame stof al dan niet kan worden goedgekeurd,
 - te bepalen welke toepasselijke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen,
 - een evaluatie te maken van de risico's voor niet-doelsoorten — populaties, gemeenschappen en processen, naar gelang van het geval — op de korte en de lange termijn,
 - de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse in te delen,
 - te bepalen welke voorzorgen nodig zijn om niet-doelsoorten te beschermen, en
 - de pictogrammen, signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op de verpakking (recipiënten) te kunnen vermelden ter bescherming van het milieu.
- iii) Alle potentieel nadelige effecten die tijdens routinematig ecotoxicologisch onderzoek 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 van de stoffen te onderzoeken en het belang van deze effecten te beoordelen. Alle beschikbare biologische gegevens en andere gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van het ecotoxicologische profiel van de werkzame stof moeten worden gerapporteerd.
- iv) De gegevens over de lotgevallen en het gedrag van de stof in het milieu, die overeenkomstig de punten 7.1 tot en met 7.4 zijn verkregen en gerapporteerd, en de gegevens over de residugehalten in planten, die overeenkomstig sectie 6 zijn verkregen en ingediend, zijn essentieel voor de beoordeling van het effect op niet-doelsoorten, aangezien zij samen met de informatie over de aard van het preparaat en de wijze van gebruik een beeld geven van de aard en mate van potentiële blootstelling. Het toxicokinetische en toxicologische onderzoek en gegevens die zijn ingediend volgens de punten 5.1 tot en met 5.8, verschaffen essentiële informatie over de toxiciteit voor gewervelde dieren en de mechanismen die daarbij betrokken zijn.

⁽¹⁾ FORum for the Co-ordination of pesticide fate models and their USE.

- v) Voor zover relevant, worden proeven opgezet en gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van adequate statistische methoden. Alle details van de statistische analyse worden vermeld (zo worden bijvoorbeeld alle puntschattingen gegeven met betrouwbaarheidsintervallen; de exacte p-waarden moeten worden gegeven; er kan niet worden volstaan met de vermelding „significant” of „niet significant”).

Onderzochte stof

- vi) Er moet een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal, zoals bedoeld in punt 1.11, worden gegeven. In proeven met de werkzame stof wordt gewerkt met materiaal met dezelfde specificaties als de stof die zal worden gebruikt bij de industriële productie van de toe te laten preparaten, behalve wanneer radioactief gemerkt materiaal wordt gebruikt.
- vii) 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 kan worden aangetoond dat het gebruikte proefmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de ecotoxicologische toetsing en beoordeling. In geval van twijfel moeten er toepasselijke opschalingsonderzoeken worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.
- viii) 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 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 nadelige effecten.

- ix) Bij alle voedingsstudies moet de gemiddelde toegediende dosis worden vermeld, zo mogelijk ook de dosis in mg/kg lichaamsgewicht. Wanneer de stof met de voeding wordt toegediend, moet de onderzochte verbinding homogeen door het voedsel verdeeld zijn.
- x) Het kan nodig zijn aparte studies te verrichten voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten 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 de werkzame stof. Alvorens dergelijk onderzoek te verrichten, moet eerst worden gekeken naar de informatie die is verstrekt in het kader van de secties 5, 6 en 7.

Onderzochte organismen

- xi) 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.

8.1. *Effecten op vogels*

8.1.1. *Acute orale toxiciteit*

Doel van de proef

De proef levert, voor zover mogelijk, LD₅₀-waarden, de letale drempeldosis, het verloop in de tijd van de respons en het herstel, en de NOEL-waarde op; ook moet er aandacht worden besteed aan algemene pathologische bevindingen.

Gevallen waarin de proef vereist is

De mogelijke effecten van de werkzame stof op vogels moeten worden onderzocht, behalve wanneer deze stof alleen is bedoeld voor verwerking in preparaten die uitsluitend in besloten ruimten worden toegepast (bijvoorbeeld in kassen of bij de opslag van voedsel).

