

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

► **B** VERORDENING (EU) Nr. 283/2013 VAN DE COMMISSIE
van 1 maart 2013

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

(Voor de EER relevante tekst)

(PB L 93 van 3.4.2013, blz. 1)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
► <u>M1</u>	Verordening (EU) nr. 1136/2014 van de Commissie van 24 oktober 2014	L 307	26	28.10.2014
► <u>M2</u>	Verordening (EU) 2022/1439 van de Commissie van 31 augustus 2022	L 227	8	1.9.2022

Gerectificeerd bij:

- **C1** Rectificatie PB L 304 van 24.11.2022, blz. 94 (2022/1439)

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

van 1 maart 2013

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

(Voor de EER relevante tekst)

*Artikel 1***Gegevensvereisten voor werkzame stoffen**

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

*Artikel 2***Intrekking**

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

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

*Artikel 3***Overgangsmaatregelen ten aanzien van procedures in verband met werkzame stoffen**

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

- a) procedures in verband met de goedkeuring van een werkzame stof of een wijziging van de goedkeuring van een dergelijke stof krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 waarvoor de in artikel 8, leden 1 en 2, van die verordening bedoelde dossiers uiterlijk op 31 december 2013 zijn ingediend;
- b) procedures in verband met de verlenging van de goedkeuring van een werkzame stof krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 1107/2009 waarvoor de in artikel 9 van Verordening (EU) nr. 1141/2010 van de Commissie ⁽¹⁾ bedoelde aanvullende dossiers uiterlijk op 31 december 2013 zijn ingediend.

*Artikel 4***Overgangsmaatregelen ten aanzien van procedures in verband met gewasbeschermingsmiddelen**

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

⁽¹⁾ PB L 322 van 8.12.2010, blz. 10.

▼ M1

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

▼ B

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

*Artikel 5***Inwerkingtreding en toepassingsdatum**

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

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

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

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

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

▼B*BIJLAGE***▼M2**

INLEIDING

Aard, vergaring en voorstelling van de voor te leggen gegevens

Er moet een dossier overeenkomstig deel A worden ingediend indien de werkzame stof:

- a) een chemische stof is (met inbegrip van zowel signaalstoffen als extracten van biologisch materiaal), of
- b) een metabool is die wordt geproduceerd door een micro-organisme wanneer:
 - de metabool wordt gezuiverd uit het micro-organisme, of
 - de metabool niet wordt gezuiverd uit een producerend micro-organisme dat niet langer in staat is tot vermeerdering of tot overdracht van genetisch materiaal.

Er moet een dossier overeenkomstig deel B worden ingediend indien de werkzame stof bestaat uit:

- a) een micro-organisme in de vorm van één stam, of in de vorm van een kwalitatief gedefinieerde combinatie van stammen zoals die in de natuur voorkomen of zoals die industrieel worden geproduceerd, of
- b) een micro-organisme in de vorm van één stam, of in de vorm van een kwalitatief gedefinieerde combinatie van stammen zoals die in de natuur voorkomen of zoals die industrieel worden geproduceerd, en een of meer door het micro-organisme geproduceerde metaboolen waarvan wordt beweerd dat zij deel uitmaken van de werking van een gewasbeschermingsmiddel (d.w.z. wanneer de toepassing van de uit het micro-organisme gezuiverde metabool(en) niet de geclaimde gewasbeschermende werking zou veroorzaken).

1. Voor de toepassing van deze bijlage wordt verstaan onder:

- 1) “**werkzaamheid**”: een maat die betrekking heeft op het algemene effect van de toepassing van een gewasbeschermingsmiddel op het landbouwsysteem waarin het wordt gebruikt (d.w.z. een maat die positieve effecten van de behandeling bij de uitvoering van de gewenste gewasbeschermingsactiviteit en negatieve effecten, zoals de ontwikkeling van resistentie, fytotoxiciteit of vermindering van de kwalitatieve of kwantitatieve opbrengst, omvat);
- 2) “**relevante onzuiverheid**”: een chemische onzuiverheid die van belang is voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu;
- 3) “**doeltreffendheid**”: het vermogen van het gewasbeschermingsmiddel om wat de gewenste gewasbeschermingsactiviteit betreft een positief effect te hebben;
- 4) “**toxiciteit**”: de mate van aantasting of schade aan een organisme die wordt veroorzaakt door een toxine of een giftige stof;
- 5) “**toxine**”: een stof die in levende cellen of organismen wordt geproduceerd en die een levend organisme kan aantasten of beschadigen.

De ingediende informatie moet aan de voorschriften van de punten 1.1 tot en met 1.14 voldoen.

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

▼ M2

- 1.2. Informatie met inbegrip van bekende gegevens over mogelijk schadelijke gevolgen van de werkzame stof, haar metabolieten en onzuiverheden voor de gezondheid van mens of dier of over hun mogelijke aanwezigheid in het grondwater moet worden vermeld.
- 1.3. Informatie met inbegrip van bekende gegevens over mogelijk onaanvaardbare gevolgen van de werkzame stof, haar metabolieten en onzuiverheden voor het milieu, planten en plantaardige producten moet worden vermeld.
- 1.4. Alle relevante gegevens uit de openbare aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur over de werkzame stof, relevante metabolieten en, voor zover relevant, afbraak- of reactieproducten en gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, en over de neveneffecten op de gezondheid van mens en dier, het milieu en organismen van niet-doelsoorten moeten worden vermeld. Er moet een samenvatting van die gegevens worden overgelegd.
- 1.5. Er moet een volledig en objectief verslag en een volledige beschrijving van het verrichte onderzoek worden overgelegd. Deze gegevens zijn niet vereist wanneer een verantwoording wordt verstrekt waaruit blijkt dat:
 - a) het gezien de aard van het gewasbeschermingsmiddel of de voorgestelde toepassingen of uit wetenschappelijk oogpunt niet noodzakelijk is om de gegevens te verstrekken, of
 - b) het technisch niet mogelijk is om de gegevens te verstrekken.
- 1.6. Het gelijktijdige gebruik van de werkzame stof als biocide of in de diergeneeskunde moet worden gerapporteerd. Als degene die een aanvraag indient voor de toelating van de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel, dezelfde persoon is als degene die verantwoordelijk is voor de aanmelding van de werkzame stof als biocide of als diergeneesmiddel, moet een samenvatting van alle voor de toelating van het biocide of diergeneesmiddel overgelegde relevante gegevens worden overgelegd. Indien relevant moet die samenvatting toxicologische referentiewaarden en MRL-voorstellen omvatten, waarbij rekening moet worden gehouden met eventuele cumulatieve blootstelling die voortvloeit uit verschillende toepassingen van dezelfde stof op basis van door de bevoegde autoriteiten van de Unie aanvaarde wetenschappelijke methoden, en moet eveneens informatie over de residuen, toxicologische gegevens, alsmede over het gebruik van het gewasbeschermingsmiddel worden bijgevoegd. Als degene die een aanvraag indient voor de toelating van de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel, niet dezelfde persoon is als degene die verantwoordelijk is voor de aanmelding van de werkzame stof als biocide of als diergeneesmiddel, moet een samenvatting van alle beschikbare gegevens worden overgelegd.
- 1.7. Voor zover relevant worden de gegevens verkregen aan de hand van testmethoden die zijn opgenomen in de in deel 6 bedoelde lijst.

Indien er geen geschikte internationaal of nationaal erkende testrichtsnoeren bestaan, moet er gebruikgemaakt worden van een testprotocol dat met de bevoegde autoriteiten van de Unie is besproken en door hen is erkend. Indien van de testrichtsnoeren wordt afgeweken, moet dit worden beschreven en verantwoord.
- 1.8. Er moet een volledige omschrijving van de gebruikte testmethoden worden gegeven.
- 1.9. De gegevens moeten een lijst met eindpunten voor de werkzame stof omvatten, indien relevant.
- 1.10. Voor zover relevant worden de gegevens verkregen in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33).

▼ M2

- 1.11. De informatie over de werkzame stof moet, samen met de informatie over een of meer gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten en, in voorkomend geval, met de informatie over beschermstoffen, synergiëen en andere bestanddelen van het gewasbeschermingsmiddel, volstaan om:
- a) een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de mens, die verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten;
 - b) voor chemische werkzame stoffen: een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van residuen van de werkzame stof en haar relevante metabolieten, onzuiverheden, en indien relevant, afbraak- en reactieproducten in water, lucht, levensmiddelen en diervoeders;
 - c) voor werkzame stoffen in de vorm van micro-organismen: een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van residuen van de zorgwekkende metabolieten in water, lucht, levensmiddelen en diervoeders;
 - d) voor chemische werkzame stoffen: de verspreiding, de lotgevallen en het gedrag van de werkzame stof en de toxicologisch of ecologisch significante metabolieten en afbraak- en reactieproducten in het milieu, alsmede het tijdsverloop daarvan, te voorspellen;
 - e) een beoordeling mogelijk te maken van de effecten op niet-doelsoorten en de effecten op het gedrag van niet-doelsoorten (zowel flora als fauna) die naar verwachting blootgesteld zullen worden aan de werkzame stof, de relevante metabolieten en, voor zover relevant, aan de uit toxicologisch, pathogeen of ecologisch oogpunt significante afbraak- of reactieproducten ervan. De effecten kunnen het gevolg zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en kunnen rechtstreeks of, indien relevant, onrechtstreeks en omkeerbaar of onomkeerbaar zijn;
 - f) de effecten op de biodiversiteit en het ecosysteem te evalueren;
 - g) na te gaan welke niet-doelsoorten en -populaties risico lopen bij blootstelling;
 - h) een evaluatie mogelijk te maken van de risico's op de korte en de lange termijn voor niet-doelsoorten — populaties, gemeenschappen en processen;
 - i) de chemische werkzame stof ten aanzien van het gevaar in te delen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾;
 - j) de pictogrammen, signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op het etiket ter bescherming van de gezondheid van mens en dier, van niet-doelsoorten en het milieu te specificeren;
 - k) waar relevant een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) voor de mens vast te stellen;
 - l) waar relevant aanvaardbare niveaus van blootstelling van de toediener (AOEL) vast te stellen;

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006 (PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1).

▼ M2

- m) waar relevant een acute referentiedosis (ARfD) voor de mens vast te stellen;
- n) maatregelen voor eerste hulp en adequate diagnostische en therapeutische maatregelen bij vergiftiging of infectie van de mens vast te stellen;
- o) voor chemische werkzame stoffen: waar relevant de isomeersamenstelling en de mogelijke metabole omzetting van de isomeren vast te stellen;
- p) waar relevant residudefinities vast te stellen die geschikt zijn voor risicobeoordelingen;
- q) waar relevant residudefinities vast te stellen die geschikt zijn voor toezichts- en handhavingsdoeleinden;
- r) een risicobeoordeling mogelijk te maken van de blootstelling van consumenten, met inbegrip van een beoordeling van de cumulatieve risico's van blootstelling aan meer dan één werkzame stof, waar relevant;
- s) een schatting mogelijk te maken van de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners of omstanders, met inbegrip van de cumulatieve blootstelling aan meer dan een werkzame stof, waar relevant;
- t) waar relevant maximumresidugehalten en concentratie-/verdunningsfactoren vast te stellen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad ⁽¹⁾;
- u) een evaluatie mogelijk te maken van aard en omvang van de risico's voor mensen en dieren (soorten die gewoonlijk door de mens worden gevoed en gehouden of die voedsel produceren), evenals van de risico's voor niet tot de doelsoorten behorende gewervelde dieren;
- v) maatregelen vast te stellen die nodig zijn om de vastgestelde risico's voor de gezondheid van mens en dier, het milieu en/of niet-doelsoorten te beperken;
- w) voor chemische werkzame stoffen: te bepalen of de werkzame stof al dan niet als persistente organische verontreinigende stof (POP), persistente, bioaccumulerende en toxische stof (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stof (vPvB) aangemerkt moet worden, overeenkomstig de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;
- x) te beslissen of de werkzame stof al dan niet moet worden goedgekeurd;
- y) voor chemische werkzame stoffen: te bepalen of de werkzame stof al dan niet in aanmerking komt om te worden vervangen in overeenstemming met de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;
- z) te bepalen of de werkzame stof al dan niet moet worden aangemerkt als een werkzame stof waaraan weinig risico is verbonden in overeenstemming met de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;
- aa) te bepalen welke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen.

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad van 23 februari 2005 tot vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong en houdende wijziging van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad (PB L 70 van 16.3.2005, blz. 1).

▼ **M2**

- 1.12. Waar relevant worden proeven opgezet en gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van adequate statistische methoden. Details van de statistische analyse moeten op transparante wijze worden vermeld.
- 1.13. In blootstellingsberekeningen moet verwezen worden naar door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid aanvaarde wetenschappelijke methoden, voor zover beschikbaar. Het gebruik van eventuele aanvullende methoden moet worden verantwoord.
- 1.14. Voor elk deel van deze bijlage moet een samenvatting van alle gegevens, informatie en evaluaties worden ingediend. Deze samenvatting moet een gedetailleerde en kritische beoordeling omvatten in overeenstemming met artikel 4 van Verordening (EG) nr. 1107/2009.
2. De vereisten die in deze bijlage zijn vastgesteld, vormen de minimale reeks gegevens die overgelegd moet worden. Om andere specifieke omstandigheden, specifieke blootstellingsscenario's en specifieke gebruikspatronen dan die waarmee bij de goedkeuring rekening is gehouden, aan te pakken, kunnen de lidstaten aanvullende voorschriften vaststellen op nationaal niveau. Bij het opzetten van proeven onder voorbehoud van goedkeuring door de lidstaat waar de aanvraag is ingediend, besteedt de aanvrager zorgvuldig aandacht aan de milieu-, klimatologische en agronomische omstandigheden.
- 3. Goede laboratoriumpraktijken (GLP)**
- 3.1. De proeven en analyses moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen die zijn vastgelegd in Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad⁽¹⁾, wanneer wordt getest om gegevens over de eigenschappen of de veiligheid voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu te verkrijgen.
- 3.2. In afwijking van punt 3.1 geldt het volgende:
- a) voor werkzame stoffen in de vorm van micro-organismen mogen de proeven en analyses die worden uitgevoerd om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen en de veiligheid ervan met betrekking tot andere aspecten dan de gezondheid van de mens, worden uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die ten minste aan de in de punten 3.2 en 3.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 van de Commissie⁽²⁾ vastgestelde eisen voldoen;
- b) voor proeven en analyses voor het verkrijgen van de krachtens deel A, punten 6.3 en 6.5.2, vereiste gegevens over minder belangrijke gewassen:
- mag de veldfase zijn uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die aan de in de punten 3.2 en 3.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 vastgestelde eisen voldoen;
 - moet de analysefase, voor zover die niet wordt uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen van goede laboratoriumpraktijken ("GLP-beginselen"), worden uitgevoerd door laboratoria die voor de desbetreffende methode geaccrediteerd zijn, in overeenstemming met de Europese norm EN ISO/IEC 17025 "Algemene eisen voor de competentie van beproevings- en kalibratielaboratoria";

⁽¹⁾ Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44).

⁽²⁾ Verordening (EU) nr. 284/2013 van de Commissie van 1 maart 2013 tot vaststelling van de gegevensvereisten voor gewasbeschermingsmiddelen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen (PB L 93 van 3.4.2013, blz. 85).

▼ M2

- c) onderzoek dat vóór de toepassing van deze verordening is uitgevoerd, mag, ook al voldoet het niet volledig aan de GLP-beginselen of de bestaande testmethoden, in de beoordeling worden opgenomen indien het in overeenstemming met wetenschappelijk gevalideerde testrichtsnoeren wordt uitgevoerd, zodat dierproeven niet herhaald hoeven te worden, met name voor onderzoek naar de carcinogeniteit en reprotoxiciteit. Deze afwijking van punt 3.1 geldt met name voor studies met gewervelde diersoorten.

4. Testmateriaal

- 4.1. Er moet een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte testmateriaal worden gegeven. In proeven met de werkzame stof moet worden gewerkt met testmateriaal met dezelfde specificaties als de stof die zal worden gebruikt bij de industriële productie van de toe te laten gewasbeschermingsmiddelen, behalve bij radioactief gemerkte chemische stoffen of de gezuiverde chemische werkzame stof.
- 4.2. Onderzoek dat wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een in een laboratorium of bij productie in een proefinstallatie geproduceerde werkzame stof, moet worden herhaald met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat het gebruikte testmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische, pathologische, ecotoxicologische, milieu- en residuotoetsing en -beoordeling. In geval van twijfel moeten er opschalingsonderzoeken worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.
- 4.3. Wanneer onderzoek wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een werkzame stof van een andere zuiverheid of die andere onzuiverheden of niveaus van onzuiverheden bevat dan de technische specificatie, of van een werkzame stof die een mengsel is van bestanddelen, moet het belang van die verschillen worden vermeld op basis van gegevens of een wetenschappelijk onderzoek. In geval van twijfel moet passend onderzoek worden overgelegd met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd voor de handel, als basis voor een beslissing.
- 4.4. In geval van onderzoek waarbij de toediening zich uitstrekt over een bepaalde periode (bv. onderzoek bij herhaalde toediening), wordt van een en dezelfde batch van de werkzame stof gebruikgemaakt, 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.
- 4.5. Wanneer voor chemische werkzame stoffen proeven worden uitgevoerd met gebruikmaking van een gezuiverde chemische werkzame stof (≥ 980 g/kg) met een aangegeven specificatie, moet de zuiverheid van dergelijk testmateriaal zo hoog zijn als met de best beschikbare technologie kan worden verkregen en moet zij worden gerapporteerd. Gevallen waarin de zuiverheid minder dan 980 g/kg bedraagt, moeten worden verantwoord. Uit deze verantwoording moet duidelijk blijken dat al het technisch redelijkerwijs mogelijke is gedaan om de zuivere chemische werkzame stof te produceren.
- 4.6. Wanneer voor chemische werkzame stoffen radioactief gemerkt testmateriaal van de chemische werkzame stof wordt gebruikt, moeten de radioactieve merken zodanig worden aangebracht (op één punt of zo nodig op verschillende punten) dat de metabole en omzettingroutes beter kunnen worden opgehelderd, en de verspreiding van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de reactie- en de afbraakproducten daarvan beter kan worden onderzocht.

▼ M2

5. **Proeven op gewervelde dieren**
 - 5.1. Er worden enkel proeven op gewervelde dieren uitgevoerd als er geen andere gevalideerde methoden beschikbaar zijn. Alternatieve methoden zijn in-vitromethoden of in-silicomethoden. Ook worden methoden voor proeven in vivo die rekening houden met de beginselen van vermindering en verfijning van het gebruik van dieren aangemoedigd om het aantal dieren dat gebruikt wordt bij proeven tot een minimum te beperken.
 - 5.2. Bij het opzetten van de testmethoden moet rekening worden gehouden met de beginselen van vervanging, vermindering en verfijning van het gebruik van gewervelde dieren, met name wanneer er passende gevalideerde methoden ter vervanging, vermindering of verfijning van dierproeven beschikbaar komen.
 - 5.3. De onderzoeksopzetten moeten zorgvuldig vanuit ethisch oogpunt worden bekeken, rekening houdend met de mogelijkheden voor vermindering, verfijning en vervanging van dierproeven. Zo kan een aanvullend onderzoek worden vermeden door een of meerdere aanvullende dosisgroepen op te nemen of door vaker bloedmonsters te nemen tijdens een onderzoek.
6. Met het oog op informatieverstrekking en harmonisatie worden de lijst met testmethoden en de richtsnoeren voor de uitvoering van deze verordening gepubliceerd in het *Publicatieblad van de Europese Unie*. Die lijst wordt regelmatig geactualiseerd.

▼ B

DEEL A

CHEMISCHE STOFFEN

INHOUD

- DEEL 1. Identiteit van de werkzame stof*
- 1.1. Aanvrager
 - 1.2. Producenten
 - 1.3. ISO-naam of voorgestelde ISO-naam en synoniemen
 - 1.4. Chemische naam (IUPAC- en CA-nomenclatuur)
 - 1.5. Door de producent bij de ontwikkeling gebruikte codeaanduidingen
 - 1.6. CAS-, EG- en CIPAC-nummer
 - 1.7. Molecuul- en structuurformule en molaire massa
 - 1.8. Fabricagemethode (synthesetraject) van de werkzame stof
 - 1.9. Specificatie van de zuiverheid van de werkzame stof in g/kg
 - 1.10. Identiteit van en gehalte aan additieven (zoals stabilisatoren) en onzuiverheden
 - 1.10.1. Additieven
 - 1.10.2. Significante onzuiverheden
 - 1.10.3. Relevante onzuiverheden
 - 1.11. Analytisch profiel van batches

▼ B*DEEL 2. Fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof*

- 2.1. Smeltpunt en kookpunt
- 2.2. Dampspanning, vluchtigheid
- 2.3. Voorkomen (fysische toestand, kleur)
- 2.4. Spectra (UV/VIS, IR, NMR, MS), molaire extinctie bij relevante golflengten, optische zuiverheid
- 2.5. Oplosbaarheid in water
- 2.6. Oplosbaarheid in organische oplosmiddelen
- 2.7. Verdelingscoëfficiënt n-octanol/water
- 2.8. Dissociatie in water
- 2.9. Ontvlambaarheid en zelfverhitting
- 2.10. Vlampunt
- 2.11. Explosiegevaar
- 2.12. Oppervlaktespanning
- 2.13. Oxiderende eigenschappen
- 2.14. Overige onderzoek

DEEL 3. Verdere gegevens over de werkzame stof

- 3.1. Toepassing van de werkzame stof
- 3.2. Functie
- 3.3. Effecten op schadelijke organismen
- 3.4. Beoogd toepassingsgebied
- 3.5. Te bestrijden schadelijke organismen of te beschermen of te behandelen gewassen of producten
- 3.6. Werkingsmechanisme
- 3.7. Informatie over de (mogelijke) ontwikkeling van resistentie en passende beheersstrategieën
- 3.8. Methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer en brand
- 3.9. Procedures voor vernietiging of decontaminatie
- 3.10. Noodmaatregelen bij ongevallen

▼ B*DEEL 4. Analysemethoden*

Inleiding

- 4.1. Methoden voor het verkrijgen van pregoedkeuringsgegevens
 - 4.1.1. Methoden voor de analyse van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd
 - 4.1.2. Methoden voor risicobeoordeling
- 4.2. Methoden die voor de controle en het toezicht na de goedkeuring toegepast worden

DEEL 5. Toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme

Inleiding

- 5.1. Onderzoek naar absorptie, distributie, metabolisme en excretie bij zoogdieren
 - 5.1.1. Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via de orale route
 - 5.1.2. Absorptie, distributie, metabolisme en excretie na blootstelling via andere routes
- 5.2. Acute toxiciteit
 - 5.2.1. Mond
 - 5.2.2. Huid
 - 5.2.3. Inhalatie
 - 5.2.4. Huidirritatie
 - 5.2.5. Oogirritatie
 - 5.2.6. Sensibilisering van de huid
 - 5.2.7. Fototoxiciteit
- 5.3. Toxiciteit na kortdurende blootstelling
 - 5.3.1. Studie over 28 dagen bij orale toediening
 - 5.3.2. Studie over 90 dagen bij orale toediening
 - 5.3.3. Overige toedieningsroutes
- 5.4. Genotoxiciteitsproeven

▼B

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

▼B

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

▼B

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

▼B

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

▼ B

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

▼B

- 8.5. Effecten op de stikstofbinding in de bodem
- 8.6. Effecten op hogere landplanten uit niet-doelsoorten
- 8.6.1. Samenvatting van de screeningsgegevens
- 8.6.2. Proeven op planten uit niet-doelsoorten
- 8.7. Effecten op andere op het land levende organismen (flora en fauna)
- 8.8. Effecten op biologische methoden voor de zuivering van afvalwater
- 8.9. Monitoringgegevens

*DEEL 9. Gegevens uit de literatuur**DEEL 10. Indeling en etikettering**DEEL 1**Identiteit van de werkzame stof*

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

1.1. Aanvrager

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

1.2. Producenten

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

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

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

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

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

1.5. Door de producent bij de ontwikkeling gebruikte codeaanduidingen

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

⁽¹⁾ PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1.

