

II

(Icke-lagstiftningsakter)

FÖRORDNINGAR

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) nr 544/2011

av den 10 juni 2011

om genomförande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 vad gäller uppgiftskrav för verksamma ämnen

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktions-sätt,

med beaktande av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1107/2009 av den 21 oktober 2009 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden och om upphävande av rådets direktiv 79/117/EEG och 91/414/EEG ⁽¹⁾, särskilt artikel 8.4 första meningen,

efter samråd med ständiga kommittén för livsmedelskedjan och djurhälsa, och

av följande skäl:

- (1) Enligt förordning (EG) nr 1107/2009 ska den dokumentation som lämnas in för att få ett verksamt ämne eller växtskyddsmedel godkänt uppfylla samma uppgiftskrav beträffande växtskyddsmedlet som under de tidigare

tillämpade bestämmelserna i bilagorna II och III till rådets direktiv 91/414/EEG av den 15 juli 1991 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden ⁽²⁾.

- (2) För att förordning (EG) nr 1107/2009 ska kunna genomföras är det därför nödvändigt att anta en förordning där uppgiftskraven för verksamma ämnen fastställs. En sådan förordning bör inte innehålla några ändringar i sak.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

De uppgiftskrav för godkännande av ett verksamt ämne som avses i artikel 8.1 b i förordning (EG) nr 1107/2009 anges i bilagan till den här förordningen.

Artikel 2

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den 14 juni 2011.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 10 juni 2011.

På kommissionens vägnar

José Manuel BARROSO

Ordförande

⁽¹⁾ EUT L 309, 24.11.2009, s. 1.

⁽²⁾ EGT L 230, 19.8.1991, s. 1.

BILAGA

UPPGIFTSKRAV FÖR VERKSAMMA ÄMNEN ENLIGT ARTIKEL 8.1 b I FÖRORDNING (EG) nr 1107/2009

INLEDNING

1. Följande krav ska gälla för dokumentationen:
 - 1.1 Den ska innehålla de tekniska uppgifter som är nödvändiga för att bedöma de omedelbara eller fördröjda förutsebara risker som det verksamma ämnet kan medföra för människor, djur och miljö samt innehålla åtminstone de uppgifter och resultatet av de studier som avses nedan.
 - 1.2 Den ska, i förekommande fall, tas fram med tillämpning av den senast antagna versionen av riktlinjer för tester som avses eller beskrivs i denna bilaga. I fråga om studier som inletts innan ändringen av denna bilaga trätt i kraft, ska dokumentationen tas fram med tillämpning av lämpliga internationellt eller nationellt validerade riktlinjer eller, om sådana saknas, riktlinjer som den behöriga myndigheten godtar.
 - 1.3 Om en riktlinje för test inte är ändamålsenlig eller inte har beskrivits, eller om en annan riktlinje än den som avses i denna bilaga har använts, ska det i dokumentationen finnas en motivering för den använda riktlinjen som kan godtas av den behöriga myndigheten. Medlemsstaterna kan, särskilt när det i denna bilaga hänvisas till en metod som fastställs i kommissionens förordning (EG) nr 440/2008 ⁽¹⁾ och som utgörs av ett införlivande av en metod som tagits fram av en internationell organisation (t.ex. OECD), godta att de begärda uppgifterna tas fram med hjälp av den senaste versionen av metoden i fråga, om den metod som föreskrivs i förordning (EG) nr 440/2008 ännu inte uppdaterats då studierna påbörjas.
 - 1.4 Om den behöriga myndigheten begär detta ska dokumentationen innehålla en fullständig beskrivning av de riktlinjer som använts, utom i fall då de hänvisas till eller beskrivs i denna bilaga, samt en fullständig beskrivning av eventuella avvikelser från dem med en motivering för dessa avvikelser som den behöriga myndigheten kan godta.
 - 1.5 Den ska innehålla en fullständig och objektiv rapport om de genomförda studierna samt en fullständig beskrivning av dem, eller en motivering som den behöriga myndigheten kan godta
 - om vissa uppgifter och upplysningar utelämnas som inte bedöms vara nödvändiga med tanke på ämnets beskaffenhet eller dess tänkta användning, eller
 - om det inte är vetenskapligt nödvändigt eller tekniskt möjligt att lämna upplysningar och uppgifter.
 - 1.6 Den ska, i förekommande fall, ha tagits fram med beaktande av kraven i rådets direktiv 86/609/EEG ⁽²⁾.
2. **Tester och analyser**
 - 2.1 Om testerna och analyserna syftar till att få fram uppgifter om egenskaperna eller säkerheten vad avser människors och djurs hälsa eller miljön ska de utföras i enlighet med principerna i Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/10/EG ⁽³⁾.
 - 2.2 Medlemsstaterna får, med avvikelse från punkt 2.1, föreskriva att tester och analyser som syftar till att få fram uppgifter om de verksamma ämnens egenskaper och/eller säkerhet vad avser honungsbin och andra nyttiga leddjur och om de äger rum på deras territorium ska utföras av officiella eller officiellt erkända provningsanstalter eller -organisationer som minst uppfyller kraven i punkterna 2.2 och 2.3 i inledningen till bilagan till kommissionens förordning (EU) nr 545/2011 ⁽⁴⁾.

Detta undantag gäller försök som inleddes senast den 31 december 1999.
 - 2.3 Medlemsstaterna får, med avvikelse från punkt 2.1, föreskriva att kontrollerade försök avseende rester som utförs på deras territorium i enlighet med avsnitt 6 "Rester i eller på behandlade produkter, livsmedel och foder" med växtskyddsmedel som innehåller verksamma ämnen som redan fanns på marknaden två år efter anmälan av direktiv 91/414/EEG, ska utföras av officiella eller officiellt erkända provningsanstalter eller -organisationer som minst uppfyller kraven i punkterna 2.2 och 2.3 i inledningen till bilagan till förordning (EU) nr 545/2011.

Detta undantag gäller kontrollerade försök med avseende på rester som inleddes senast den 31 december 1997.

⁽¹⁾ EUT L 142, 31.5.2008, s. 1.⁽²⁾ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.⁽³⁾ EUT L 50, 20.2.2004, s. 44.⁽⁴⁾ Se sidan 67 i detta nummer av EUT.

- 2.4 För verksamma ämnen som består av mikroorganismer eller virus får, med avvikelse från punkt 2.1, test och analyser för att få fram data om egenskaper och/eller säkerhet som inte gäller människors hälsa ha genomförts av officiella eller officiellt erkända provningsanstalter eller -organisationer som minst uppfyller kraven i punkterna 2.2 och 2.3 i inledningen till bilagan till förordning (EU) nr 545/2011.

DEL A

KEMISKA ÄMNEN

1. Det verksamma ämnets identitet

Den information som lämnas ska vara tillräcklig för att exakt identifiera varje verksamt ämne, definiera det genom dess specifikationer och karakterisera det genom dess egenskaper. Informationen och uppgifterna krävs för alla verksamma ämnen, om inte annat anges.

1.1 Sökande (namn, adress osv.)

Den sökandes namn och adress ska lämnas tillsammans med en kontaktpersons namn, befattning, telefon- och faxnummer.

Har den sökande dessutom ett kontor, en agent eller en representant i den medlemsstat till vilken ansökan om godkännande lämnas och, om denna medlemsstat är en annan, i den rapporterande medlemsstat som utsetts av kommissionen, ska namn och adress till kontoret, agenten eller representanten på platsen lämnas samt namn, befattning, telefon- och faxnummer för en kontaktperson.

1.2 Tillverkare (namn och adress, inklusive tillverkningsställets lokalisering)

Namn och adress för tillverkaren eller tillverkarna av det verksamma ämnet ska uppges tillsammans med namn och adress för varje anläggning där det verksamma ämnet tillverkas. Ett kontaktställe (helst ett centralt kontaktställe med namn samt telefon- och faxnummer) ska uppges som ska kunna svara för uppdateringar av informationen och besvara frågor som kan uppkomma beträffande produktionsteknik, -processer och produktkvalitet (i tillämpliga fall även beträffande enskilda tillverkningsställen). Om det, efter godkännande av de verksamma ämnena, sker ändringar av tillverkarnas antal och lokalisering, ska uppdaterad information med de obligatoriska uppgifterna lämnas till kommissionen och medlemsstaterna.

1.3 Godkänt eller föreslaget ISO-namn och synonymer

Godkänt eller föreslaget ISO-namn ska anges och, i tillämpliga fall, andra föreslagna eller godkända ämnesnamn (synonymer) samt namn (titel) på nomenklaturinstansen.

1.4 Kemisk benämning (Iupac- och CA-nomenklatur)

Den kemiska benämningen ska uppges enligt bilaga VI till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 ⁽¹⁾ eller, om benämningen saknas i den förordningen, enligt såväl Iupac- som CA-nomenklatur.

1.5 Tillverkarens utvecklingskodnummer

Kodnummer som har använts under utvecklingsarbetet för att identifiera det verksamma ämnet och, i tillämpliga fall, beredningar innehållande ämnet, ska rapporteras. För varje rapporterat kodnummer ska anges vilket material det hänför sig till, den tid under vilken det har använts och de medlemsstater eller andra länder där det har använts eller används.

1.6 CAS-, EG- och Cipac-nummer (om sådana finns)

CAS-nummer, EG-nummer (Einecs eller Elincs) och Cipac-nummer ska rapporteras, om sådana finns.

1.7 Molekyl- och strukturformel samt molekylmassa

Molekylformel, molekylmassa och strukturformel ska lämnas för det verksamma ämnet samt strukturformel för eventuella stereoisomerer och optiska isomerer som förekommer i det verksamma ämnet.

⁽¹⁾ EUT L 353, 31.12.2008, s. 1.

1.8 *Produktionsmetod (syntesväg) för det verksamma ämnet*

Produktionsmetoden ska uppges för varje tillverkningsställe genom upplysningar om utgångsmaterial, förekommande kemiska omvandlingar och identiteten för de biprodukter och föroreningar som förekommer i slutprodukten. Produktionstekniska uppgifter krävs normalt sett inte.

Om de lämnade uppgifterna gäller en pilotanläggning, ska ny information lämnas när metoder och processer för produktion i industriell skala har införts slutgiltigt.

1.9 *Specifikation av det verksamma ämnets renhet i g/kg*

Minimihalten rent verksamt ämne i g/kg (exklusive inaktiva isomerer) i det material som används för framställning av beredningen ska anges.

Om de lämnade uppgifterna gäller en pilotanläggning, ska ny information lämnas till kommissionen och medlemsstaterna när metoder och processer för produktion i industriell skala har införts slutgiltigt, om förändringarna i produktionen medför en ändrad renhetsspecifikation.

1.10 *Isomerernas, föroreningarnas och tillsatsernas (t.ex. stabiliseringsmedlens) identitet samt strukturformel och halt i g/kg*

Maximihalten inaktiva isomerer i g/kg ska uppges och även, i tillämpliga fall, förhållandet isomerer/diastereoisomerer. Dessutom ska maximihalten i g/kg uppges för varje ytterligare beståndsdel utöver tillsatser, även biprodukter och föroreningar. I fråga om tillsatser ska halten i g/kg uppges.

För varje beståndsdel som förekommer i kvantiteter på minst 1 g/kg ska följande uppgifter lämnas i den utsträckning de är relevanta:

- Kemisk benämning enligt Iupac- och CA-nomenklatur.
- Godkänt eller föreslaget ISO-namn, om sådant finns.
- CAS-nummer, EG-nummer (EINECS eller ELINCS) och Cipac-nummer, om sådana finns.
- Molekyl- och strukturformel.
- Molekylmassa.
- Maximihalt i g/kg.

Om produktionsprocessen medför att det verksamma ämnet kan komma att innehålla föroreningar och biprodukter som det är särskilt angeläget att undvika på grund av deras toxikologiska, ekotoxikologiska eller miljömässiga egenskaper, ska halten av varje sådan förening bestämmas och rapporteras. I sådana fall ska använda analysmetoder och dessas bestämningsgränser, som ska vara tillräckligt låga, anges för varje sådan förening. Därutöver ska följande uppgifter lämnas i den utsträckning de är relevanta:

- Kemisk benämning enligt Iupac- och CA-nomenklatur.
- Godkänt eller föreslaget ISO-namn, om sådant finns.
- CAS-nummer, EG-nummer (EINECS eller ELINCS) och Cipac-nummer, om sådana finns.
- Molekyl- och strukturformel.
- Molekylmassa.
- Maximihalt i g/kg.

Om de lämnade uppgifterna gäller en pilotanläggning, ska ny information lämnas när metoder och processer för produktion i industriell skala har införts slutgiltigt, om förändringarna i produktionen medför en ändrad renhetsspecifikation.

Om de uppgifter som lämnas inte helt möjliggör identifikation av en viss beståndsdel, t.ex. ett kondensat, ska detaljerade upplysningar lämnas om varje sådan beståndsdelns sammansättning.

Dessutom ska handelsnamn uppges för eventuella beståndsdelar som tillsätts det verksamma ämnet för att bevara stabiliteten eller underlätta hanteringen. Vidare ska följande uppgifter, i tillämpliga delar, lämnas för sådana tillsatser:

- Kemisk benämning enligt Iupac- och CA-nomenklatur.
- Godkänt eller föreslaget ISO-namn, om sådant finns.
- CAS-nummer, EG-nummer (EINECS eller ELINCS) och CIPAC-nummer, om sådana finns.
- Molekyl- och strukturformel.
- Molekylmassa.
- Maximihalt i g/kg.

För tillsatta beståndsdelar, dvs. beståndsdelar utöver det verksamma ämnet och föroreningar som bildas i produktionsprocessen, ska beståndsdelens (tillsatsens funktion anges:

- Skumdämpande medel.
- Frostskyddsmedel.
- Bindemedel.
- Stabiliseringsmedel.
- Buffert.
- Dispergeringsmedel.
- Annat (ange närmare).

1.11 Tillverkningsprocessens analysprofil

Representativa prover av det verksamma ämnet ska analyseras med avseende på halterna rent verksamt ämne, inaktiva isomerer, föroreningar och tillsatser beroende på vad som är lämpligt. För var och en av de beståndsdelar som förekommer i halter på minst 1 g/kg ska en kvantitativ analys göras och normalt sett ska minst 98 % av det analyserade materialet redovisas. Den faktiska halten av de beståndsdelar som är särskilt oönskade på grund av sina toxikologiska, ekotoxikologiska eller miljömässiga egenskaper ska bestämmas och rapporteras. De uppgifter som rapporteras ska innefatta analysresultaten för enskilda prover inklusive en sammanfattning, för att visa den lägsta eller högsta och den typiska halten av varje relevant beståndsdel ska meddelas.

Om ett verksamt ämne framställs på flera anläggningar, ska sådan information lämnas separat för varje anläggning.

Vidare ska eventuella relevanta prover av det verksamma ämnet som framställts laboratoriemässigt eller på pilotanläggningar analyseras, om detta material har använts som underlag för toxikologiska eller ekotoxikologiska uppgifter.

2. Det verksamma ämnets fysikaliska och kemiska egenskaper

- i) Den meddelade informationen ska beskriva de verksamma ämnens fysikaliska och kemiska egenskaper och ska tillsammans med annan relevant information göra det möjligt att karakterisera dem. Informationen ska särskilt möjliggöra följande:
 - Fastställande av vilka fysikaliska, kemiska och tekniska risker som är förknippade med de verksamma ämnena.
 - Riskklassificering av de verksamma ämnena.

— Val av lämpliga begränsningar och särskilda villkor i samband med godkännande.

— Fastställande av lämpliga faro- och skyddsangivelser.

Informationen och uppgifterna krävs för alla verksamma ämnen, om inte annat anges.

- ii) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om relevanta preparat, göra det möjligt att fastställa vilka fysikaliska, kemiska och tekniska risker som är förknippade med dessa, att klassificera preparat och att fastställa om de kan användas utan onödiga komplikationer och på ett sådant sätt att människor, djur och miljö exponeras i minsta möjliga utsträckning med hänsyn tagen till användnings-sättet.
- iii) Det ska anges i vilken utsträckning de verksamma ämnen för vilka godkännande begärs uppfyller relevanta FAO-specifikationer. Avvikelser från FAO-specifikationerna ska beskrivas utförligt och motiveras.
- iv) I vissa särskilt angivna fall ska undersökningarna utföras med kemiskt rent verksamt ämne med angiven specifikation. I sådana fall ska principerna för reningsmetoden anges. Renheten hos detta analysmaterial, som ska vara den högsta som kan uppnås med bästa tillgängliga teknik, ska uppges. En utförlig motivering ska ges om den renhet som uppnåtts understiger 980 g/kg.