Proefomstandigheden

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof voor een kwartelsoort (Japanse kwartel — *Coturnix coturnix japonica* — of bobwhite — *Colinus virginianus*) of voor wilde eenden (*Anas platyrhynchos*) moet worden bepaald. De hoogste in proeven gebruikte dosis hoeft niet groter te zijn dan 2 000 mg/kg lichaamsgewicht.

Richtsnoer voor de proef

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

8.1.2. Toxiciteit op korte termijn; dieetonderzoek

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de toxiciteit op korte termijn via de voeding (LC₅₀-waarden, de laagste letale concentratie (LLC), voor zover mogelijk de concentratie waarbij geen effect werd vastgesteld (NOEC), en het verloop in de tijd van de respons en het herstel); ook moet er aandacht worden besteed aan algemene pathologische bevindingen.

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 altijd op één soort worden onderzocht, behalve wanneer een studie wordt gerapporteerd overeenkomstig punt 8.1.3. Als de acute orale NOEL $\leq$ 500 mg/kg lichaamsgewicht of de NOEC op korte termijn $<$ 500 mg/kg voer is, moet de proef met een tweede soort worden herhaald.

Proefomstandigheden

De eerste studie moet worden uitgevoerd met een kwartelsoort of een wilde eend. Als proeven met een tweede soort nodig zijn, mag deze niet verwant zijn aan de eerste soort.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens OESO-methode 205.

8.1.3. Subchronische toxiciteit en voortplanting

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de subchronische toxiciteit en voortplantingstoxiciteit van de werkzame stof voor vogels.

Gevallen waarin de proef vereist is

De subchronische toxiciteit en de voortplantingstoxiciteit van de werkzame stof voor vogels moeten worden onderzocht, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat continue of herhaalde blootstelling van volwassen dieren of blootstelling van nestelplaatsen tijdens het broedseizoen onwaarschijnlijk is.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens OESO-methode 206.

8.2. Effecten op in het water levende organismen

De gegevens uit de in de punten 8.2.1, 8.2.4 en 8.2.6 beschreven proeven moeten worden overgelegd voor alle werkzame stoffen, zelfs als niet te verwachten is dat gewasbeschermingsmiddelen die de betrokken werkzame stof bevatten onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden in het oppervlaktewater terecht kunnen komen. Deze gegevens zijn vereist op grond van bijlage I, deel 4, bij Verordening (EG) nr. 1272/2008.

Ter ondersteuning van de verkregen resultaten moeten analytische gegevens met betrekking tot concentraties van de onderzochte stof in de testmedia worden overgelegd.

8.2.1. Acute toxiciteit voor vissen

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de acute toxiciteit (LC₅₀) en over details van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet altijd worden uitgevoerd.

Proefomstandigheden

De acute toxiciteit van de werkzame stof moet worden bepaald voor de regenboogforel (*Oncorhynchus mykiss*) en voor een warmwatervissoort. Voor proeven met metabolieten, afbraak- of reactieproducten moet van de bedoelde vissoorten die soort worden gebruikt die het meest gevoelig is gebleken voor de werkzame stof.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode C 1 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

8.2.2. Chronische toxiciteit voor vissen.

GevalLEN waarin de proef vereist is

Er moet een studie naar de chronische toxiciteit worden uitgevoerd, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat continue of herhaalde blootstelling van vissen onwaarschijnlijk is, of tenzij er een geschikte microkosmos- of mesokosmosstudie beschikbaar is.

Het advies van deskundigen is vereist om te beslissen welke proef moet worden uitgevoerd. Vooral waar het gaat om werkzame stoffen waarbij aanleiding bestaat tot extra bezorgdheid (met betrekking tot de potentiële blootstelling of tot de toxiciteit van de werkzame stof voor vissen) moet de aanvrager met de bevoegde autoriteiten overeenkomen welke proef moet worden uitgevoerd.

Het testen van de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase kan geschikt zijn bij een bioconcentratiefactor (BCF) tussen 100 en 1 000, of wanneer de EC_{50} van de werkzame stof $< 0,1$ mg/l is.