▼B**1.6. CAS-, EG- en CIPAC-nummer**

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

1.7. Molecuul- en structuurformule en molaire massa

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

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

1.8. Fabricagemethode (synthesetraject) van de werkzame stof

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.10.1. Additieven

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

- a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;
- b) ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar;
- c) CAS-nummer, EG-nummer;
- d) molecuulformule en structuurformule;
- e) molaire massa;
- f) minimum- en maximumgehalte in g/kg, en
- g) functie (bv. stabilisator).

1.10.2. Significante onzuiverheden

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

- a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;
- b) ISO-naam of voorgestelde naam, indien beschikbaar;
- c) CAS-nummer, EG-nummer;

▼B

- d) molecuulformule en structuurformule;
- e) molaire massa, en
- f) maximumgehalte in g/kg.

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

1.10.3. Relevante onzuiverheden

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

- a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;
- b) ISO-naam of voorgestelde ISO-naam, indien beschikbaar;
- c) CAS-nummer, EG-nummer;
- d) molecuulformule en structuurformule;
- e) molaire massa, en
- f) maximumgehalte in g/kg.

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

1.11. Analytisch profiel van batches

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

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

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

▼B

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

*DEEL 2.**Fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof***2.1. Smeltpunt en kookpunt**

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

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

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

2.2. Dampspanning, vluchtigheid

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

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

2.3. Voorkomen (fysische toestand, kleur)

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

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

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

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

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

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

▼B**2.5. Oplosbaarheid in water**

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

2.6. Oplosbaarheid in organische oplosmiddelen

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

- a) alifatische koolwaterstof: bij voorkeur heptaan;
- b) aromatische koolwaterstof: bij voorkeur toluen;
- c) gehalogeneerde koolwaterstof: bijvoorkeur dichloormethaan;
- d) alcohol: bij voorkeur methanol of isopropylalcohol;
- e) keton: bij voorkeur aceton;
- f) ester: bij voorkeur ethylacetaat.

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

2.7. Verdelingscoëfficiënt n-octanol/water

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

2.8. Dissociatie in water

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

2.9. Ontvlambaarheid en zelfverhitting

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

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

▼B**2.10. Vlampunt**

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

2.11. Explosiegevaar

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

2.12. Oppervlaktespanning

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

2.13. Oxiderende eigenschappen

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

2.14. Overige onderzoek

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

*DEEL 3.**Verdere gegevens over de werkzame stof***3.1. Toepassing van de werkzame stof**

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

3.2. Functie

Het toepassingsgebied dient als volgt te worden gespecificeerd:

- a) acaricide;
- b) bactericide;
- c) fungicide;
- d) herbicide;
- e) insecticide;
- f) molluskicide;
- g) nematocide;
- h) plantengroeieregulator;
- i) afweermiddel (repellent);

▼ B

- j) rodenticide;
- k) signaalstof;
- l) talpicide (mollenbestrijdingsmiddel);
- m) viricide;
- n) overige (moet door de aanvrager worden gespecificeerd).

3.3. Effecten op schadelijke organismen

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

- a) werking bij contact;
- b) werking in de maag;
- c) werking bij inhalatie;
- d) schimmeldodende werking;
- e) schimmelvorming belemmerende werking;
- f) vochtonttrekkende werking;
- g) voortplanting belemmerende werking;
- h) overige (moet door de aanvrager worden gespecificeerd).

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

3.4. Beoogd toepassingsgebied

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

- a) veldtoepassing, bijvoorbeeld landbouw, tuinbouw, bosbouw en wijnbouw;
- b) bedekte teelten;
- c) openbare groenvoorzieningen;
- d) onkruidbestrijding op niet-beteelde terreinen;
- e) moestuin;
- f) kamerplanten;
- g) opslag van plantaardige producten;
- h) overige (moet door de aanvrager worden gespecificeerd).

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

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

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

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

▼B**3.6. Werkingsmechanisme**

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

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

- a) chemische naam volgens de IUPAC- en de CA-nomenclatuur;
- b) ISO-naam of voorgestelde naam;
- c) CAS-nummer, EG-nummer;
- d) molecuulformule en structuurformule, en
- e) molaire massa.

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

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

- de desbetreffende processen, mechanismen en reacties,
- kinetische en andere gegevens over de omzettingssnelheid en, indien bekend, de snelheidsbepalende stap,
- milieutechnische en andere factoren die van invloed zijn op de snelheid en mate van omzetting.

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1.

▼B**3.9. Procedures voor vernietiging of decontaminatie**

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

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

3.10. Noodmaatregelen bij ongevallen

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

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

*DEEL 4.**Analysemethoden***Inleiding**

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

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

Op verzoek moet het volgende ter beschikking worden gesteld:

- a) standaardmonsters van de gezuiverde werkzame stof;
- b) monsters van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd;
- c) standaardmonsters van relevante metaboliëten en van alle andere componenten die onder de definitie van „monitoringsresidu” vallen;
- d) monsters van referentiestoffen voor de relevante onzuiverheden.

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

4.1. Methoden voor het verkrijgen van pregoedkeuringsgegevens**4.1.1. Methoden voor de analyse van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd**

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

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

⁽¹⁾ PB L 365 van 31.12.1994, blz. 34.

▼B

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

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

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

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

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

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

Voor additieven en significante en relevante onzuiverheden geldt dat:

- de nauwkeurigheid van de methoden moet worden bepaald aan de hand van minstens twee representatieve monsters bij niveaus die afgestemd zijn op de batchgegevens en de materiaalspecificatie. De gemiddelde en relatieve standaardafwijking van de terugvindingen moet worden gerapporteerd,
- de experimentele vaststelling van de bepalingsgrens niet hoeft te worden uitgevoerd. Er moet evenwel worden aangetoond dat de methoden voldoende precies zijn om significante onzuiverheden bij niveaus die zijn afgestemd op de materiaalspecificatie en relevante onzuiverheden bij een concentratie die minstens 20 % lager is dan de specificatiegrens te kunnen analyseren.

4.1.2. *Methoden voor risicobeoordeling*

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

- a) in grond, water, sediment, lucht en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van onderzoek naar lotgevallen in het milieu;
- b) in grond, water en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van onderzoek naar de werkzaamheid;
- c) in voeder, lichaamsvloeistoffen en -weefsel, lucht en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van toxicologisch onderzoek;

▼ B

- d) in lichaamsvloeistoffen, lucht en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van onderzoek naar de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners en omstanders;
- e) in of op planten, plantaardige producten, verwerkte levensmiddelen, voedsel van plantaardige of dierlijke oorsprong, voeder en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van residu-onderzoek;
- f) in grond, water, sediment, voeder en alle aanvullende matrices die gebruikt worden ter ondersteuning van ecotoxicologisch onderzoek;
- g) in water, bufferoplossingen, organische oplosmiddelen en alle aanvullende matrices die gebruikt worden bij de proeven om de chemische en fysische eigenschappen van het middel te testen.

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

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

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

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

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

- a) alle componenten te bepalen die inbegrepen zijn in de monitoringresidudefinities zoals ingediend overeenkomstig de bepalingen uit punt 6.7.1 om de lidstaten in staat te stellen na te gaan of de vastgestelde maximumresidugehalten (MRL's) niet worden overschreden; alle residuen in of op levensmiddelen en voeder van plantaardige of dierlijke oorsprong moeten worden vermeld;
- b) alle componenten te bepalen die voor monitoringdoeleinden inbegrepen zijn in de residudefinities voor bodem en water zoals ingediend overeenkomstig de bepalingen uit punt 7.4.2;
- c) de werkzame stof en de relevante afbraakproducten die tijdens of na de toepassing gevormd worden te analyseren, tenzij de aanvrager kan aantonen dat de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners of omstanders verwaarloosbaar is;
- d) werkzame stoffen en relevante metabolieten in lichaamsvloeistoffen en -weefsels te analyseren.

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

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

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

▼B

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

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

*DEEL 5.**Toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme***Inleiding**

1. Het belang van het verkrijgen van toxiciteitsgegevens in modellen waarbij dieren worden gebruikt met een metabool profiel dat verschilt van dat van de mens, moet worden bekeken, voor zover zulke metabole gegevens beschikbaar zijn, en moet worden meegenomen in de opzet van het onderzoek en de risicobeoordeling.
2. Alle potentieel nadelige effecten die worden vastgesteld tijdens toxicologisch onderzoek (met inbegrip van effecten op organen/stelsels zoals het immuunsysteem, het zenuwstelsel of het endocrien systeem) moeten worden gerapporteerd. Aanvullend onderzoek kan nodig zijn om de mechanismen te onderzoeken die aan de basis van de effecten liggen en die van kritiek belang kunnen zijn voor de identificatie van gevaren of de risicobeoordeling.

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

3. Wanneer er controlegegevens uit eerder onderzoek beschikbaar zijn, moeten die routinematig worden verstrekt. De overgelegde gegevens moeten betrekking hebben op eindpunten waarbij kritieke nadelige gevolgen kunnen worden verwacht en zij moeten stamspecifiek zijn en uit het laboratorium komen dat het indexonderzoek heeft uitgevoerd. De gegevens moeten een periode van vijf jaar beslaan, waarbij de datum van het indexonderzoek zo dicht mogelijk bij het midden van deze periode ligt.
4. Bij de voorbereiding van een onderzoeksplan moet rekening worden gehouden met de beschikbare gegevens over de onderzochte stof, zoals de fysisch-chemische eigenschappen ervan (bv. vluchtigheid), de zuiverheid, de reactiviteit (zoals de hydrolysesnelheid, de elektrofiële eigenschappen) en de structuur-activiteitsrelaties van chemisch verwante stoffen
5. Bij alle onderzoeken moet de feitelijk bereikte dosis, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht en in andere daarvoor geschikte eenheden (zoals mg per ingeademde l, mg per cm² huidoppervlak), worden gerapporteerd.
6. De analysemethoden die worden gebruikt in toxiciteitsonderzoek moeten specifiek zijn afgestemd op de te meten eenheid en moeten correct zijn gevalideerd. De bepalingsgrens moet zijn afgestemd op de meting van het bereik van de concentratie die zich naar verwachting zal voordoen bij het verkrijgen van de toxicokinetische gegevens.
7. Indien het eindresidu waaraan de mens zal worden blootgesteld als gevolg van metabolisme of andere processen in of op behandelde planten, in vee, in de bodem, in het grondwater, in openlucht, of als gevolg van de verwerking van behandelde producten, een stof bevat die niet de werkzame stof zelf is en die niet is geïdentificeerd als metaboliet in zoogdieren, moet er, voor zover dat technisch mogelijk is, onderzoek worden verricht naar de toxiciteit van deze stof, tenzij kan worden aangetoond dat de blootstelling van de mens aan deze stoffen geen relevant risico voor de gezondheid inhoudt.

▼B

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

8. Voor zover dat praktisch haalbaar is, moet steeds de orale route worden gebruikt. In gevallen waarin de blootstelling van de mens met name plaatsvindt in de gasvormige fase, is het waarschijnlijk beter om voor bepaald onderzoek te kiezen voor inhalatieonderzoek.
9. Bij het kiezen van de dosering moet rekening worden gehouden met toxicokinetische gegevens, zoals de verzadiging van de absorptie gemeten via de systemische beschikbaarheid van de stof en/of metabolieten.

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

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

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

Andere doelstellingen zijn:

- a) het verband tussen de in toxiciteitsonderzoek verkregen blootstelling en toxicologische bevindingen te onderzoeken en bij te dragen aan de beoordeling van het belang van deze bevindingen voor de gezondheid van de mens, met name voor kwetsbare groepen;
- b) het opzetten van een toxiciteitsonderzoek (keuze van soorten, behandelingsmethoden, keuze van doseringsniveaus) te ondersteunen op het vlak van kinetiek en metabolisme;
- c) gegevens te verstrekken die, in het kader van de bevindingen van toxiciteitsonderzoek, bijdragen tot het opzetten van aanvullend toxiciteitsonderzoek zoals beschreven in punt 5.8.2;
- d) het metabolisme van ratten te vergelijken met dat van vee, zoals beschreven in punt 6.2.4.

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

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

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

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

▼ B

- a) een enkele orale dosis (lage en hoge doseringsniveaus);
- b) bij voorkeur een intraveneuze dosis, of een enkele orale dosis met beoordeling van gal-excretie (laag doseringsniveau), als die beschikbaar is, en
- c) een herhaalde dosis

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

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

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

- a) een evaluatie van de snelheid en de mate van orale absorptie, met inbegrip van maximale plasmaconcentratie (C_{\max}), AUC, T_{\max} en andere passende parameters, zoals biologische beschikbaarheid;
- b) de potentiële bioaccumulatie;
- c) de halveringstijd in plasma;
- d) de verspreiding in belangrijke organen en weefsels;
- e) gegevens over de verspreiding in bloedcellen;
- f) de chemische structuur en de kwantificering van metabolieten in biologische vloeistoffen en weefsels;
- g) de verschillende metabole routes;
- h) de route en het tijdsverloop van de excretie van de werkzame stof en metabolieten;
- i) onderzoek om te bepalen of en in welke mate enterohepatische circulatie plaatsvindt.

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

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

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

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

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

▼B

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

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

5.2. Acute toxiciteit

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

- a) de toxiciteit van de werkzame stof;
- b) het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen, klinische tekenen, waar die duidelijk naar voren komen, en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- c) de mogelijke behoefte om te overwegen om een acute referentiedosis (zoals ARfD, aAOEL ⁽¹⁾) te bepalen;
- d) waar mogelijk de toxische werking;
- e) het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar.

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

5.2.1. Mond

Gevallen waarin de proef vereist is

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

5.2.2. Huid

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof moet worden gerapporteerd tenzij een wetenschappelijke verantwoording gegeven kan worden om dat niet te doen (bv. wanneer de orale LD₅₀ ⁽²⁾ groter is dan 2 000 mg/kg). Er moet onderzoek worden gedaan naar zowel lokale als systemische effecten.

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

5.2.3. Inhalatie

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

⁽²⁾ LD₅₀, afkorting voor „letale dosis, 50 %”: de dosis die nodig is om de helft van een geteste populatie te doden na een bepaalde duur van de proef

▼B

- de werkzame stof heeft een dampspanning van $> 1 \times 10^{-2}$ Pa bij 20 °C,
- de werkzame stof is een poeder waarvan een belangrijk deel bestaat uit deeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis),
- de werkzame stof is opgenomen in producten die een poeder zijn of die worden toegepast via verstuiving.

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

5.2.4. *Huidirritatie*

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

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

De teststrategie verloopt volgens een trapsgewijze aanpak:

1. beoordeling van de dermale corrosiviteit met behulp van een gevalideerde in-vitrotestmethode;
2. de beoordeling van huidirritatie met behulp van een gevalideerde in-vitrotestmethode (zoals modellen waarbij gereconstrueerde menselijke huid gebruikt wordt);
3. een eerste onderzoek in vivo naar huidirritatie waarbij één dier wordt gebruikt en waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen;
4. bevestigingstest met nog eens één of twee dieren.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

5.2.5. *Oogirritatie*

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

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

De teststrategie verloopt volgens een trapsgewijze aanpak:

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

▼B

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

3. een eerste onderzoek in vivo naar oogirritatie waarbij een dier wordt gebruikt en waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen;
4. bevestigingstest met nog eens één of twee dieren.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

5.2.6. *Sensibilisering van de huid*

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

5.2.7. *Fototoxiciteit*

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

5.3. **Toxiciteit na kortdurende blootstelling**

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

▼B

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

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

- a) het verband tussen dosis en nadelige effecten;
- b) de toxiciteit van de werkzame stof, waarbij waar mogelijk de hoogste niveaus waarbij geen nadelige effecten worden waargenomen (NOAEL's) moeten worden vermeld;
- c) de doelorganen, voor zover dat relevant is (met inbegrip van het immuunsysteem, het zenuwstelsel en het endocrien systeem);
- d) het tijdsverloop en de kenmerken van de nadelige effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele pathologische bevindingen bij autopsie,
- e) specifieke nadelige effecten en pathologische veranderingen;
- f) voor zover relevant, persistentie en reversibiliteit van bepaalde geconstateerde nadelige effecten, na stopzetting van de toediening;
- g) waar mogelijk de toxische werking;
- h) het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar;
- i) waar nodig de relevante kritieke eindpunten op gepaste tijdstippen om referentiewaarden vast te stellen;

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

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

5.3.1. *Studie over 28 dagen bij orale toediening*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

5.3.2. *Studie over 90 dagen bij orale toediening*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

▼ B5.3.3. *Overige toedieningsroutes*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

5.4. **Genotoxiciteitsproeven**

Het doel van genotoxiciteitsonderzoek bestaat erin:

- de mogelijk genotoxische werking te voorspellen,
- genotoxische carcinogene agentia in een vroege fase te identificeren,
- een licht te werpen op het werkingsmechanisme van bepaalde carcinogene agentia.

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

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

5.4.1. *Onderzoek in vitro*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

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

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

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

▼B5.4.2. *Onderzoek in vivo bij somatische cellen*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4.3. *Onderzoek in vivo bij kiemcellen*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

▼B

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

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

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

5.5. Toxiciteit bij langdurige blootstelling en carcinogeniteit

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

- nadelige effecten als gevolg van de langetermijnblootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren,
- waar relevant, doelorganen te kunnen identificeren,
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen,
- de NOAEL en, indien nodig, andere passende referentiepunten vast te stellen.

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

- a) carcinogene effecten als gevolg van de langetermijnblootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- b) de soort-, geslachts- en orgaanspecificiteit van opgewekte tumoren te kunnen vaststellen;
- c) het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen;
- d) waar mogelijk, de maximumdosis vast te stellen waarbij nog geen carcinogeen effect optreedt;
- e) waar mogelijk, de werking en het belang voor de mens vast te stellen van een eventueel vastgesteld carcinogeen effect.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

▼B

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

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

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

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

Controlegegevens uit eerder onderzoek moeten onder meer bestaan uit:

- a) identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft;
- b) naam van het laboratorium en data van de studie;
- c) beschrijving van de algemene omstandigheden waaronder de dieren zijn gehouden, met inbegrip van de soort of het merk voeder en, voor zover mogelijk, de verbruikte hoeveelheid;
- d) de leeftijd in dagen — bij benadering — en het gewicht van de controledieren bij aanvang van de studie en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood;
- e) beschrijving van het tijdens of aan het eind van het onderzoek waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bv. ziekten, infecties);
- f) namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de pathologische gegevens van het desbetreffende onderzoek;
- g) een verklaring betreffende de aard van de tumoren die eventueel zijn gecombineerd om incidentiegegevens te verkrijgen.

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

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

▼B

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

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

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

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

5.6. Voortplantingstoxiciteit

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

- belemmering van de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfuncties of -capaciteit, bijvoorbeeld als resultaat van effecten op de bronstcyclus, het seksuele gedrag, de diverse aspecten van de spermatogenese of de oögenese, de hormonale activiteit of de fysiologische respons die afbreuk doen aan het vermogen te bevruchten, aan de bevruchting zelf dan wel aan de ontwikkeling van de bevruchte eicel tot en met het stadium van de innesteling,
- schadelijke effecten op het nageslacht, bijvoorbeeld effecten die de normale ontwikkeling, zowel voor als na de geboorte, verstoren. Dit omvat morfologische misvormingen zoals anaal-genitale afstand, tepelretentie en functionele verstoringen (zoals effecten op de voortplanting en neurologische effecten).

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

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

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

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

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

▼B

Controlegegevens uit eerder onderzoek moeten onder meer bestaan uit:

- a) identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft;
- b) naam van het laboratorium en data van de studie;
- c) beschrijving van de algemene omstandigheden waaronder de dieren zijn gehouden, met inbegrip van de soort of het merk voeder en, voor zover mogelijk, de verbruikte hoeveelheid;
- d) de leeftijd in dagen — bij benadering — en het gewicht van de controledieren bij aanvang van de studie en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood;
- e) beschrijving van het tijdens of aan het eind van het onderzoek waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bv. ziekten, infecties);
- f) namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de pathologische gegevens van het desbetreffende onderzoek.

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

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

5.6.1. *Generatie-onderzoek*

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

- a) directe en indirecte effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- b) eventuele nadelige effecten op andere aspecten dan de voortplanting bij lagere doses dan bij onderzoek naar kortetermijntoxiciteit en chronische toxiciteit te kunnen identificeren;
- c) de NOAEL's voor parentale toxiciteit, de voortplantingsresultaten en de ontwikkeling van de jongen te kunnen vaststellen.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

▼B

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

5.6.2. *Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit*

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

- a) de directe en indirecte effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- b) maternale toxiciteit te kunnen vaststellen;
- c) het verband tussen waargenomen effecten en dosis bij zowel moederdier als jongen te kunnen vaststellen;
- d) de NOAEL's voor maternale toxiciteit en de ontwikkeling van jongen vast te stellen;
- e) aanvullende informatie te verschaffen over nadelige gevolgen voor drachtige vrouwtjes, in vergelijking met niet-drachtige vrouwtjes;
- f) aanvullende informatie te verschaffen over de eventuele versterking van algemene toxische effecten op drachtige dieren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet altijd onderzoek verricht worden naar ontwikkelingstoxiciteit.

Proefomstandigheden

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

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

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

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

▼B**5.7. Onderzoek naar neurotoxiciteit****5.7.1. *Onderzoek naar neurotoxiciteit bij knaagdieren***

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

5.7.2. *Onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie*

Het onderzoek naar vertraagd intredende polyneuropathie moet voldoende gegevens opleveren om te kunnen evalueren of de werkzame stof vertraagd intredende polyneuropathie tot gevolg kan hebben na acute en herhaalde blootstelling. Een onderzoek naar herhaalde blootstelling hoeft mogelijk niet te worden uitgevoerd, tenzij er aanwijzingen bestaan dat de verbinding zich ophoopt en dat er een belangrijke belemmering van de neuropathy target esterase of klinische/histopathologische tekenen van vertraagd intredende polyneuropathie optreden rond LD₅₀ voor kippen, zoals bepaald bij de proef met eenmalige toediening.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

5.8. Overig toxicologisch onderzoek**5.8.1. *Onderzoek naar toxiciteit van metabolieten***

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

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

5.8.2. *Aanvullend onderzoek naar de werkzame stof*

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

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

▼B

- b) onderzoek naar de mogelijke immunotoxicologische werking;
- c) een gericht onderzoek met eenmalige toediening om de juiste acute referentiewaarden (ARfD, aAOEL) vast te stellen;
- d) onderzoek gebaseerd op andere toedieningsroutes;
- e) onderzoek naar de mogelijke carcinogene werking;
- f) onderzoek naar de effecten van mengsels.

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

5.8.3. *Hormoonontregelende eigenschappen*

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

- om meer duidelijkheid te scheppen over de werking/het werkingsmechanisme,
- om voldoende bewijs te leveren voor relevante nadelige effecten.

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

5.9. **Medische gegevens**

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

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

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

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

⁽¹⁾ PB L 131 van 5.5.1998, blz. 11.

▼ B

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

5.9.2. *Gegevens verzameld bij mensen*

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

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

5.9.3. *Rechtstreekse waarnemingen*

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

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

5.9.4. *Epidemiologisch onderzoek*

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

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

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

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

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

▼B5.9.7. *Te verwachten effecten van vergiftiging*

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

- het soort, het niveau en de duur van blootstelling of ingestie, en
- verschillen in tijd tussen blootstelling of ingestie en aanvang van de behandeling.