Denna motivering ska styrka att alla tekniskt genomförbara och rimliga metoder för att framställa rent verksamt ämne har utnyttjats.

2.1 Smältpunkt och kokpunkt

- 2.1.1 Smältpunkten eller, om så är lämpligt, frys- eller stelningspunkten för det rena verksamma ämnet ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.1 i förordning (EG) nr 440/2008. Mätningar ska göras upp till 360 °C.
- 2.1.2 Om så är lämpligt ska kokpunkten för det rena verksamma ämnet bestämmas och rapporteras enligt metod A.2 i förordning (EG) nr 440/2008. Mätningar ska göras upp till 360 °C.
- 2.1.3 Om smältpunkten och/eller kokpunkten inte kan bestämmas på grund av nedbrytning eller sublimering ska den temperatur där nedbrytningen eller sublimeringen sker anges.

2.2 Relativ densitet

Då det gäller verksamma ämnen i vätskeform eller fast form ska den relativa densiteten för rent verksamt ämne bestämmas och rapporteras enligt metod A.3 i förordning (EG) nr 440/2008.

2.3 Ångtryck (i Pa), flyktighet (t.ex. Henrys lag-konstanten)

- 2.3.1 Ångtrycket för det rena verksamma ämnet ska rapporteras enligt metod A.4 i förordning (EG) nr 440/2008. Om ångtrycket understiger 10^{-5} Pa, kan ångtrycket vid 20 eller 25 °C uppskattas genom en ångtryckskurva.
- 2.3.2 Då det gäller verksamma ämnen i vätskeform eller i fast form ska flyktigheten (Henrys lag-konstanten) för rent verksamt ämne bestämmas eller beräknas utifrån dess löslighet i vatten och ångtryck och anges (i $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$).

2.4 Yttre egenskaper (fysikaliskt tillstånd, färg och lukt, om detta är känt)

- 2.4.1 En beskrivning ska lämnas av såväl det verksamma ämnets eventuella färg som av dess fysikaliska tillstånd, både som teknisk produkt och i ren form.
- 2.4.2 En beskrivning ska lämnas av eventuell lukt som kan kopplas till det verksamma ämnet i teknisk eller ren form och som kan förnimmas vid hantering i laboratorier eller på produktionsanläggningar.

2.5 Spektrum (UV/VIS, IR, NMR, MS), molär absorption vid relevanta våglängder

- 2.5.1 Följande spektrum ska bestämmas och rapporteras tillsammans med en tabell över signalkarakteristika som är nödvändiga för tolkningen: ultraviolett/synligt ljus (UV/VIS), infrarött ljus (IR), kärnmagnetisk resonans (NMR) och masspektrum (MS) för rent verksamt ämne samt absorptionskoefficienterna vid relevanta våglängder.

Våglängderna för absorptionsmaxima i ultraviolett/synligt ljus ska bestämmas och rapporteras. Då det är relevant ska den våglängd över 290 nm som har den högsta absorptionen anges.

Om det verksamma ämnet är en upplöst optisk isomer ska den optiska renheten mätas och anges.

- 2.5.2 Om så är nödvändigt för identifiering av de föroreningar som anses ha toxikologisk, ekotoxikologisk eller miljömässig betydelse, ska UV/VIS-absorptionsspektrum samt IR-, NMR- och MS-spektrum bestämmas och rapporteras.

2.6 *Vattenlöslighet, inklusive pH-värdets (4–10) inverkan på lösligheten*

Det rena verksamma ämnets vattenlöslighet vid atmosfärstryck ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.6 i förordning (EG) nr 440/2008. Dessa bestämmningar av vattenlösligheten ska ske inom det neutrala området (dvs. i destillerat vatten i jämvikt med koldioxiden i luften). Om det verksamma ämnet kan bilda joner, ska bestämmningar även göras inom de sura (pH 4–6) och basiska (pH 8–10) områdena och rapporteras. Om det verksamma ämnets stabilitet i vattenmedium är sådan att bestämmningar av vattenlösligheten inte låter sig göras, ska en motivering, grundad på analysdata, lämnas.

2.7 *Löslighet i organiska lösningsmedel*

För de verksamma ämnena i teknisk form ska lösligheten vid 15–25 °C i följande typer av organiska lösningsmedel bestämmas och rapporteras, om den understiger 250 g/kg, med angivande av temperatur:

— Alifatiskt kolväte: helst n-heptan.

— Aromatiskt kolväte: helst xylene.

— Halogenerat kolväte: helst 1,2-diklorethan.

— Alkohol: helst metanol eller isopropylalkohol.

— Keton: helst aceton.

— Ester: helst etylacetat.

Om ett eller flera av dessa lösningsmedel inte lämpar sig för ett visst verksamt ämne (t.ex. på grund av att det reagerar med analysmaterialet), får andra lösningsmedel användas som alternativ. I sådana fall ska valet av lösningsmedel motiveras utifrån struktur och polaritet.

2.8 *Fördelningskoefficient n-oktanol/vatten, inklusive pH-värdets (4–10) inverkan*

Det rena verksamma ämnets fördelningskoefficient n-oktanol/vatten ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.8 i förordning (EG) nr 440/2008. pH-värdets (4–10) inverkan på koefficienten ska undersökas, om ämnet enligt pK_a-värdet är surt eller basiskt (< 12 för syror, > 2 för baser).

2.9 *Stabilitet i vatten, hydrolyshastighet, fotokemisk nedbrytning, kvantutbyte och nedbrytningsprodukternas identitet, dissociationskonstant, inklusive pH-värdets (4–9) inverkan på denna*

- 2.9.1 Hydrolyshastigheten hos det rena verksamma ämnet (normalt radioaktivt märkt verksamt ämne av > 95 % renhet) vid vart och ett av pH-värdena 4, 7 och 9, under sterila förhållanden och i frånvaro av ljus, ska bestämmas och rapporteras enligt metod C.7 i förordning (EG) nr 440/2008. För ämnen med låg hydrolyshastighet kan bestämningen ske vid 50 °C eller annan lämplig temperatur.

Om nedbrytning kan iakttagas vid 50 °C ska nedbrytningshastigheten mätas vid en annan temperatur och ett Arrheniusdiagram upprättas, så att hydrolysen vid 20 °C kan uppskattas. Hydrolysisprodukternas identitet och nedbrytningshastigheten, fastställd genom konstanta observationer, ska rapporteras. Även det uppskattade DT₅₀-värdet ska rapporteras.

2.9.2 För föreningar med molar (dekadisk) absorptionskoefficient $\epsilon > 10$ ($1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) vid en våglängd $\lambda \geq 290$ nm ska den direkta fotokemiska omvandlingen i renat (t.ex. destillerat) vatten av det rena verksamma ämnet (vanligen radioaktivt märkt) bestämmas vid 20–25 °C under artificiell belysning och sterila förhållanden, om så är nödvändigt med hjälp av ett solubilisierande ämne, och rapporteras. Sensibilisatorer som aceton får inte användas som hjälpplösningsmedel eller solubilisierande ämne. Ljuskällan ska simulera solljus och vara utrustad med ett filter som blockerar strålning med våglängd $\lambda < 290$ nm. Identiteten hos bildade nedbrytningsprodukter som vid något tillfälle under undersökningen förekommer i mängder på ≥ 10 % av det tillsatta verksamma ämnet, en massbalans som täcker minst 90 % av den tillförda radioaktiviteten och den fotokemiska halveringstiden ska rapporteras.

2.9.3 När det är nödvändigt att undersöka den direkta fotokemiska omvandlingen, ska *kvantutbytet vid direkt fotokemisk nedbrytning i vatten* bestämmas och rapporteras tillsammans med en beräknad uppskattning av det verksamma ämnets teoretiska livslängd i toppskiktet på vattensystem och av dess faktiska livslängd.

Metoden beskrivs i *FAO Revised Guidelines on Environmental Criteria for the Registration of Pesticides* ⁽¹⁾ (FAO:s reviderade riktlinjer för miljökritier vid registrering av bekämpningsmedel).

2.9.4 När dissociation sker i vatten, ska det renade verksamma ämnets dissociationskonstant(er) (pKa-värden) bestämmas och rapporteras enligt OECD-riktlinje 112. Identiteten hos dissociationsprodukterna ska rapporteras på grundval av teoretiska överväganden. Om det verksamma ämnet är ett salt, ska den verksamma beståndsdelens pKa-värde uppges.

2.10 *Stabilitet i luft, fotokemisk nedbrytning, nedbrytningsprodukternas identitet*

En uppskattning av fotokemisk oxidativ nedbrytning (indirekt fotokemisk omvandling) av det verksamma ämnet ska lämnas in.

2.11 *Brandfarlighet, inklusive självantändlighet*

2.11.1 Brandfarligheten hos sådana verksamma ämnen i teknisk form som är fasta ämnen, gaser eller ämnen som utvecklar mycket brandfarliga gaser ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.10, A.11 eller A.12 i förordning (EG) nr 440/2008, beroende på vilken metod som är lämplig.

2.11.2 Självantändligheten hos verksamma ämnen i teknisk form ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.15 eller A.16 i förordning (EG) nr 440/2008, beroende på vilken metod som är lämplig och/eller, om så krävs, enligt UN-Bowes-Cameron-Cage-Test (*UN-Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Chapter 14, No 14.3.4*).

2.12 *Flampunkt*

Flampunkten för verksamma ämnen i teknisk form som har en smältpunkt under 40 °C ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.9 i förordning (EG) nr 440/2008. Endast metoder med täckt degel får användas.

2.13 *Explosiva egenskaper*

De explosiva egenskaperna hos verksamma ämnen i teknisk form ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.14 i förordning (EG) nr 440/2008.

2.14 *Ytspänning*

Ytspänningen ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.5 i förordning (EG) nr 440/2008.

2.15 *Oxiderande egenskaper*

De oxiderande egenskaperna hos verksamma ämnen i teknisk form ska bestämmas och rapporteras enligt metod A.17 i förordning (EG) nr 440/2008, om det inte med stöd av strukturformeln kan ställas utom rimligt tvivel att det verksamma ämnet inte kan reagera exotermt med brännbart material. I sådana fall är det tillräckligt att denna information lämnas som motivering för att det verksamma ämnets oxiderande egenskaper inte har bestämts.

⁽¹⁾ FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation, Rom – december 1989. <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Code/Download/ENVICRI.pdf>

3. Ytterligare uppgifter om det verksamma ämnet

- i) De lämnade uppgifterna ska beskriva de ändamål som preparat som innehåller det verksamma ämnet används eller är avsedda att användas för, och i vilken dos och på vilket sätt de används eller föreslås användas.
- ii) De lämnade uppgifterna ska innehålla en beskrivning av de metoder och försiktighetsåtgärder som normalt ska tillämpas vid hantering, lagring och transport av det verksamma ämnet.
- iii) De undersökningar, data och upplysningar som framläggs ska tillsammans med andra relevanta undersökningar, data och upplysningar specificera och berättiga de metoder och försiktighetsåtgärder som ska tillämpas i händelse av brand. En uppskattning ska göras av vilka förbränningsprodukter som kan bildas vid brand på grundval av det verksamma ämnets kemiska struktur samt kemiska och fysikaliska egenskaper.
- iv) De undersökningar, data och upplysningar som framläggs ska tillsammans med andra relevanta undersökningar, data och upplysningar ge stöd för lämpligheten hos de åtgärder som föreslås för nödsituationer.
- v) Informationen och uppgifterna krävs för samtliga verksamma ämnen, om inte annat anges.

3.1 Funktion, t.ex. fungicid, herbicid, insekticid, avskräckningsmedel eller tillväxtreglerande medel

Funktionen ska anges med något av följande uttryck:

- Akaricid.
- Baktericid.
- Fungicid.
- Herbicid.
- Insekticid.
- Molluskicid.
- Nematicid.
- Tillväxtreglerande medel.
- Avskräckningsmedel
- Rodenticid.
- Semiokemikalie.
- Talpicid.
- Viricid.
- Annat (ange närmare).

3.2 Verkan på skadegörare, t.ex. giftighet vid kontakt eller inandning, maggift, fungitoxiskt eller fungistatiskt medel osv., systemiskt i växter eller ej

3.2.1 Typen av verkan på skadegörare ska anges på följande sätt:

- Verkan vid kontakt.
- Verkan via magen.
- Verkan vid inandning.
- Fungitoxisk verkan.
- Fungistatisk verkan.

- Uttorkande verkan.
 - Reproduktionshämmande verkan.
 - Annat (ange närmare).
- 3.2.2 Det ska anges om det verksamma ämnet translokeras i växter och om translokationen i så fall är apoplastisk, symplastisk eller båda delarna.
- 3.3 *Avsett användningsområde, t.ex. odling utomhus, skyddade grödor, lagring av växtprodukter, privat trädgårdsskötsel*
Befintliga eller planerade användningsområden för preparat som innehåller det verksamma ämnet, ska anges med något av följande:
- Användning vid odling utomhus, t.ex. inom jordbruk, trädgårdsbruk, skogsbruk och vinodling.
 - Skyddade grödor.
 - Utomhusmiljöer.
 - Ogräsbekämpning utanför odlingsmark.
 - Privat trädgårdsskötsel.
 - Inomhusväxter.
 - Lagring av växtprodukter.
 - Annat (ange närmare).
- 3.4 *Skadegörare som bekämpas och grödor eller andra produkter som skyddas eller behandlas*
- 3.4.1 Närmare uppgifter ska lämnas om den befintliga eller planerade användningen i fråga om vilket slag eller vilken grupp av grödor eller vilka växter eller växtprodukter som skyddas eller behandlas.
- 3.4.2 Om syftet är skydd mot skadegörare, ska det anges vilka skadegörare det gäller.
- 3.4.3 Uppgift ska lämnas om eventuella effekter som uppnås, t.ex. gröningshämning, mognadsfördröjning, stråförkortning eller bättre fruktsättning.
- 3.5 *Verkningssätt*
- 3.5.1 En redogörelse ska ges för det verksamma ämnets verkningssätt, i den mån detta är klarlagt, inklusive biokemiska och fysiologiska mekanismer och biokemiska vägar om det är relevant. Om experimentella undersökningar har genomförts, ska resultaten av dessa redovisas.
- 3.5.2 Om det är känt att det verksamma ämnet för att göra verkan måste omvandlas till en metabolit eller nedbrytningsprodukt, efter att det preparat det ingår i har applicerats eller använts, ska följande uppgifter lämnas för den verksamma metaboliten eller nedbrytningsprodukten med korsreferenser till de uppgifter som lämnas enligt punkterna 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 och 9 (i tillämpliga fall) och med dessa som underlag:
- Kemisk benämning enligt Iupac- och CA-nomenklatur.
 - Godkänt eller föreslaget ISO-namn.
 - CAS-nummer, EG-nummer (EINECS eller ELINCS) och Cipac-nummer, om sådana finns.
 - Empirisk formel och strukturformel.
 - Molekylmassa.

- 3.5.3 Tillgänglig information om bildningen av verksamma metaboliter och nedbrytningsprodukter ska lämnas och innehålla uppgifter om

- ingående processer, mekanismer och reaktioner,
- kinetiska och övriga data beträffande omvandlingshastigheten och det hastighetsbegränsande steget, om detta är känt, och
- miljömässiga och andra faktorer som påverkar omvandlingens hastighet och omfattning.

- 3.6 *Information om resistensutveckling och lämpliga strategier för att hantera detta*

Om det finns uppgifter om möjlig utveckling av resistens eller korsresistens ska dessa redovisas.

- 3.7 *Rekommenderade metoder och försiktighetsåtgärder vid hantering, lagring, transport eller brand*

Ett skyddsinformationsblad enligt artikel 31 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 ⁽¹⁾ ska lämnas för alla verksamma ämnen.

- 3.8 *Destruktions- och dekontamineringsmetoder*

- 3.8.1 *Kontrollerad förbränning*

I många fall är kontrollerad förbränning i en godkänd förbränningsanläggning den lämpligaste eller enda metoden för att säkert bortskaffa verksamma ämnen, kontaminerat material eller kontaminerade förpackningar.

Om det verksamma ämnets halogenhalt är över 60 % ska uppgifter lämnas om dess uppträdande vid pyrolys under kontrollerade förhållanden (om så krävs, med syretillförsel och fastställd uppehållstid) vid 800 °C och om halterna av polyhalogenerade dibenso-p-dioxiner och dibensofuraner i pyrolysisprodukterna. Detaljerade instruktioner för ett säkert bortskaffande ska ingå i ansökan.