Een proef naar de invloed op de levenscyclus van vissen kan geschikt zijn wanneer

- de BCF meer dan 1 000 bedraagt en de eliminatie van de werkzame stof tijdens een zuiveringsfase van 14 dagen minder dan 95 % bedraagt, of
- de stof stabiel is in water of sediment ($DT_{90} > 100$ dagen).

Er hoeft niet getest te worden op de chronische toxiciteit bij jonge vissen wanneer er al is getest op de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase of wanneer een proef naar de invloed op de levenscyclus van vissen is gedaan; evenmin is een proef op de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase nodig als de invloed op de levenscyclus van vissen is getest.

8.2.2.1. Chronische toxiciteitsproef bij jonge vissen

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over effecten op de groei, de drempelwaarde voor letale en voor waargenomen effecten, de NOEC en details van de waargenomen effecten.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd op jonge regenboogforellen, nadat deze gedurende 28 dagen aan de werkzame stof zijn blootgesteld. De proef moet gegevens opleveren over de effecten op groei en gedrag.

8.2.2.2. Toxiciteitsproef bij vissen in een vroege levensfase

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over effecten op ontwikkeling, groei en gedrag, de NOEC-waarde en details van de waargenomen effecten op vissen in vroege levensfasen.

Richtsoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens OESO-methode 210.

8.2.2.3. Proef inzake de invloed op de levenscyclus van vissen

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over effecten op de voortplanting van de oudergeneratie en op de levensvatbaarheid van de nakomelingen.

Proefomstandigheden

Voordat de aanvrager met het onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten en de omstandigheden waaronder hij dat moet doen.

8.2.3. Bioconcentratie bij vissen

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de steady-state bioconcentratiefactoren, de opnamesnelheidsconstanten en de zuiveringssnelheidsconstanten, berekend voor iedere onderzochte verbinding, en waar het zinvol is tevens de grenzen van de betrouwbaarheidsintervallen.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het vermogen tot bioconcentratie van werkzame stoffen, van metabolieten en van afbraak- en reactieproducten die zich in vetweefsel kunnen verspreiden (zoals $\log p_{ow} \geq 3$ — zie punt 2.8, of andere relevante indicaties van bioconcentratie), moet worden onderzocht en gerapporteerd, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat blootstelling die tot bioconcentratie kan leiden, onwaarschijnlijk is.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens OESO-methode 305E.

8.2.4. Acute toxiciteit voor ongewervelde waterdieren*Doel van de proef*

De proef levert gegevens op over de acute toxiciteit van de werkzame stof na 24 en 48 uur, uitgedrukt als de mediane effectieve concentratie (EC_{50}) die immobilisatie veroorzaakt, en waar mogelijk over de hoogste concentratie die geen immobilisatie veroorzaakt.

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute toxiciteit moet altijd voor dafnia's (bij voorkeur *Daphnia magna*) worden bepaald. Wanneer gewas-beschermingsmiddelen met de werkzame stof bedoeld zijn om direct op oppervlaktewateren te worden toegepast, moeten er aanvullende gegevens worden verstrekt over ten minste één representatieve soort uit elk van de volgende groepen: in het water levende insecten, schaaldieren (een niet aan dafnia's verwante soort) en in het water levende buikpotigen.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode C 2 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

8.2.5. Chronische toxiciteit voor ongewervelde waterdieren*Doel van de proef*

De proef levert, waar mogelijk, gegevens op over EC_{50} -waarden voor effecten als immobilisatie en voortplanting, en over de hoogste concentratie waarbij er geen effecten zijn op de mortaliteit of de voortplanting (NOEC), en details van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een proef met dafnia's worden gedaan en met ten minste één representatieve soort waterinsect en een in het water levende buikpotige, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat continue of herhaalde blootstelling onwaarschijnlijk is.

Proefomstandigheden

De proef met dafnia's moet gedurende 21 dagen worden voortgezet.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens OESO-methode 202, deel II.