*DEEL 6.****Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders***6.1. **Stabiliteit van residuen bij opslag**

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

Proefomstandigheden

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

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

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

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

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

▼B

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

6.2. Metabolisme, verdeling en uitdrukingsvorm van residuen

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

Voor planten bestaan de doelstellingen van dit onderzoek in:

- a) het maken van een schatting van de totale hoeveelheid overblijvende residuen in het relevante deel van de gewassen bij de oogst, nadat de gewassen behandeld zijn zoals is voorgesteld;
- b) de identificatie van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvende residuen;
- c) het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante delen van gewassen;
- d) het kwantificeren van de belangrijkste componenten van het residu en het bepalen van de doelmatigheid van de procedures voor het extraheren van deze componenten;
- e) het karakteriseren en kwantificeren van samengevoegd en gebonden residu;
- f) het aangeven van de componenten waarvoor analyses moeten worden uitgevoerd in residukwantificatieonderzoek (onderzoek naar residuen van gewassen).

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

- a) het maken van een schatting van de totale hoeveelheid overblijvende residu in eetbare dierlijke producten;
- b) het bepalen van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvend residu in eetbare dierlijke producten;
- c) het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante eetbare dierlijke producten;
- d) het leveren van bewijs op basis waarvan een residu al dan niet moet worden ingedeeld als vetoplosbaar;
- e) het kwantificeren van het totale residu in bepaalde dierlijke producten (melk of eieren) en excreties;
- f) het kwantificeren van de belangrijkste componenten van het residu en het bepalen van de doelmatigheid van de procedures voor het extraheren van deze componenten;
- g) het karakteriseren en kwantificeren van samengevoegd en gebonden residu;
- h) het aangeven van de componenten waarvoor analyses moeten worden uitgevoerd in residukwantificatieonderzoek (onderzoek naar residuen van gewassen);

▼ B

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

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

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

6.2.1. *Planten*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

- a) fruit (code F);
- b) hakvruchten (code R);
- c) bladgewassen (code L);
- d) graan/grasgewassen (code C/G);
- e) peulgewassen en oliehoudende zaden (code P/O);
- f) diversen.

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

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

▼B

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

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

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

- a) de opnameroute (bv. via bladeren of wortels);
- b) de vorming van metabolieten en afbraakproducten;
- c) de verdeling van residu over de relevante delen van het gewas bij oogst (met een bijzondere nadruk op voedsel en voeder);
- d) de metabole routes.

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

6.2.2. *Pluimvee*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet worden verricht bij legkippen.

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

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

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

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

▼B6.2.3. *Melkproducerende herkauwers*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

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

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

6.2.4. *Varkens*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet worden verricht bij varkens.

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

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

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

6.2.5. *Vissen*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

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

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

- het bepalen van de te verwachten hoogste residugehalten van alle componenten van de verschillende residudefinities in gewassen die volgens de voorgestelde goede landbouwpraktijk (GAP) zijn behandeld bij de oogst of bij het uithalen uit de opslagplaats, en
- het bepalen, voor zover relevant, van de snelheid waarmee de hoeveelheid residuen van het gewasbeschermingsmiddel in planten vermindert.

Gevallen waarin de proef vereist is

Deze onderzoeken moeten altijd worden uitgevoerd wanneer het gewasbeschermingsmiddel wordt toegepast op planten of plantaardige producten die voor menselijke consumptie of 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.

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

Proefomstandigheden

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

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

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

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

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

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

▼ B

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

▼B**6.4. Onderzoek naar vervoeding**

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

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

6.4.1. Pluimvee

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

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

6.4.2. Herkauwers

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

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

6.4.3. Varkens

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

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

6.4.4. Vissen

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

▼B**6.5. Effecten van verwerking****6.5.1. Aard van het residu**

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

- stoffen met een oplosbaarheid in water van < 0,01 mg/L,
- als het enkel gaat om eenvoudige fysische behandelingen waarbij er geen wijziging optreedt in de temperatuur van de grondstof, zoals wassen, afsnijden van plantendelen of persen, of
- als de verdeling van het residu over het vruchtvlees en de oneetbare schil het enige effect van de verwerking is.

Proefomstandigheden

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

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

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

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

- de kwantitatieve verdeling van het residu over de oneetbare schil en het vruchtvlees te bepalen,
- de schilfactoren te schatten, en
- een meer realistische schatting van de opname van residuen via het voedsel mogelijk te maken.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

▼B6.5.3. *Omvang van residuen in verwerkte producten*

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

- de kwantitatieve verdeling te bepalen van residuen in de diverse verwerkte producten die als voedsel of voeder worden gebruikt,
- de verwerkingsfactoren in te schatten, en
- een meer realistische schatting van de opname van residuen via het voedsel mogelijk te maken.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

- a) het gewicht van een verwerkt product in de voeding van mensen (zoals appels) of van dieren (zoals appelpulp);
- b) het gehalte aan residuen in de te verwerken plant of het te verwerken plantaardige product (normaal $\geq 0,1$ mg/kg);
- c) de fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof of van de relevante metabolieten (zoals oplosbaarheid in vet in het geval van verwerking van oliehoudende zaden); en
- d) de kans dat na verwerking van de plant of het plantaardige product toxicologisch significante afbraakproducten worden aangetroffen.

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

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

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

Industriële verwerking

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

▼B**Interne verwerking**

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

Proefomstandigheden

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

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

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

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

6.6. Residuen in wisselgewassen

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

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

6.6.1. Metabolisme in wisselgewassen

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

- a) het maken van een schatting van de totale hoeveelheid overblijvende residuen in het relevante deel van de wisselgewassen bij de oogst, nadat de vorige gewassen behandeld zijn zoals is voorgesteld;
- b) de identificatie van de belangrijkste componenten van de totale hoeveelheid overblijvende residuen;
- c) het bepalen van de verdeling van residuen over de relevante delen van gewassen;

▼B

- d) het kwantificeren van de belangrijkste bestanddelen van het residu;
- e) het aangeven van de aanvullende componenten waarvoor analyses moeten worden uitgevoerd in residukwantificatieonderzoek (onderzoek naar vruchtwisseling op het veld);
- f) te beslissen over eventuele beperkingen in de vruchtwisseling, en
- g) over de noodzaak van veldresiduproeven bij wisselgewassen te beslissen (beperkt veldonderzoek).

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

Proefomstandigheden

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

6.6.2. Omvang van residuen in wisselgewassen

De doelstellingen van onderzoek naar residuen in wisselgewassen bestaan erin:

- a) een evaluatie van de omvang van de residuen in wisselgewassen mogelijk te maken;
- b) te beslissen over eventuele beperkingen in de vruchtwisseling;
- c) informatie te verschaffen voor de beoordeling van het algemene belang van de residuen voor de risicobeoordeling van de voeding, en
- d) te beslissen of er MRL's moeten worden vastgesteld voor wisselgewassen.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

▼B

Onderzoek is niet vereist in de volgende gevallen:

- als er geen onderzoek naar het metabolisme van wisselgewassen wordt uitgevoerd, of
- als uit het onderzoek naar het metabolisme van wisselgewassen blijkt dat er geen tot bezorgdheid strekkende residuen te verwachten zijn in wisselgewassen.

Proefomstandigheden

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

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

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

6.7. Voorgestelde residudefinities en maximumresidugehalten**6.7.1. Voorgestelde residudefinities**

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

- het toxicologische belang van de verbindingen,
- de waarschijnlijk aanwezige hoeveelheden, en
- de analytische methoden die worden voorgesteld voor de controle en het toezicht na de goedkeuring.

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

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

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

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

▼B

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

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

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

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

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

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

6.8. **Voorgestelde veiligheidsintervallen**

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

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

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

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

6.10. **Overige onderzoek**

6.10.1. *Residugehalte in pollen en bijenproducten*

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

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



DEEL 7.

Lotgevallen en gedrag in het milieu

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

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

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

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

De bodems moeten aan de volgende voorwaarden voldoen:

- zij variëren in het gehalte aan organische koolstof, de korrelgrootteverdeling en de $\text{pH}_{(\text{bij voorkeur CaCl}_2)}$, en
- als op grond van andere gegevens mag worden verwacht dat de afbraak of de mobiliteit afhankelijk is van de pH (bv. oplosbaarheid en hydrolysesnelheid, zie punten 2.7 en 2.8), zij de volgende $\text{pH}_{(\text{bij voorkeur CaCl}_2)}$ -bereiken omvatten: 5 tot 6, 6 tot 7 en 7 tot 8.

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

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

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

7.1.1. *Afbraakroute in de bodem*

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

- a) waar mogelijk na te gaan hoe belangrijk elk van de betrokken processen is (evenwicht tussen chemische en biologische omzetting);
- b) alle aanwezige componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid toegevoegde werkzame stof uitmaken, en, indien mogelijk, ook de niet-extraheerbare residuen;
- c) indien mogelijk, de individuele bestanddelen te identificeren die bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uitmaken;

▼B

- d) indien mogelijk, de individuele bestanddelen (> 5 %) te identificeren waarvoor de maximale vorming in de bodem aan het einde van het onderzoek nog niet is bereikt;
- e) indien mogelijk, andere individuele componenten die aanwezig zijn te identificeren of te karakteriseren;
- f) het relatieve aandeel van de aanwezige bestanddelen te bepalen (massabalans); en
- g) het betrokken bodemresidu waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld, te bepalen.

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

7.1.1.1. Aerobe afbraak

Gevalen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

- a) werkzame stof;
- b) CO₂;
- c) vluchtige verbindingen, andere dan CO₂;
- d) individueel geïdentificeerde omzettingsproducten waarvan sprake in punt 7.1.1;
- e) niet geïdentificeerde extraheerbare producten, en
- f) niet-extraheerbare residuen in de bodem.

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

▼B

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

De duur van de studie moet minstens 120 dagen bedragen, behalve wanneer de gehalten aan niet-extraheerbare residuen en CO₂ bij een kortere duur op een betrouwbare manier kunnen worden geëxtrapoleerd tot 100 dagen. Het onderzoek moet langer duren wanneer dat noodzakelijk is om de afbraakroute van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten daarvan vast te stellen.

7.1.1.2. Anaerobe afbraak

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

7.1.1.3. Fotolyse in de bodem

Gevallen waarin de proef vereist is

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

7.1.2. *Afbraaksnelheid in de bodem*

7.1.2.1. Laboratoriumonderzoek

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

7.1.2.1.1. *Aerobe afbraak van de werkzame stof*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

▼B

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

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

- a) de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten maken samen meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof uit op eender welk moment tijdens het onderzoek;
- b) zij maken bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uit;
- c) de maximale vorming is aan het eind van het onderzoek nog niet bereikt, maar maakt minstens 5 % van de werkzame stof uit bij de eindmeting;
- d) alle metabolieten die in lysimeteronderzoek bij gemiddelde concentraties over een jaar worden teruggevonden, overschrijden 0,1 µg/l in het percolaat.

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

Proefomstandigheden

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

7.1.2.1.3. *Anaerobe afbraak van de werkzame stof*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

- a) de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten maken samen meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof uit op eender welk moment tijdens het onderzoek;
- b) ze maken bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uit, voor zover dat haalbaar is;

▼B

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

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

Proefomstandigheden

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

7.1.2.2. Veldonderzoek

7.1.2.2.1. *Onderzoek naar dissipatie uit de bodem*

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

Gevalen waarin de proef vereist is

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

- a) als $DegT50_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT50_{lab}$ of $DisT50_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten, vastgesteld in een of meer bodems bepaald bij een temperatuur van 20 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 60 dagen, of
- b) als $DegT90_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT90_{lab}$ of $DisT90_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten, vastgesteld in een of meer bodems bepaald bij een temperatuur van 20 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 200 dagen.

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

- a) als $DegT50_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT50_{lab}$ of $DisT50_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten bepaald bij een temperatuur van 10 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 90 dagen, of
- b) als $DegT90_{lab}$ voor de werkzame stof, $DegT90_{lab}$ of $DisT90_{lab}$ voor metabolieten, afbraak- en reactieproducten, vastgesteld in een of meer bodems bepaald bij een temperatuur van 10 °C en een vochtgehalte in de bodem dat overeenkomt met een pF van 2 (zuigspanning), groter is dan 300 dagen.

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

▼ B

Proefomstandigheden

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

7.1.2.2.2. *Onderzoek naar accumulatie in de bodem*

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

Gevallen waarin de proef vereist is

Als uit onderzoek naar de dissipatie uit de bodem blijkt dat $DisT_{90,field}$ in een of meerdere bodems groter is dan 1 jaar en als herhaald gebruik in hetzelfde groeiseizoen of in opeenvolgende jaren wordt beoogd, moet onderzoek worden verricht naar de mogelijkheid van accumulatie van residuen in de bodem en naar het niveau waarop een plateaugehalte wordt bereikt, tenzij betrouwbare informatie kan worden verstrekt via een rekenmodel of een andere adequate evaluatie.

Proefomstandigheden

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

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

7.1.3. *Adsorptie en desorptie in de bodem*7.1.3.1. *Adsorptie en desorptie*

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

7.1.3.1.1. *Adsorptie en desorptie van de werkzame stof*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

▼B7.1.3.1.2. *Adsorptie en desorptie van metabolieten, afbraak- en reactieproducten*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

- a) de metabolieten, de afbraak- en de reactieproducten maken samen meer dan 10 % van de opgebrachte werkzame stof uit op eender welk moment tijdens het onderzoek;
- b) zij maken bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uit;
- c) de maximale vorming is aan het eind van het onderzoek nog niet bereikt, maar maakt minstens 5 % van de werkzame stof uit bij de eindmeting;
- d) alle metabolieten die in lysimeteronderzoek bij gemiddelde concentraties over een jaar worden teruggevonden, overschrijden 0,1 µg/L in het percolaat.

Proefomstandigheden

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

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

7.1.3.2. *Verouderde sorptie*

Als vervolgoptie kan informatie worden verstrekt over verouderde sorptie.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

7.1.4. *Mobiliteit in de bodem*7.1.4.1. *Onderzoek naar uitspoeling uit kolommen*7.1.4.1.1. *Uitspoeling uit kolommen van de werkzame stof*

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

▼B

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

7.1.4.2. *Lysimeteronderzoek*

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

- de mobiliteit in de bodem,
- de potentiële uitspoeling naar grondwater,
- de potentiële verdeling in de bodem.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

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

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

▼B

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

7.1.4.3. Veldonderzoek naar uitspoeling

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

- de mobiliteit in de bodem,
- de potentiële uitspoeling naar grondwater,
- de potentiële verdeling in de bodem.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

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

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

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

7.2. Gedrag en lotgevallen in water en sediment

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

▼B

- a) persistentie in watersystemen (bodemsediment en water, inclusief zwevende deeltjes);
- b) de mate waarin water- en sedimentorganismen gevaar lopen;
- c) het verontreinigingspotentieel voor oppervlaktewater en grondwater.

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

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

- a) het relatieve belang te bepalen van de betrokken processen (balans tussen chemische en biologische omzetting);
- b) indien mogelijk, alle aanwezige bestanddelen te identificeren;
- c) de relatieve verhoudingen van de aanwezige bestanddelen en de verdeling daarvan over water, inclusief zwevende deeltjes, en sediment te bepalen; en
- d) het relevante residu te bepalen waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld.

7.2.1.1. *Hydrolytische afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

7.2.1.2. *Directe fotochemische afbraak*

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor verbindingen met een molaire extinctiecoëfficiënt (ϵ) $> 101 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ bij een golflengte (λ) $\geq 295 \text{ nm}$, moet de directe fotochemische omzetting van de gezuiverde werkzame stof worden bepaald en gerapporteerd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat er geen belasting van het oppervlaktewater zal optreden.

▼B

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

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

Proefomstandigheden

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

7.2.1.3. Indirecte fotochemische afbraak

Gevalen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

7.2.2.1. „Gemakkelijk biologisch afbreekbaar”

Gevalen waarin de proef vereist is

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

7.2.2.2. *Aerobe mineralisatie in oppervlaktewater*

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

- a) alle aanwezige individuele componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid opgebrachte werkzame stof uitmaken, en, indien mogelijk, ook de niet-extraheerbare residuen;
- b) indien mogelijk, de individuele aanwezige componenten te identificeren die bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uitmaken;

▼B

- c) indien mogelijk, de individuele bestanddelen (> 5 %) te identificeren waarvoor de maximale vorming in de bodem aan het einde van het onderzoek nog niet is bereikt;
- d) indien mogelijk, andere individuele componenten te identificeren of te karakteriseren;
- e) waar relevant, het relatieve aandeel van de aanwezige componenten te bepalen (massabalans), en
- f) waar relevant, het desbetreffende sedimentresidu te bepalen waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

- a) werkzame stof;
- b) CO₂;
- c) vluchtige verbindingen, andere dan CO₂, en
- d) individueel geïdentificeerde omzettingsproducten.

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

7.2.2.3. *Water/sedimentstudie*

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

- a) alle aanwezige individuele componenten te identificeren die op enig tijdstip meer dan 10 % van de hoeveelheid opgebrachte werkzame stof uitmaken, en, indien mogelijk, ook de niet-extraheerbare residuen;
- b) indien mogelijk, de individuele aanwezige componenten te identificeren die bij minstens twee opeenvolgende metingen meer dan 5 % van de opgebrachte werkzame stof uitmaken;
- c) indien mogelijk, de individuele bestanddelen (> 5 %) te identificeren waarvoor de maximale vorming in de bodem aan het einde van het onderzoek nog niet is bereikt;

▼B

- d) indien mogelijk, ook andere aanwezige individuele componenten te identificeren of te karakteriseren;
- e) het relatieve aandeel van de bestanddelen te bepalen (massabalans), en
- f) het relevante sedimentresidu te bepalen waaraan niet-doelsoorten worden of kunnen worden blootgesteld.

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

GevalLEN waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

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

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

- a) werkzame stof;
- b) CO₂;
- c) vluchtige verbindingen, andere dan CO₂;
- d) individueel geïdentificeerde omzettingsproducten;
- e) niet geïdentificeerde extraheerbare producten, en
- f) niet-extraheerbare residuen in de bodem.

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

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

7.2.2.4. Bestraald water/sedimentstudie

Dezelfde algemene bepalingen als in punt 7.2.2.3 zijn van toepassing.

▼B*Gevallen waarin de proef vereist is*

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

Proefomstandigheden

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

7.2.3. *Afbraak in de verzadigde zone*

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

7.3. **Lotgevallen en gedrag in lucht**7.3.1. *Afbraakroute en -snelheid in lucht*

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

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

7.3.2. *Verspreiding via de lucht*

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

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

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

7.3.3. *Lokale en globale effecten*

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

- aardopwarmingsvermogen (GWP),
- ozonafbrekend vermogen (ODP),
- vermogen tot fotochemische ozonvorming (POCP),
- accumulatie in de troposfeer,
- verzuringspotentieel (AP),
- eutrofiëringspotentieel (EP).

▼B**7.4. Definitie van het residu****7.4.1. Definitie van het residu voor risicobeoordeling**

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

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

7.4.2. Definitie van het residu voor toezicht

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

7.5. Monitoringgegevens

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

*DEEL 8.***Ecotoxicologisch onderzoek****Inleiding**

1. Alle beschikbare biologische gegevens en andere gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van het milieutoxicologische profiel van de werkzame stof moeten worden gerapporteerd. Alle potentieel nadelige effecten die tijdens routinematig ecotoxicologisch onderzoek werden vastgesteld, moeten daarbij worden vermeld. Wanneer de nationale bevoegde autoriteiten dat vragen, moeten ook alle aanvullende studies worden uitgevoerd die noodzakelijk zijn om de waarschijnlijk daarbij betrokken mechanismen te onderzoeken en het belang van die effecten te evalueren, en moet daarover verslag worden uitgebracht.
2. De ecotoxicologische beoordeling moet worden gebaseerd op het risico dat de voorgestelde werkzame stof die wordt gebruikt in een gewasbeschermingsmiddel oplevert voor organismen uit niet-doelsoorten. Bij de uitvoering van een risicobeoordeling moet de toxiciteit worden vergeleken met de blootstelling. De algemene term voor het resultaat van zulke vergelijking is „risicoquotiënt” of RQ. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de RQ op verschillende manieren kan worden uitgedrukt, bijvoorbeeld als de verhouding toxiciteit:blootstelling (TER) en als gevarenquotiënt (HQ). De aanvrager moet rekening houden met de informatie uit de secties 2, 5, 6, 7 en 8.
3. Het kan nodig zijn aparte studies te verrichten voor van de werkzame stof afgeleide metabolieten, afbraak- en reactieproducten als het risico bestaat op blootstelling van organismen van niet-doelsoorten of wanneer de effecten niet kunnen worden geëvalueerd op basis van de beschikbare resultaten voor de werkzame stof. Alvorens dergelijk onderzoek te verrichten, moet de aanvrager eerst kijken naar de informatie die is verstrekt in het kader van de secties 5, 6 en 7,

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

▼ B

4. Bij bepaalde soorten onderzoek kan het gebruik van een representatief gewasbeschermingsmiddel in plaats van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd passender zijn, bijvoorbeeld bij proeven naar geleedpotigen uit niet-doelsoorten, bijen, de voortplanting van regenwormen, microflora in de bodem en landplanten uit niet-doelsoorten. Voor bepaalde soorten gewasbeschermingsmiddelen (bv. capsulesuspensie) is het passender om met het gewasbeschermingsmiddel te testen in plaats van met de werkzame stof wanneer deze organismen aan het gewasbeschermingsmiddel zelf zullen worden blootgesteld. Voor gewasbeschermingsmiddelen waarbij het de bedoeling is dat de werkzame stof altijd samen met een beschermstof en/of synergistische stof en/of in combinatie met andere werkzame stoffen wordt gebruikt, moeten gewasbeschermingsmiddelen die die aanvullende stoffen bevatten, worden gebruikt.
5. De mogelijke impact van de werkzame stof op de biodiversiteit en het ecosysteem, met inbegrip van potentiële indirecte effecten via wijzigingen van het voedselweb, moeten worden overwogen.
6. Voor richtsnoeren die het mogelijk maken om de opzet van het onderzoek toe te spitsen op het bepalen van een werkzame concentratie (EC_x), moet het onderzoek worden verricht om een EC₁₀, EC₂₀ en EC₅₀ vast te stellen, voor zover dat vereist is, samen met de overeenkomstige betrouwbaarheidsintervallen van 95 %. Als voor een EC_x-benadering gekozen wordt, moet een NOEC (No Observed Effect Concentration) worden bepaald.

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

7. Bij het uitwerken van een voorstel voor milieukwaliteitsnormen (jaarlijkse gemiddelde EQS, AA-EQS; maximum aanvaardbare concentratie EQS, MAC-EQS) moet worden gebruikgemaakt van alle gegevens over de aquatische toxiciteit. De methode voor het afleiden van deze eindpunten wordt beschreven in de „technische richtsnoeren voor het opstellen van milieukwaliteitsnormen (1)“ voor de Kaderrichtlijn water 2000/60/EG (2) van het Europese Parlement en van de Commissie.
8. Om de significantie van de testresultaten beter te kunnen beoordelen, waaronder ook de schatting van de intrinsieke toxiciteit en de factoren die de toxiciteit beïnvloeden, worden bij de verschillende toxiciteitsproeven, waar mogelijk, exemplaren van dezelfde stam of van dezelfde gedocumenteerde herkomst van de betrokken soort gebruikt.
9. Voor zover relevant, wordt vervolgonderzoek opgezet en worden gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van geschikte statistische methoden. Alle details van de statistische methoden moeten worden vermeld. Waar van toepassing en waar nodig moet vervolgonderzoek worden ondersteund door chemische analyses om na te gaan of er op een bepaald niveau blootstelling heeft plaatsgevonden.
10. In afwachting van de validering en goedkeuring van nieuw onderzoek en van een nieuwe risicobeoordelingsregeling, moeten de bestaande protocols worden gebruikt om de acute en chronische risico's voor bijen aan te pakken, waaronder de risico's voor de overleving en ontwikkeling van de kolonie, en moeten de relevante subletale effecten worden geïdentificeerd en gemeten in de risicobeoordeling.