- 3.8.2 *Övrigt*

Om andra metoder för bortskaffande av verksamma ämnen, kontaminerat material eller kontaminerade förpackningar föreslås, ska dessa beskrivas fullständigt. Effektiviteten och säkerheten hos sådana metoder ska styrkas genom dokumentation.

- 3.9 *Nödåtgärder vid olyckor*

Metoder för dekontaminering av vatten vid olyckor ska anges.

4. **Analysmetoder**

Inledning

Bestämmelserna i detta avsnitt omfattar endast analysmetoder som krävs för kontroll och övervakning efter registreringen.

Den sökande ska lämna en motivering till valet av de analysmetoder som används för att ta fram uppgifter enligt dokumentationskraven i denna förordning eller för andra syften. Vid behov kommer särskilda riktlinjer för sådana metoder att tas fram som bygger på de krav som gäller för kontroll och övervakning efter registreringen.

Beskrivningar av metoderna, med uppgifter om material och utrustning samt om försöksbetingelser, ska lämnas.

Metoderna ska vara så enkla och billiga som möjligt och bara kräva allmänt tillgänglig utrustning.

⁽¹⁾ EUT L 396, 30.12.2006, s. 1.

I detta avsnitt används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

Föroreningar, metaboliter, relevanta metaboliter	Enligt definitionerna i förordning (EG) nr 1107/2009
Relevanta föroreningar	Föroreningar av toxikologisk och/eller ekotoxikologisk eller miljömässig betydelse
Signifikanta föroreningar	Föroreningar med en halt på ≥ 1 g/kg i det verksamma ämnet som tillverkats

På begäran ska följande prov lämnas:

- i) Analysstandarder för det rena verksamma ämnet.
- ii) Prover av det verksamma ämne som tillverkats.
- iii) Analysstandarder för relevanta metaboliter och alla andra beståndsdelar som definieras som restsubstanter,
- iv) Om tillgängligt, prover av referensämnen för relevanta föroreningar.

4.1 Metoder för analys av det verksamma ämne som tillverkats

I denna punkt gäller följande definitioner:

i) Specificitet

Specificitet är en metods förmåga att särskilja mellan det ämne som ska bestämmas (analyten) och andra ämnen.

ii) Linearitet

Linearitet definieras som metodens förmåga att, inom ett givet mätområde, uppnå en godtagbar linjär korrelation mellan faktiska och uppmätta värden på analytens koncentration i proverna.

iii) Noggrannhet

En metods noggrannhet definieras som graden av överensstämmelse mellan det bestämda värdet av analyten och det godtagna referensvärdet (t.ex. ISO 5725).

iv) Precision

Precision definieras som graden av överensstämmelse mellan oberoende testresultat som uppnåtts under bestämda förhållanden.

Repeterbarhet: Precision under samma försöksbetingelser, dvs. där oberoende testresultat har uppnåtts med samma metod på identiskt testmaterial i samma laboratorium av samma person som använder sig av samma apparatur med kort tidsintervall.

Reproducerbarhet krävs inte för det verksamma ämne som tillverkats (för definition av reproducerbarhet se ISO 5725).

4.1.1 En fullständig beskrivning ska lämnas för metoderna för bestämning av rent verksamt ämne i det verksamma ämne som tillverkats och som anges i den dokumentation som lämnats till stöd för godkännande. Användbarheten hos existerande Cipac-metoder ska rapporteras.

4.1.2 Metoder ska också tillhandahållas för bestämning av signifikanta och/eller relevanta föroreningar och tillsatser (t.ex. stabilisatorer) i det verksamma ämne som tillverkats.

4.1.3 Specificitet, linearitet, noggrannhet och repeterbarhet

4.1.3.1 De föreslagna metodernas specificitet ska visas och rapporteras. Därutöver ska graden av interferens från andra ämnen ingående i det verksamma ämnet som tillverkats (t.ex. isomerer, föroreningar och tillsatser) fastställas.

Medan interferens på grund av andra komponenter kan identifieras som systematiska fel vid bedömningen av noggrannheten hos de metoder som föreslås, för bestämning av rent verksamt ämne i det verksamma ämnet som tillverkats, ska en förklaring lämnas för eventuell interferens som bidrar med mer än $\pm 3\%$ till den totala mängd som fastställts. Graden av interferens ska också fastställas för metoder som används vid bestämning av föroreningar.

- 4.1.3.2 Föreslagna metoders linearitet inom ett relevant område ska fastställas och rapporteras. För bestämning av rena verksamma ämnen ska kalibreringsområdet sträcka sig (minst 20 %) utanför analytens högsta och lägsta nominella halt i relevanta provlösningar. Dubbla kalibreringsmätningar ska utföras vid tre eller flera koncentrationer. Alternativt kan enkla mätningar vid fem olika koncentrationer godtas. Insända rapporter ska innehålla ekvationen för kalibreringskurvan, korrelationskoefficienten samt representativ och korrekt märkt dokumentation från analysen, t.ex. kromatogram.
- 4.1.3.3 Värderna på noggrannheten krävs för metoder för bestämning av rena verksamma ämnen och signifikanta och/eller relevanta föroreningar i det verksamma ämne som tillverkats.
- 4.1.3.4 För att fastställa repeterbarheten vid bestämning av det rena verksamma ämnet ska principiellt minst fem bestämningar göras. Relativa standardavvikelsen (uttryckt i procent) ska rapporteras. Avvikande mätvärden som identifierats med en lämplig metod (t.ex. Dixons eller Grubbs test) får sorteras bort. Det ska anges tydligt om ett sådant mätvärde har sorterats bort. Ett försök till förklaring av uppkomsten av enskilda avvikande mätvärden ska göras.

4.2 Metoder för bestämning av resthalter

Metoderna ska kunna användas för bestämning av det verksamma ämnet och/eller relevanta metaboliter. För varje metod och för varje relevant representativ matris ska specificitet, precision, utbyte och bestämningsgräns bestämmas experimentellt och rapporteras.

Principiellt ska föreslagna metoder vara multimetoder. En standardiserad multimetods lämplighet för bestämning av resthalter ska bedömas och inrapporteras. Om de föreslagna metoderna inte är multimetoder, eller inte är kompatibla med sådana metoder, ska en alternativ metod föreslås. Om detta krav leder till ett överdrivet antal metoder för enskilda föreningar kan en "gemensam metod för strukturelika ämnen" vara godtagbar.

För detta avsnitt gäller följande definitioner:

i) Specificitet

Specificitet är en methods förmåga att särskilja mellan det ämne som ska bestämmas och andra ämnen.

ii) Precision

Precision definieras som graden av överensstämmelse mellan oberoende testresultat som uppnåtts under bestämda förhållanden.

Repeterbarhet: Precision under samma försöksbetingelser, dvs. där oberoende testresultat erhålls med samma metod på identiskt testmaterial i samma laboratorium av samma person som använder sig av samma apparatur med kort tidsintervall.

Reproducerbarhet: Då definitionen av reproducerbarhet i relevanta publikationer (t.ex. ISO 5725) i allmänhet inte är användbar för resthaltsanalys, definieras reproducerbarhet i denna förordning som en validering av utbytets repeterbarhet, från representativa matriser och på representativa nivåer av minst ett laboratorium som har en oberoende ställning till det som först validerade studien (detta oberoende laboratorium får tillhöra samma företag) (oberoende laboratorievalidering).

iii) Utbyte

Utbyte definieras som en procentandel av den mängd verksamt ämne eller relevant metabolit som tillförs ett obehandlat prov av en lämplig matris som inte innehåller några mätbara mängder av analyten.

iv) Bestämningsgräns

Bestämningsgräns (ofta benämnd kvantifieringsgräns) definieras som den lägst testade koncentrationen vid vilket ett godtagbart genomsnittligt utbyte erhålls (normalt 70–110 % med en relativ standardavvikelse på företrädesvis ≤ 20 %). I vissa motiverade fall kan lägre eller högre utbytesnivåer eller högre relativa standardavvikelser godtas).

4.2.1 Rester i och/eller på växter, växtprodukter, livsmedel (av vegetabiliskt och animaliskt ursprung) och foder

De föreslagna metoderna ska lämpa sig för bestämning av alla beståndsdelar som definieras som restsubstanter enligt punkterna 6.1 och 6.2 för att medlemsstaterna ska kunna fastställa överensstämmelsen med gällande gränsvärden eller bestämma restsubstanter som lätt kan avges (*dislodgeable residues*).

Metodernas specificitet ska göra det möjligt att analysera alla beståndsdelar som definieras som restsubstanter genom att använda en kompletterande bekräftande metod om så är lämpligt.

Repeterbarheten ska bestämmas och rapporteras. Analysprover för denna bestämning kan beredas från ett fältprov som innehåller rester. Alternativt kan analysproven för repetierbarhet beredas från ett gemensamt obehandlat prov förstärkt med verksamt ämne till de olika koncentrationer som erfordras.

Resultatet från en oberoende laboratorievalidering ska rapporteras.

Bestämningsgränsen, inklusive individuellt och genomsnittligt utbyte, ska fastställas och rapporteras. Den totala relativa standardavvikelsen liksom den relativa standardavvikelsen för varje koncentration ska bestämmas experimentellt och rapporteras.

4.2.2 Rester i jord

Metoder för analys av jord för modersubstans och/eller relevanta metaboliter ska redovisas.

Metodernas specificitet ska göra det möjligt att bestämma modersubstansen och/eller relevanta metaboliter, med hjälp av en kompletterande bekräftande metod om så är nödvändigt.

Repetierbarhet, utbyte och bestämningsgräns, inklusive individuellt och genomsnittligt utbyte, ska fastställas och rapporteras. Den totala relativa standardavvikelsen liksom den relativa standardavvikelsen för varje koncentration ska bestämmas experimentellt och rapporteras.

Den föreslagna bestämningsgränsen får inte överstiga en koncentration som kan misstänkas utgöra en risk med hänsyn till exponering av icke-målorganismer eller på grund av fytotoxiska effekter. Den föreslagna bestämningsgränsen får i normala fall inte överstiga 0,05 mg/kg.

4.2.3 Resthalter i vatten (inklusive dricksvatten, grundvatten och ytvatten)

Metoder för analys av modersubstansen och/eller relevanta metaboliter i vatten ska redovisas.

Metodernas specificitet ska göra det möjligt att bestämma modersubstansen och/eller relevanta metaboliter, med hjälp av en kompletterande bekräftande metod om så är nödvändigt.

Repetierbarhet, utbyte och bestämningsgräns, inklusive individuellt och genomsnittligt utbyte, ska fastställas och rapporteras. Den totala relativa standardavvikelsen liksom den relativa standardavvikelsen för varje koncentration ska bestämmas experimentellt och rapporteras.

För dricksvatten får den föreslagna bestämningsgränsen inte överstiga 0,1 µg/l. För ytvatten får den föreslagna bestämningsgränsen inte överstiga en koncentration som påverkar icke-målorganismer på ett oacceptabelt sätt, enligt kraven i bilagan till kommissionens förordning (EU) nr 546/2011 ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Se sidan 127 i detta nummer av EUT.

4.2.4 Rester i luft

Metoder för analys av verksamt ämne och/eller relevanta metaboliter i luft, bildade under eller kort efter appliceringen, ska redovisas om det inte kan visas att användare, arbetstagare eller personer som befinner sig i närheten sannolikt inte exponeras för ämnena.

Metodernas specificitet ska göra det möjligt att analysera modersubstansen och/eller relevanta metaboliter, med hjälp av en kompletterande bekräftande metod om så är nödvändigt.

Repetierbarhet, utbyte och bestämningsgräns, inklusive individuellt och genomsnittligt utbyte, ska fastställas och rapporteras. Den totala relativa standardavvikelsen liksom den relativa standardavvikelsen för varje koncentrationsnivå ska bestämmas experimentellt och rapporteras.

När en bestämningsgräns föreslås ska hänsyn tas till redan befintliga gränsvärden för hälsa och exponering.

4.2.5 Rester i kroppsvätskor och kroppsvävnader

Om ett verksamt ämne är klassificerat som giftigt eller mycket giftigt ska lämpliga analysmetoder föreslås.

Metodernas specificitet ska göra det möjligt att bestämma modersubstansen och/eller relevanta metaboliter, med hjälp av en kompletterande bekräftande metod om så är nödvändigt.

Repetierbarhet, utbyte och bestämningsgräns, inklusive individuellt och genomsnittligt utbyte, ska fastställas och rapporteras. Den totala relativa standardavvikelsen liksom den relativa standardavvikelsen för varje koncentrationsnivå ska bestämmas experimentellt och rapporteras.

5. Toxikologiska studier och metabolismstudier

Inledning

- i) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera preparat innehållande det verksamma ämnet, vara tillräcklig för att bedöma de risker som ämnet kan medföra för människor i samband med hantering och användning av växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet, och de risker som resthalter i livsmedel och vatten kan medföra för människor. Dessutom ska informationen vara tillräcklig för att

- möjliggöra ett beslut om huruvida det verksamma ämnet kan godkännas,
- fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,
- klassificera det verksamma ämnets farlighet,
- fastställa ett relevant acceptabelt dagligt intag (ADI) för människor,
- fastställa en godtagbar användarexponering (AOEL),
- fastställa de piktogram, signalord och relevanta faro- och skyddsangivelser till skydd för människor, djur och miljö som ska finnas på förpackningar (behållare),
- fastställa lämpliga första hjälpen-åtgärder samt lämpliga diagnostiska och terapeutiska åtgärder som ska vidtas vid förgiftningsfall hos människor, och
- möjliggöra en bedömning av typen och omfattningen av riskerna för människor, djur (arter som normalt utfodras, hålls eller konsumeras av människor) samt för andra ryggradsdjur som inte är målarter.

- ii) Alla potentiellt negativa effekter som iakttas vid toxikologiska rutinundersökningar (inbegripet effekter på organ och speciella system, exempelvis immunotoxicitet och neurotoxicitet) ska undersökas och redovisas. Även kompletterande studier som kan vara nödvändiga för att klarlägga troliga verkningssätt, fastställa NOAEL-värden (*no observed adverse effect levels*) och bedöma hur allvarliga effekterna är ska genomföras och rapporteras. Alla tillgängliga biologiska uppgifter och upplysningar som är relevanta för en bedömning av det undersökta ämnets toxikologiska profil ska rapporteras.

- iii) Med hänsyn till att föroreningar kan påverka de toxikologiska egenskaperna, är det nödvändigt att i varje studie lämna en detaljerad beskrivning (specifikation) av det använda materialet, i enlighet med punkt 1.11 i del A. Tester ska utföras med användning av det verksamma ämne som anges i specifikationen för framställning av preparat som ska godkännas, utom när radioaktivt märkt material krävs eller tillåts.
- iv) Om studier utförs med ett verksamt ämne som framställts i laboratorium eller i en pilotanläggning, ska studierna upprepas med industriellt framställt verksamt ämne, om det inte kan visas att det använda testmaterialet är väsentligen likvärdigt i fråga om toxikologisk undersökning och bedömning. Vid osäkerhet ska lämpliga jämförande studier tillhandahållas som underlag för att besluta om studierna behöver upprepas med industriellt framställt verksamt ämne.
- v) Vid studier där tillförseln sker under en viss tidsrymd ska det verksamma ämnet helst komma från en och samma sats, om dess stabilitet tillåter detta.
- vi) Vid alla studier ska den faktiskt uppnådda dosen i mg/kg kroppsvikt, samt i andra lämpliga enheter, rapporteras. Om tillförsel sker via födan ska testsubstansen vara jämnt fördelad i födan.
- vii) Om de slutliga resterna (som konsumenter eller arbetstagare enligt punkt 7.2.3 i del A i bilagan till förordning (EU) nr 545/2011 kommer att utsättas för), till följd av metabolism eller någon annan process i eller på behandlade växter eller till följd av bearbetning av behandlade produkter, innehåller ett ämne som varken utgörs av det verksamma ämnet eller av en metabolit i däggdjur, är det nödvändigt att utföra toxikologiska studier av dessa beståndsdelar i resterna, om det inte kan bevisas att exponering för dessa ämnen inte utgör en nämnvärd hälsorisk för konsumenter eller arbetstagare. Toxikokinetiska studier och metabolismstudier avseende metaboliter och nedbrytningsprodukter ska endast utföras om de toxikologiska resultaten av metaboliten inte kan utvärderas med hjälp av de resultat som är tillgängliga avseende det verksamma ämnet.
- viii) Det sätt på vilket testsubstansen tillförs är beroende av de huvudsakliga exponeringsvägarna. Om exponeringen huvudsakligen sker via gasfasen kan det vara mer ändamålsenligt att utföra inhalationstest i stället för orala test.