8.2.6. Effecten op groei van algen*Doel van de proef*

De proef levert gegevens op over EC_{50} -waarden voor de groei en de groeisnelheid, de NOEC-waarden en details van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Mogelijke effecten van werkzame stoffen op de algengroei moeten altijd worden gerapporteerd.

Bij herbiciden moet een proef met een tweede soort van een andere taxonomische groep worden uitgevoerd.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode C 3 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

8.2.7. Effecten op sedimentorganismen

Doel van de proef

De proef meet effecten op overleving en ontwikkeling (met inbegrip van effecten op het tot wasdom komen van *Chironomus*), de relevante EC₅₀-waarden en de NOEC-waarden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Wanneer uit de volgens sectie 7 vereiste gegevens over de lotgevallen en het gedrag van de stof in het milieu blijkt dat een werkzame stof zich waarschijnlijk in het watersediment verspreidt en daar lange tijd blijft, wordt aan een deskundige gevraagd of een acute dan wel een chronische sedimenttoxiciteitsproef nodig is. In het betrokken deskundigenadvies wordt nagegaan of effecten op ongewervelde sedimentorganismen waarschijnlijk zijn door de in de punten 8.2.4 en 8.2.5 bedoelde EC₅₀-gegevens over toxiciteit voor ongewervelde waterdieren te vergelijken met de voorspelde concentraties van de werkzame stof in sediment, zoals bedoeld in sectie 9 van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011.

Proefomstandigheden

Voordat de aanvrager met het onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten en de omstandigheden waaronder hij dat moet doen.

8.2.8. Waterplanten

Bij herbiciden moet een proef met waterplanten worden uitgevoerd.

Voordat de aanvrager met het onderzoek begint, moet hij met de bevoegde autoriteiten tot overeenstemming komen over het type studie dat hij moet verrichten en de omstandigheden waaronder hij dat moet doen.

8.3. Effecten op geleedpotigen

8.3.1. Bijen

8.3.1.1. Acute toxiciteit

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de acute orale en contact-LD₅₀-waarden van de werkzame stof.

Gevallen waarin de proef vereist is

De mogelijke effecten op bijen moeten worden onderzocht, behalve wanneer preparaten met de werkzame stof uitsluitend worden gebruikt in situaties waarin het onwaarschijnlijk is dat bijen ermee in aanraking komen, zoals:

- bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten;
- bij niet-systemische zaadbehandeling;
- bij niet-systemische preparaten voor bodembehandeling;
- bij niet-systemische dompelbehandeling van plantgoed en bollen;
- voor afdekking en genezing van wonden;
- als lokaas voor knaagdieren;
- bij gebruik in kassen zonder bestuiving door insecten.

Richt snoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens EPPO-richtsnoer 170.

8.3.1.2. Voedingsproef met bijenbroed

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op voor evaluatie van mogelijke risico's van het gewasbeschermingsmiddel voor de larven van de honingbij.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet worden uitgevoerd wanneer de werkzame stof een groeiregulerend effect op insecten zou kunnen hebben, tenzij aannemelijk kan worden gemaakt dat het onwaarschijnlijk is dat bijenbroed eraan zal worden blootgesteld.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd volgens de ICPBR-methode (bijvoorbeeld P.A. Oomen, A. de Ruijter en J. van der Steen — Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides, EPPO Bulletin, Volume 22, blz. 613-616, 1992).

8.3.2. Andere geleedpotigen

Doel van de proef

De proef levert voldoende gegevens op voor evaluatie van de toxiciteit (mortaliteit en subletale effecten) van de werkzame stof voor geselecteerde soorten geleedpotigen.

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten op terrestrische geleedpotigen van niet-doelsoorten (bijvoorbeeld predatoren of parasitoïden van schadelijke organismen) moeten worden onderzocht. De voor deze soorten verkregen gegevens kunnen ook worden gebruikt om een indruk te krijgen van potentiële toxiciteit voor andere niet-doelsoorten in hetzelfde milieu. Deze gegevens zijn vereist voor alle werkzame stoffen, behalve wanneer preparaten 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;
- voor afdekking en genezing van wonden;
- als lokaas voor knaagdieren.