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

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

(1) Europese Gemeenschappen (2011) Publicatie ISBN: 978-92-79-16228-2

(2) PB L 327 van 22.12.2000, blz. 1.

▼B8.1.1. *Effecten op vogels*

8.1.1.1. Acute orale toxiciteit voor zoogdieren

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

Gevalen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

In het onderzoek dat wordt overgelegd moet de acute orale toxiciteit (LD₅₀) van de werkzame stof worden vastgesteld. Waar beschikbaar moet het onderzoek worden uitgevoerd op een kwartelsoort (Japanse kwartel (*Coturnix coturnix japonica*) of bobwhite (*Colinus virginianus*)) omdat regurgitatie zelden voorkomt bij deze soorten. Waar mogelijk moet het onderzoek LD₅₀-waarden opleveren. De letale drempeldosis, het tijdsverloop van reactie en herstel, de LD₁₀ en de LD₂₀ moeten worden gerapporteerd, samen met de concentratie waarbij geen effect werd vastgesteld (NOEL) en met algemene pathologische bevindingen. Wanneer LD₁₀ en LD₂₀ niet kunnen worden geschat, moet een motivering worden gegeven. De opzet van het onderzoek moet worden geoptimaliseerd om een accurate LD₅₀ te kunnen bepalen.

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

8.1.1.2. Toxiciteit voor vogels op korte termijn; dieetonderzoek

Er moet onderzoek naar de toxiciteit op korte termijn via de voeding worden overgelegd. In zulk onderzoek moeten LC₅₀-waarden, de laagste letale concentratie (LLC), voor zover mogelijk, de NOEC-waarden, en het verloop in de tijd van de respons en het herstel en pathologische bevindingen worden gerapporteerd. LC₅₀- en NOEC-waarden moeten worden omgezet in dagelijkse dosis via de voeding (LD₅₀), uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag en NOEL, uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag.

Gevalen waarin de proef vereist is

De toxiciteit voor vogels na toediening van de werkzame stof via de voeding gedurende een periode van vijf dagen moet enkel worden onderzocht wanneer de werking of de resultaten van onderzoek bij zoogdieren erop wijzen dat de voedings-LD₅₀ zoals gemeten in het onderzoek naar de toxiciteit op korte termijn via de voeding lager kan zijn dan de LD₅₀ op basis van een acuut oraal onderzoek. De proef voor de toxiciteit op korte termijn via de voeding mag niet worden uitgevoerd voor andere doeleinden dan het bepalen van de intrinsieke toxiciteit via blootstelling via de voeding, tenzij de noodzaak daarvan wordt verantwoord.

Proefomstandigheden

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

8.1.1.3. Subchronische en voortplantingstoxiciteit bij vogels

Er moet een onderzoek worden overgelegd waarin de subchronische en voortplantingstoxiciteit van de stof voor vogels wordt bepaald. De EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden vermeld. Als die waarden niet geschat kunnen worden, moet er een verklaring worden gegeven en moet de NOEC, uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag worden vermeld.

▼B*Gevallen waarin de proef vereist is*

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

Proefomstandigheden

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

8.1.2. *Effecten op andere gewervelde landdieren dan vogels*

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

8.1.2.1. *Acute orale toxiciteit voor zoogdieren*

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof voor zoogdieren moet worden bepaald, evenals de LD₅₀ uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

8.1.2.2. *Langetermijn- en voortplantingstoxiciteit voor zoogdieren**Gevallen waarin de proef vereist is*

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

Het meest gevoelige, ecotoxicologisch relevante, toxicologische eindpunt voor zoogdieren op de lange termijn (NOAEL) uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag moet worden vermeld. De EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden gerapporteerd, samen met de NOEC, uitgedrukt in mg stof/kg lg/dag. Wanneer EC₁₀ en EC₂₀ niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

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

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

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

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

▼B8.1.5. *Hormoonontregelende eigenschappen*

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

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

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

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

Er moeten toxiciteitspunten (zoals LC₅₀, EC₁₀, EC₂₀, EC₅₀ en NOEC) worden berekend op basis van de nominale en de gemiddelde/aanvankelijke gemeten concentraties.

8.2.1. *Acute toxiciteit voor vissen*

Er moet een onderzoek worden overgelegd naar de acute toxiciteit voor vissen (LC₅₀), evenals gedetailleerde gegevens over de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

De acute toxiciteit van de werkzame stof voor vissen moet worden bepaald. Om proeven met vissen tot een minimum te beperken, moet worden overwogen om een drempelbenadering toe te passen voor het testen van de acute toxiciteit voor vissen. Er moet een grensproef naar de acute toxiciteit voor vissen worden uitgevoerd bij 100 mg stof/l of bij een geschikte concentratie, gekozen uit aquatische eindpunten (punten 8.2.4, 8.2.6 of 8.2.7), nadat de drempelblootstelling is bestudeerd. Wanneer mortaliteit wordt vastgesteld in de grensproef bij vissen, moet een onderzoek naar het verband tussen dosis en effect voor de acute toxiciteit bij vissen worden uitgevoerd om een LC₅₀ te bepalen voor de risicobeoordeling die wordt uitgevoerd in overeenstemming met de relevante risicoquotiëntanalyse (zie punt 2 van de inleiding van deze sectie).

8.2.2. *Langetermijn- en chronische toxiciteit voor vissen***Gevallen waarin de proef vereist is**

Er moet een onderzoek naar de langetermijn- of chronische toxiciteit voor vissen worden overgelegd voor alle werkzame stoffen wanneer het oppervlaktewater waarschijnlijk blootgesteld zal worden en wanneer de stof als stabiel in water beschouwd wordt, met andere woorden wanneer minder dan 90 % van de oorspronkelijke stof via hydrolyse verloren gaat over 24 uur (zie punt 7.2.1.1). In die omstandigheden moet een onderzoek naar de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase worden uitgevoerd. Als er evenwel een onderzoek is overgelegd naar de volledige levenscyclus van vissen, hoeft er geen onderzoek naar de toxiciteit in een vroege levensfase te worden verricht.

▼B

8.2.2.1. Toxiciteitsproef bij vissen in een vroege levensfase

Onderzoek naar de toxiciteit voor vissen in een vroege levensfase moet de effecten op ontwikkeling, groei en gedrag bepalen en details opleveren voor de waargenomen effecten op vissen in vroege levensfasen. De EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden overgelegd, samen met de NOEC. Wanneer EC₁₀ en EC₂₀ niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.2.2.2. Proef inzake de invloed op de volledige levenscyclus van vissen

Onderzoek naar de volledige levenscyclus van vissen moet gegevens opleveren over effecten op de voortplanting van de oudergeneratie en op de levensvatbaarheid van de nakomelingen. De EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden overgelegd, samen met de NOEC.

Voor werkzame stoffen die niet beschouwd worden als potentiële hormoonontrelegaars kan een onderzoek naar de volledige levenscyclus vereist zijn, afhankelijk van de persistentie en de neiging tot bioaccumulatie van de stof.

Voor werkzame stoffen die voldoen aan de screeningcriteria voor een van de screeningstests bij vissen of waarvoor aanwijzingen bestaan voor hormoonontregeling (zie punt 8.2.3), moeten er passende aanvullende eindpunten worden opgenomen in de proef en moeten die worden besproken met de bevoegde nationale autoriteiten.

Proefomstandigheden

Het onderzoek moet zo worden opgezet dat rekening is gehouden met mogelijke problemen die in de basisproeven en het toxicologisch onderzoek bij zoogdieren en vogels naar voren zijn gekomen en met andere informatie. De blootstellingsomstandigheden moet dienovereenkomstig gekozen worden, rekening houdend met de voorgestelde doseringen.

8.2.2.3. Bioconcentratie bij vissen

De proef voor bioconcentratie bij vissen moet gegevens opleveren over de steady-state bioconcentratiefactoren, de opnamesnelheidsconstanten en de zuiveringssnelheidsconstanten, de onvoltooide excretie, metabolieten die gevormd worden in vissen en, indien voorhanden, informatie over orgaanspecifieke accumulatie.

Alle gegevens moeten worden verstrekt in combinatie met betrouwbaarheidsgrenzen voor elke onderzochte stof. De bioconcentratiefactoren moeten worden uitgedrukt als een functie van zowel het totale natte gewicht als van het lipidegehalte van de vis.

Bij het bestuderen van dit punt, moeten de gegevens die overeenkomstig punt 6.2.5 zijn verstrekt, waar relevant, in aanmerking worden genomen.

Gevallen waarin de proef vereist is

De bioconcentratie van de stof moet worden beoordeeld wanneer:

- de log Pow groter is dan 3 (zie punt 2.7), of er andere indicaties van bioconcentratie zijn, en
- de stof als stabiel beschouwd wordt, met andere woorden wanneer minder dan 90 % van de oorspronkelijke stof via hydrolyse verloren gaat over 24 uur (zie punt 7.2.1.1).

8.2.3. *Hormoonontregelende eigenschappen*

Er moet worden overwogen of de werkzame stof een mogelijke hormoonontregelaar is voor in het water levende organismen uit

▼B

niet-doelsoorten volgens in de EU of internationaal overeengekomen richtsnoeren. Daarnaast moet er rekening worden gehouden met andere beschikbare gegevens over de toxische eigenschappen en de werking. Als uit deze beoordeling blijkt dat de werkzame stof geïdentificeerd kan worden als een mogelijke hormoonontregelaar, moeten het soort onderzoek en de onderzoeksomstandigheden besproken worden met de nationale bevoegde autoriteiten.

8.2.4. *Acute toxiciteit voor ongewervelde waterdieren*

Gevallen waarin de proef vereist is

De acute toxiciteit moet voor een *Daphnia*-soort (bij voorkeur *Daphnia magna*) worden bepaald. Voor werkzame stoffen met een insectendodende werking of waarvoor aangetoond is dat zij als insecticide werken, moet een tweede soort worden getest, bijvoorbeeld larven van Chironomidae of aasgarnalen (*Americamysis bahia*).

8.2.4.1. *Acute toxiciteit voor Daphnia magna*

Er moet een proef worden uitgevoerd die gegevens verschaft over de acute toxiciteit van de werkzame stof na 24 en 48 uur voor *Daphnia Magna*, uitgedrukt als de mediane effectieve concentratie (EC₅₀) die immobilisatie veroorzaakt, en waar mogelijk over de hoogste concentratie die geen immobilisatie veroorzaakt.

Proefomstandigheden

Concentraties tot 100 mg stof/L moeten worden getest. Er kan een grensproef worden uitgevoerd bij 100 mg stof/L als uit de resultaten van een proef voor het bepalen van het bereik blijkt dat er geen effecten te verwachten zijn.

8.2.4.2. *Acute toxiciteit voor een andere soort in het water levende ongewervelde*

Er moet een proef worden uitgevoerd die gegevens verschaft over de acute toxiciteit van de werkzame stof na 24 en 48 uur voor een andere soort in het water levende ongewervelde, uitgedrukt als de mediane effectieve concentratie (EC₅₀) die immobilisatie veroorzaakt, en waar mogelijk over de hoogste concentratie die geen immobilisatie veroorzaakt.

Proefomstandigheden

De omstandigheden uit punt 8.2.4.1 zijn van toepassing.

8.2.5. *Langetermijn- en chronische toxiciteit voor ongewervelde waterdieren*

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moet een onderzoek naar de langetermijn- of chronische toxiciteit voor ongewervelde waterdieren worden overgelegd voor alle werkzame stoffen wanneer het oppervlaktewater waarschijnlijk blootgesteld zal worden en wanneer de stof als stabiel in water beschouwd wordt, met andere woorden wanneer minder dan 90 % van de oorspronkelijke stof via hydrolyse verloren gaat over 24 uur (zie punt 7.2.1.1).

Er moet een onderzoek naar de chronische toxiciteit voor een soort in het water levende ongewervelde worden overgelegd. Als er proeven voor de acute toxiciteit zijn uitgevoerd op twee soorten ongewervelde waterdieren moet rekening worden gehouden met de acute eindpunten (zie punt 8.2.4) om te bepalen welke soort getest moet worden in het onderzoek naar de chronische toxiciteit.

Als de werkzame stof een insectengroeiregulator is, moet er een aanvullend onderzoek naar de chronische toxiciteit worden uitgevoerd met relevante niet-schaaldiersoorten zoals *Chironomus spp.*

8.2.5.1. *Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor Daphnia magna*

Het doel van de proeven voor de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor *Daphnia Magna* moet erin bestaan de nadelige effecten, zoals immobilisatie en vermindering van het voortplantingsvermogen, te meten en details te verschaffen over de waargenomen effecten. De

▼B

EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden overgelegd, samen met de NOEC. Wanneer EC₁₀ en EC₂₀ niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.2.5.2. Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor een andere soort in het water levende ongewervelde

Het doel van de proeven voor de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit voor aanvullende soorten ongewervelde waterdieren moet erin bestaan de nadelige effecten, zoals immobilisatie en vermindering van het voortplantingsvermogen, te meten en details te verschaffen over de waargenomen effecten. De EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden overgelegd, samen met de NOEC. Wanneer EC₁₀ en EC₂₀ niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven.

8.2.5.3. Ontwikkeling en tot wasdom komen van *Chironomus riparius*

De werkzame stof moet worden toegepast op het water boven het sediment en de effecten op de overleving en ontwikkeling van *Chironomus riparius*, met inbegrip van de effecten op het tot wasdom komen van volwassen dieren, moeten worden gemeten om eindpunten vast te stellen voor die stoffen waarvan gedacht wordt dat zij interfereren met de verpoppingshormonen van insecten of andere effecten hebben op de groei en ontwikkeling van insecten. De EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden overgelegd, samen met de NOEC.

Proefomstandigheden

De concentraties van de werkzame stof in het bovenliggende water en het sediment moeten worden gemeten om een EC₁₀, EC₂₀ en NOEC te bepalen. De werkzame stof moet vaak genoeg gemeten worden om de testeindpunten te kunnen berekenen op basis van nominale en tijd-gewogen gemiddelde concentraties.

8.2.5.4. Sedimentorganismen

Wanneer onderzoek naar lotgevallen in het milieu wijst op accumulatie van een werkzame stof in aquatisch sediment of zulke accumulatie voorspelt, moet de impact ervan op sedimentorganismen worden beoordeeld. Het chronische risico voor *Chironomus riparius* of *Lumbriculus spp* moet worden bepaald. Er kan een passende alternatieve testsoort worden gebruikt wanneer er een erkend richtsnoer voorhanden is. De werkzame stof moet worden toegepast op de water- of de sedimentfase van een water/sedimentsysteem en bij de proef moet rekening worden gehouden met de belangrijkste blootstellingsroute. Het belangrijkste eindpunt van het onderzoek moet worden voorgesteld als mg stof/kg droog sediment en mg stof/L water en de EC₁₀ en EC₂₀ moeten worden gerapporteerd, evenals de NOEC.

Proefomstandigheden

De concentraties van de werkzame stof in het bovenliggende water en het sediment moeten worden gemeten om een EC₁₀, EC₂₀ en NOEC te bepalen.

8.2.6. Effecten op groei van algen

Gevallen waarin de proef vereist is

Er moeten proeven worden uitgevoerd op een groene algensoort (zoals *Pseudokirchneriella subcapitata*, synoniem *Selenastrum capricornutum*).

Voor werkzame stoffen die als herbicide werken moet een proef worden uitgevoerd op een tweede soort uit een andere taxonomische groep, zoals een diatomee, bijvoorbeeld *Navicula pelliculosa*.

De EC₁₀-, EC₂₀-, EC₅₀- en overeenkomstige NOEC-waarden moeten worden vermeld.

▼B

8.2.6.1. Effecten op de groei van groene algen

Er moet een proef worden uitgevoerd waarin de EC_{10} , EC_{20} en EC_{50} voor groene algen en de overeenkomstige NOEC-waarden voor de groeisnelheid en het groeirendement van de algen worden bepaald op basis van metingen van de biomassa of vervangende meetvariabelen.

Proefomstandigheden

Concentraties tot 100 mg stof/L moeten worden getest. Er kan een grensproef worden uitgevoerd bij 100 mg stof/L als uit de resultaten van een proef voor het bepalen van het bereik blijkt dat er geen effecten te verwachten zijn bij lagere concentraties.

8.2.6.2. Effecten op de groei van een andere algensoort

Er moet een proef worden uitgevoerd waarin de EC_{10} , EC_{20} en EC_{50} voor een aanvullende algensoort en de overeenkomstige NOEC-waarden voor de groeisnelheid en het groeirendement van de algen worden bepaald op basis van metingen van de biomassa (of vervangende meetvariabelen).

Proefomstandigheden

De proefomstandigheden uit punt 8.2.6.1 zijn van toepassing.

8.2.7. *Effecten op aquatische macrofyten*

Er moet een proef worden overgelegd waarin de EC_{10} , EC_{20} , EC_{50} en overeenkomstige NOEC-waarden voor de groeisnelheid en het groeirendement van *Lemna*-soorten worden bepaald op basis van metingen van het aantal schijfjes en metingen voor minstens een aanvullende meetvariabele (gewicht van de droge stof, gewicht in verse toestand of schijfoppervlak).

Voor andere soorten aquatische macrofyten moet een proef voldoende informatie opleveren om de impact op waterplanten te kunnen evalueren en moet zij EC_{10} , EC_{20} , EC_{50} en overeenkomstige NOEC-waarden opleveren op basis van metingen van geschikte biomassa-parameters.

GevalLEN waarin de proef vereist is

Voor onkruidbestrijdingsmiddelen en plantengroeiregulatoren en voor *stoffen* waarvoor de informatie die werd verstrekt in overeenstemming met punt 8.6 van deel A van deze bijlage of met punt 10.6 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 bewijs oplevert dat de onderzochte stof als onkruidbestrijdingsmiddel werkt, moet een laboratoriumproef met *Lemna*-soorten worden uitgevoerd. De nationale bevoegde autoriteiten kunnen om aanvullende proeven verzoeken op andere macrofytensoorten, naargelang het werkingsmechanisme van de stof, of wanneer proeven om de werkzaamheid te bepalen of proeven met landplanten uit niet-doelsoorten (zie punt 8.6. van deel A van deze bijlage en punt 10.6 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013) duidelijke aanwijzingen opleveren voor een hogere toxiciteit voor houtachtige plantensoorten (bv. auxineremmers, herbiciden tegen breedbladigen) of andere eenzaadlobbige plantensoorten (bv. herbiciden tegen gras).

Waar nodig kunnen aanvullende proeven met aquatische macrofytensoorten worden uitgevoerd op tweezaadlobbige soorten, zoals *Myriophyllum spicatum* of *Myriophyllum aquaticum*, of op een eenzaadlobbige soort, zoals het watergras *Glyceria maxima*. De noodzaak van het uitvoeren van zulk onderzoek moet worden besproken met de nationale bevoegde autoriteiten.

Proefomstandigheden

Concentraties tot 100 mg stof/L moeten worden getest. Er kan een grensproef worden uitgevoerd bij 100 mg stof/L wanneer uit de resultaten van een proef voor het bepalen van het bereik blijkt dat er geen effecten te verwachten zijn.

▼B8.2.8. *Aanvullende proeven op in het water levende organismen*

Er moet mogelijk aanvullend onderzoek met in het water levende organismen worden uitgevoerd om het geïdentificeerde risico te verfijnen en voldoende informatie en gegevens te verzamelen om de potentiële impact op in het water levende organismen onder veldomstandigheden te kunnen evalueren.

Het onderzoek kan worden uitgevoerd in de vorm van proeven met aanvullende soorten, proeven bij een gewijzigde blootstelling, microkosmosonderzoek en mesokosmosonderzoek.

GevalLEN waarin de proef vereist is

De noodzaak van het uitvoeren van zulk onderzoek moet worden besproken met de nationale bevoegde autoriteiten.

Proefomstandigheden

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

8.3. **Effecten op geleedpotigen**8.3.1. *Effecten op bijen*

De effecten op bijen moeten worden beoordeeld en het risico moet worden geëvalueerd, met inbegrip van het risico van residuen van werkzame stoffen of de metabolieten daarvan in nectar, pollen en water, onder meer in de vorm van guttatie. Er moeten verslagen worden overgelegd van de proeven waarvan sprake in de punten 8.3.1.1, 8.3.1.2 en 8.3.1.3, behalve wanneer gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof uitsluitend worden gebruikt in situaties waarin het onwaarschijnlijk is dat bijen ermee in aanraking komen, zoals:

- a) bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten;
- b) bij niet-systemische preparaten voor bodembehandeling, met uitzondering van granulaten;
- c) bij niet-systemische dompelbehandeling van plantgoed en bollen;
- d) voor afdekking en genezing van wonden;
- e) bij niet-systemisch lokaas voor knaagdieren;
- f) bij gebruik in kassen zonder bestuiving door bijen.

Bij de behandeling van zaad moet rekening worden gehouden met het risico op overwaaien of stofvorming bij het in rijen zaaien van het behandelde zaad. Voor granulaten en slakkenkorrels moet rekening worden gehouden met het risico op overwaaiend stof bij toepassing. Als de werkzame stof systemisch is en wordt gebruikt voor de behandeling van zaden, bollen of wortels, rechtstreeks op de bodem wordt toegepast, op irrigatiewater wordt toegepast, of rechtstreeks op of in de plant wordt toegepast, bijvoorbeeld via verstuiving of injectie in de stam, moet het risico voor foeragerende bijen worden onderzocht, met inbegrip van het risico dat voortvloeit uit residuen van het gewasbeschermingsmiddel in nectar, pollen en water, bijvoorbeeld in de vorm van guttatie.

Wanneer het waarschijnlijk is dat bijen in aanraking komen met het middel, moeten onderzoek worden verricht naar zowel de acute toxiciteit (orale en contacttoxiciteit) als de chronische toxiciteit, met inbegrip van subletale effecten.

Wanneer bijen blootgesteld kunnen worden aan residuen in nectar, pollen of water ten gevolge van de systemische eigenschappen van de werkzame stof en wanneer de acute orale toxiciteit <100 µg/bij

▼B

bedraagt of er een aanzienlijke toxiciteit bestaat voor larven, moeten de residuconcentraties in deze matrices worden overgelegd en moet de risicobeoordeling gebaseerd zijn op een vergelijking tussen het relevante eindpunt en die residuconcentraties. Als uit deze vergelijking blijkt dat blootstelling aan toxische niveaus niet uitgesloten kan worden, moeten de effecten onderzocht worden in vervolgonderzoek.

8.3.1.1. Acute toxiciteit voor bijen

Wanneer het waarschijnlijk is dat bijen in aanraking komen met het middel, moet onderzoek naar de acute orale en contacttoxiciteit worden uitgevoerd.

8.3.1.1.1. *Acute orale toxiciteit*

Er moet een proef inzake acute orale toxiciteit uitgevoerd worden waarin de acute LD₅₀-waarden worden bepaald, samen met de NOEC. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd met de werkzame stof. De resultaten moeten worden uitgedrukt in µg werkzame stof/bij.

8.3.1.1.2. *Acute contacttoxiciteit*

Er moet een proef inzake acute contacttoxiciteit uitgevoerd worden waarin de acute LD₅₀-waarden worden bepaald, samen met de NOEC. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd met de werkzame stof. De resultaten moeten worden uitgedrukt in µg werkzame stof/bij.