5.1 Studier av absorption, distribution, utsöndring och metabolism hos däggdjur

På detta område krävs ofta endast ett begränsat antal uppgifter som anges nedan och som inskränker sig till en försöksdjursart (vanligtvis råttor). Dessa uppgifter kan ge upplysningar som är användbara vid utformningen och tolkningen av efterföljande toxicitetstest. Det bör dock understrykas att upplysningar om skillnader mellan arter kan vara av avgörande betydelse när resultat extrapoleras från djur till människor, och att upplysningar om hudupptag, absorption, distribution, utsöndring och metabolism kan vara till nytta vid bedömningen av riskerna för användare. Det är inte möjligt att ange detaljerade krav på uppgifter inom alla områden eftersom de exakta kraven är beroende av de resultat som erhålls för varje enskild testsubstans.

Testets syfte

Testerna ska ge tillräckliga upplysningar för att

- bedöma absorptionens hastighet och omfattning,
- bedöma testsubstansens distribution i vävnader, utsöndringens hastighet och omfattning samt relevanta metaboliter,
- identifiera metaboliter och metabolismvägar.

Doseffekten på dessa parametrar och huruvida resultaten är olika beroende på om ämnet tillförs vid ett eller vid upprepade tillfällen ska också undersökas.

Förhållanden då test krävs

En toxikokinetisk studie med en engångsdos på råttor (oral tillförsel) med minst två olika doseringar samt en upprepade toxikokinetisk studie av en engångsdos på råttor (oral tillförsel) ska utföras och rapporteras. I vissa fall kan det visa sig vara nödvändigt att utföra kompletterande studier på någon annan djurart (exempelvis get eller kyckling).

Riktlinje för test

Förordning (EG) nr 440/2008, metod B.36, toxikokinetik

5.2 Akut toxicitet

De studier, uppgifter och upplysningar som ska framläggas och utvärderas ska vara tillräckligt omfattande för att följderna av en enda exponering för det verksamma ämnet ska kunna identifieras, och särskilt för att fastställa eller göra en bedömning av

- det verksamma ämnets toxicitet,
- effekternas karakteristika och tidsförlopp med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella makroskopiska patologiska obduktionsfynd,
- toxiskt verkningssätt, om det är möjligt, och
- relativa risker i samband med olika exponeringsvägar.

Även om tonvikten ska ligga på en uppskattning av toxicitetsintervall ska de framtagna upplysningarna också möjliggöra en klassificering av det verksamma ämnet i enlighet med förordning (EG) nr 1272/2008. Den information som erhålls genom test av akut toxicitet är särskilt viktig för bedömningen av de risker som kan uppstå vid olyckor.

5.2.1 Oralt

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets akuta orala toxicitet ska alltid rapporteras.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.1a eller B.1b.

5.2.2 Perkutant

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets akuta dermala toxicitet ska alltid rapporteras.

Riktlinje för test

Både lokala och systemiska effekter ska undersökas. Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.3.

5.2.3 Inhalation

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets inhalationstoxicitet ska rapporteras, om det verksamma ämnet

- utgörs av en gas eller flytande gas,
- ska användas som rökningsmedel (fumigant),
- ska ingå i ett preparat som utvecklar rök, aerosol eller ånga,
- ska användas i dimaggregat,
- har ett ångtryck på $> 1 \times 10^{-2}$ Pa och ska ingå i preparat för användning i slutna utrymmen, exempelvis lager eller växthus,
- ska ingå i pulverpreparat innehållande en betydande andel partiklar med en diameter på $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 viktprocent), eller
- ska ingå i preparat som vid användning bildar en betydande andel partiklar eller droppar med en diameter på $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 viktprocent).

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.2.

5.2.4 Hudirritation

Testets syfte

Testet ska visa i vilken mån det verksamma ämnet irriterar huden och även omfatta de observerade effekternas eventuella reversibilitet.

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets hudirriterande verkan ska fastställas, utom i sådana fall där det i enlighet med riktlinjerna för test kan förmodas att ämnet kan ge allvarliga irritationer på huden eller att sådana effekter kan uteslutas.

Riktlinje för test

Testet av akut hudirritation ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.4.

5.2.5 Ögonirritation

Testets syfte

Testet ska visa i vilken mån det verksamma ämnet irriterar ögonen och även omfatta de observerade effekternas eventuella reversibilitet.

Förhållanden då test krävs

Tester avseende ögonirritation ska alltid utföras, utom i sådana fall där det i enlighet med riktlinjerna för test kan förmodas att ämnet kan ge allvarliga effekter på ögonen.

Riktlinjer för test

Testet av akut ögonirritation ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.5.

5.2.6 Hudsensibilisering

Testets syfte

Testet ska ge tillräckligt med upplysningar för att en bedömning ska kunna göras av i vilken mån det verksamma ämnet kan framkalla hudsensibiliseringsreaktioner.

Förhållanden då test krävs

Testet ska alltid utföras, utom i sådana fall där det är känt att ämnet medför hudsensibilisering.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.6.

5.3 Korttidstoxicitet

Studier av korttidstoxicitet ska utformas så att de ger upplysningar om i vilken mängd det verksamma ämnet kan tolereras utan toxisk verkan under försöksförhållandena. Sådana studier ger användbar information om riskerna för dem som hanterar och använder preparat innehållande det verksamma ämnet. Korttidsstudier ger i synnerhet en betydelsefull inblick i det verksamma ämnets eventuella kumulativa verkningar och riskerna för arbetstagare som kan vara starkt exponerade. Dessutom kan korttidsstudier ge information som kan användas för att utforma studier av kronisk toxicitet.

De studier, uppgifter och upplysningar som ska framläggas och utvärderas ska vara tillräckligt omfattande för att följderna av upprepade exponering för det verksamma ämnet ska kunna identifieras, och särskilt för att fastställa eller göra en bedömning av

— förhållandet mellan dos och negativa effekter,

— det verksamma ämnets toxicitet, om möjligt med angivande av NOEL,

- målorgan, i tillämpliga fall,
- förgiftningens karakteristika och tidsförlopp med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella patologiska obduktionsfynd av betydelse,
- specifika toxiska effekter och patologiska förändringar som uppkommit,
- i tillämpliga fall, beständigheten och reversibiliteten av vissa noterade toxiska effekter efter det att tillförseln har upphört,
- toxiskt verknings sätt, om det är möjligt, och
- relativa risker i samband med olika exponeringsvägar.

5.3.1 Oral 28-dagarsstudie

Förhållanden då test krävs

Även om det inte är obligatoriskt att utföra 28-dagars korttidsstudier, kan dessa vara till nytta vid test avseende dosval. Om studierna utförs ska de rapporteras eftersom resultaten kan vara av särskilt värde för identifiering av adaptiva reaktioner som inte alltid kan påvisas vid studier av kronisk toxicitet.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.7.

5.3.2 Oral 90-dagarsstudie

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets orala korttidstoxicitet (90 dagar) för både rått och hund ska alltid rapporteras. Om det fastställs att hunden är betydligt känsligare, och om dessa uppgifter kan anses vara av värde för att extrapolera resultaten till människor, ska en 12 månaders toxicitetsstudie på hundar utföras och rapporteras.

Riktlinjer för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metoderna B.26 och B.27, test avseende subkronisk oral toxicitet (90-dagars upprepat oraltest).

5.3.3 Andra exponeringsvägar

Förhållanden då test krävs

För bedömning av användarexponering kan kompletterande dermala studier vara av värde.

För flyktiga ämnen (ångtryck 1×10^{-2} Pa) krävs en expertbedömning för att avgöra om korttidsstudiernas exponering ska ske oralt eller genom inhalation.

Riktlinjer för test

- 28 dagar dermalt: bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.9, toxicitet vid upprepad dosering (dermalt),
- 90 dagar dermalt: bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.28, subkronisk dermal toxicitet,
- 28 dagar inandning: bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.8, toxicitet vid upprepad dosering (inandning),
- 90 dagar inandning: bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.29, subkronisk inhalationstoxicitet.

5.4 Genotoxicitet

Testets syfte

Dessa studier är användbara för att

- förutsäga den genotoxiska potentialen,

— tidigt identifiera genotoxiska cancerframkallande agens, och

— klarlägga verknings sättet för vissa cancerframkallande agens.

För att undvika responser som utgör artefakter i testsystemet får alltför toxiska doser inte användas vare sig vid *in vitro*- eller *in vivo*-test av mutagenicitet. Detta ska ses som en allmän riktlinje. Det är viktigt att välja ett flexibelt förfarande så att ytterligare tester kan göras alltefter hur resultaten vid varje enskilt test utfaller.

5.4.1 *In vitro*-studier

Förhållanden då test krävs

Mutagenicitetstest *in vitro* (genmutationstest på bakterier, klastogenicitetstest på däggdjursceller och genmutationstest på däggdjursceller) ska alltid utföras.

Riktlinjer för test

Tillåtna riktlinjer för test är

- bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.13/14 – test av återmutation hos bakterier,
- bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.10 – test *in vitro* av kromosomavvikelser hos däggdjur,
- bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.17 – test av genmutationer hos däggdjursceller *in vitro*.

5.4.2 *In vivo*-studier med somatiska celler

Förhållanden då test krävs

Om alla resultat från studier *in vitro* utfaller negativt ska ytterligare tester göras med beaktande av annan tillgänglig information (inklusive toxikokinetiska, toxikodynamiska och fysikalisk-kemiska uppgifter samt uppgifter om analoga ämnen). Testet kan utgöras av en *in vitro*- eller en *in vivo*-studie där ett annat metaboliskt system används än dem som använts tidigare.

Om det cytogenetiska *in vitro*-testet är positivt ska ett *in vivo*-test med somatiska celler göras (metafasanalys i benmärg från gnagare eller mikrokärntest på gnagare).

Om något av de båda *in vitro*-testerna för genmutationer är positivt ska ett *in vivo*-test för att undersöka reparationsrelaterad DNA-syntes (UDS) eller ett test för pålsfärgsförändringar (*mouse spot test*) göras.

Riktlinjer för test

Tillåtna riktlinjer för test är

- bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.12 – mikrokärntest *in vivo* i erythrocyter hos däggdjur,
- bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.24 – *mouse spot test*,
- bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.11 – test *in vivo* av kromosomavvikelser i benmärg hos däggdjur.

5.4.3 *In vivo*-studier med köns celler

Förhållanden då test krävs

Om något resultat från en *in vivo*-studie med somatiska celler är positivt kan det vara motiverat att utföra test *in vivo* med köns celler. Nödvändigheten av att utföra sådana tester ska avgöras från fall till fall med hänsyn till toxikokinetik, användning och förväntad exponering. Lämpliga test bör mäta interaktionen med DNA (t.ex. en studie av dominant dödlighet) för att det ska gå att bedöma potentialen för ärftliga effekter och om möjligt göra en kvantitativ bedömning av dessa effekter. Det är allmänt erkänt att det krävs goda skäl för att genomföra kvantitativa studier eftersom de är så komplicerade.

5.5 *Kronisk toxicitet och cancerogenicitet**Testets syfte*

Utförda och rapporterade långtidsstudier ska, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckligt uttömmande för att följderna av en långvarig exponering för det verksamma ämnet ska kunna identifieras, och särskilt för att

- identifiera negativa effekter till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- identifiera målorgan, i tillämpliga fall,
- fastställa sambandet mellan dos och respons,
- identifiera förändringar i de symtom och tecken på förgiftning som observerats, och
- fastställa NOAEL.

På liknande sätt ska cancerogenicitetsstudierna, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckligt uttömmande för att det ska gå att bedöma riskerna för människor vid upprepad exponering för det verksamma ämnet, och särskilt för att

- identifiera cancerogena effekter till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- fastställa de uppkomna tumörernas art och organspecificitet,
- fastställa sambandet mellan dos och respons, och
- i fråga om icke gentoxiska cancerogener, fastställa den maximidos som inte medför några negativa effekter (tröskeldos).

Förhållanden då test krävs

Alla verksamma ämnens kroniska toxicitet och cancerogenicitet ska fastställas. Om det i undantagsfall hävdas att sådana tester inte är nödvändiga ska en fullständig motivering ges, exempelvis att det är toxikokinetiskt fastställt att det verksamma ämnet inte tas upp vare sig via tarmen, huden eller lungorna.

Testförhållanden

Långtidsstudier (två år) av det verksamma ämnets orala toxicitet och cancerogenicitet ska utföras på råttor. Dessa studier kan kombineras.

En cancerogenicitetsstudie av det verksamma ämnet ska utföras på möss.

Om en icke-genotoxisk mekanism för cancerogenicitet föreslås, ska väl grundade skäl för detta framläggas tillsammans med relevanta försöksdata och sådana uppgifter som är nödvändiga för att klargöra det förmodade verknings sättet.

Vid bedömning av behandlingseffekter utgörs den standardiserade referenspunkten av samtidigt erhållna kontrolldata, men även historiska kontrolldata kan vara till nytta vid tolkningen av vissa cancerogenicitetsstudier. Om historiska kontrolldata framläggs ska de härröra från samma art och stam som hållits under liknande förhållanden och komma från aktuella studier. De uppgifter som lämnas om historiska kontrolldata ska innehålla

- uppgift om art och stam, leverantörens namn samt uppgift om den särskilda kolonin om leverantören har flera filialer,
- laboratoriets namn och datum för studiens genomförande,
- beskrivning av de allmänna förhållanden under vilka djuren hållits, inbegripet foderslag och -märke och, om möjligt, den mängd som konsumerats,
- kontrolldjurens ungefärliga ålder i dagar vid påbörjandet av studien och vid den tidpunkt då djuren avlivades eller dog,

- beskrivning av kontrollgruppens mortalitetsmönster enligt observationer under eller vid slutet av studien samt andra relevanta observationer (t.ex. sjukdomar, infektioner),
- namn på laboratoriet och de forskare som ansvarat för insamling och tolkning av patologiska data från studien, och
- en redogörelse för typen av tumörer som kan ha kombinerats för att ta fram incidensdata.

Testdoseringarna, inklusive den högsta testdosen, ska väljas på grundval av resultaten från korttidsförsök samt uppgifter om metabolism och toxikokinetik, om sådana finns tillgängliga vid den tidpunkt studierna i fråga planeras. Den högsta dosen för cancerogenicitetsstudien ska fastställas så att den framkallar minimala förgiftningssymtom, exempelvis en något minskad kroppsviktsökning (mindre än 10 %), utan att förorsaka vävnadsnekros eller metabolisk mätnad och utan att i väsentlig grad ändra den normala livslängden på annat sätt än genom tumörer. Om studien av långtidstoxicitet utförs separat ska den högsta doseringsmängden framkalla klara förgiftningssymtom, dock utan att orsaka en överdrivet hög dödlighet. Högre doser som orsakar en mycket hög toxicitet är inte relevanta för de bedömningar som ska göras.

Vid insamling av uppgifter och sammanställning av rapporter får förekomsten av benigna och maligna tumörer inte kombineras, om det inte finns klara bevis för att benigna tumörer med tiden blir maligna. På liknande sätt får olikartade, oberoende tumörer i ett organ, vare sig de är benigna eller maligna, inte kombineras vid rapporteringen. För att undvika missförstånd ska den terminologi som används i nomenklaturen, samt vid rapportandet av tumörer, motsvara den som utarbetats av *American Society of Toxicologic Pathologists* ⁽¹⁾ eller av tumörregistret i Hannover (RENI). Den använda terminologin ska anges.

Det är av stor vikt att biologiskt material som väljs ut för histopatologisk undersökning även omfattar material som kan ge ytterligare kännedom om skador som påvisas vid makroskopisk patologisk undersökning. Om det finns särskilda histologiska metoder (färgning), histokemiska metoder och elektronmikroskopiska undersökningsmetoder som är relevanta för att klargöra verknings sätt, ska dessa användas och rapporteras.

Riktlinje för test

Studierna ska utföras i enlighet med förordning (EG) nr 440/2008, metod B.30 (kronisk toxicitet), metod B.32 (cancerogenicitet) eller metod B.33 (kombinerat test avseende kronisk toxicitet och cancerogenicitet).