Proefomstandigheden

In eerste instantie moet de proef in het laboratorium worden uitgevoerd op een kunstmatig substraat (afhankelijk van de situatie een glasplaat of kwartsand), tenzij uit ander onderzoek duidelijk ongewenste effecten kunnen worden voorspeld. In zulke gevallen kunnen er realistischere substraten worden gebruikt.

Twee gevoelige standaardsoorten, een parasitoïde en een roofmijt (bijvoorbeeld *Aphidius rhopalosiphii* en *Typhlodromus pyri*) moeten worden getest. Bovendien moeten nog twee andere soorten worden getest die relevant zijn voor de beoogde toepassing van de stof. Indien mogelijk en zinvol moeten deze laatste twee soorten representatief zijn voor de andere twee belangrijke functionele groepen, de op de grond en op de bladeren levende predatoren. Als er effecten worden vastgesteld met voor de toepassing van het product relevante soorten, kan verder worden getest op grotere schaal in het laboratorium of onder semi-veldomstandigheden. De relevante onderzochte soorten worden gekozen volgens de voorstellen in SETAC — Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods ⁽¹⁾. Proeven moeten worden uitgevoerd met doses die overeenkomen met het meest intensieve gebruik dat voor veldomstandigheden zal worden aanbevolen.

Richtsnoer voor de proef

Voor zover relevant worden de proeven uitgevoerd volgens relevante richtsnoeren die ten minste voldoen aan de voor proeven vastgestelde eisen in SETAC — Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods.

8.4. Effecten op regenwormen

8.4.1. Acute toxiciteit

Doel van de proef

De proef levert gegevens op over de LC₅₀-waarde van de werkzame stof voor regenwormen, en waar mogelijk over de hoogste concentratie die geen mortaliteit veroorzaakt en de laagste concentratie die 100 % mortaliteit veroorzaakt; ook moet er aandacht worden besteed aan morfologische effecten en drageseffecten.

⁽¹⁾ Uit de Workshop European Standard Characteristics of Beneficials Regulatory Testing (Escort), 28-30 maart 1994, ISBN 0-95 22535-2-6.

Gevalen waarin de proef vereist is

De effecten op regenwormen moeten worden onderzocht wanneer de bodem wordt behandeld met preparaten die deze stof bevatten of wanneer de bodem ermee verontreinigd kan worden.

Richtsnoer voor de proef

De proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig methode C 8, toxiciteit voor regenwormen: test met kunstmatige grond, van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 440/2008.

8.4.2. Subletale effecten

Doel van de proef

De proef levert de NOEC-waarde op, alsmede de effecten op de groei, de voortplanting en het gedrag.

Gevalen waarin de proef vereist is

Wanneer, gezien de voorgestelde toepassingswijze van preparaten met de werkzame stof of gezien de lotgevallen van de stof en het gedrag ervan in de bodem ($DT_{90} > 100$ dagen), voortdurende of herhaalde blootstelling van regenwormen aan de werkzame stof of aan significante hoeveelheden van metabolieten, afbraak- of reactieproducten kan worden verwacht, moet deskundig advies worden gevraagd bij het beslissen of een subletale proef zinvol kan zijn.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd op *Eisenia foetida*.

8.5. *Effecten op bodemmicro-organismen van niet-doelsoorten**Doel van de proef*

De proef levert voldoende gegevens op voor evaluatie van de effecten van de werkzame stof op microbiële activiteit in de bodem wat betreft stikstofbinding en koolstofmineralisatie.

Gevalen waarin de proef vereist is

De proef moet worden uitgevoerd wanneer de bodem wordt behandeld met preparaten met de werkzame stof of de bodem bij gebruik van dergelijke preparaten onder praktijkomstandigheden verontreinigd kan worden. Indien de werkzame stoffen bestemd zijn voor verwerking in preparaten voor sterilisatie van de bodem, moet het onderzoek zo worden opgezet dat de herstelsnelheid na behandeling wordt bepaald.

Proefomstandigheden

De gebruikte bodemonsters moeten vers zijn genomen uit landbouwgrond. De plaatsen waar de bodemonsters 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.