8.3.1.2. Chronische toxiciteit voor bijen

Er moet een proef inzake chronische toxiciteit voor bijen worden uitgevoerd waarin de chronische EC₁₀-, EC₂₀- en EC₅₀-waarden worden bepaald, samen met de NOEC. Wanneer de chronische EC₁₀-, EC₂₀- en EC₅₀-waarden niet kunnen worden geschat, moet er een verklaring worden gegeven. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef moet worden uitgevoerd wanneer het waarschijnlijk is dat bijen blootgesteld worden.

Proefomstandigheden

De proef moet worden uitgevoerd met de werkzame stof. De resultaten moeten worden uitgedrukt in µg werkzame stof/bij.

8.3.1.3. Effecten op de ontwikkeling en andere levensstadia van honingbijen

Er moet een bijenbroedonderzoek worden uitgevoerd om de effecten op de ontwikkeling in broedactiviteit van honingbijen te bepalen. Het bijenbroedonderzoek moet voldoende gegevens opleveren om eventuele risico's van de werkzame stof voor de larven van de honingbij te kunnen evalueren.

De proef moet, waar mogelijk, de EC₁₀-, EC₂₀- en EC₅₀-waarden opleveren voor volwassen bijen en voor larven, evenals de NOEC. Wanneer de EC₁₀-, EC₂₀ en EC₅₀ niet kunnen worden geschat, moet een verklaring worden gegeven. Eventuele subletale effecten die worden waargenomen, moeten worden gerapporteerd.

▼B*Gevallen waarin de proef vereist is*

De proef moet worden uitgevoerd voor werkzame stoffen waarvoor subletale effecten op de groei en de ontwikkeling niet kunnen worden uitgesloten, tenzij de aanvrager kan aantonen dat blootstelling van het honingbijenbroed aan de werkzame stof niet mogelijk is.

8.3.1.4. Subletale effecten

Proeven waarin subletale effecten, zoals effecten op het gedrag en de voortplanting van bijen, en waar van toepassing, van bijenvolken, worden onderzocht, kunnen vereist zijn.

8.3.2. *Effecten op andere geleedpotigen van niet-doelsoorten dan bijen**Gevallen waarin de proef vereist is*

De effecten op op het land levende geleedpotigen uit niet-doelsoorten moeten worden onderzocht voor alle werkzame stoffen, behalve wanneer gewasbeschermingsmiddelen met de werkzame stof uitsluitend worden gebruikt in situaties waarin niet-doelgeleedpotigen er niet aan blootgesteld kunnen worden, zoals:

- bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten waarbij blootstelling uitgesloten is,
- voor afdekking en genezing van wonden,
- in afgesloten ruimten in combinatie met lokaas voor knaagdieren.

Er moeten altijd proeven worden uitgevoerd op twee indicatorsoorten, de bladluisachtige parasitoïde *Aphidius rhopalosiphi* (Hymenoptera: Braconidae) en de roofmijt *Typhlodromus pyri* (Acari: Phytoseiidae). De basisproeven moeten worden uitgevoerd met behulp van glasplaten en de mortaliteit (en de effecten op de voortplanting als die worden beoordeeld) moet(en) worden gerapporteerd. Via deze proeven moet er een verband tussen dosis en effect worden vastgesteld en moeten de LR₅₀-⁽¹⁾, ER₅₀-⁽²⁾ en NOEC-eindpunten worden gerapporteerd voor de beoordeling van het risico voor die soorten, in overeenkomstig met de relevante risicoquotientanalyse. Wanneer de nadelige effecten duidelijk kunnen worden voorspeld op basis van dit onderzoek kan het nodig zijn om proeven uit te voeren in het kader van vervolgonderzoek (zie punt 10.3 van deel A van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 voor meer informatie).

Voor werkzame stoffen waarvan vermoed wordt dat ze een specifieke werking hebben (zoals insectengroeieregulatoren of middelen die het voedingsgedrag van insecten afremmen), kunnen de nationale bevoegde autoriteiten vereisen dat er aanvullende proeven worden uitgevoerd waarin gekeken wordt naar gevoelige levensstadia, specifieke opnameroutes of andere veranderingen. De redenering achter de keuze voor de gebruikte testsoort moet worden overgelegd.

8.3.2.1. Effecten op *Aphidius rhopalosiphi*

De proef moet voldoende gegevens opleveren om de toxiciteit van de werkzame stof in termen van LR₅₀ en NOEC voor *Aphidius rhopalosiphi* te evalueren.

Proefomstandigheden

De basisproeven moeten worden uitgevoerd met behulp van glasplaten.

⁽¹⁾ LR₅₀, afkorting voor „letale dosering, 50 %”: de toepassingsdosering die nodig is om de helft van een geteste populatie te doden na een bepaalde duur van de proef

⁽²⁾ ER₅₀, afkorting voor „effectdosering, 50 %”: de toepassingsdosering die nodig is om een effect teweeg te brengen op de helft van een geteste populatie na een bepaalde duur van de proef

▼B8.3.2.2. Effecten op *Typhlodromus pyri*

De proef moet voldoende gegevens opleveren om de toxiciteit van de werkzame stof in termen van LR₅₀ en NOEC voor *Typhlodromus pyri* te evalueren.

Proefomstandigheden

De basisproeven moeten worden uitgevoerd met behulp van glasplaten.

8.4. **Effecten op meso- en macrofauna uit niet-doelsoorten in de bodem**8.4.1. *Regenworm - subletale effecten*

Een proef moet gegevens opleveren over de effecten op de groei, de voortplanting en het gedrag van de regenworm.

GevalLEN waarin de proef vereist is

De subletale effecten op regenwormen moeten worden onderzocht wanneer de werkzame stof de bodem kan belasten.

Proefomstandigheden

Via deze proeven moet er een verband tussen dosis en effect worden vastgesteld en de EC₁₀-, EC₂₀- en NOEC-waarden moeten het mogelijk maken om een risicobeoordeling uit te voeren in overeenstemming met de relevante risicoquotiëntanalyse, waarbij rekening moet worden gehouden met de te verwachten blootstelling, het gehalte organische koolstof (f_{oc}) van het testmedium en de lipofiele eigenschappen (K_{ow}) van de onderzochte stof. De onderzochte stof moet in de bodem worden opgenomen om een homogene bodemconcentratie te bereiken. Proeven met bodemmetaboliëten kunnen worden vermeden als er analytisch bewijs bestaat waaruit blijkt dat de metaboliëten in een toereikende concentratie en voor een toereikende duur aanwezig is in het onderzoek dat wordt uitgevoerd met de uitgangsstof.

8.4.2. *Effecten op meso- en macrofauna uit niet-doelsoorten in de bodem (behalve regenwormen)*

GevalLEN waarin de proef vereist is

De effecten op in de bodem levende organismen (behalve regenwormen) moeten worden onderzocht voor alle werkzame stoffen, behalve in situaties waarin in de bodem levende organismen er niet aan blootgesteld kunnen worden, zoals:

- a) bij opslag van voedsel in afgesloten ruimten waarbij blootstelling uitgesloten is,
- b) voor afdekking en genezing van wonden,
- c) in afgesloten ruimten in combinatie met lokaas voor knaagdieren.

Voor gewasbeschermingsmiddelen die als bladspuitmiddel gebruikt worden, kunnen de nationale bevoegde autoriteiten gegevens over *Folsomia candida* en *Hypoaspis aculeifer* vereisen. Als er zowel voor *Aphidius rhopalosiphii* als voor *Typhlodromus pyri* gegevens beschikbaar zijn, mogen die gebruikt worden in een eerste risicobeoordeling. Als er voor een van beide of voor beide onder punt 8.3.2 geteste soorten bezorgdheid ontstaat, moeten er zowel voor *Folsomia candida* als voor *Hypoaspis aculeifer* gegevens worden overgelegd.

Als er geen gegevens beschikbaar zijn over *Aphidius rhopalosiphii* en *Typhlodromus pyri*, moeten de gegevens waarvan sprake in punt 8.4.2.1 worden overgelegd.

▼B

Voor gewasbeschermingsmiddelen die als bodembehandeling worden gebruikt en rechtstreeks op de bodem worden toegepast, in de vorm van een spuitmiddel of als vaste formulering, moeten proeven worden uitgevoerd op *Folsomia candida* en *Hypoaspis aculeifer* (zie punt 8.4.2.1).

8.4.2.1. Proeven op soortniveau

Een proef moet voldoende gegevens opleveren om de toxiciteit van de werkzame stof voor de in de bodem levende ongewervelde indicatorsoorten *Folsomia candida* en *Hypoaspis aculeifer* te beoordelen.

Proefomstandigheden

Via deze proeven moet er een verband tussen dosis en effect worden vastgesteld en de EC₁₀-, EC₂₀- en NOEC-waarden moeten het mogelijk maken om een risicobeoordeling uit te voeren in overeenstemming met de relevante risicoquotiëntanalyse, waarbij rekening moet worden gehouden met de te verwachten blootstelling, het gehalte organische koolstof (f_{oc}) van het testmedium en de lipofiele eigenschappen (K_{ow}) van de onderzochte stof. De onderzochte stof moet in de bodem worden opgenomen om een homogene bodemconcentratie te bereiken. Proeven met bodemmetabolieten kunnen worden vermeden als er analytisch bewijs bestaat waaruit blijkt dat de metaboliet in een toereikende concentratie en voor een toereikende duur aanwezig is in het onderzoek dat wordt uitgevoerd met de uitgangsstof.

8.5. Effecten op de stikstofbinding in de bodem

Een proef moet voldoende gegevens opleveren om de effecten van de werkzame stoffen op microbiële activiteit in de bodem wat betreft stikstofbinding te evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Proefomstandigheden

De gebruikte bodemmonsters moeten vers zijn genomen uit landbouwgrond. De plaatsen waar de bodemmonsters worden genomen, mogen de voorgaande twee jaar niet zijn behandeld met stoffen die aanzienlijke invloed zouden kunnen hebben op de diversiteit en de aantallen van de aanwezige microbiële populaties, tenzij een dergelijk effect slechts van voorbijgaande aard is geweest.

8.6. Effecten op hogere landplanten uit niet-doelsoorten

8.6.1. Samenvatting van de screeningsgegevens

De verstrekte informatie moet volstaan om de effecten van de werkzame stof op planten uit niet-doelsoorten te kunnen evalueren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Uit screeningsgegevens moet blijken of de onderzochte stoffen als herbicide of plantengroeieregulator fungeren. Deze gegevens moeten onder meer de resultaten van proeven op minstens zes plantensoorten uit zes verschillende families bevatten, waaronder zowel een- als tweezaadlobbigen. De geteste concentraties/doseringen moeten gelijk zijn aan of hoger zijn dan de maximale aanbevolen toepassingsdosering en aan een dosering die het gebruikspatroon onder veldomstandigheden simuleert, waarbij proeven worden uitgevoerd na de laatste behandeling of een dosering die rechtstreeks wordt toegepast en waarbij rekening wordt gehouden met de accumulatie van residuen na meerdere toepassingen van het gewasbeschermingsmiddel. Als het screeningsonderzoek niet de gespecificeerde soorten of de nodige concentraties en doseringen behelst, moeten er proeven worden uitgevoerd in overeenstemming met punt 8.6.2.

▼ B

Screeningsgegevens mogen niet worden gebruikt om werkzame stof die als herbicide of plantengroeieregulator fungeren te beoordelen. Punt 8.6.2 is van toepassing.

Proefomstandigheden

Er moet een samenvatting worden verstrekt van de uit proeven beschikbare — positieve of negatieve — gegevens voor de evaluatie van de biologische activiteit en het vaststellen van het doseringsbereik, die informatie kunnen geven over mogelijke effecten op andere flora uit niet-doelsoorten. Ook moet een evaluatie worden gegeven van de mogelijke effecten op plantensoorten die niet tot de doelsoorten behoren.

Deze gegevens moeten worden aangevuld met nadere informatie, in de vorm van een samenvatting, over de waargenomen effecten op planten tijdens veldproeven, met name onderzoek naar werkzaamheid, residuen, lotgevallen in het milieu en ecotoxicologisch onderzoek.

8.6.2. Proeven op planten uit niet-doelsoorten

Een proef moet de ER₅₀-waarden van de werkzame stof voor planten uit niet-doelsoorten opleveren.

Gevallen waarin de proef vereist is

Voor werkzame stoffen die als onkruidbestrijdingsmiddel of plantengroeieregulator fungeren, moeten er concentratie-/reactieproeven worden uitgevoerd naar de groeikracht en het tot wasdom komen van zaailingen van minstens zes soorten die families vertegenwoordigen waarvoor een werking als onkruidbestrijdingsmiddel/plantengroeieregulator is vastgesteld. Wanneer op basis van de werking duidelijk kan worden vastgesteld dat enkel het tot wasdom komen of de groeikracht wordt beïnvloed, moet enkel het relevante onderzoek verricht worden.

Er hoeven geen gegevens te worden overgelegd wanneer de blootstelling verwaarloosbaar is, bijvoorbeeld in het geval van knaagdierenbestrijdingsmiddelen, werkzame stoffen die gebruikt worden voor het afdekken van wonden of het behandelen van zaden, of in het geval van werkzame stoffen die gebruikt worden in opslagplaatsen of in kweekkasten waar blootstelling uitgesloten is.

Proefomstandigheden

Er moeten proeven rond het verband tussen dosis en effect worden overgelegd voor een selectie van 6 tot 10 eenzaadlobbige en tweezaadlobbige plantensoorten die zo veel mogelijk taxonomische groepen vertegenwoordigen.

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

Alle beschikbare gegevens over de effecten van het middel op andere op het land levende organismen moet worden vermeld.

8.8. Effecten op biologische methoden voor de zuivering van afvalwater

Een proef moet een aanwijzing opleveren voor de mogelijke effecten van de werkzame stof op biologische afvalwaterzuiveringssystemen.

Gevallen waarin de proef vereist is

De effecten op biologische methoden voor de reiniging van afvalwater moeten worden gerapporteerd, wanneer de gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten ongewenste effecten kunnen hebben op afvalwaterzuiveringsinstallaties.

8.9. Monitoringgegevens

De beschikbare monitoringgegevens met betrekking tot de effecten van de werkzame stof op organismen uit niet-doelsoorten moeten worden vermeld.

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

Er moet een samenvatting van alle relevante gegevens uit de openbare aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur over de werkzame stof, metabolieten en afbraak- of reactieproducten en gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten worden overgelegd.

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

Waar relevant moeten voorstellen worden ingediend en gemotiveerd voor de indeling en etikettering van de werkzame stof in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1272/2008, zoals:

- pictogrammen,
- signaalwoorden,
- gevarenaanduidingen, en
- voorzorgsmaatregelen.

▼ M2

DEEL B

WERKZAME STOFFEN IN DE VORM VAN MICRO-ORGANISMEN**▼ C1***Inhoud*

INLEIDING VAN DEEL B

1. Identiteit van de aanvrager, identiteit van de werkzame stof en informatie over de productie
 - 1.1. Aanvrager
 - 1.2. Producent
 - 1.3. Identiteit, taxonomie en fylogenie van het micro-organisme
 - 1.4. Specificatie van het microbiële plaagbestrijdingsagens zoals geproduceerd
 - 1.4.1. Gehalte aan de werkzame stof
 - 1.4.2. Identiteit en kwantificering van additieven, relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden
 - 1.4.2.1. Identiteit en kwantificering van additieven
 - 1.4.2.2. Identiteit van en gehalte aan relevante verontreinigende micro-organismen
 - 1.4.2.3. Identiteit en kwantificering van relevante onzuiverheden
 - 1.4.3. Analytisch profiel van batches
 - 1.5. Informatie over het productieproces en de controlemaatregelen voor de werkzame stof
 - 1.5.1. Productie en kwaliteitscontrole
 - 1.5.2. Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of brand
 - 1.5.3. Procedures voor vernietiging of decontaminatie

▼ C1

2. Biologische kenmerken van het micro-organisme
 - 2.1. Oorsprong, voorkomen en gebruiksgeschiedenis
 - 2.1.1. Oorsprong en isolatiebron
 - 2.1.2. Voorkomen
 - 2.1.3. Gebruiksgeschiedenis
 - 2.2. Ecologie en levenscyclus van het micro-organisme
 - 2.3. Werkingsmechanisme op het doelorganisme en gastheerbereik
 - 2.4. Groeivereisten
 - 2.5. Infectiviteit voor het doelorganisme
 - 2.6. Verwantschap met bekende pathogenen voor mensen en pathogenen voor niet-doelorganismen
 - 2.7. Genetische stabiliteit en factoren die daarop van invloed zijn
 - 2.8. Informatie over zorgwekkende metabolieten
 - 2.9. Aanwezigheid van overdraagbare genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen
3. Verdere informatie
 - 3.1. Functie en doelorganisme
 - 3.2. Beoogd toepassingsgebied
 - 3.3. Beschermd of behandelde gewassen en producten
 - 3.4. Informatie over de mogelijke ontwikkeling van resistentie in het (de) doelorganisme(n)
 - 3.5. Gegevens uit de literatuur
4. Analysemethoden
 - 4.1. Methoden voor de analyse van het MPCA zoals geproduceerd
 - 4.2. Methoden om de dichtheid van het micro-organisme te bepalen en residuen te kwantificeren
5. Effecten op de gezondheid van de mens
 - 5.1. Medische gegevens
 - 5.1.1. Therapeutische maatregelen en maatregelen voor eerste hulp
 - 5.1.2. Medisch toezicht
 - 5.1.3. Informatie over sensibilisering en allergeniteit
 - 5.1.4. Directe waarneming
 - 5.2. Beoordeling van de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij de mens
 - 5.3. Onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme

▼ C1

- 5.3.1. Infectiviteit en pathogeniteit
 - 5.3.1.1. Orale infectiviteit en pathogeniteit
 - 5.3.1.2. Intratracheale/intranasale infectiviteit en pathogeniteit
 - 5.3.1.3. Eenmalige intraveneuze, intraperitoneale of subcutane blootstelling
- 5.3.2. Celweekstudie
- 5.4. Specifiek onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme
- 5.5. Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten
 - 5.5.1. Informatie over metabolieten
 - 5.5.2. Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten
- 6. Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders
 - 6.1. Schatting van de blootstelling van consumenten aan residuen
 - 6.2. Verkrijgen van gegevens over residuen
- 7. Het voorkomen van het micro-organisme in het milieu, met inbegrip van lotgevallen en gedrag van zorgwekkende metabolieten
 - 7.1. Het voorkomen van het micro-organisme in het milieu
 - 7.1.1. Voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het milieu
 - 7.1.1.1. Bodem
 - 7.1.1.2. Water
 - 7.1.2. Blootstelling aan micro-organismen waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn voor planten of voor andere organismen
 - 7.1.3. Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling van het micro-organisme
 - 7.1.4. Experimentele blootstellingsgegevens van het micro-organisme
- 7.2. Lotgevallen en gedrag van zorgwekkende metabolieten
 - 7.2.1. Voorspelde concentratie in het milieu
 - 7.2.2. Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling
 - 7.2.3. Experimentele blootstellingsgegevens
- 8. Ecotoxicologisch onderzoek
 - 8.1. Effecten op gewervelde landdieren
 - 8.2. Effecten op in het water levende organismen
 - 8.2.1. Effecten op vissen
 - 8.2.2. Effecten op ongewervelde waterdieren

▼ C1

- 8.2.3. Effecten op algen
- 8.2.4. Effecten op in het water levende macrofyten
- 8.3. Effecten op bijen
- 8.4. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen
- 8.5. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem
- 8.6. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende landplanten
- 8.7. Aanvullend onderzoek naar het micro-organisme
- 8.8. Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten
- 8.8.1. Informatie over metabolieten
- 8.8.2. Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten

▼ M2

INLEIDING VAN DEEL B

- i) Deze inleiding van deel B vormt een aanvulling op de inleiding van deze bijlage met punten die specifiek zijn voor werkzame stoffen in de vorm van micro-organismen.
- ii) Voor de toepassing van deel B wordt verstaan onder:
 - 1) **“stam”**: een genetische variant van een organisme op zijn taxonomische niveau (soort), dat bestaat uit de nakomelingen van één enkel isolaat in een reïncultuur afkomstig uit de oorspronkelijke matrix (bv. het milieu) en dat gewoonlijk bestaat uit een opeenvolging van culturen die uiteindelijk zijn afgeleid van één initiële kolonie;
 - 2) **“kolonievormende eenheid” (“kve”)**: een meeteenheid die wordt gebruikt om het aantal bacterie- of schimmelcellen in een monster te schatten die zich onder gecontroleerde groeiomstandigheden kunnen vermenigvuldigen, met als gevolg dat een of meer cellen zich voortplanten en vermenigvuldigen tot één zichtbare kolonie;
 - 3) **“internationale eenheid” (“IE”)**: een hoeveelheid van een stof die een specifiek effect teweegbrengt wanneer deze volgens een internationaal aanvaarde biologische procedure wordt getest;
 - 4) **“microbieel plaagbestrijdingsagens zoals geproduceerd”** (microbial pest control agent — **“MPCA zoals geproduceerd”**): het resultaat van het productieproces van het (de) micro-organisme(n) dat (die) bestemd is (zijn) om als werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen te worden gebruikt en dat bestaat uit het (de) micro-organisme(n) en alle additieven, metabolieten (met inbegrip van zorgwekkende metabolieten), chemische onzuiverheden (met inbegrip van relevante onzuiverheden), verontreinigende micro-organismen (met inbegrip van relevante verontreinigende micro-organismen) en het verbruikte medium/de restfractie dat/die het resultaat is van het productieproces, of — in geval van continue productieprocessen waarbij een strikte scheiding tussen de productie van het micro-organisme (de micro-organismen) en het productieproces van het gewasbeschermingsmiddel niet mogelijk is — een niet-geïsoleerd tussenproduct;
 - 5) **“additief”**: een bestanddeel dat tijdens de productie van de werkzame stof aan de werkzame stof wordt toegevoegd om de microbiële stabiliteit te behouden en/of de hantering te vergemakkelijken;