5.6 Reproduktionstoxicitet

De negativa effekterna på reproduktionen kan indelas i två huvudgrupper, nämligen

- störningar i den manliga eller kvinnliga fertiliteten, och
- störningar i den normala utvecklingen hos avkomman (utvecklingstoxicitet).

Eventuella effekter på alla aspekter av manlig och kvinnlig reproduktionsfysiologi ska, liksom eventuella effekter på prenatal och postnatal utveckling, undersökas och rapporteras. Om det i undantagsfall hävdas att en sådan undersökning är onödig, ska en fullständig motivering ges.

Vid bedömning av behandlingseffekter utgörs den standardiserade referenspunkten av samtidigt erhållna kontrolldata, men även historiska kontrolldata kan vara till nytta vid tolkningen av vissa reproduktionsstudier. Om historiska kontrolldata framläggs ska de härröra från samma art och stam som hållits under liknande förhållanden och komma från aktuella studier. De uppgifter som lämnas om historiska kontrolldata ska innehålla

- uppgift om art och stam, leverantörens namn samt uppgift om den särskilda kolonin om leverantören har flera filialer,
- laboratoriets namn och datum för studiens genomförande,

⁽¹⁾ *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria – Guides for Toxicologic Pathology.*

- beskrivning av de allmänna förhållanden under vilka djuren hållits, inbegripet foderslag och -märke och, om möjligt, den mängd som konsumerats,
- kontrolldjurens ungefärliga ålder i dagar vid påbörjandet av studien och vid den tidpunkt då djuren avlivades eller dog,
- beskrivning av kontrollgruppens mortalitetsmönster enligt observationer under eller vid slutet av studien samt andra relevanta observationer (t.ex. sjukdomar, infektioner), och
- namn på laboratoriet och den forskare som ansvarat för insamlandet och tolkningen av toxikologiska data från studien.

5.6.1 Flergenerationsstudier

Testets syfte

De studier som rapporteras ska, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckliga för att effekterna på reproduktionen av en långvarig exponering för det verksamma ämnet ska kunna identifieras, och särskilt för att

- identifiera direkta och indirekta effekter på reproduktionen till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- identifiera varje förstärkning av allmänna toxiska verkningar (som noterats vid test avseende korttidstoxicitet och kronisk toxicitet),
- fastställa sambandet mellan dos och respons,
- identifiera förändringar i de symtom och tecken på förgiftning som observerats, och
- fastställa NOAEL.

Förhållanden då test krävs

En studie av reproduktionstoxicitet utförd på minst två generationer råttor ska alltid utföras och rapporteras.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.35 (reproduktionstoxicitet på två generationer). Dessutom ska reproduktionsorganens vikt rapporteras.

Kompletterande studier

Om det är nödvändigt för en bättre bedömning av effekterna på reproduktionen, och i den mån dessa uppgifter ännu inte finns tillgängliga, kan det vara nödvändigt att utföra följande kompletterande studier:

- Separata studier på hannar och honor.
- Tre-segment-utföranden.
- Dominant letaltest avseende effekter på den manliga fertiliteten.
- Korsvis parning av behandlade hannar med obehandlade honor och vice versa.
- Effekter på spermatogenes.
- Effekter på oogenes.
- Spermernas motilitet, mobilitet och morfologi.
- Undersökning av hormonaktivitet.

5.6.2 Utvecklingstoxikologiska studier

Testets syfte

De studier som rapporteras ska, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckliga för att effekterna på embryots och fostrets utveckling till följd av upprepad exponering för det verksamma ämnet ska kunna bedömas, och särskilt för att

- identifiera direkta och indirekta effekter på embryots och fostrets utveckling till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- fastställa eventuell maternell toxicitet,
- fastställa dos-respons-sambandet hos modern och avkomman,
- identifiera förändringar i de symtom och tecken på förgiftning som observerats, och
- fastställa NOAEL.

Dessutom ger testerna ytterligare upplysningar om varje ökning av de allmäntoxiska effekterna hos dräktiga djur.

Förhållanden då test krävs

Test ska alltid utföras.

Testförhållanden

Utvecklingstoxicitet ska bestämmas genom oral exponering hos både råttor och kanin. Missbildningar och variationer ska rapporteras separat. En ordlista över terminologi och diagnostiska principer för missbildningar och variationer ska ingå i rapporten.

Riktlinje för test

Test ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod B.31 (prenatal utvecklingstoxicitet).

5.7 Studier avseende fördröjd neurotoxicitet

Testets syfte

Testet ska ge tillräcklig information för att bedöma om det verksamma ämnet kan framkalla fördröjd neurotoxicitet efter akut exponering.

Förhållanden då test krävs

I fråga om ämnen som är strukturellt liknar eller är besläktade med dem som kan framkalla fördröjd neurotoxicitet, exempelvis organofosfater, ska studier alltid utföras.

Riktlinjer för test

Testet ska utföras i enlighet med OECD-riktlinje 418.

5.8 Andra toxikologiska studier

5.8.1 Toxicitetsstudier av metaboliter i enlighet med led vii i inledningen

Kompletterande studier krävs normalt sett inte när de avser andra ämnen än det verksamma ämnet.

Beslut om huruvida det finns behov av kompletterande studier ska fattas från fall till fall.

5.8.2 Kompletterande studier av det verksamma ämnet

I vissa fall kan det visa sig vara nödvändigt att utföra kompletterande studier för att ytterligare belysa observerade effekter. Dessa studier kan omfatta

- studier av absorption, distribution, utsöndring och metabolism,
- studier av neurotoxikologisk potential,
- studier av immunotoxikologisk potential,
- studier av andra tillförselsätt.

Beslut om huruvida det finns behov av kompletterande studier ska fattas från fall till fall, med beaktande av resultaten från tillgängliga studier avseende toxikologi och metabolism samt de viktigaste exponeringsvägarna.

De studier som behöver genomföras ska utformas från fall till fall, med hänsyn till de särskilda parametrar som ska undersökas och studiernas syfte.

5.9 Medicinska uppgifter

Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 10 i rådets direktiv 98/24/EG⁽¹⁾, ska praktiska uppgifter och information lämnas om fastställande av förgiftningssymtom och om effektiviteten av första hjälpen och terapeutiska åtgärder, i den mån sådana uppgifter och sådan information finns att tillgå. Mer detaljerade uppgifter om undersökning av motgifter och behandlingsfarmakologi med hjälp av djurförsök ska även framläggas. I tillämpliga fall ska effektiviteten av potentiella motgifter undersökas och rapporteras.

Uppgifter och upplysningar om effekter vid human exponering, om sådana uppgifter finns tillgängliga och är av lämplig kvalitet, är synnerligen värdefulla för att fastställa tillförlitligheten i extrapoleringar och slutsatser avseende målorgan, samband mellan dos och respons samt toxiska verkningars reversibilitet. Sådana uppgifter kan tas fram utifrån oavsiktlig eller yrkesmässig exponering.

5.9.1 Medicinsk övervakning av personal vid tillverkningsanläggning

Rapporter om program för hälsokontroll av arbetstagare som exponeras för det verksamma ämnet och exponeras för andra kemikalier ska framläggas, tillsammans med detaljerade uppgifter om utformningen av programmet. Sådana rapporter ska i möjligaste mån omfatta uppgifter om det verksamma ämnets verknings-sätt. Dessa rapporter ska i mån av tillgång inbegripa uppgifter om personer som exponerats i tillverknings-anläggningar eller efter användning av det verksamma ämnet (t.ex. i försök avseende verkan).

Tillgängliga uppgifter om sensibilisering inklusive allergiska reaktioner hos arbetstagare och andra som exponerats för det verksamma ämnet ska framläggas och, i förekommande fall, omfatta detaljer om varje fall av överkänslighet. De lämnade uppgifterna ska omfatta detaljer om frekvens, grad och varaktighet av exponering, observerade symtom och andra relevanta kliniska uppgifter.

5.9.2 Direkta observationer, t.ex. kliniska fall och förgiftningar

Rapporter om kliniska fall och förgiftningar ur allmänt tillgänglig litteratur, dvs. facktidsskrifter eller officiella rapporter, ska läggas fram tillsammans med rapporter om eventuellt utförda uppföljningsstudier. Dessa rapporter ska innehålla fullständiga beskrivningar av typen, graden och varaktigheten av exponering samt de kliniska symtom som observerats, de första hjälpen- och terapeutiska åtgärder som vidtagits och mätningar och observationer som gjorts. Sammanfattningar och referat är dock utan värde.

Om denna dokumentation är tillräckligt detaljerad kan den vara av stort värde för att bekräfta tillförlitligheten i extrapoleringar från djur till människa och för att identifiera oväntade negativa effekter som är specifika för människa.

⁽¹⁾ EGT L 131, 5.5.1998, s. 11.

5.9.3 Observationer av exponering av allmänheten och i tillämpliga fall epidemiologiska studier

Epidemiologiska studier som utförts i enlighet med godkända standarder⁽¹⁾ är av särskilt värde och ska, i mån av tillgång, läggas fram tillsammans med uppgifter om grad och varaktighet av exponering.

5.9.4 Förgiftningsdiagnos (bestämning av verksamt ämne, metaboliter), särskilda tecken på förgiftning, kliniska tester

En detaljerad beskrivning av kliniska förgiftningstecken och -symtom, inklusive tidiga tecken och symtom samt alla detaljer om kliniska tester som är till nytta i diagnostiskt hänseende, ska, i mån av tillgång, läggas fram och omfatta alla detaljer om tidsförlopp i samband med oralt intag, hudexponering eller inandning av varierande mängder av det verksamma ämnet.

5.9.5 Föreslagen behandling: första hjälpen, motgift, medicinsk behandling

Första hjälpen-åtgärder vid förgiftning (faktisk eller misstänkt) och vid ögonkontaminering ska anges.

Terapeutisk behandling vid förgiftning eller ögonkontamination, inklusive användning av motgifter ska, i mån av tillgång, beskrivas i detalj. Uppgifter grundade på praktisk erfarenhet ska framläggas, om sådana finns och är tillgängliga, och i annat fall teoretiska uppgifter om relevanta alternativa behandlingsmetoders effektivitet. Kontraindikationer i samband med vissa behandlingsmetoder, särskilt sådana avseende "allmänna hälsoproblem" och förhållanden, ska beskrivas.

5.9.6 Förväntade förgiftningseffekter

Förväntade effekter och dessa effekters varaktighet efter en förgiftning ska, i den mån de är kända, beskrivas med beaktande av

— typen, graden och varaktigheten av exponering eller intag, och

— varierande tidsintervaller mellan exponering eller intag och behandlingens påbörjande.

5.10 Sammanfattning av toxicitet för däggdjur och samlad utvärdering

En sammanfattning av alla data och all information enligt punkterna 5.1–5.10 ska lämnas in. Den ska omfatta en detaljerad och kritisk utvärdering av uppgifterna utifrån relevanta kriterier och riktlinjer för utvärdering och beslutsfattande, med särskilt beaktande av de risker för människor och djur som uppstår eller kan uppstå och av underlagets omfattning, kvalitet och tillförlitlighet.

I vissa fall kan betydelsen av de uppgifter som lämnats för bedömning av det industriellt framställda verksamma ämnets toxikologiska profil ifrågasättas med hänsyn till resultaten från analytiska profiler av satser av det verksamma ämnet (punkt 1.11) och från utförda jämförande studier (led iv i inledningen till avsnitt 5).

De föreslagna NOAEL-värdena ska på grundval av en bedömning av tillgängliga uppgifter samt relevanta kriterier och riktlinjer för beslut bestyrkas för varje relevant studie.

På grundval av dessa uppgifter ska vetenskapligt grundade förslag till fastställande av ADI och AOEL-värden framläggas.

6. Rester i eller på behandlade produkter, livsmedel och foder

Inledning

- i) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera av de preparat som innehåller det verksamma ämnet, vara tillräcklig för att bedöma de risker för människan som kan uppstå på grund av rester av det verksamma ämnet och relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter som kan finnas kvar i livsmedel. Dessutom ska informationen vara tillräcklig för att

— möjliggöra ett beslut om huruvida det verksamma ämnet kan godkännas,

— fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande.

⁽¹⁾ *Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research*, utarbetade av Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, som del i Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991.

- ii) En detaljerad beskrivning (specifikation) av det använda materialet ska ges i enlighet med punkt 1.11.
- iii) Studier ska genomföras enligt EU:s riktlinjer för framtagande av uppgifter om resthalter ⁽¹⁾.
- iv) I tillämpliga fall ska uppgifter analyseras med hjälp av lämpliga statistiska metoder. Fullständiga uppgifter om den statistiska analysen ska rapporteras.
- v) Resters stabilitet under lagring

Det kan bli nödvändigt att genomföra studier av resternas stabilitet under lagring. Såvida inte ett sammansatt ämne på annat sätt är känt för att vara flyktigt eller instabilt, krävs vanligen inga uppgifter från prover som extraheras och analyseras inom 30 dagar från provtagning, om proverna generellt är infrysade inom 24 timmar efter provtagningen (6 månader i fråga om isotopmärkt material).

Studier med icke-isotopmärkta ämnen ska genomföras med representativa substrat och helst på prover från behandlade grödor eller djur utsatta för resthalter. Alternativt, om detta inte är möjligt, ska alikvoter av beredda kontrollprover spikas med en känd mängd kemikalier före lagring under normala lagringsförhållanden.

Om nedbrytningen under lagringen är omfattande (mer än 30 %) kan det bli nödvändigt att ändra lagringsförhållandena eller att inte lagra proverna före analys och upprepa alla studier där lagringsförhållandena varit otillfredsställande.

Närmare upplysningar om provberedning och lagringsvillkor (temperatur och varaktighet) för proverna och extrakten ska lämnas. Uppgifter om lagringsstabilitet framtagna med hjälp av provextrakt krävs också om inte proverna analyseras inom 24 timmar efter extraktionen.

6.1 *Metabolism, distribution och definition av resthalt i växter*

Testernas syfte

Målet med dessa studier är

- att göra en uppskattning av de totala slutliga resterna i relevanta delar av behandlade grödor vid skörd efter föreslagna behandling.
- att identifiera huvudbeståndsdelarna i de totala slutliga resterna,
- att visa på fördelningen av resthalter mellan relevanta delar av grödorna,
- att kvantifiera huvudbeståndsdelarna i resterna och att fastställa hur effektiva extraktionsmetoderna är för dessa föreningar,
- att fatta beslut om definitionen av en resthalt och hur den ska uttryckas.

Förhållanden då test krävs

Dessa studier ska alltid utföras om det inte kan visas att det inte kommer att finnas kvar några resthalter i växter/växtprodukter som används till livsmedel eller foder.

Testförhållanden

Metabolismstudier ska omfatta grödor eller kategorier av grödor där växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet i fråga används. Om ett brett användningsområde för olika kategorier av grödor eller för kategorin frukter förutses, ska studier göras på minst tre grödor, om det inte kan visas att det är osannolikt att en avvikande metabolism förekommer. I de fall då användning förutses för olika kategorier av grödor ska studierna vara representativa för de relevanta kategorierna. För detta ändamål kan grödorna anses falla inom en av fem kategorier: rotfrukter, bladgrönsaker, frukter, baljväxter och oljeväxter, samt spannmål. Om studier av grödor finns tillgängliga för tre av dessa kategorier och resultaten pekar på att nedbrytningsförloppet är lika för alla tre kategorier, är det osannolikt att det krävs fler studier om inte en avvikande metabolism kan antas förekomma. Metabolismstudierna ska också ta hänsyn till de olika egenskaperna hos det verksamma ämnet och den avsedda behandlingsmetoden.

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

En utvärdering av resultaten från olika studier ska lämnas in och avse upptag (t.ex. via blad eller rötter) och fördelningen av resthalter mellan relevanta delar av skörden (särskilt avseende delar som är ätbara för människor och djur). Om det verksamma ämnet eller relevanta metaboliter inte tas upp av grödan ska detta förklaras. Information om verkningsätt och fysikalisk-kemiska egenskaper hos det verksamma ämnet kan vara till hjälp vid utvärdering av försöksdata.