Richtsnoer voor de proef

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

8.6. *Effecten op andere niet-doelorganismen (flora en fauna) die risico kunnen lopen*

Er moet een samenvatting worden verstrekt van de uit inleidende proeven beschikbare — positieve of negatieve — gegevens, voor de beoordeling van de biologische activiteit en het vaststellen van het doseringsbereik, die informatie kunnen geven over mogelijke effecten op niet-doelsoorten, zowel flora als fauna; ook moet een kritische beoordeling worden gegeven van de betekenis voor mogelijke effecten op niet-doelsoorten.

8.7. *Effecten op biologische methoden voor de zuivering van afvalwater*

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.

9. **Samenvatting en evaluatie van de secties 7 en 8**10. **Voorstellen, met motivering, voor de indeling en etikettering van de werkzame stof overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1272/2008.**

— Pictogram(men)

- Signaalwoorden
- Gevarenaanduidingen
- Veiligheidsaanbevelingen

11. **Een dossier als bedoeld in deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 545/2011 voor een representatief gewasbeschermingsmiddel.**

DEEL B

MICRO-ORGANISMEN, MET INBEGRIJ VAN VIRUSSEN

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.

- 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”).

⁽¹⁾ USEPA Microbial pesticide test guidelines, OPPTS Series 885, februari 1996.

- 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.

- 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 gedeponneerd 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.

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 -procedures 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.

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 werkwijze 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.

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 milieumstandigheden die relevant zijn voor het gebruik, moeten worden aangegeven. Ook de gevoeligheid van het micro-organisme voor bepaalde milieucompartmenten (bv. uv-licht, bodem, water) moet worden vermeld.

De milieu-eisen (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.

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 werkwijze 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 werkwijze (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 werkwijze 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 veterinaire geneeskunde moet worden vermeden in elk stadium van de ontwikkeling van een microbiële 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.

- 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.

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 moeten 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.

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 metaboliëten (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;
- 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 metaboliëten (vooral toxinen)

op en/of in gewassen, levensmiddelen en diervoeders, lichaamssweefsel 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 beperkingen en voorwaarden 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;
 - 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 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 (bijvoorbeeld 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).

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.

Gevalen 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,

⁽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 potentieel sensibiliserend is. Dit gegevensvereiste moet derhalve voorlopig niet als verplicht maar als facultatief worden beschouwd.

- 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.

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.

⁽¹⁾ Een inhalatiestudie kan worden vervangen door een intratracheale studie.

Het is belangrijk dat de aanpak flexibel is, en dat de verder te verrichten proeven worden gekozen naar gelang van de interpretatie van de resultaten in elk stadium.

Proefomstandigheden ⁽¹⁾

Genotoxiciteit van cellulaire micro-organismen wordt, indien mogelijk, bestudeerd nadat de cellen zijn opengebroken. De bij het voorbereiden 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 vermeerderd 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,
- 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.

⁽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.

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 inhaalbare 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)

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.

Vooraf 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 (bijvoorbeeld 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.

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, maximumresiduegehalten 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.

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 meegeleverde 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 bestaande 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.

- 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 beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen;

- de pictogrammen (zodra deze zijn vastgesteld), signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op de verpakking (recipienten) 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 milieumomstandigheden 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 milieucompartmenten worden vermeld, tenzij kan worden aangetoond dat blootstelling van een bepaald milieucompartment aan het micro-organisme zeer onwaarschijnlijk is. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan:

- de competitiviteit bij de heersende milieumomstandigheden 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.

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. *Water*

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 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 reversibel of irreversibel 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 beperkingen en voorwaarden 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 (recipienten) te kunnen vermelden ter bescherming van het milieu.
- v) Alle potentieel nadelige effecten die tijdens routinematig onderzoek naar de milieu-effecten 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 milieukeurmerken 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.

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 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 micro-organisme en over de verwachte blootstelling. Ook de waarnemingen in het kader van de proeven inzake de werkzaamheid 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 moeten de volgende kwesties worden 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.
-