▼ M2

- 6) **“zuiverheid”**: het gehalte aan het micro-organisme dat in de relevante eenheden in het MPCA zoals geproduceerd aanwezig is en in een relevante eenheid wordt uitgedrukt, en het maximumgehalte aan tot bezorgdheid aanleiding gevende stoffen als deze worden geïdentificeerd;
- 7) **“relevant verontreinigend micro-organisme”**: een pathogeen/infectieus micro-organisme dat per ongeluk aanwezig is in het MPCA zoals geproduceerd;
- 8) **“uitgangsmateriaal”**: een startcultuur voor een microbiële stam die wordt gebruikt voor de productie van het MPCA zoals geproduceerd of het uiteindelijke gewasbeschermingsmiddel;
- 9) **“verbruikt medium/restfractie”**: de fractie van het MPCA zoals geproduceerd die uit achtergebleven of verwerkte grondstoffen bestaat, en met uitzondering van het (de) micro-organisme(n) waaruit de werkzame stof bestaat, en van de additieven, zorgwekkende metabolieten, relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden;
- 10) **“grondstof”**: stoffen die in het productieproces van het MPCA zoals geproduceerd als substraat en/of buffermiddel worden gebruikt;
- 11) **“ecologische niche”**: een ecologische functie en feitelijke fysieke ruimte die door een bepaalde soort binnen de gemeenschap of het ecosysteem wordt bezet;
- 12) **“gastheerbereik”**: het scala van verschillende biologische gastheersoorten dat door een microbiële soort of stam kan worden geïnfecteerd;
- 13) **“infectiviteit”**: het vermogen van een micro-organisme om een infectie te veroorzaken;
- 14) **“infectie”**: het niet-opportunistisch binnenbrengen of binnenkomen van een micro-organisme in een vatbare gastheer, waarbij het micro-organisme zich kan voortplanten om nieuwe infectieuze eenheden te vormen en in de gastheer kan blijven bestaan, ongeacht of het micro-organisme al dan niet pathologische effecten of een ziekte veroorzaakt;
- 15) **“pathogeniteit”**: het niet-opportunistische vermogen van een micro-organisme om de gastheer bij infectie letsel en schade toe te brengen;
- 16) **“niet-opportunistisch”**: de omstandigheden waarin een micro-organisme een infectie uitoefent of letsel of schade toebrengt wanneer de gastheer niet wordt ondermijnd door een predisponerende factor (bv. een verzwakt immuunsysteem als gevolg van een factor die geen verband houdt met deze infectie);
- 17) **“opportunistische infectie”**: een infectie die zich voordoet in een gastheer die wordt ondermijnd door een predisponerende factor (bv. een verzwakt immuunsysteem als gevolg van een factor die geen verband houdt met deze infectie);
- 18) **“virulentie”**: de mate van pathogeniteit die een pathogeen micro-organisme in de gastheer kan uitoefenen;
- 19) **“virulentiefactor”**: een factor die de pathogeniteit/virulentie van een micro-organisme vergroot;
- 20) **“zorgwekkende metaboliet”**: een door het te beoordelen micro-organisme geproduceerde metaboliet met bekende toxiciteit of bekende relevante antimicrobiële activiteit, die in het MPCA zoals geproduceerd in concentraties aanwezig is die een risico kunnen vormen voor de gezondheid van mens en dier of voor het milieu, en/of waarvoor niet afdoende kan worden aangetoond dat de in-situ productie van de metaboliet niet relevant is voor de risicobeoordeling;

▼ **M2**

- 21) **“in-situproductie”**: de productie van een metaboliet door het micro-organisme na toepassing van het gewasbeschermingsmiddel dat dat micro-organisme bevat;
- 22) **“achtergrondniveau van een metaboliet”**: een niveau van een metaboliet dat waarschijnlijk zal voorkomen in relevante Europese milieutypen (met inbegrip van andere bronnen dan gewasbescherming) en/of in levensmiddelen en diervoeders (bv. eetbare delen van planten), wanneer de micro-organismen zich in omstandigheden bevinden waarin ze kunnen groeien, zich kunnen reproduceren en die metaboliet kunnen produceren in aanwezigheid van een gastheer of bij de beschikbaarheid van bronnen van koolstof en nutriënten, waarbij uitgegaan wordt van hoge gastheerdichtheden en de ruime beschikbaarheid van nutriënten;
- 23) **“resistentie tegen antimicrobiële stoffen”** (antimicrobial resistance, **“AMR”**): het intrinsieke of verworven vermogen van een micro-organisme om zich te vermenigvuldigen in aanwezigheid van een antimicrobieel agens in concentraties die relevant zijn voor therapeutische maatregelen in de menselijke of diergeneeskunde, waardoor die stof therapeutisch onwerkzaam wordt;
- 24) **“antimicrobieel agens”**: een agens met antibacteriële, antivirale, antimycotische, antihelmintische of antiprotozoale eigenschappen in de vorm van een stof met een natuurlijke, halfsynthetische of synthetische oorsprong die bij in-vivoconcentraties door interactie met een specifiek doelwit micro-organismen doodt of hun groei remt;
- 25) **“verworven resistentie tegen antimicrobiële stoffen”**: een niet-intrinsieke en verworven nieuwe resistentie die een micro-organisme in staat stelt om te overleven of zich te vermenigvuldigen in aanwezigheid van een antimicrobiële stof in concentraties die hoger zijn dan de concentraties die wilde stammen van dezelfde soort remmen;
- 26) **“intrinsieke resistentie tegen antimicrobiële stoffen”**: alle inherente eigenschappen van een microbiële soort die de werking van antimicrobiële agentia beperken, waardoor het in de aanwezigheid van de antimicrobiële agentia bij concentraties die relevant zijn voor hun therapeutische toepassingen, kan overleven en zich kan vermenigvuldigen. De inherente eigenschappen van micro-organismen worden als niet overdraagbaar beschouwd en kunnen structurele kenmerken omvatten zoals het ontbreken van aangrijpingspunten voor geneesmiddelen, de ondoordringbaarheid van celomhullingen, de activiteit van multidrug-effluxpompen of de activiteit van metabole enzymen. Een gen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen wordt als intrinsiek beschouwd, als het zich op een chromosoom bevindt bij afwezigheid van een mobiel genetisch element, en het door de meeste wilde stammen van dezelfde soort wordt gedeeld;
- 27) **“relevante antimicrobiële activiteit”**: de antimicrobiële activiteit veroorzaakt door relevante antimicrobiële agentia;
- 28) **“relevante antimicrobiële agentia”**: alle antimicrobiële agentia die belangrijk zijn voor therapeutisch gebruik bij mens of dier, zoals beschreven in de meest recente versies van de volgende lijsten zoals die op het moment van indiening van het dossier beschikbaar zijn:
- een bij Verordening (EU) 2021/1760 van de Commissie ⁽¹⁾ en overeenkomstig artikel 37, lid 5, van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad ⁽²⁾ vastgestelde lijst, of
 - de lijsten van de Wereldgezondheidsorganisatie ⁽³⁾ van kritisch belangrijke antimicrobiële stoffen, zeer belangrijke antimicrobiële stoffen en belangrijke antimicrobiële stoffen voor de menselijke geneeskunde;

⁽¹⁾ Gedelegeerde Verordening (EU) 2021/1760 van de Commissie van 26 mei 2021 tot aanvulling van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad door vaststelling van de criteria voor de aanwijzing van antimicrobiële stoffen die moeten worden voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens (PB L 353 van 6.10.2021, blz. 1).

⁽²⁾ Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG (PB L 4 van 7.1.2019, blz. 43).

⁽³⁾ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

▼ M2

- 29) **“viroïde”**: agens van een klasse van infectieuze agentia die bestaan uit een kleine RNA-streng die niet met een eiwit is geassocieerd. Het RNA codeert niet voor eiwitten en wordt niet vertaald; het wordt gerepliceerd door enzymen van gastheercellen;
- 30) **“voorspelde dichtheid in het milieu”**: een conservatieve schatting van de populatiedichtheid van het micro-organisme in de bodem of het oppervlaktewater bij toepassing overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden, berekend op basis van de maximale toepassingsdoserings en het maximale aantal toepassingen per jaar van het gewasbeschermingsmiddel dat het micro-organisme bevat.
- iii) De informatie uit aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur als bedoeld in punt 1.4 van de inleiding wordt op het relevante taxonomische niveau van het micro-organisme (bv. stam, soort, geslacht) verstrekt. Er wordt uitgelegd waarom het gekozen taxonomische niveau relevant wordt geacht voor het desbetreffende gegevensvereiste.
- iv) Andere beschikbare informatiebronnen, zoals medische verslagen, kunnen ook in een samenvatting worden verstrekt en ingediend.
- v) Indien nodig of specifiek aangegeven in de gegevensvereisten worden de in deel A beschreven testrichtsnoeren ook voor dit deel gebruikt, nadat zij zodanig zijn aangepast dat zij geschikt zijn voor chemische verbindingen die aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd.
- vi) Wanneer er een proef wordt uitgevoerd, moet er overeenkomstig punt 1.4 een gedetailleerde beschrijving (specificatie) worden verstrekt van het gebruikte materiaal en de verontreinigingen daarvan. Wanneer bij onderzoek gebruik wordt gemaakt van micro-organismen die in een laboratorium of in een productiesysteem op proefschaal zijn aangemaakt, moet dat onderzoek worden herhaald met gebruikmaking van het MPCA zoals geproduceerd, tenzij kan worden aangetoond dat het gebruikte testmateriaal grotendeels identiek is aan het materiaal dat wordt gebruikt voor toetsing en beoordeling.
- vii) Indien de werkzame stof een genetisch gemodificeerd micro-organisme is, moet een kopie worden ingediend van de evaluatie van de gegevens betreffende de risicobeoordeling, overeenkomstig artikel 48 van Verordening (EG) nr. 1107/2009.
- viii) De beoordeling van de pathogeniteit en infectiviteit van micro-organismen moet worden gebaseerd op een aanpak op basis van bewijskracht, waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat:
- dierproeven vanwege verschillen tussen mens en proefdier (bv. immuunsysteem, microbiom) niet altijd geschikt zijn voor extrapolatie naar mensen, en
 - micro-organismen een beperkt gastheerbereik kunnen hebben, waardoor niet altijd kan worden aangenomen dat een micro-organisme dat bij de geteste dieren geen ziekte veroorzaakt, hetzelfde resultaat oplevert bij de mens, en omgekeerd.
- ix) De informatie over het micro-organisme moet toereikend zijn om een evaluatie van het risico op resistentie tegen antimicrobiële stoffen mogelijk te maken.
- x) Totdat gevalideerde methoden voor het testen van sensibiliserende effecten veroorzaakt door micro-organismen op de huid en de luchtwegen beschikbaar zijn, moeten alle micro-organismen als potentiële sensibilisatoren worden beschouwd.

▼ M2**1. IDENTITEIT VAN DE AANVRAGER, IDENTITEIT VAN DE WERKZAME STOF EN INFORMATIE OVER DE PRODUCTIE****1.1. Aanvrager**

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

1.2. Producent

De volgende informatie wordt verstrekt:

- a) de naam en het adres van de producent van de werkzame stof;
- b) de naam en het adres van iedere fabriek waar de werkzame stof wordt of zal worden geproduceerd;
- c) een contactpunt (bij voorkeur een centraal contactpunt), inclusief naam, telefoonnummer en e-mailadres.

Indien er na goedkeuring van het micro-organisme wijzigingen optreden in het adres of in het aantal producenten, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden gemeld.

1.3. Identiteit, taxonomie en fylogenie van het micro-organisme

De verstrekte informatie moet een ondubbelzinnige identificatie en karakterisering van het micro-organisme mogelijk maken.

- i) Op het moment van indiening van het dossier moet het micro-organisme bij een internationaal erkende kweekverzameling worden gedeponerd. De contactgegevens van de kweekverzameling en het volgnummer moeten worden ingediend.
- ii) Het micro-organisme moet op basis van de meest recente wetenschappelijke informatie worden geïdentificeerd als ondubbelzinnig tot een bepaalde soort behorend en wordt met de naam van de stam vermeld, met inbegrip van elke andere aanduiding die relevant kan zijn voor het micro-organisme (bv. isolaatniveau, indien relevant voor virussen). De wetenschappelijke naam en taxonomische groep van het micro-organisme moeten worden vermeld. Dit omvat de traditionele linneaanse taxonomie (rijk, fylum, klasse, orde, familie, geslacht, soort en stam), evenals gevestigde, niet-hiërarchische fylogenetische taxa tussen deze linneaanse rangen, en elke andere benaming die relevant is voor het micro-organisme (bv. serovar, pathovar, biovar).
- iii) Alle bekende synonieme, alternatieve en oudere benamingen moeten worden verstrekt. Indien tijdens de ontwikkeling codeaanduidingen zijn gebruikt, moeten deze ook worden verstrekt.
- iv) Er moet een fylogenetische boom worden verstrekt, waarin ook het micro-organisme is opgenomen. De schaal van de fylogenetische boom moet zodanig worden gekozen dat hij relevante stammen en soorten omvat (bv. bij gebruik van read-across tussen verwante stammen of soorten om aan de gegevensvereisten te voldoen). Oudere benamingen van opgenomen micro-organismen of taxonomische groepen kunnen in de fylogenetische boom worden vermeld.
- v) Er moet worden vermeld of het micro-organisme een wilde stam dan wel een (spontane of geïnduceerde) mutant is, of dat het genetisch is gemodificeerd. Indien het micro-organisme een mutant is of is gemodificeerd, moeten alle bekende verschillen in eigenschappen, met inbegrip van genetische verschillen, tussen het gemodificeerde micro-organisme en de wilde ouderstam worden vermeld. De voor de modificatie gebruikte techniek moet worden gerapporteerd.

▼ **M2****1.4. Specificatie van het microbiële plaagbestrijdingsagens zoals geproduceerd**1.4.1. *Gehalte aan de werkzame stof*

Het minimum- en maximumgehalte aan het micro-organisme in het MPCA zoals geproduceerd, wordt afgeleid uit de analyse van vijf representatieve batches zoals aangegeven in punt 1.4.3 en wordt gerapporteerd. Het gehalte moet worden uitgedrukt in een geschikte microbiële eenheid die de werking van een gewasbeschermingsmiddel het best weergeeft, zoals het aantal actieve eenheden, kolonievormende eenheden of internationale eenheden per volume of gewicht, of in een andere voor de risicobeoordeling van het micro-organisme bruikbare eenheid. De bruikbaarheid van de microbiële eenheid die in het kader van de uit te voeren proeven wordt gebruikt, moet worden gemotiveerd. De desbetreffende eenheid moet consistent zijn gebruikt in de verstrekte studies en literatuurgegevens. Indien literatuurgegevens met verschillende eenheden worden verstrekt, moet een herberekening op basis van de gebruikte eenheden worden verstrekt.

Indien wordt beweerd dat een of meer metabolieten in het MPCA zoals geproduceerd, deel uitmaken van de werking van een gewasbeschermingsmiddel, moet het gehalte aan deze metabolieten worden vermeld overeenkomstig deel A, punt 1.9.

1.4.2. *Identiteit en kwantificering van additieven, relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden*

Gegevens over additieven, relevante verontreinigende micro-organismen, relevante onzuiverheden en zorgwekkende metabolieten die aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd, worden direct afgeleid uit de analyse van vijf representatieve batches zoals aangegeven in punt 1.4.3 en worden gerapporteerd.

1.4.2.1. Identiteit en kwantificering van additieven

De identiteit, het minimum- en maximumgehalte in g/kg van elk additief in het MPCA zoals geproduceerd, moeten worden vermeld.

1.4.2.2. Identiteit van en gehalte aan relevante verontreinigende micro-organismen

De identiteit van en het maximumgehalte aan relevante verontreinigende micro-organismen in het MPCA zoals geproduceerd, moeten — uitgedrukt in de juiste eenheid — worden gerapporteerd.

1.4.2.3. Identiteit en kwantificering van relevante onzuiverheden

De identiteit van en het maximumgehalte aan chemische onzuiverheden in het MPCA zoals geproduceerd, die relevant zijn als gevolg van ongewenste toxicologische, ecotoxicologische of milieueigenschappen, moeten in g/kg worden gerapporteerd, met inbegrip van zorgwekkende metabolieten die door het micro-organisme als onzuiverheden in de productiebatch worden geproduceerd.

1.4.3. *Analytisch profiel van batches*

Er moeten ten minste vijf representatieve batches van de recente en huidige productie van het micro-organisme worden geanalyseerd. Elk van de representatieve batches moet een productiedatum dragen van de afgelopen vijf jaar. De productiedata van de representatieve batches en de grootte van de batches moeten worden vermeld.

Wanneer een werkzame stof in verschillende fabrieken wordt geproduceerd, moet de informatie die overeenkomstig dit punt is vereist, voor elke fabriek afzonderlijk worden verstrekt.

▼ **M2**

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

1.5. **Informatie over het productieproces en de controlemaatregelen voor de werkzame stof**

1.5.1. *Productie en kwaliteitscontrole*

Er moet voor alle stappen van het productieproces informatie worden verstrekt over de wijze waarop het micro-organisme in bulk wordt geproduceerd. Deze informatie moet relevante beschrijvingen omvatten van:

- de grondstoffen;
- de sterilisatie van kweekmedia (bv. autoclaaf);
- het oorspronkelijk gehalte aan entmateriaal voor de kweekmedia (bv. aantal conidia/g droog kweekmedium);
- de kweek- en mediumomstandigheden (bv. pH, temperatuur, wateractiviteit (a_w));
- de fase van de groeicurve en groeifase van het micro-organisme tijdens het productieproces;
- de verhouding vegetatieve cellen/(endo)sporen;
- het gistingsproces;
- de zuivering en cellulaire dehydratie;
- andere technische parameters (bv. centrifugeringsprotocollen).

Het type productieproces (bv. continu of in batches) moet worden vermeld.

Zowel de productiemethode/het productieproces als het middel zelf moet aan voortdurende kwaliteitsbewaking worden onderworpen, en de kwaliteitsborgingscriteria moeten worden verstrekt. Vooral het mogelijk voorkomen van spontane wijzigingen in de kenmerken van het micro-organisme moet worden bewaakt. Er moet worden aangegeven waar de kwaliteitsborgingsstappen in het proces worden uitgevoerd, en er moet worden beschreven hoe de monsters voor de kwaliteitsborgingscreening worden genomen.

De technieken die worden gebruikt om de uniformiteit van het middel te garanderen, en de testmethoden voor normalisering, instandhouding en zuiverheid ervan, waardoor de aanwezigheid van relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden in het MPCA zoals geproduceerd, moet worden voorkomen, moeten worden beschreven en gespecificeerd.

Er moet informatie worden verstrekt over het mogelijke verlies van activiteit van startcultures, samen met overeenkomstige methoden om dit te beoordelen. Indien relevant moeten methoden worden beschreven, waarmee kan worden voorkomen dat het micro-organisme zijn effect op het doelorganisme verliest.

▼ **M2**1.5.2. *Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of brand*

Voor het MPCA zoals geproduceerd moet een veiligheidsinformatieblad worden verstrekt overeenkomstig artikel 31 van Verordening (EG) nr. 1907/2006 ⁽¹⁾.

1.5.3. *Procedures voor vernietiging of decontaminatie*

Er moet een beschrijving worden gegeven van methoden om het MPCA zoals geproduceerd veilig te verwijderen of, indien nodig, om het micro-organisme niet-levensvatbaar te maken vóór de verwijdering van het MPCA zoals geproduceerd, en van methoden om verontreinigd verpakkingsmateriaal en ander materiaal te verwijderen (bv. chemische methoden of behandeling in een autoclaaf).

Er moet informatie worden verstrekt aan de hand waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid van deze methoden kunnen worden vastgesteld.

2. BIOLOGISCHE KENMERKEN VAN HET MICRO-ORGANISME**2.1. Oorsprong, voorkomen en gebruiksgeschiedenis**2.1.1. *Oorsprong en isolatiebron*

De geografische locatie en het milieucompartiment (bv. substraat, gastheerorganismen) waaruit het micro-organisme is geïsoleerd, worden vermeld. De isolatiemethode van en de selectieprocedure voor het micro-organisme worden aangegeven.

2.1.2. *Voorkomen*

De geografische verspreiding van het micro-organisme wordt aangegeven.

Het (de) milieucompartiment(en) waarin het micro-organisme naar verwachting al voorkomt, wordt (worden) beschreven (bv. bodem, water, rhizosfeer, fylosfeer, gastheerorganismen).

Indien relevant worden levensmiddelen of diervoeders waarin het micro-organisme naar verwachting al voorkomt, beschreven.

De in dit punt bedoelde informatie wordt verstrekt op het meest relevante hoogste taxonomische niveau (bv. stam, soort, geslacht) en de keuze voor het relevante hoogste taxonomische niveau wordt verantwoord.

2.1.3. *Gebruiksgeschiedenis*

Eerdere en huidige bekende toepassingen van het micro-organisme (bv. onderzoek, commerciële toepassingen en toepassingen die voor de aanbeveling van de status gekwalificeerd vermoeden van veiligheid ⁽²⁾ zijn geëvalueerd) moeten worden beschreven. De beschrijving moet zowel gewasbescherming als andere toepassingen omvatten (bv. toepassingen en/of beoordelingen uit hoofde van andere regelgevingskaders, bioremediëring, toepassingen in levensmiddelen en diervoeders).

De in dit punt bedoelde informatie wordt verstrekt op het meest relevante hoogste taxonomische niveau (bv. stam, soort, geslacht). De keuze van het relevante hoogste taxonomische niveau moet worden verantwoord.

2.2. Ecologie en levenscyclus van het micro-organisme

De bekende levenscyclus (-cycli) van het micro-organisme, zijn levensstijl (bv. parasitair, saprofytair, endofytisch, pathogeen) en zijn ecologische niche(s) worden beschreven, evenals alle vormen die voor kunnen komen en de wijze van voortplanting.

⁽¹⁾ Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (Reach), tot oprichting van een Europees Agentschap voor chemische stoffen, houdende wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en houdende intrekking van Verordening (EEG) nr. 793/93 van de Raad en Verordening (EG) nr. 1488/94 van de Commissie alsmede Richtlijn 76/769/EEG van de Raad en de Richtlijnen 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG en 2000/21/EG van de Commissie (PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1).

⁽²⁾ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>

▼ **M2**

Voor bacteriofagen moet informatie worden verstrekt over lysogene en lytische eigenschappen, indien van toepassing.

Voor schimmels en bacteriën moet, indien van toepassing, informatie worden verstrekt over:

- externe omstandigheden voor rustfasen, informatie over de weerstand van sporen tegen ongunstige milieuomstandigheden, overlevingstijd van de sporen en voorwaarden voor ontkiemen, en/of
- vorming van een biofilm.

2.3. **Werkingsmechanisme op het doelorganisme en gastheerbereik**

Alle beschikbare informatie over de werkingsmechanismen tegen het (de) doelorganisme(n) wordt verstrekt.

In het geval van een pathogeen of parasitair werkingsmechanisme op het doelorganisme wordt informatie verstrekt over de plaats van besmetting en de wijze van binnendringen in het doelorganisme, de infectieuze dosis en de gevoelige stadia van het doelorganisme. De resultaten van experimentele studies moeten worden gerapporteerd.

In het geval van een werkingsmechanisme dat is gebaseerd op een zorgwekkende metabool die door het te beoordelen micro-organisme wordt geproduceerd en die is geïdentificeerd zoals vereist op grond van punt 2.8, moet informatie uit aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur of uit een andere betrouwbare bron over het waarschijnlijke werkingsmechanisme van de zorgwekkende metabool en de waarschijnlijke blootstellingsroute van het doelorganisme aan de zorgwekkende metabool worden verstrekt.

Alle bekende gastheerorganismen van het micro-organisme moeten op het relevante taxonomische niveau worden opgenomen. De beschikbare informatie over de mogelijke dichtheid van gastheerorganismen, waarmee gegevens over de natuurlijke aanwezigheid van de micro-organismen worden ondersteunt, moet worden verstrekt.

2.4. **Groeivereisten**

De omstandigheden die nodig zijn voor de groei en proliferatie van het micro-organisme moeten worden beschreven (bv. gastheer, nutriënten, pH, osmotische kracht, vochtigheid). De voor groei en proliferatie vereiste minimumtemperatuur, maximumtemperatuur en optimale temperatuur moet worden gerapporteerd. De generatietijd onder gunstige groeiomstandigheden moet worden gerapporteerd.

2.5. **Infectiviteit voor het doelorganisme**

Indien een of meer pathogene werkingsmechanismen op het doelorganisme in punt 2.3 worden beschreven, moeten virulentiefactoren en (indien van toepassing) milieufactoren die daarop van invloed zijn, worden vermeld en beschreven. De resultaten van relevante experimentele studies en/of gegevens/informatie uit de bestaande literatuur worden op het relevante taxonomische niveau gerapporteerd.

2.6. **Verwantschap met bekende pathogenen voor mensen en pathogenen voor niet-doelorganismen**

Wanneer het micro-organisme nauw verwant is aan bekende pathogenen voor mensen, dieren, gewassen of andere niet-doelsoorten, moet de aanvrager:

- de pathogenen en het soort bekende ziekten dat erdoor wordt veroorzaakt, vermelden;
- de bekende virulentiefactoren van de pathogenen beschrijven;
- de bekende virulentiefactoren van het micro-organisme in de vorm van een werkzame stof beschrijven;
- de fylogenetische relatie tussen het micro-organisme en de verwante geïdentificeerde pathogenen beschrijven;
- de manier waarop of de middelen waarmee het actieve micro-organisme van pathogene soorten kan worden onderscheiden, beschrijven.