6.2 *Metabolism, distribution och definition av resthalt i husdjur*

Testernas syfte

Målet med dessa studier är

- att identifiera huvudbeståndsdelarna i de totala slutliga resterna i ätliga animalieprodukter,
- att kvantifiera graden av nedbrytning och utsöndring av de totala resterna i vissa animalieprodukter (mjölk eller ägg) och utsöndringar,
- att visa på fördelningen av resthalter mellan relevanta ätliga animalieprodukter,
- att kvantifiera huvudbeståndsdelarna i resterna och att visa extraktionsmetodernas effektivitet för dessa föreningar,
- att ta fram uppgifter som kan ligga till grund för ett beslut om behovet av utfodringsstudier på husdjur enligt punkt 6.4,
- att besluta om definitionen av en resthalt och hur den ska uttryckas.

Förhållanden då test krävs

Studier av metabolismen hos djur, t.ex. mjölkproducerande idisslare (som getter eller kor) eller värphöns, krävs bara när användning av bekämpningsmedel kan leda till betydande resthalter i foder ($> 0,1$ mg/kg av den totala intagna fodermängden, förutom i specialfall, t.ex. verksamma ämnen som ackumuleras). Om det blir uppenbart att metabolismen skiljer sig avsevärt mellan råttor och idisslare ska en studie med grisar utföras, om det förväntade intaget hos grisar inte är obetydligt.

6.3 *Resthaltsförsök*

Testernas syfte

Målet med dessa studier är

- att kvantifiera de högsta sannolika resthalterna i behandlade grödor vid skörd eller utlastning från lager enligt god lantbrukspraxis, och
- att i tillämpliga fall fastställa graden av nedbrytning av rester av växtskyddsmedel.

Förhållanden då test krävs

Dessa studier ska alltid genomföras då växtskyddsmedlet ska appliceras på de växter/växtprodukter som används som livsmedel eller foder eller där resthalter från jord eller andra substrat kan upptas av dessa växter, utom då extrapolering av adekvata uppgifter från en annan gröda är möjlig.

Uppgifter från resthaltsförsök ska lämnas i dokumentationen för de användningar av växtskyddsmedel för vilka godkännande söks i samband med ansökan om godkännande av det verksamma ämnet.

Testförhållanden

Kontrollerade försök ska överensstämma med föreslagen kritisk god lantbrukspraxis. Testförhållandena ska ta hänsyn till de högsta resthalter som rimligen kan uppstå (t.ex. mot bakgrund av maximalt antal föreslagna behandlingar, användning av den maximalt beräknade kvantiteten, kortast möjliga karenstider före skörd, kvarhållandeperioder eller lagringsperioder) men som ändå är representativa för de sämsta tänkbara realistiska förhållanden under vilka det verksamma ämnet skulle användas.

De uppgifter som genereras och lämnas ska vara tillräckliga för att bekräfta att de erhållna mönstren är representativa för regionerna och de olika typer av förhållanden som kan förekomma i de regioner där användning ska rekommenderas.

Vid upprättandet av program för kontrollerade fältförsök ska vanligen faktorer såsom klimatbetingade skillnader mellan produktionsområden, skillnader i produktionsmetoder (t.ex. mellan utomhus- och växthusodling), produktionsårer, typ av beredning osv. beaktas.

För jämförbara förhållanden ska försöken i allmänhet genomföras under minst två växtsäsonger. En fullständig motivering ska ges för alla undantag.

Det exakta antal försök som erfordras är svårt att bestämma innan en preliminär utvärdering av försöksresultaten gjorts. De lägsta kraven på uppgifter gäller bara om det går att fastställa en jämförbarhet mellan produktionsområden, t.ex. rörande klimat, metoder och växtsäsonger för produktionen. Om man antar att alla övriga variabler (klimat osv.) är jämförbara, krävs för större grödor minst åtta försök som är representativa för det föreslagna odlingsområdet. För mindre grödor krävs vanligen fyra försök som är representativa för det föreslagna odlingsområdet.

På grund av den högre graden av homogenitet i resthalter som uppstår genom behandling efter skörd eller hos skyddade grödor är det godtagbart med försök från en enda växtsäsong i dessa fall. För behandling efter skörd krävs i princip minst fyra försök som helst ska utföras på olika platser med olika odlare. En uppsättning försök ska utföras för varje behandlingsmetod och lagringstyp om inte en sämsta tänkbara resthaltssituation tydligt kan fastställas.

Antalet studier som ska genomföras per växtsäsong kan reduceras om det kan visas att resthalterna i växterna/växtprodukterna kommer att bli lägre än bestämningsgränsen.

Om en stor del av den gröda som är avsedd för konsumtion finns närvarande vid tidpunkten för behandling, ska hälften av de kontrollerade fältförsök som rapporteras omfatta uppgifter som visar hur tidsfaktorn påverkar resthalterna (studier av nedbrytningen av rester) såvida det inte kan visas att den årliga grödan inte påverkas av behandlingen med växtskyddsmedlet enligt de föreslagna användningsvillkoren.

6.4 *Utfodringsstudier*

Testernas syfte

Målet med dessa studier är att fastställa sådana resthalter i animalieprodukter som härstammar från rester i foder eller fodergrödor.

Förhållanden då test krävs

Utfodringsstudier krävs enbart

- när betydande resthalter ($\geq 0,1$ mg/kg av den totala intagna fodermängden, med undantag för specialfall, t.ex. verksamma ämnen som ackumuleras) uppträder i grödor eller delar av den gröda (t.ex. skörderester, avfall) som djuren utfodras med, och
- metabolismstudier pekar på att betydande resthalter (0,01 mg/kg eller över bestämningsgränsen om denna skulle vara högre än 0,01 mg/kg) kan uppträda i ätbara djurvävnader med hänsyn till de resthalter som erhållits i potentiella fodermedel behandlade med doser på nivån $1 \times$.

Där så är lämpligt ska separata utfodringsstudier för mjölkproducerande idisslare och/eller värphöns lämnas in. Om det visar sig genom de metabolismstudier som genomförts enligt bestämmelserna i punkt 6.2 att metabolismen skiljer sig avsevärt mellan grisar och idisslare ska en utfodringsstudie med grisar utföras, om det förväntade intaget hos grisar inte är obetydligt.

Testförhållanden

I allmänhet fördelas fodret i tre doser (förväntad resthaltsnivå, 3–5 gånger resp. 10 gånger den förväntade resthaltsnivån). Vid fastställande av doser på $1 \times$ ska en teoretisk foderranson sammanställas.

6.5 *Inverkan från industriell bearbetning och/eller tillredning i hushåll*

Förhållanden då test krävs

Ett beslut om huruvida det är nödvändigt att genomföra bearbetningsstudier beror på

- hur viktig den bearbetade produkten är i den mänskliga eller animala födan,
- resthalten i den växt eller växtprodukt som ska bearbetas,

- de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos det verksamma ämnet, och
- möjligheten att nedbrytningsprodukter av toxikologisk betydelse kan upptäckas efter bearbetning av växten eller växtprodukten.

Bearbetningsstudier är normalt sett inte nödvändiga om inga betydande eller inga analytiskt bestämbara resthalter uppträder i den växt eller växtprodukt som skulle bearbetas eller om det totala teoretiska maximala dagliga intaget (TMDI) är mindre än 10 % av ADI. Dessutom behövs normalt sett inte bearbetningsstudier för växter eller växtprodukter som för det mesta äts råa med undantag för dem som har oätbara delar såsom citrusfrukter, bananer eller kiwifrukt där uppgifter om resternas fördelning i skal/fruktkött kan begäras.

"Betydande resthalter" avser i allmänhet resthalter som överstiger 0,1 mg/kg. Om det berörda bekämpningsmedlet har en hög akut toxicitet och/eller ett lågt ADI, ska man överväga att utföra bearbetningsstudier för fastställande av resthalter under 0,1 mg/kg.

Studier av effekter på resternas beskaffenhet krävs vanligen inte om endast enkla fysiska operationer såsom tvättning, rensning eller pressning ingår som inte innebär en förändring av temperaturen hos växten eller växtprodukten.

6.5.1 Effekter på resternas beskaffenhet

Testernas syfte

Målet med dessa studier är att avgöra om nedbrytnings- eller reaktionsprodukter uppstår från rester i råvarorna under bearbetning, vilket kan kräva en separat riskbedömning.

Testförhållanden

Beroende på halten av och de kemiska egenskaperna hos resterna i råvarorna, ska en uppsättning representativa hydrolyssituationer (som simulerar bearbetningsprocessen i fråga) undersökas när så är lämpligt. Effekterna av andra processer än hydrolys kan också behöva undersökas då det verksamma ämnet eller metaboliterna antyder att toxikologiskt betydande nedbrytningsprodukter kan bli resultatet av dessa processer. Studierna utförs vanligen med en isotopmärkt form av det verksamma ämnet.

6.5.2 Effekter på resthalter

Testernas syfte

De huvudsakliga målen med dessa studier är

- att bestämma den kvantitativa fördelningen av rester hos olika mellan- och slutprodukter och att bedöma överföringsfaktorerna,
- att möjliggöra en mer realistisk bedömning av intaget av rester via födan.

Testförhållanden

Bearbetningsstudierna ska omfatta tillredning i hushåll och/eller faktisk bearbetning inom industrin.

Inledningsvis räcker det oftast att utföra en grundläggande uppsättning "balansstudier" som är representativa för de vanliga bearbetningar som gäller växter eller växtprodukter som innehåller betydande resthalter. En motivering ska ges för det urval som görs av dessa representativa bearbetningar. Den teknik som används vid bearbetningsstudierna ska alltid så nära som möjligt motsvara de praktiska förhållanden som normalt råder. Ett balansformulär ska upprättas där massbalansen för resterna i alla mellan- och slutprodukter undersöks. När ett sådant balansformulär skapas kan alla koncentrationsökningar eller -minskningar av rester i enskilda produkter och de därmed sammanhängande faktorerna för överföring fastställas.

Om de bearbetade växtprodukterna spelar en viktig roll i födan, och om balansstudien visar att en betydande överföring av rester kan förekomma i de bearbetade produkterna ska tre uppföljningsstudier som fastställer koncentrationens eller utspädningens omfattning.

6.6 Resthalter i efterföljande grödor

Testets syfte

Målet med dessa studier är att möjliggöra en utvärdering av eventuella resthalter i efterföljande grödor.

Förhållanden då test krävs

När uppgifter som erhålls enligt punkt 7.1 i denna bilaga eller punkt 9.1 i bilagan till förordning (EU) nr 545/2011 visar att betydande resthalter (> 10 % av det tillförda verksamma ämnet som total mängd av det oförändrade verksamma ämnet och dess relevanta metaboliter eller nedbrytningsprodukter) finns kvar i jorden eller i växtmaterial, t.ex. halm eller organiskt material, fram till tiden för sådd eller plantering av eventuella efterföljande grödor och kan leda till resthalter över bestämningsgränsen vid skörd hos efterföljande grödor, ska resthaltssituationen beaktas. Detta ska även omfatta hänsyn till typen av rester i efterföljande grödor och inkludera åtminstone en teoretisk uppskattning av resthalterna. Om möjligheten av rester i efterföljande grödor inte kan uteslutas ska studier av metabolism och distribution genomföras, om nödvändigt följda av fältförsök.

Testförhållanden

Om en teoretisk uppskattning av resthalter i efterföljande grödor har gjorts ska fullständiga uppgifter och en motivering lämnas.

Studier av metabolism och distribution samt fältförsök, om sådana är nödvändiga, ska utföras på representativa grödor som valts så att de motsvarar normal lantbrukspraxis.

6.7 Föreslagna gränsvärden och resthaltsdefinition

En fullständig motivering för de föreslagna gränsvärdena ska ges, i tillämpliga fall med fullständiga uppgifter om den statistiska analys som har använts.

Vid bedömningen av vilka ämnen som ska ingå i resthaltsdefinitionen ska hänsyn tas till dessa ämnens toxikologiska betydelse, de mängder som sannolikt finns och hur användbara de analysmetoder är som föreslagits för efterregistreringskontroll och övervakningsändamål.

6.8 Föreslagna karenstider för förutsedd användning före skörd, eller kvarhållande- eller lagringsperioder när det gäller användning efter skörd

En fullständig motivering till förslagen ska ges.

6.9 Bedömning av potentiell och faktisk exponering via föda och på andra sätt

Man bör sträva efter att göra en realistisk uppskattning av intaget via föda. Detta kan göras steg för steg så att det leder till mer och mer realistiska beräkningar av intaget. När det är tillämpligt ska andra former av exponering, t.ex. genom mediciner eller resthalter från användning av läkemedel för veterinärt bruk tas med i beräkningen.

6.10 Sammanfattning och utvärdering av beteende hos rester

En sammanfattning och utvärdering av alla uppgifter som lämnas i detta avsnitt ska genomföras i enlighet med de riktlinjer som de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna lämnar rörande utformningen av sammanfattningarna och utvärderingarna. Den ska omfatta en detaljerad och kritisk utvärdering av dessa uppgifter utifrån tillämpliga kriterier och riktlinjer för utvärdering och beslutsfattande, med särskild hänvisning till de risker för människor och djur som kan uppstå och till underlagets omfattning, kvalitet och tillförlitlighet.

I synnerhet ska den toxikologiska betydelsen av icke-däggdjursmetaboliter uppmärksammas.

Ett schematiskt diagram ska göras över metabolism i växter och djur med en kortfattad förklaring av distribution och kemiska förändringar.

7. Omvandling, spridning och fördelning i miljön

Inledning

- i) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera preparat som innehåller det verksamma ämnet, vara tillräcklig för att bedöma omvandling, spridning och fördelning i miljön av det verksamma ämnet då det exponeras i miljön och påverkan på icke-målarter som löper risk att exponeras för det verksamma ämnet, dess metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter då de är av giftig eller miljöpåverkande karaktär.

ii) Den information som lämnas om det verksamma ämnet, tillsammans med annan relevant information, samt den information som lämnas om ett eller flera preparat som innehåller det verksamma ämnet, ska vara tillräcklig för att

- avgöra om det verksamma ämnet kan godkännas,
- fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,
- klassificera det verksamma ämnets farlighet,
- fastställa de piktogram, signalord och relevanta faro- och skyddsangivelser till skydd för miljön som ska finnas på förpackningar (behållare),
- förutsäga omvandling, spridning och fördelning i miljön av det verksamma ämnet och av relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter samt tidsförloppen i sammanhanget,
- identifiera icke-målarter och icke-målpopulationer för vilka risker uppstår på grund av potentiell exponering, och
- identifiera nödvändiga åtgärder för att minska kontamineringen av miljön och påverkan på icke-målarter.

iii) En detaljerad beskrivning (specifikation) av det använda materialet ska ges i enlighet med punkt 1.11. Då tester utförs med verksamma ämnen ska dessa vara identiska med dem som används vid tillverkningen av det preparat för vilket godkännande söks, utom då isotopmärkt material används.

Om studier utförs med ett verksamt ämne som framställts i laboratoriet eller i en pilotanläggning, ska studierna upprepas med industriellt framställt verksamt ämne, om det inte kan visas att det använda testmaterialet är väsentligen likvärdigt i fråga om undersökning och bedömning av miljöpåverkan.

iv) Om isotopmärkt testmaterial används ska märkningen (på en eller flera positioner efter behov) göras så att den underlättar en utredning av metabolism- och nedbrytningsvägar och en bedömning av fördelningen av det verksamma ämnet och dess metaboliter, reaktions- och nedbrytningsprodukter i miljön.

v) Det kan vara nödvändigt att utföra separata studier av metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter då dessa kan utgöra en relevant risk för icke-målorganismer eller för kvalitén på vatten, mark och luft och då effekterna av dem inte kan utvärderas med de tillgängliga resultaten avseende det verksamma ämnet. Innan dessa studier genomförs ska upplysningarna från avsnitten 5 och 6 beaktas.

vi) Där så är lämpligt ska tester utformas och data analyseras med användning av lämpliga statistiska metoder.

Fullständiga uppgifter om den statistiska analysen ska rapporteras (t.ex. ska alla punktskattningar anges med konfidensintervall, och exakta p-värden ska anges i stället för signifikant/icke-signifikant).

7.1 *Omvandling, spridning och fördelning i mark*

All relevant information om typ av och egenskaper hos den jord som används vid studierna, inklusive pH, halt av organiskt kol, katjonbyteskapacitet, partikelstorleksfördelning och vattenkapacitet vid $pF = 0$ och $pF = 2,5$ ska rapporteras enligt tillämpliga ISO-standarder eller andra internationella standarder.

Den mikrobiella biomassan i jordprover som används för nedbrytningsstudier i laboratorium ska bestämmas omedelbart innan studiens inleds och omedelbart efter det att studien avslutats.