▼ **M2****2.7. Genetische stabiliteit en factoren die daarop van invloed zijn**

Indien het micro-organisme een niet-virulente variant van een plant-pathogeen virus is, moet worden gerapporteerd hoe groot de kans is dat na toepassing onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden door mutatie weer virulentie wordt verkregen, met inbegrip van informatie over de maatregelen die kunnen worden genomen om deze kans te verkleinen, en over de doeltreffendheid van dergelijke maatregelen.

2.8. Informatie over zorgwekkende metabolieten

De aanvrager moet bij dit punt de door het micro-organisme geproduceerde zorgwekkende metabolieten identificeren en vermelden, met inbegrip van een samenvatting van de overeenkomstig de punten 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 en 7.2.2 ingediende informatie die is gebruikt om metabolieten als zorgwekkend te identificeren of om uit te sluiten dat zij zorgwekkend zijn, tenzij het micro-organisme een virus is.

Zorgwekkende metabolieten kunnen op basis van de wetenschappelijke literatuur of op basis van observatie van toxiciteit, ecotoxiciteit of antimicrobiële activiteit in studies die met het micro-organisme of nauw verwante stammen zijn uitgevoerd, worden geïdentificeerd. Wanneer het ontbreken van het (de) gen(en) dat (die) nodig is (zijn) voor de productie van de geïdentificeerde zorgwekkende metaboliet(en) is aangetoond met behulp van geschikte genomische methoden (bv. sequencing van het volledige genoom), wordt ook geacht te zijn aangetoond dat een dergelijk gevaar voor die metaboliet (en) ontbreekt.

Alle beschikbare informatie (bv. wetenschappelijke literatuur, experimentele studies) over de metabolieten en de daarmee verband houdende geïdentificeerde gevaren (bv. de toxicologische karakterisering) en, indien relevant, de blootstelling aan de metaboliet moeten worden ingediend overeenkomstig de relevante punten (d.w.z. de punten 5.5, 6.1, 6.2 en 7.2 indien relevant voor de gezondheid van mens en dier, en de punten 7.2 en 8.8 indien relevant voor niet-doelorganismen).

2.9. Aanwezigheid van overdraagbare genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen

Indien het micro-organisme een bacterie is, moet informatie over eventuele resistentie tegen relevante antimicrobiële stoffen op het niveau van de stam worden gerapporteerd en moet informatie over de vraag of de genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen verworven, overdraagbaar en functioneel zijn, worden gerapporteerd. De verstrekte informatie moet toereikend zijn voor een evaluatie van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van een mogelijke overdracht van relevante genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen.

3. VERDERE INFORMATIE**3.1. Functie en doelorganisme**

De biologische functie moet als volgt worden gespecificeerd:

- bestrijding van bacteriën;
- bestrijding van schimmels;
- bestrijding van virussen;
- bestrijding van insecten;
- bestrijding van mijten;
- bestrijding van weekdieren;
- bestrijding van nematoden;
- bestrijding van planten;
- overige (moet worden gespecificeerd).

▼ M2**3.2. Beoogd toepassingsgebied**

Het (de) bestaande en voorgestelde toepassingsgebied(en) van een gewasbeschermingsmiddel met het micro-organisme moet(en) als volgt worden gespecificeerd:

- veldtoepassing, bijvoorbeeld landbouw, tuinbouw, bosbouw en wijnbouw,
- bedekte teelten (bv. in kassen),
- niet-beteelde terreinen,
- moestuinen,
- kamerplanten,
- opgeslagen levensmiddelen/diervoerders,
- behandeling van zaad,
- overige (moet worden gespecificeerd).

3.3. Beschermd of behandelde gewassen en producten

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

3.4. Informatie over de mogelijke ontwikkeling van resistentie in het (de) doelorganisme(n)

Er moet beschikbare informatie uit aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur of een andere betrouwbare bron van informatie over het mogelijk ontstaan van resistentie of kruisresistentie bij het (de) doelorganisme(n) worden verstrekt. Indien mogelijk worden adequate beheersstrategieën beschreven.

3.5. Gegevens uit de literatuur

Er wordt een samenvatting voorgelegd van de systematische beoordeling van aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur die is gebruikt om de op grond van deel B vereiste gegevens te verstrekken, met vermelding van de gebruikte bibliografische databanken, criteria voor de beoordeling van relevantie en betrouwbaarheid met betrekking tot de gegevensvereisten en zoekstrategieën enz.

In de samenvatting worden de referenties vermeld die zijn gebruikt voor de samenstelling van het dossier, alsmede de punten waarvoor de respectieve referenties relevant zijn.

4. ANALYSEMETHODEN**Inleiding**

Analysemethoden moeten in het kader van de analyse van de conformiteit van productiebatches met de overeengekomen specificatie worden gebruikt, indien relevant (deel 1), en in het kader van het verkrijgen van gegevens voor de risicobeoordeling voor humane toxicologie of ecotoxicologie. Analysemethoden dienen ook ter ondersteuning van fasen na de toelating, bijvoorbeeld om residuen op gewassen te bewaken (deel 6), indien van toepassing. De gebruikte methode moet worden gemotiveerd.

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 analytische chemische methoden die worden gebruikt om relevante onzuiverheden, zorgwekkende metabolieten en additieven in het MPCA zoals geproduceerd te analyseren, zijn ook gegevens vereist inzake specificiteit, lineariteit, nauwkeurigheid en herhaalbaarheid zoals vastgesteld in deel A, punten 4.1 en 4.2.

▼ M2

Op verzoek van de lidstaat-rapporteur worden de volgende gegevens verstrekt:

- i) monsters van het MPCA zoals geproduceerd;
- ii) indien technisch mogelijk, analytische normen voor zorgwekkende metabolieten en alle andere bestanddelen die onder de residudefinitie vallen (indien een dergelijk monster niet wordt verstrekt, moet dit worden verantwoord);
- iii) indien beschikbaar, monsters van referentiestoffen voor de relevante onzuiverheden.

4.1. Methoden voor de analyse van het MPCA zoals geproduceerd

De volgende methoden moeten worden beschreven, waarbij valideringsgegevens worden verstrekt:

- a) de overeenkomstig punt 1.3, ii) en iv), vereiste methoden om het micro-organisme te identificeren, met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden of fenotypische methoden die op unieke genotypische of fenotypische markers zijn gebaseerd, om de stam van andere stammen van dezelfde soort te onderscheiden, met informatie over passende testprocedures en -criteria voor identificatie (bv. morfologie, biochemie, serologie en moleculaire identificatie);
- b) methoden om het micro-organisme te karakteriseren, met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden of fenotypische methoden, zoals vereist in deel 2, met informatie over passende testprocedures en -criteria voor identificatie (bv. morfologie, biochemie, serologie en moleculaire identificatie);
- c) methoden die informatie moeten opleveren over de mogelijke variabiliteit van het uitgangsmateriaal/het actieve micro-organisme, en de houdbaarheid ervan (met inbegrip van verlies van activiteit en de beoordeling van dat verlies), zoals vereist in deel 1;
- d) methoden om een spontane of geïnduceerde mutant van het micro-organisme en de wilde ouderstam van elkaar te kunnen onderscheiden, bv. met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden zoals vereist in deel 1;
- e) methoden om de zuiverheid van het uitgangsmateriaal waaruit batches worden geproduceerd vast te kunnen stellen en methoden om die zuiverheid te controleren, bijvoorbeeld met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden zoals vereist in deel 1;
- f) methoden om het gehalte aan het micro-organisme in de productiebatch te bepalen en methoden om relevante verontreinigende micro-organismen op te sporen en te tellen, zoals vereist in deel 1, zodat het mogelijk wordt om na te gaan of het materiaal/de batch aan een maximumdrempel voor relevant besmet micro-organisme voldoet;
- g) methoden om relevante onzuiverheden, additieven en zorgwekkende metabolieten te bepalen, indien deze aanwezig zijn in het productiemateriaal, zoals vereist in deel 1.

▼ M2**4.2. Methoden om de dichtheid van het micro-organisme te bepalen en residuen te kwantificeren**

De methoden die worden gebruikt voor het bepalen en kwantificeren van:

- de dichtheid van de micro-organismen, indien relevant, zoals vereist in de punten 5.3, 5.4, 6.1 en 7.1.4, en in deel 8;
- de residuen van de zorgwekkende metabolieten, indien relevant, zoals vereist in de punten 2.8, 5.5 en 8.8, en in deel 6,

die aanwezig zijn op en/of in gewassen, levensmiddelen, diervoeders, lichaamsweefsels en -vloeistoffen van mensen en dieren en in relevante milieucompartimenten, moeten worden beschreven.

Indien relevant moeten methoden voor toezicht na de goedkeuring worden beschreven. Voor zover mogelijk moeten de methoden na de goedkeuring zo eenvoudig mogelijk zijn, zo laag mogelijke kosten met zich meebrengen en het gebruik van algemeen beschikbare uitrusting en apparatuur vereisen.

5. EFFECTEN OP DE GEZONDHEID VAN DE MENS**Inleiding**

- i) De verstrekte informatie moet, samen met de gegevens over een of meer gewasbeschermingsmiddelen die het micro-organisme bevatten, toereikend zijn om een evaluatie uit te voeren van de risico's voor de gezondheid van mensen en dieren (d.w.z. soorten die gewoonlijk door mensen worden gevoederd en gehouden of die voedsel produceren):
 - a) die direct en/of indirect verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die het micro-organisme bevatten;
 - b) die verbonden zijn aan de hantering van behandelde producten, en
 - c) die het gevolg zijn van residuen of onzuiverheden die in levensmiddelen en water achterblijven.

Daarnaast moet de verstrekte informatie toereikend zijn om:

- te kunnen beslissen of het micro-organisme moet worden goedgekeurd of niet;
 - te bepalen welke toepasselijke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan de goedkeuring;
 - te bepalen welke waarschuwings- en veiligheidszinnen voor de bescherming van het milieu en de gezondheid van mens en dier op de verpakkingen (recipiënten) moeten worden aangebracht;
 - vast te stellen wat relevante maatregelen voor eerste hulp en ook adequate diagnostische en therapeutische maatregelen zijn bij infectie of andere nadelige effecten bij mensen.
- ii) Alle in het kader van het onderzoek gevonden nadelige 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.
 - iii) Bij alle studies moet melding worden gemaakt van de feitelijk bereikte dosis van de micro-organismen of van de zorgwekkende metaboliet, uitgedrukt in geschikte eenheden per kg lichaamsgewicht (bv. kve/kg) of in andere geschikte eenheden. De gekozen eenheid moet worden gemotiveerd.

▼ **M2**

- iv) De beschikbare informatie over de identiteit en de biologische eigenschappen van het micro-organisme (delen 1 en 2) evenals gezondheidsrapporten en medische verslagen kunnen volstaan om de infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme te kunnen beoordelen.
- v) Om de beoordeling van de effecten op de gezondheid van de mens te voltooien, kan aanvullend onderzoek nodig zijn en het soort aanvullend onderzoek wordt op basis van het oordeel van deskundigen per geval bepaald, afhankelijk van de beschikbare informatie die wordt verstrekt, met name betreffende de biologische eigenschappen van het micro-organisme. In afwachting van de vaststelling van specifieke richtsnoeren op internationaal niveau, wordt de vereiste informatie verkregen door toepassing van de beschikbare richtsnoeren.
- vi) Indien de beschikbare gegevens (zie punt 5.2) of de proeven uit hoofde van punt 5.3 nader onderzocht moeten worden of nadelige gevolgen voor de gezondheid aan het licht hebben gebracht, moet aanvullend onderzoek (zie punt 5.4) worden uitgevoerd. De aard van de te verrichten studie kan verschillen naar gelang van de geconstateerde effecten.

5.1. Medische gegevens

5.1.1. *Therapeutische maatregelen en maatregelen voor eerste hulp*

Er moet een beschrijving worden gegeven van de toe te passen behandeling en van de maatregelen voor eerste hulp bij ingestie, inhalatie of contaminatie van de ogen en de huid. Er wordt beschikbare informatie op basis van praktische ervaring of theoretische gronden verstrekt.

Indien beschikbaar en onverminderd artikel 10 van Richtlijn 98/24/EG van de Raad⁽¹⁾ worden gegevens uit de praktijk en informatie met betrekking tot de herkenning van symptomen van infectie of pathogeniteit en betreffende de doeltreffendheid van therapeutische maatregelen overgelegd.

Voor micro-organismen, met uitzondering van virussen, moeten antimicrobiële stoffen die werkzaam zijn tegen het micro-organisme in de lijst worden opgenomen. Als de zorgwekkende metaboliet(en) wordt (worden) geïdentificeerd, zoals vereist in punt 2.8, moet de werkzaamheid van bekende antagonist(en) van die metaboliet(en) worden gerapporteerd.

5.1.2. *Medisch toezicht*

De beschikbare verslagen van programma's voor toezicht op gezonde werkomstandigheden worden ingediend. Deze rapporten kunnen betrekking hebben op de te beoordelen stam, op nauw verwante stammen of op zorgwekkende metabolieten, en worden ondersteund door informatie over de opzet van het programma, het gebruik van de juiste beschermingsmaatregelen waaronder persoonlijke beschermingsmiddelen, de blootstelling aan het micro-organisme of de zorgwekkende metabolieten. Deze verslagen moeten, indien beschikbaar, gegevens bevatten over de effecten op personen die aan het micro-organisme of de zorgwekkende metabolieten zijn blootgesteld in fabrieken of na toepassing van het micro-organisme (bv. mensen die in het onderzoek of in de landbouw werken). Deze verslagen moeten, indien beschikbaar, ook betrekking hebben op gegevens over sensibilisering en/of allergische reacties.

Bij nadelige effecten moet aandacht worden besteed aan de vraag of de gevoeligheid van het individu kan zijn vergroot door predisponerende aandoeningen, bijvoorbeeld een reeds bestaande ziekte, medicatie, verminderde immuniteit, zwangerschap of het geven van borstvoeding.

⁽¹⁾ Richtlijn 98/24/EG van de Raad van 7 april 1998 betreffende de bescherming van de gezondheid en de veiligheid van werknemers tegen risico's van chemische agentia op het werk (14e bijzondere richtlijn in de zin van artikel 16, lid 1, van Richtlijn 89/391/EEG) (PB L 131 van 5.5.1998, blz. 11).

▼ **M2**5.1.3. *Informatie over sensibilisering en allergeniteit*

Beschikbare verslagen uit de aan collegiale toetsing onderworpen gepubliceerde literatuur inzake het micro-organisme of nauw verwante leden van de taxonomische groep, die betrekking hebben op sensibilisering bij mensen moeten worden ingediend. Aangezien er geen geschikte methode beschikbaar is om het sensibiliserende vermogen van micro-organismen te beoordelen, moeten zij als potentiële sensibilisatoren worden beschouwd totdat een gevalideerde test beschikbaar is en de mogelijke afwezigheid van sensibiliserend potentieel per geval wordt aangetoond.

5.1.4. *Directe waarneming*

Beschikbare rapporten uit de aan collegiale toetsing onderworpen gepubliceerde literatuur inzake het micro-organisme of nauw daaraan verwante leden van dezelfde taxonomische groep, die betrekking hebben op infecties bij mensen, moeten samen met rapporten van eventuele follow-upstudies worden overgelegd. Dergelijke rapporten bevatten beschrijvingen van de aard en het niveau van de blootstelling, evenals van klinische symptomen, maatregelen voor eerste hulp en therapeutische maatregelen en verrichte metingen en overige gedane waarnemingen.

Bij nadelige effecten moet aandacht worden besteed aan de vraag of de gevoeligheid van het individu kan zijn vergroot door predisponerende aandoeningen, bijvoorbeeld een reeds bestaande ziekte, medicatie, verminderde immuniteit, zwangerschap of het geven van borstvoeding.

5.2. **Beoordeling van de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij de mens**

Studies om de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme te bepalen moeten overeenkomstig de punten 5.3.1 en 5.4 worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoonde dat dergelijke effecten niet te verwachten zijn. De aanpak op basis van bewijskracht kan worden gebaseerd op de in de punten 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 en 5.1 verstrekte informatie en/of uit andere betrouwbare bronnen worden gehaald (bv. gekwalificeerd vermoeden van veiligheid⁽¹⁾). In een samenvatting moet met deze informatie rekening worden gehouden om de afwezigheid van infectiviteit en pathogeniteit bij de mens aan te tonen, en zo te rechtvaardigen dat de in de punten 5.3.1 en 5.4 vereiste studies niet zijn ingediend.

5.3. **Onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme**5.3.1. *Infectiviteit en pathogeniteit*

Tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht kan aantonen dat er geen sprake is van infectiviteit en pathogeniteit overeenkomstig punt 5.2, moeten studies, gegevens en informatie worden verstrekt en geëvalueerd zoals vereist in de punten 5.3.1.1 tot en met 5.3.1.3. Deze 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 infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme;
- het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over de waargenomen veranderingen (klinische en gedragsveranderingen) en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar, en
- analyses in het kader van de studies om de klaring van het micro-organisme te kunnen evalueren.

Indien deze studies worden uitgevoerd, moet de aanvrager:

- de observatieperiode aan de biologische eigenschappen van het toegediende micro-organisme aanpassen, met name aan de incubatietijd, de klaringssnelheid en het tijdstip waarop nadelige effecten kunnen worden waargenomen;

⁽¹⁾ <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>

▼ M2

- tijdens het onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit een schatting maken van het klaren van micro-organismen in de organen die relevant zijn voor microbiologisch onderzoek (bv. de lever, nieren, milt, longen, hersenen, het bloed en de toedieningsplaats);
- bij de beoordeling van de onderzoeksresultaten en hun relevantie voor de mens rekening houden met de mogelijke onderscheidende gevoeligheid van soorten (d.w.z. de relevantie van de voor de proeven gekozen soort) voor het micro-organisme (bv. op basis van de literatuur).

5.3.1.1. Orale infectiviteit en pathogeniteit

De orale infectiviteit en pathogeniteit na eenmalige blootstelling aan het micro-organisme moeten worden gerapporteerd.

Er wordt overeenkomstig de relevante richtsnoeren een onderzoek bij proefdieren uitgevoerd, tenzij de aanvrager de afwezigheid van orale infectiviteit en pathogeniteit kan aantonen aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht zoals beschreven in punt 5.2.

5.3.1.2. Intratracheale/intrasale infectiviteit en pathogeniteit

De intratracheale/intrasale infectiviteit en pathogeniteit na eenmalige blootstelling aan het micro-organisme moeten worden gerapporteerd. Het advies van deskundigen kan helpen bij de beoordeling van de vraag welk van de twee blootstellingsroutes — op basis van de biologische eigenschappen van het micro-organisme en de beschikbare informatie zoals beschreven in de punten 5.1 en 5.2 — het best kan worden onderzocht.

Er wordt overeenkomstig de relevante richtsnoeren een onderzoek bij proefdieren uitgevoerd, tenzij de aanvrager de afwezigheid van intratracheale/intrasale infectiviteit en pathogeniteit kan aantonen aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht zoals beschreven in punt 5.2.

5.3.1.3. Eenmalige intraveneuze, intraperitoneale of subcutane blootstelling

De intraveneuze, intraperitoneale of subcutane proef wordt beschouwd als een zeer gevoelige proef om vooral infectiviteit uit te lokken. Als er onzekerheden zijn, kan het meest ongunstige scenario (micro-organismen die de huidbarrière omzeilen en het lichaam in een hoge concentratie binnendringen) worden gebruikt om de resultaten van orale en intratracheale/intrasale proeven te beoordelen.

De keuze van welke blootstellingsroute het best kan worden onderzocht, wordt gebaseerd op de biologische eigenschappen van het micro-organisme en de beschikbare informatie zoals vereist in de punten 5.1 en 5.2.

Er wordt overeenkomstig de relevante richtsnoeren een onderzoek bij proefdieren uitgevoerd, tenzij de aanvrager de afwezigheid van intraveneuze, intraperitoneale of subcutane infectiviteit en pathogeniteit kan aantonen aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht zoals beschreven in punt 5.2.

5.3.2. *Celweekstudie*

Deze informatie moet worden gerapporteerd voor intracellulair vermeerderende micro-organismen, bijvoorbeeld virussen, viroïden of, indien van toepassing, bacteriën en protozoën, tenzij uit de informatie die overeenkomstig de delen 1, 2 en 3 is verstrekt, duidelijk blijkt dat het micro-organisme zich niet vermeerderd in homeotherme (warmbloedige) organismen.

Indien deze informatie is vereist, wordt een celweekstudie uitgevoerd met cel- of weefselcultures van diverse menselijke organen. Deze keuze mag worden gebaseerd op de waarschijnlijke doelorganen na infectie. Wanneer geen cel- of weefselcultures van specifieke menselijke organen beschikbaar zijn, worden cel- en weefselcultures van andere zoogdieren gebruikt. Voor virussen moet vooral aandacht worden besteed aan het vermogen tot interactie met het menselijke genoom.

▼ M2**5.4. Specifiek onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme**

Indien op basis van het oordeel van deskundigen de beschikbare informatie (zie punt 5.2) of de effecten die bij het onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit bij eenmalige toediening (zie punt 5.3.1) zijn waargenomen, nader onderzoek vereisen, moet specifiek onderzoek naar infectiviteit en/of pathogeniteit worden uitgevoerd, met name als er sprake is van nauwe verwantschap met micro-organismen die pathogeen zijn voor mens of dier.

Als dit onderzoek vereist is, moet het op individuele basis worden opgezet, in het licht van de specifieke, te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen.

5.5. Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten**5.5.1. Informatie over metabolieten**

Er moet informatie (bv. wetenschappelijke literatuur, onderzoeksresultaten) worden verstrekt over de toxicologische karakterisering van de metabolieten en de daarmee verband houdende geïdentificeerde gevaren voor de gezondheid van mens en dier, die is verzameld of verkregen om metabolieten als zorgwekkend te identificeren of om uit te sluiten dat zij zorgwekkend zijn.

Er wordt overeenkomstig de punten 6.1 en 7.2.1 een schatting van de blootstelling van de mens gegeven voor metabolieten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van mens of dier is vastgesteld.

5.5.2. Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten

Voor de zorgwekkende metaboliet(en), die op basis van informatie betreffende gevaar voor (zie punt 5.5.1) en blootstelling van (zie de punten 6.1, 7.2.1 en 7.2.2) mensen en dieren is (zijn) geïdentificeerd en in punt 2.8 vermeld, worden toxicologische referentiewaarden vastgesteld op basis van de beschikbare toxicologische informatie voor alle zorgwekkende metabolieten. Dankzij de referentiewaarden kunnen er risicobeoordelingen worden uitgevoerd voor, naargelang het geval, toedieners, werknemers, omstanders, omwonenden en consumenten, tenzij er op een andere manier een risicobeoordeling kan worden uitgevoerd (bv. een kwalitatieve beoordeling of een beoordeling met gebruikmaking van het toxicologische drempelwaarde-concept (Threshold of Toxicological Concern, TTC)).

Als er geen referentiewaarden kunnen worden vastgesteld op basis van reeds bestaande informatie of als de gerapporteerde effecten nader onderzoek vereisen, kan onderzoek vereist zijn en moet dit per geval worden uitgevoerd (bijvoorbeeld onderzoek naar de toxiciteit na kortdurende blootstelling en genotoxiciteitsonderzoek). Indien onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten wordt uitgevoerd, moeten voor het specifieke type onderzoek de vereisten van deel A worden nageleefd.