Det rekommenderats att i så stor utsträckning som möjligt använda samma jordprover i alla laboratoriestudierna.

De jordprover som används för nedbrytnings- eller rörlighetsstudier ska väljas så att de är representativa för jordar som är typiska för de olika regionerna inom EU där de verksamma ämnena används eller förväntas användas, och de ska vara sådana att

- de täcker ett intervall av relevanta halter av organiskt kol, partikelstorleksfördelning och pH-värden, och

— de täcker följande pH-områden om, på grundval av annan information, nedbrytning eller rörlighet förväntas vara pH-beroende (t.ex. löslighet och hydrolyshastighet – punkterna 2.7 och 2.8):

— 4,5–5,5,

— 6–7, och

— 8 (ungefär).

De jordprover som används ska, om möjligt, vara nytagna. Om lagrade jordprover måste användas ska lagringen ha utförts på ett lämpligt sätt under en begränsad tid och under bestämda och rapporterade förhållanden. Jordprover som lagrats under längre tid får endast användas för adsorptions- och desorptionsstudier.

Den jord som väljs för inledningen av studien får inte ha extrema egenskaper med avseende på parametrar som partikelstorleksfördelning, halt av organiskt kol och pH.

Jordprover ska insamlas och hanteras enligt ISO 10381-6 (*Soil quality – Sampling – Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of microbial processes in the laboratory*). Alla avvikelser ska rapporteras och motiveras.

Fältstudier ska utföras under förhållanden så nära normal lantbrukspraxis som möjligt på ett urval av jordtyper och under klimatförhållanden som är representativa för de aktuella områdena. Väderförhållanden ska rapporteras i de fall fältstudier utförs.

7.1.1 Nedbrytningsvägar och nedbrytningshastighet

7.1.1.1 Nedbrytningsvägar

Testernas syfte

Lämnade uppgifter ska, tillsammans med andra relevanta upplysningar, vara tillräckliga för att

- identifiera, om möjligt, den relativa betydelsen av de olika omvandlingsprocesser som sker (balans mellan kemisk och biologisk nedbrytning),
- identifiera de individuella komponenter som finns vid någon tidpunkt och som uppgår till mer än 10 % av tillfört verksamt ämne, inklusive icke-extraherbara rester, där så är möjligt,
- identifiera individuella komponenter som uppgår till mindre än 10 % av det tillförda verksamma ämnet, där så är möjligt,
- fastställa komponenternas relativa proportioner (massbalans), och
- möjliggöra bestämning av resthalter i jorden som kan misstänkas utgöra en risk och för vilka icke-målarter är eller kan bli exponerade.

När en hänvisning görs till icke-extraherbara rester definieras dessa som sådana kemiska beståndsdelar med ursprung i bekämpningsmedel använda enligt god lantbrukspraxis som inte kan extraheras med metoder som inte påtagligt förändrar dessa resters kemiska egenskaper. Sådana icke-extraherbara rester anses inte omfatta fragment som uppstått genom metabolismvägar som leder till naturligt förekommande ämnen.

7.1.1.1.1 Aerob nedbrytning

Förhållanden då test krävs

Nedbrytningsvägen/-vägarna ska alltid anges utom då typen av och sättet för användning av preparat som innehåller det verksamma ämnet utesluter kontaminering av jorden, t.ex. användning på lagrade produkter eller för sårbehandling av träd.

Testförhållanden

Nedbrytningsvägen/-vägarna ska anges för en jordtyp.

Erhållna resultat ska presenteras i form av schematiska bilder som visar de förekommande nedbrytningsvägarna och i form av balansräkningar i tabellform som visar isotopfördelningen som en funktion av tiden, såsom mellan

- verksamt ämne,
- CO₂,
- andra flyktiga beståndsdelar än CO₂,
- individuellt identifierade omvandlingsprodukter,
- icke-identifierade extraherbara ämnen, och
- icke-extraherbara rester i jord.

Undersökningen av nedbrytningsvägar ska inkludera alla tänkbara steg för att karakterisera och kvantifiera icke-extraherbara rester som bildats efter 100 dygn och som överskrider 70 % av den använda dosen av det verksamma ämnet. Vilka tekniker och metoder som är bäst att använda avgörs från fall till fall. En motivering ska tillhandahållas om ämnena i fråga inte kan karakteriseras.

Studiens varaktighet är normalt 120 dygn, utom då efter en kortare period halterna av icke-extraherbara rester och CO₂ är sådana att de kan extrapoleras på ett tillförlitligt sätt till 100 dygn.

Riktlinje för test

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

7.1.1.1.2 Kompletterande studier

— Anaerob nedbrytning

Förhållanden då test krävs

En studie av anaerob nedbrytning ska rapporteras om det inte kan visas att det är osannolikt att exponering av de växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet sker under anaeroba förhållanden.

Testförhållanden och testmetod

Samma bestämmelser som anges i motsvarande stycke i punkt 7.1.1.1.1 gäller.

— Jordfotolys

Förhållanden då test krävs

En fotolysstudie på jord ska rapporteras om det inte kan visas att deposition av det verksamma ämnet på markytan är osannolikt.

Riktlinje för test

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

7.1.1.2 Nedbrytningshastighet

7.1.1.2.1 Laboratoriestudier

Testernas syfte

Nedbrytningsstudier i jord ska ge bästa möjliga uppskattningar av nedbrytningstiden för 50 % och 90 % (DT_{50lab} och DT_{90lab}) av det verksamma ämnet och av relevanta omvandlings-, nedbrytnings- och reaktionsprodukter under laboratorieförhållanden.

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

— *Aerob nedbrytning*

Förhållanden då test krävs

Nedbrytningshastighet i jord ska alltid rapporteras utom då typen av och sättet för användning av växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet utesluter kontaminering av jorden, t.ex. användning på lagrade produkter eller för sårbehandling av träd.

Testförhållanden

Aerob nedbrytningshastighet för det verksamma ämnet i tre jordtyper utöver vad som anges i 7.1.1.1.1 ska rapporteras.

För att undersöka temperaturens påverkan på nedbrytning ska en kompletterande studie utföras vid 10 °C på en av de jordar som används för undersökning av nedbrytning vid 20 °C till dess att det finns en godkänd EU-modell för extrapolering av nedbrytningshastigheten vid låga temperaturer.

Studiens varaktighet är normalt 120 dygn utom då mer än 90 % av det verksamma ämnet brutits ned innan denna period löpt ut.

Liknande studier för tre jordtyper ska rapporteras för alla relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter som uppträder i jord och som vid någon tidpunkt under studierna motsvarar mer än 10 % av tillsatt mängd verksamt ämne, om inte deras DT₅₀-värden har kunnat bestämmas med hjälp av resultaten från studierna av nedbrytningen av det verksamma ämnet.

Riktlinje för test

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

— *Anaerob nedbrytning*

Förhållanden då test krävs

Nedbrytningshastigheten för det verksamma ämnet ska rapporteras då en anaerob studie ska göras enligt 7.1.1.1.2.

Testförhållanden

Hastigheten för den anaeroba nedbrytningen av det verksamma ämnet ska undersökas i samma jord som används i den anaeroba studie som utförs i enlighet med punkt 7.1.1.1.2.

Studiens varaktighet är normalt 120 dygn utom då mer än 90 % av det verksamma ämnet brutits ned innan denna period löpt ut.

Liknande studier för en jordtyp ska rapporteras för alla relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter som uppträder i jord och som vid någon tidpunkt under studierna motsvarar mer än 10 % av tillsatt mängd verksamt ämne, om inte deras DT₅₀-värden har kunnat bestämmas med hjälp av resultaten från studierna av nedbrytningen av det verksamma ämnet.

Riktlinje för test

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

7.1.1.2.2 Fältstudier

— *Försvinnande i jord*

Testets syfte

Studier av försvinnande i jord ska tillhandahålla uppskattningar av tiden för försvinnande av 50 % och 90 % (DT_{50f} och DT_{90f}) av det verksamma ämnet under fältförhållanden. När så är relevant ska upplysningar om relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter rapporteras.

Förhållanden då test krävs

Testerna ska utföras under förhållanden där DT_{50lab} överstiger 60 dygn, bestämt vid 20 °C och vid en vattenhalt i jorden relaterad till ett pF-värde av 2–2,5 (undertryck).

Om växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet är avsedda att användas under kalla klimatförhållanden ska testerna utföras där DT_{50lab} överstiger 90 dygn, bestämt vid 10 °C och vid en vattenhalt på jorden relaterad till ett pF-värde av 2–2,5 (undertryck).

Testförhållanden

Individuella studier av ett antal representativa jordtyper (vanligtvis fyra olika) ska pågå tills > 90 % av den tillsatta mängden har försvunnit. Studiens maximala längd är 24 månader.

Riktlinje för test

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

— Studier av resthalter i jord

Testets syfte

Studier av rester i jord ska ge uppskattningar av nivåer för resthalter i jord vid skörd eller vid tid för sådd eller plantering av efterföljande grödor.

Förhållanden då test krävs

Studier av resthalter i jord ska rapporteras då DT_{50lab} överstiger en tredjedel av perioden mellan applicering och skörd och då upptag av efterföljande gröda är möjligt, utom då resthalter i jord vid sådd och plantering av efterföljande gröda kan uppskattas tillförlitligt från uppgifter om försvinnande i jord eller då det kan motiveras att dessa resthalter inte kan vara fytotoxiska för eller lämna oacceptabla resthalter i efterföljande grödor vid växelbruk.

Testförhållanden

Enskilda studier ska pågå till tidpunkten för skörd eller för sådd/plantering av efterföljande grödor, såvida inte > 90 % av den tillsatta mängden har försvunnit.

Riktlinje för test

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

— Studier av ackumulering i jord

Testernas syfte

Testerna ska tillhandahålla tillräcklig information för att bedöma möjligheten av ackumulering av det verksamma ämnet och av relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter.

Förhållanden då test krävs

Då det på grundval av studier av försvinnande i jord är fastställt att $DT_{90f} > 1$ år och då upprepad behandling förutses, antingen under samma växtsäsong eller under påföljande år, ska man undersöka möjligheten av ackumulering av rester i jord och nivån vid vilken en platåkoncentration uppnås, om inte tillförlitlig information kan erhållas genom en beräkningsmodell eller annan lämplig bedömning.

Testförhållanden

Långtidsfältstudier ska utföras på två relevanta jordtyper och inkludera flera spridningstillfällen.

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

7.1.2 Adsorption och desorption

Testets syfte

Den information som lämnas ska, tillsammans med annan relevant information, vara tillräcklig för att fastställa adsorptionskoefficienten för det verksamma ämnet och för relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter.

Förhållanden då test krävs

Studierna ska alltid rapporteras utom då typen av och sättet för användning av preparat som innehåller det verksamma ämnet utesluter kontaminering av jord, t.ex. användning på lagrade produkter eller för sårbehandling av träd.

Testförhållanden

Studier av det verksamma ämnet ska rapporteras för fyra jordtyper.

Liknande studier för åtminstone tre jordtyper ska rapporteras för alla relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter som i studier av nedbrytning vid någon tidpunkt motsvarar mer än 10 % av mängden av det tillförda verksamma ämnet.

Riktlinje för test

OECD-metod 106

7.1.3 Rörlighet i jord**7.1.3.1 Kolonnstudier***Testets syfte*

Testet ska ge tillräcklig information för att bedöma rörlighet och utlakningspotential för det verksamma ämnet och, om möjligt, för relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter.

Förhållanden då test krävs

Studierna ska genomföras på fyra jordtyper om adsorptions- och desorptionsstudierna enligt 7.1.2 inte ger tillförlitliga värden på adsorptionskoefficienten.

Riktlinje för test

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

7.1.3.2 Kolonnstudie av åldrat ämne*Testets syfte*

Testet ska ge tillräcklig information för att bedöma rörlighet och utlakningspotential för relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter.

Förhållanden då test krävs

Studierna ska utföras utom

— då typen av och sättet för användning av preparat som innehåller det verksamma ämnet utesluter kontaminering av jorden, t.ex. användning på lagrade produkter eller för sårbehandling av träd, eller

— då en separat studie av metaboliter, nedbrytnings- eller reaktionsprodukter enligt 7.1.2 eller 7.1.3.1 genomförs.

Testförhållanden

Tidsperiod(er) för åldrande ska bestämmas utifrån det verksamma ämnets och metaboliters nedbrytningsmönster för att säkerställa att relevanta metaboliter finns närvarande vid tidpunkten för utlakningen.

Riktlinje för test

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

7.1.3.3 Lysimeterstudier och utlakningsstudier i fält*Testernas syfte*

Testerna ska ge information om

— rörligheten i jord,

— potential för utlakning till grundvatten,

— den potentiella fördelningen i jord.

Förhållanden då test krävs

Expertbedömning kommer att krävas för att bedöma om lysimeterstudier eller utlakningsstudier i fält ska genomföras, med beaktande av resultaten av nedbrytnings- och andra rörlighetsstudier och den förväntade koncentrationen i grundvatten (PEC_{GW}), beräknad enligt avsnitt 9 i bilagan till förordning (EU) nr 545/2011. Vilken typ av studie som ska genomföras och villkoren för den ska diskuteras med de behöriga myndigheterna.

Testförhållanden

Stor omsorg är nödvändig vid utformning av både experimentella anläggningar och enskilda studier för att säkerställa att resultaten kan användas vid bedömningen. Studierna ska omfatta så många tänkbara realistiska förhållanden avseende jordtyp, klimat, tillförd dos, antal doser och tidpunkt för applicering.

Lakvatten från jordkolonner ska analyseras med lämpliga mellanrum medan resthalter i växtmaterial ska analyseras vid skörd. Resthalter i markprofilen i minst fem lager ska bestämmas vid slutet av experimentet. Provtagning av växtmaterial och jord under försökets gång ska undvikas (förutom skörd enligt normal lantbrukspraxis) eftersom detta påverkar utlakningsförhållandena.

Nederbörd, jord- och lufttemperaturer ska registreras regelbundet (åtminstone veckovis).

— Lysimeterstudier

Testförhållanden

Lysimetrarna ska ha ett djup av minst 100 cm. Deras maximala djup ska vara 130 cm. Jordkärnorna ska bestå av en orörd markprofil. Jordtemperaturerna ska likna dem som råder i fält. Då så är nödvändigt ska tilläggsbevattning ske för att säkra optimal tillväxt och för att säkra att mängden infiltrationsvatten motsvarar förhållandet i de regioner för vilka tillstånd söks. Då jorden måste bearbetas under studien av jordbruksskäl får detta inte ske djupare än 25 cm.

— Utlakningsstudier i fält

Testförhållanden

Upplysningar om grundvattennivån på experimentfälten ska lämnas. Om sprickbildning av jorden observeras under studien ska detta beskrivas utförligt.

Stor uppmärksamhet ska ägnas antalet anordningar för vattenuppsamling och placeringen av dessa i jorden. Placeringen får inte resultera i preferentiella flöden.

Riktlinje för test

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

7.2 Omvandling, spridning och fördelning i vatten och luft

Testernas syfte

Lämnade uppgifter ska, tillsammans med uppgifter om ett eller flera preparat som innehåller det verksamma ämnet och andra tillämpliga upplysningar, vara tillräckliga för att fastställa, eller medge uppskattning av

— persistens i vattensystem (bottensediment och vatten, inbegripet suspenderade partiklar),

— den utsträckning i vilken vatten, sedimentorganismer och luft är utsatta för risk,

— potential för kontaminering av ytvatten och grundvatten.

- 7.2.1 Nedbrytningsväg och nedbrytningshastighet i vattensystem (i den mån detta inte omfattas av punkt 2.9)

Testernas syfte

Lämnade uppgifter ska tillsammans med andra relevanta upplysningar vara tillräckliga för att

- identifiera den relativa betydelsen av de typer av processer som omfattas (balans mellan kemisk och biologisk nedbrytning),
- identifiera de enskilda ingående komponenterna, där så är möjligt,
- fastställa komponenternas relativa proportioner och deras fördelning mellan vatten, inbegripet suspenderade partiklar, och sediment, och
- medge bestämning av resthalter som kan misstänkas utgöra en risk och för vilka icke-målarter är eller kan bli exponerade.

- 7.2.1.1 *Hydrolytisk nedbrytning*

Förhållanden då test krävs

Test ska alltid genomföras på relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter som vid någon tidpunkt svarar för mer än 10 % av mängden av det tillförda verksamma ämnet, om inte tillräcklig information om deras nedbrytning är tillgänglig från test som genomförts enligt punkt 2.9.1.