Voor organismen die niet uitgebreid zijn onderzocht, d.w.z. waarvoor de hoeveelheid gepubliceerde informatie niet voldoende is om conclusies te trekken over de productie van zorgwekkende metabolieten, moet een toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening worden uitgevoerd naar relevante fracties van het MPCA zoals geproduceerd, overeenkomstig de bepalingen van deel A voor hetzelfde type onderzoek. Het besluit dat er nader onderzoek moet worden uitgevoerd, wordt gebaseerd op het soort toxische effecten dat bij een toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening is waargenomen, en op het oordeel van deskundigen.

6. RESIDUEN IN OF OP BEHANDELDE PRODUCTEN, LEVENSMIDDELEN EN DIERVOEDERS**Inleiding**

Er moeten gegevens over residuen als vereist in punt 6.2 worden verstrekt, tenzij:

▼ **M2**

- aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht betreffende de overeenkomstig de delen 2, 3, 5 en 7 ingediende informatie kan worden aangetoond dat als gevolg van het beoogde gebruik mogelijk zorgwekkende metabolieten (zie punt 2.8) niet gevaarlijk zijn voor de mens;
- door de blootstelling van consumenten aan residuen van metabolieten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld (zie punt 5.5.1), te schatten, kan worden geconcludeerd dat het risico voor de consument aanvaardbaar is, of
- het micro-organisme een virus is.

6.1. Schatting van de blootstelling van consumenten aan residuen

Er moet een schatting van de blootstelling van consumenten worden gegeven voor metabolieten waarvoor op basis van de overeenkomstig punt 5.5.1 verstrekte informatie een gevaar voor de gezondheid van de mens is vastgesteld, waarbij rekening wordt gehouden met het beoogde gebruik.

Voor de metabolieten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens is vastgesteld, omvat de schatting een berekening van de verwachte residugehalten van deze metabolieten op eetbare delen van behandelde gewassen aan de hand van schattingen voor het meest ongunstige scenario, rekening houdend met kritische goede landbouwpraktijken, de ecologie van het micro-organisme, zoals levensstijl (bv. saprofytair, parasitair, endofytisch), gastheerbereik, levenscyclus, vereisten voor populatiegroei en met de omstandigheden waardoor de productie en eigenschappen worden geactiveerd van de metabooliet waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens is vastgesteld.

De schatting van de blootstelling aan residuen van metabolieten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld, kan ook door rechtstreekse metingen van de metabooliet worden ondersteund, bijvoorbeeld door op het moment van de oogst de afwezigheid van de metabooliet op eetbare delen aan te tonen. Bij het bepalen van de noodzaak van rechtstreekse metingen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid en de relevantie van blootstelling aan de metabooliet die na toediening op de eetbare delen wordt geproduceerd (in-situ productie). Dit kan een vergelijking omvatten tussen het achtergrondniveau van de metabooliet en het verhoogde niveau ervan als gevolg van de behandeling met het gewasbeschermingsmiddel dat de werkzame stof bevat. Read-across-benaderingen moeten worden verantwoord.

Een schatting van de blootstelling aan metabolieten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld, kan door rechtstreekse metingen van de dichtheid van het micro-organisme op eetbare delen van behandelde gewassen worden ondersteund, bijvoorbeeld indien niet afdoende kan worden aangetoond dat de in-situ productie van de metabooliet niet relevant is voor de consument. Deze metingen worden onder normale gebruiksomstandigheden en in overeenstemming met de goede landbouwpraktijken uitgevoerd.

Bij de schatting wordt, afhankelijk van het geval, rekening gehouden met de gehele levenscyclus van het gewas (bv. vóór en na de oogst), zodat het risico voor de consument naar behoren kan worden beoordeeld. Er wordt een aanpak op basis van bewijskracht gevolgd. In voorkomend geval moet het gebruik van read-across naar behoren worden gemotiveerd (bv. tussen verschillende stoffen, exemplaren van een soort, klimatologische omstandigheden).

Op basis van de schatting van de blootstelling wordt een indicatieve beoordeling van de risico's voor de consument uitgevoerd om aan te tonen dat de verwachte blootstelling aan metabolieten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld, geen onaanvaardbaar risico voor de consument vormt via de voeding.

6.2. Verkrijgen van gegevens over residuen

Voor de zorgwekkende metabolieten die overeenkomstig punt 2.8 zijn geïdentificeerd en waarvoor op basis van de overeenkomstig punt 6.1 verstrekte informatie niet afdoende is aangetoond dat het risico voor de consument aanvaardbaar is, zijn relevante studies van een gegevenspakket betreffende residuen als bedoeld in deel A, deel 6, vereist. De studies

▼ M2

worden met een representatief gewasbeschermingsmiddel uitgevoerd om de verschillende zorgwekkende metabolieten te analyseren en, indien mogelijk, te kwantificeren zoals beschreven in punt 2.8.

Indien een gegevenspakket over residuen is vereist:

- moeten de helft van de residuproeven onder toezicht proeven zijn waarbij de afbraak van residuen wordt onderzocht, die ten minste één meting na de oogst omvatten, tenzij kan worden aangetoond dat op het moment van de oogst alleen niet-levensvatbare micro-organismen aanwezig zijn;
- moet informatie worden verstrekt over de niveaus van het micro-organisme en de concentraties van de zorgwekkende metaboliet(en);
- moet op basis van de residuproeven een beoordeling van de risico's voor de consument worden uitgevoerd om aan te tonen dat de blootstelling geen onaanvaardbaar risico voor de consument vormt.

7. HET VOORKOMEN VAN HET MICRO-ORGANISME IN HET MILIEU, MET INBEGRIIP VAN LOTGEVALLEN EN GEDRAG VAN ZORGWEKKENDE METABOLIETEN

Inleiding

- i) Dit deel bevat voorschriften aan de hand waarvan de ecologische gevolgen van het micro-organisme kunnen worden bepaald, waarbij rekening wordt gehouden met het voorkomen ervan in de relevante milieucompartmenten en de mogelijke blootstelling van mensen en niet-doelorganismen aan de werkzame stof en, indien relevant, aan zorgwekkende metabolieten kan worden beoordeeld. Informatie over de biologische eigenschappen en ecologie van het micro-organisme en het beoogde gebruik ervan, d.w.z. informatie die overeenkomstig de delen 1 tot en met 6 is ingediend, zoals het voorkomen in Europese milieutypen, is de belangrijkste bron van informatie. Deze informatie kan worden aangevuld met gegevens uit literatuur, laboratoriumonderzoek of veldmetingen.
- ii) De verstrekte informatie over het micro-organisme en een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, moet toereikend zijn om een beoordeling van de blootstelling van niet-doelorganismen aan het micro-organisme mogelijk te maken. Bovendien moet voldoende informatie worden verstrekt om een beoordeling van zorgwekkende metabolieten mogelijk te maken, indien zij overeenkomstig punt 2.8 worden geïdentificeerd.
- iii) De verstrekte informatie moet toereikend zijn om maatregelen vast te stellen die nodig zijn om de gevolgen voor niet-doelsoorten en het milieu tot een minimum te beperken.

7.1. Het voorkomen van het micro-organisme in het milieu

7.1.1. *Voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het milieu*

7.1.1.1. Bodem

De voorspelde dichtheid van het micro-organisme in de bodem na behandeling met het gewasbeschermingsmiddel dat dat micro-organisme onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bevat, wordt geschat, tenzij de aanvrager de afwezigheid van gevaar naar behoren motiveert overeenkomstig deel 8.

7.1.1.2. Water

De voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het oppervlaktewater na behandeling met het gewasbeschermingsmiddel dat dat micro-organisme bevat, wordt onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden geschat, tenzij de aanvrager de afwezigheid van gevaar overeenkomstig deel 8 naar behoren motiveert.

▼ **M2**7.1.2. *Blootstelling aan micro-organismen waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn voor planten of voor andere organismen*

Voor micro-organismen die niet voorkomen in de relevante Europese milieutypen op het relevante hoogste taxonomische niveau en waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn voor planten of andere organismen (zie de punten 2.2 en 2.3), moeten de gastheerorganismen worden vermeld waarin de proliferatie van het micro-organisme wordt verwacht. Indien de in punt 8 vermelde niet-doelorganismen kunnen worden blootgesteld aan de door het pathogeen gekoloniseerde gastheerorganismen, moet informatie worden verstrekt over de waarschijnlijkheid daarvan en, indien van toepassing, het blootstellingsniveau.

Deze informatie kan worden verstrekt op basis van de biologische eigenschappen (zie deel 2), gegevens uit de literatuur en/of studies die overeenkomstig deel 8 vereist zijn.

7.1.3. *Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling van het micro-organisme*

Er wordt een kwalitatieve beoordeling van de blootstelling aan het micro-organisme uitgevoerd indien:

- er nadelige effecten worden waargenomen op niet-doelorganismen (zie punt 8) na blootstelling aan voor het milieu relevante concentraties op basis van de voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het milieu die wordt berekend overeenkomstig punt 7.1.1, of indien de informatie ontoereikend is om daarover conclusies te trekken, of
- in het licht van de in punt 7.2 bedoelde informatie een potentieel risico voor mensen of niet-doelorganismen wordt vastgesteld, of de informatie ontoereikend is om daarover conclusies te trekken.

Indien het nodig is om ondersteunende informatie voor de risicobeoordeling te verstrekken, wordt een kwalitatieve beoordeling van de blootstelling aan het micro-organisme verstrekt aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht. Een dergelijke kwalitatieve beoordeling kan worden gebaseerd op de ecologie van het micro-organisme, zoals levensstijl (bv. saprofytair, parasitair, endofytisch), gastheerbereik en dichtheden van mogelijke gastheren, levenscyclus, vereisten voor populatiegroei of beschikbare monitoringgegevens op het relevante hoogste taxonomische niveau, waarbij rekening wordt gehouden met de overeenkomstig punt 7.1.1 berekende voorspelde milieudichtheden. Het gebruik van read-across moet naar behoren worden gemotiveerd (bv. tussen stammen van dezelfde soort).

7.1.4. *Experimentele blootstellingsgegevens van het micro-organisme*

Indien in het licht van de overeenkomstig de punten 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 en 7.2 verstrekte informatie een potentieel risico voor mensen of niet-doelorganismen wordt vastgesteld of de informatie niet toereikend is om daarover conclusies te trekken, moet de populatiedichtheid van het micro-organisme in het (de) relevante milieucompartiment(en) (bv. bodem, water, oppervlakken van planten) worden bepaald.

De proefgegevens omvatten de populatiedichtheden die gedurende een bepaalde periode zijn gemeten, met inbegrip van metingen vóór en onmiddellijk na de toepassing, om de potentiële afname van de populatiedichtheid aan te tonen.

7.2. **Lotgevallen en gedrag van zorgwekkende metabolieten**7.2.1. *Voorspelde concentratie in het milieu*

Indien metabolieten die gevaarlijk zijn voor mensen of niet-doelorganismen (zie de punten 5.5.1 en 8.8.1) aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd, moet de voorspelde concentratie van de metabolieten in het relevante milieucompartiment (d.w.z. bodem, oppervlaktewater, grondwater of lucht) worden overgelegd. Indien niet afdoende kan worden aangetoond dat de in-situproductie van de metabolieten niet relevant is voor de risicobeoordeling, moeten de bepalingen van punt 7.2.2 worden gevolgd.

▼ **M2**

Er zijn geen berekeningen van de voorspelde concentratie in het milieu nodig voor metabolieten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens of niet-doelorganismen is vastgesteld en die in situ worden geproduceerd maar niet aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd.

7.2.2. *Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling*

Bij de identificatie van metabolieten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens of niet-doelorganismen is vastgesteld (zie de punten 5.5.1 en 8.8.1), wordt een kwalitatieve blootstellingsbeoordeling van die metabolieten uitgevoerd, indien de overeenkomstig punt 7.2.1 verstrekte informatie niet volstaat om conclusies te trekken over aanvaardbare risico's voor niet-doelorganismen of over het ontbreken van risico's voor de gezondheid van de mens.

Indien nodig kan de beoordeling worden gebaseerd op bestaande kennis over:

- het micro-organisme, zoals ecologie, levensstijl, gastheerbereik, levenscyclus, vereisten voor populatiegroei, beschikbare monitoringgegevens op het relevante hoogste taxonomische niveau of de omstandigheden waardoor de productie van de metaboliet wordt geactiveerd, of
- de metaboliet, zoals fysische en chemische eigenschappen of achtergrondniveaus.

Er wordt een aanpak op basis van bewijskracht gevolgd. Het gebruik van read-across moet naar behoren worden gemotiveerd (bv. tussen verschillende stoffen, exemplaren van een soort, klimatologische omstandigheden).

7.2.3. *Experimentele blootstellingsgegevens*

Er moeten experimentele blootstellingsgegevens worden verstrekt voor de in punt 2.8 genoemde zorgwekkende metabolieten waarvoor de overeenkomstig de punten 7.2.1 en 7.2.2 verstrekte informatie niet volstaat om conclusies te trekken over aanvaardbare risico's voor niet-doelorganismen of over het ontbreken van risico's voor de gezondheid van de mens.

In dergelijke gevallen en op voorwaarde dat het technisch mogelijk is, moet er voldoende informatie over de concentratie van de betrokken metaboliet in de relevante milieucompartimenten (bv. bodem, oppervlaktewater, grondwater, lucht, bloemen, bladeren, wortels, gastheerorganismen) worden verstrekt, om een beoordeling mogelijk te maken. Het onderzoek moet overeenkomstig de desbetreffende bepalingen van deel A voor het relevante type onderzoek worden uitgevoerd.

8. ECOTOXICOLOGISCH ONDERZOEK**Inleiding**

- i) Dit deel bevat vereisten voor de gegevens om mogelijk te maken dat:
 - de mogelijke nadelige effecten op niet-doelorganismen die waarschijnlijk aan het micro-organisme en aan relevante verwante zorgwekkende metabolieten zullen worden blootgesteld, worden beoordeeld, en
 - relevante proeven die op specifieke niet-doelorganismen moeten worden uitgevoerd, op basis van informatie over de intrinsieke eigenschappen worden geïdentificeerd, teneinde de proeven te beperken tot wat nodig is om de risicobeoordeling af te ronden.

Er wordt bijzondere aandacht besteed aan microbiële soorten waarvan bekend is dat zij niet voorkomen in de relevante Europese milieutypen. De verstrekte informatie moet toereikend zijn om het fysiologische en ecologische gastheerbereik te bepalen (in combinatie met de analyse van de belangrijkste biologische kenmerken van de micro-organismen) teneinde de effecten op niet-doelorganismen te beoordelen.

▼ M2

- ii) De op het meest relevante hoogste taxonomische niveau verstrekte informatie moet, samen met die voor een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, toereikend zijn voor een beoordeling van het effect op niet-doelsoorten die waarschijnlijk risico lopen bij blootstelling aan het micro-organisme. Bij het indienen van deze informatie houdt de aanvrager er rekening mee dat de effecten op niet-doelsoorten het gevolg kunnen zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en dat ze omkeerbaar of onomkeerbaar kunnen zijn. De verstrekte informatie moet toereikend zijn om:

- te beslissen of het micro-organisme al dan niet kan worden goedgekeurd;
- te bepalen welke toepasselijke voorwaarden en beperkingen moeten worden gesteld aan goedkeuringen;
- de risico's op de korte en de lange termijn te kunnen evalueren voor niet-doelsoorten — populaties, gemeenschappen en processen — naargelang het geval, en
- te bepalen welke voorzorgen noodzakelijk worden geacht om niet-doelsoorten te beschermen.

- iii) In het algemeen moet de duur van experimenteel onderzoek lang genoeg zijn om voor voldoende tijd te zorgen voor incubatie, infectie en het optreden van nadelige effecten bij niet-doelorganismen afhankelijk van de biologische eigenschappen van het micro-organisme. Bij de verstrekte studies wordt rekening gehouden met de aanbevolen maximale toepassingsdosering of de verwachte concentratie in het milieu, de mogelijke blootstelling bij de beoogde toepassingen en het potentieel van het micro-organisme om zich in het milieu of de gastheer te vermenigvuldigen.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen de pathogeniteit van het levende micro-organisme en de toxische effecten die door de zorgwekkende metaboliëten ervan worden veroorzaakt, moeten naast de controlegroep die niet wordt behandeld, passende controles worden opgenomen, zoals geïnactiveerde vormen van de levende micro-organismen en/of controles met steriel filtraat/supernatans.

- iv) Indien onderzoek naar pathogeniteit/infectiviteit nodig is voor een van de in de punten 8.1 tot en met 8.6 aangegeven groepen niet-doelorganismen, wordt de keuze van de geschikte soort van die groep niet-doelorganismen gebaseerd op de biologische eigenschappen van het micro-organisme (met inbegrip van de specificiteit van het gastheerbereik, het werkingsmechanisme en de ecologie), het (de) voorgestelde gebruikspatroon (gebruikspatronen) van het gewasbeschermingsmiddel (bv. behandelde gewassen, frequentie, tijdstip, gebruikspatronen zoals spuiten of bestrijken) en worden bij die keuze, voor zover beschikbaar, relevante richtsnoeren in overweging genomen.

Indien uit de in de punten 8.1 tot en met 8.6 bedoelde proeven blijkt dat er nadelige effecten bij een of meer niet-doelorganismen optreden, kan aanvullend onderzoek worden uitgevoerd, dat onderzoek bij andere soorten kan omvatten.

- v) Alle bekende nadelige effecten moeten worden gerapporteerd. Er kan aanvullend onderzoek nodig zijn voor de evaluatie van de betrokken mechanismen en voor de beoordeling van de significantie van deze effecten.
- vi) Het kan nodig zijn afzonderlijke onderzoek uit te voeren naar de overeenkomstig punt 2.8 geïdentificeerde zorgwekkende metaboliëten die een relevant risico voor niet-doelorganismen vormen. Het onderzoek naar niet-doelorganismen moet overeenkomstig de relevante bepaling van deel A worden uitgevoerd.
- vii) Om de significantie van de testresultaten beter te kunnen beoordelen, worden bij de verschillende proeven dezelfde soorten, dezelfde gedocumenteerde herkomst, of waar mogelijk, exemplaren van dezelfde stam van elke betrokken niet-doelsoort gebruikt.

▼ **M2****8.1. Effecten op gewervelde landdieren**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij gewervelde landdieren (bv. zoogdieren, vogels, reptielen en amfibieën), die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3, 5 en 7 verstrekte informatie en de informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden verkregen.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende gewervelde landdieren op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld.

Indien deze studies vereist zijn:

- moet macroscopische obductie worden uitgevoerd, en
- kan voor micro-organismen met pathogene werkingsmechanismen of virussen (bv. entomopathogenen) waarvan wordt verwacht dat zij zich na een toepassing significant in het milieu zullen vermenigvuldigen, de in het onderzoek toegediende orale dosis worden gerechtvaardigd op basis van de overeenkomstig de punten 7.1.1 en 7.1.2 verstrekte informatie.

8.2. Effecten op in het water levende organismen**8.2.1. Effecten op vissen**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij vissen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij vissen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van vissen aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

8.2.2. Effecten op ongewervelde waterdieren

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij ongewervelde waterdieren, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij ongewervelde waterdieren op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van ongewervelde waterdieren aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

▼ **M2**8.2.3. *Effecten op algen*

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij algen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Indien bekend is dat het micro-organisme een onkruidbestrijdend werkingsmechanisme heeft of nauw verwant is aan een plantpathogeen, moet relevant onderzoek naar pathogene/infectieuze effecten op de groei en de groeisnelheid van algen worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoonst dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij algen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van algen aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

8.2.4. *Effecten op in het water levende macrofyten*

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij in het water levende macrofyten die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Indien bekend is dat het micro-organisme een onkruidbestrijdend werkingsmechanisme heeft of nauw verwant is aan een plantpathogeen, moet relevant onderzoek naar pathogene/infectieuze effecten op in het water levende macrofyten worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoonst dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij in het water levende macrofyten op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van in het water levende macrofyten aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

8.3. **Effecten op bijen**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij bijen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, ook bij adulte en larvale stadia, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoonst dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij bijen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van bijen aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. veldonderzoek onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

▼ **M2****8.4. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen aan het micro-organisme zal optreden.

Indien er onderzoek nodig is, wordt dit uitgevoerd op twee soorten geleedpotigen anders dan bijen, die een rol spelen in de biologische bestrijding en die, waar mogelijk, verschillende taxonomische groepen (ordes) omvatten waarvoor overeengekomen testprotocollen beschikbaar zijn, en moet de aanvrager het aantal en de taxonomie van de geteste soorten motiveren. Bovendien kunnen voor deze proeven omstandigheden nodig zijn, die van invloed zijn op de groei of levensvatbaarheid van het micro-organisme.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. uitvoerig laboratoriumonderzoek of veldonderzoek onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

8.5. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem kan worden beoordeeld op basis van de verstrekte samenvatting, of
- er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van meso- en macroorganismen van niet-doelsoorten in de bodem aan het micro-organisme zal optreden.

Indien er onderzoek nodig is, wordt dit uitgevoerd op twee niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem, die zijn gekozen op basis van de biologische eigenschappen van het te beoordelen micro-organisme, waarvoor, waar mogelijk, overeengekomen testprotocollen beschikbaar zijn.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

8.6. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende landplanten

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende landplanten, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

▼ **M2**

Indien bekend is dat het micro-organisme een onkruidbestrijdend werkingsmechanisme heeft of nauw verwant is aan een plantpathogeen, moet relevant onderzoek naar pathogene/infectieuze effecten op niet tot de doelsoorten behorende landplanten worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aan toont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende landplanten op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld, of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van niet tot de doelsoorten behorende planten aan het micro-organisme zal voorkomen.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

8.7. **Aanvullend onderzoek naar het micro-organisme**

Er moeten mogelijk nadere gegevens over de mogelijke pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet-doelsoorten worden ingediend, die verschillen van de soorten die zijn beoordeeld om aan de vereisten van de punten 8.1 tot en met 8.6 te voldoen.

De gegevens kunnen ook bestaan uit een samenvatting met inbegrip van de reeds overeenkomstig de punten 2, 3, 5 en 7 verstrekte informatie en de informatie die uit een andere bron of uit aanvullend onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit kan worden opgevraagd.

8.8. **Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten**

8.8.1. *Informatie over metabolieten*

Er moet informatie (bv. wetenschappelijke literatuur, onderzoeksresultaten) worden verstrekt over de toxicologische karakterisering van de metabolieten en de daarmee verband houdende geïdentificeerde gevaren die relevant zijn voor niet-doelorganismen, die is verzameld of verkregen om metabolieten als zorgwekkend te identificeren of om uit te sluiten dat zij zorgwekkend zijn.

Voor die metabolieten waarvoor een gevaar voor niet-doelorganismen is vastgesteld, wordt overeenkomstig punt 7.2.1 een schatting van de blootstelling van de relevante niet-doelorganismen verstrekt.

8.8.2. *Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten*

Voor de zorgwekkende metaboliet(en), die op basis van informatie over het gevaar voor (zie punt 8.8.1) en de blootstelling van (zie de punten 7.2.1 en 7.2.2) niet-doelorganismen is (zijn) geïdentificeerd en die in punt 2.8 is (zijn) vermeld, moet nadere informatie worden verstrekt over de toxiciteit van deze metaboliet(en) bij de relevante niet-doelorganismen (bv. op basis van blootstelling en aanwijzingen voor toxiciteit) zoals beschreven in de punten 8.1 tot en met 8.6. Indien er proefgegevens moeten worden verkregen, worden relevante studies over ecotoxicologie als bedoeld in deel A, deel 8, ingediend.