Testförhållanden och testmetod

Samma bestämmelser som anges i motsvarande stycke i punkterna 2.9.1 gäller.

- 7.2.1.2 *Fotokemisk nedbrytning*

Förhållanden då test krävs

Test ska alltid genomföras på relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter som vid någon tidpunkt svarar för mer än 10 % av mängden av det tillförda verksamma ämnet, om inte tillräcklig information om deras nedbrytning är tillgänglig från studier som genomförts enligt punkterna 2.9.2 och 2.9.3.

Testförhållanden och testmetod

Samma bestämmelser som anges i motsvarande stycken i punkterna 2.9.2 och 2.9.3 gäller.

- 7.2.1.3 *Biologisk nedbrytning*

- 7.2.1.3.1 *Lättnedbrytbarhetstest*

Förhållanden då test krävs

Test ska alltid utföras, utom om detta inte är ett krav enligt del 4 i bilaga I till förordning (EG) nr 1272/2008.

Riktlinje för test

Metod C.4 i förordning (EG) nr 440/2008.

- 7.2.1.3.2 *Vatten/sedimentstudie*

Förhållanden då test krävs

Test ska alltid rapporteras såvida det inte kan bevisas att kontaminering av ytvatten inte kommer att ske.

Riktlinje för test

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

- 7.2.1.4 *Nedbrytning i den mättade zonen*

Förhållanden då test krävs

Omvandlingshastigheter i den mättade zonen för verksamma ämnen och för relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter kan ge användbar information om omvandling, spridning och fördelning av dessa ämnen i grundvattnet.

Testförhållanden

Expertbedömning krävs för beslut om huruvida denna information är nödvändig. Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

7.2.2 Nedbrytningsväg och nedbrytningshastighet i luft (i den mån detta inte omfattas av punkt 2.10)

Lämpliga riktlinjer finns i den rapport som utarbetats av Focus ⁽¹⁾ arbetsgrupp för bekämpningsmedel i luft: *Pesticides in Air: Considerations for Exposure Assessment* (2008).

7.3 Definition av resthalt

Baserat på den kemiska sammansättningen av de rester som uppträder i jord, vatten eller luft som resultat av användning eller föreslagna användning av ett växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet ska ett förslag till definition av resthalt lämnas in som beaktar både de funna halterna och deras toxikologiska och miljömässiga betydelse.

7.4 Övervakningsdata

Tillgängliga data från övervakning av omvandling, spridning och fördelning av det verksamma ämnet och relevanta metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter ska rapporteras.

8. Ekotoxikologiska studier

Inledning

- i) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera preparat som innehåller det verksamma ämnet, vara tillräcklig för att bedöma påverkan på icke-målarter (växter och djur) som löper risk att exponeras för det verksamma ämnet, dess metaboliter, nedbrytnings- och reaktionsprodukter, om dessa är av betydelse för miljön. Påverkan kan följa av enstaka exponering, exponering under lång tid eller upprepad exponering och kan vara reversibel eller irreversibel.
- ii) Den information som lämnas om det verksamma ämnet, tillsammans med annan relevant information, samt den information som lämnas om ett eller flera preparat som innehåller det verksamma ämnet, ska vara tillräcklig för att
 - avgöra om det verksamma ämnet kan godkännas,
 - fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,
 - utvärdera riskerna på kort och lång sikt för icke-målarter – populationer, samhällen och processer – beroende på vad som är lämpligt,
 - klassificera det verksamma ämnets farlighet,
 - ange vilka försiktighetsåtgärder som behövs för att skydda icke-målarter, och
 - fastställa de piktogram, signalord och relevanta faro- och skyddsangivelser till skydd för miljön som ska finnas på förpackningar (behållare).
- iii) Alla potentiellt negativa effekter som iakttas under rutinmässiga ekotoxikologiska undersökningar ska redovisas. Även kompletterande studier som kan vara nödvändiga för att klarlägga troliga verkningsätt och bedöma hur allvarliga effekterna är ska genomföras och rapporteras om behörig myndighet kräver detta. Alla tillgängliga biologiska data och all tillgänglig biologisk information som är relevant för bedömningen av det verksamma ämnets ekotoxikologiska profil ska rapporteras.
- iv) Den information om omvandling, spridning och fördelning i miljön som tas fram och rapporteras enligt punkterna 7.1–7.4 samt om resthaltsnivåer hos växter vilken tas fram och rapporteras enligt avsnitt 6 är av avgörande betydelse för bedömningen av påverkan på icke-målarter genom att den tillsammans med information om preparattyp och användningssätt definierar typ och omfattning av potentiell exponering. De toxikokinetiska och toxikologiska studierna samt de uppgifter som lagts fram i enlighet med punkterna 5.1–5.8 ger väsentlig information om toxiciteten för ryggradsdjur och mekanismen för detta.

⁽¹⁾ Forum for the Co-ordination of pesticide fate models and their Use.

- v) Där så är relevant ska tester utformas och data analyseras med användning av lämpliga statistiska metoder. Fullständiga uppgifter om den statistiska analysen ska rapporteras (t.ex. ska alla punktskattningar anges med konfidensintervall, och exakta p-värden bör anges i stället för signifikant/icke-signifikant).

Testsubstans

- vi) En detaljerad beskrivning (specifikation) av det använda materialet ska ges i enlighet med punkt 1.11. Om tester utförs med användning av det verksamma ämnet ska det använda materialet vara det som anges i specifikationen för framställning av preparat som ska godkännas, utom när radioaktivt märkt material används.
- vii) Om studier utförs med ett verksamt ämne som framställts i laboratoriet eller i en pilotanläggning, ska studierna upprepas med industriellt framställt verksamt ämne, om det inte kan visas att det använda testmaterialet är väsentligen likvärdigt i fråga om ekotoxikologisk undersökning och bedömning. Vid osäkerhet ska lämpliga jämförande studier tillhandahållas som underlag för att besluta om studierna behöver upprepas med industriellt framställt verksamt ämne.
- viii) Vid studier där tillförseln sker under en viss tidsrymd ska det verksamma ämnet helst komma från en och samma sats, om dess stabilitet tillåter detta.

Om flera olika doser används i en studie ska förhållandet mellan dos och negativa effekter rapporteras.

- ix) För alla studier med tillförsel via födan ska den genomsnittliga dos som uppnås rapporteras, inklusive dosen i mg/kg kroppsvikt om detta är möjligt. Om tillförsel sker via födan ska testsubstansen vara jämnt fördelad i födan.
- x) Det kan bli nödvändigt att utföra separata studier för metaboliter, nedbrytnings- eller reaktionsprodukter, om sådana produkter kan utgöra en beaktansvärd risk för icke-målorganismer och effekterna inte kan bedömas genom tillgängliga resultat som avser det verksamma ämnet. Innan sådana studier utförs ska informationen från avsnitten 5, 6 och 7 beaktas.

Testorganismer

- xi) För att underlätta utvärderingen av de erhållna testresultatens signifikans, inbegripet en bedömning av inneboende toxicitet och de faktorer som påverkar toxiciteten, ska samma stam (eller registrerat ursprung) av varje berörd art om möjligt användas i de olika angivna toxicitetstesterna.

8.1 Effekter på fåglar

8.1.1 Akut oral toxicitet

Testets syfte

Testet ska om möjligt ge LD₅₀-värden, dödlig dos, tidsåtgång för respons och återhämtning samt NOEL, och det ska inbegripa relevanta resultat från makroskopiska patologiska undersökningar.

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets möjliga effekter på fåglar ska undersökas, utom när det verksamma ämnet är avsett att endast ingå i preparat som uteslutande ska användas i slutna rum (t.ex. i växthus eller vid livsmedelslagring).

Testförhållanden

Det verksamma ämnets akuta orala toxicitet på en vaktelart (japansk vaktel *Coturnix japonica* eller vitstrupig vaktel *Colinus virginianus*) eller på gräsand (*Anas platyrhynchos*) ska fastställas. Den högsta dos som används i tester behöver inte överstiga 2 000 mg/kg kroppsvikt.

Riktlinje för test

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

8.1.2 Korttidstoxicitet vid tillförsel via födan

Testets syfte

Testet ska utvisa korttidstoxicitet vid tillförsel via födan (LC₅₀-värden, lägsta letala halt, om så är möjligt högsta koncentration utan observerad effekt (NOEC), tidsåtgång för respons och återhämtning), och det ska inbegripa relevanta resultat från makroskopiska patologiska undersökningar.

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets toxicitet på fåglar via föda (fem dygn) ska alltid undersökas på en art, utom där en studie i enlighet med punkt 8.1.3 redovisas. Om NOEL för akut oral toxicitet är ≤ 500 mg/kg kroppsvikt eller NOEC från korttidsstudie är < 500 mg/kg foder, ska provet utföras på en andra art.

Testförhållanden

Den art som undersöks först ska vara antingen en vaktelart eller gräsand. Om en andra art testas får den inte vara besläktad med den först testade arten.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med OECD-metod 205.

8.1.3 Subkronisk toxicitet och reproduktion

Testets syfte

Testet ska utvisa det verksamma ämnets subkroniska toxicitet och reproduktionstoxicitet för fåglar.

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets subkroniska toxicitet och reproduktionstoxicitet för fåglar ska undersökas, om det inte kan visas att långvarig eller upprepad exponering av vuxna individer eller exponering av boplatser under häckningsperioden är osannolik.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med OECD-metod 206.

8.2 Effekter på vattenlevande organismer

Data från de tester som avses i punkterna 8.2.1, 8.2.4 och 8.2.6 ska lämnas för varje verksamt ämne, även om det inte förutses att växtskyddsmedel som innehåller ämnet kan nå ytvatten med föreslagen användning. Dessa data krävs enligt del 4 i bilaga I till förordning (EG) nr 1272/2008.

De data som rapporteras ska vara underbyggda med analytiska data för halter av testsubstans i testmediet.

8.2.1 Akut toxicitet för fisk

Testets syfte

Testet ska utvisa den akuta toxiciteten hos fisk (LC₅₀) och ge närmare uppgifter om observerade effekter.

Förhållanden då test krävs

Testet ska alltid utföras.

Testförhållanden

Det verksamma ämnets akuta toxicitet ska undersökas på regnbåge (*Oncorhynchus mykiss*) och på en fiskart som föredrar varmt vatten. Om test för metaboliter, nedbrytnings- eller reaktionsprodukter måste utföras, ska den art som används vara den känsligaste av de två arter som testats för det verksamma ämnet.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod C.1.

8.2.2 Kronisk toxicitet för fisk

Förhållanden då test krävs

En studie av kronisk toxicitet ska utföras, om det inte kan visas att långvarig eller upprepad exponering för fisk är osannolik eller om inte en lämplig mikrokosm- eller mesokosmstudie finns tillgänglig.

En expert ska bedöma vilket test som ska utföras. I synnerhet när det gäller ett verksamt ämne där det finns tecken som är av särskilt intresse (när det gäller det verksamma ämnets toxicitet för fisk eller risken för exponering), ska den sökande rådgöra med behörig myndighet om typen av test som ska genomföras.

Ett test av toxiciteten för fiskar i tidiga livsstadier kan vara lämpligt när biokoncentrationsfaktorn (BCF) är mellan 100 och 1 000 eller när EC_{50} av det verksamma ämnet är $< 0,1$ mg/l.

Ett livscykeltest på fisk kan vara lämplig i fall där

— biokoncentrationsfaktorn är högre än 1 000 och elimineringen av det verksamma ämnet under en utsöndringstid på 14 dygn är lägre än 95 %, eller

— ämnet är stabilt i vatten eller sediment ($DT_{90} > 100$ dygn).

Det är inte nödvändigt att utföra ett kroniskt toxicitetstest på ung fisk när ett test av toxicitet för fisk i tidiga livsstadier eller ett livscykeltest på fisk har utförts. Det är inte heller nödvändigt att utföra ett test av toxiciteten för fisk i tidiga livsstadier om ett livscykeltest på fisk har utförts.

8.2.2.1 *Test av kronisk toxicitet för ung fisk*

Testets syfte

Testet ska utvisa effekter på tillväxt, tröskelnivån för dödlig effekt och för observerad effekt, NOEC och ge närmare uppgifter om observerade effekter.

Testförhållanden

Testet ska utföras på ung regnbåge efter utsträckt exponering för det verksamma ämnet (28 dygn) och ska ge uppgifter om effekter på tillväxt och beteende.

8.2.2.2 *Test av toxicitet för fisk i tidiga livsstadier*

Testets syfte

Testet ska utvisa effekter på utveckling, tillväxt och beteende, NOEC och ge närmare uppgifter om observerade effekter hos fisk i tidiga livsstadier.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med OECD-metod 210.

8.2.2.3 *Livscykeltest på fisk*

Testets syfte

Testet ska utvisa effekter på föräldragenerationens reproduktion och avkommans livsduglighet.

Testförhållanden

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras och villkoren för densamma.

8.2.3 Biokoncentration hos fisk

Testets syfte

Testet ska utvisa statistiska biokoncentrationsfaktorer, konstanter för upptags- och utsöndringshastighet, beräknade för varje testsubstans, samt relevanta konfidensintervall.

Förhållanden då test krävs

Potentialen för biokoncentration av verksamma ämnen, metaboliter, nedbrytnings- eller reaktionsprodukter som kan tas upp i fettvävnader (som $\log Pow \geq 3$ – se punkt 2.8 eller andra relevanta uppgifter om biokoncentration) ska undersökas och rapporteras, om det inte kan visas att exponering som leder till biokoncentration är osannolik.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med OECD-metod 305E.

8.2.4 Akut toxicitet hos akvatiska ryggradslösa djur*Testets syfte*

Testet ska utvisa det verksamma ämnets akuta toxicitet efter 24 och 48 timmar, uttryckt som den effektiva mediankoncentrationen (EC_{50}) för immobilisering, och om möjligt högsta koncentration som inte ger upphov till immobilisering.

Förhållanden då test krävs

Den akuta toxiciteten ska alltid bestämmas för *Daphnia* (helst *Daphnia magna*). Om växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet är avsedda för direkt användning i ytvatten, ska kompletterande data rapporteras för åtminstone en representativ art från vardera av följande grupper: vatteninsekter, vattenlevande kräftdjur (av en art som inte är besläktad med *Daphnia*) och vattenlevande snäckor.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod C.2.

8.2.5 Kronisk toxicitet för akvatiska ryggradslösa djur*Testets syfte*

Testet ska om möjligt ge EC_{50} -värden för effekter som immobilisering eller effekter på fortplantning samt den högsta koncentration som inte ger effekter på dödlighet eller fortplantning (NOEC) och närmare uppgifter om observerade effekter.

Förhållanden då test krävs

Ett test på *Daphnia* och på minst en representativ vattenlevande insektsart och en vattenlevande snäckart ska genomföras, om det inte kan visas att långvarig eller upprepad exponering är osannolik.

Testförhållanden

Testet på *Daphnia* ska pågå i 21 dygn.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med OECD-metod 202, del II.

8.2.6 Effekter på alg tillväxt*Testets syfte*

Testet ska ge EC_{50} -värden för tillväxt och tillväxthastighet, NOEC-värden och närmare uppgifter om observerade effekter.

Förhållanden då test krävs

Verksamma ämnens möjliga effekter på alg tillväxt ska alltid rapporteras.

När det gäller herbicider ska ett test utföras på en andra art från en annan taxonomisk grupp.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod C.3.

8.2.7 Effekter på sedimentlevande organismer

Testets syfte

Testet ska mäta effekter på överlevnad och utveckling (inbegripet effekter på kläckningen av vuxna individer av *Chironomus*), relevanta EC₅₀-värden och NOEC-värden.

Förhållanden då test krävs

Där de data för omvandling, spridning och fördelning i miljön som krävs enligt avsnitt 7 visar att ett verksamt ämne sannolikt ansamlas i botten sediment, ska ett expertutlåtande användas för att avgöra om ett test för akut eller kronisk sedimenttoxicitet behövs. Detta expertutlåtande ska beakta om effekter på sedimentlevande ryggradslösa djur är sannolika genom att jämföra EC₅₀-värden för toxiciteten för akvatiska ryggradslösa djur från punkterna 8.2.4 och 8.2.5 med förväntade nivåer för det verksamma ämnet i sediment från data i avsnitt 9 i bilagan till förordning (EU) nr 545/2011.

Testförhållanden

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras och villkoren för densamma.

8.2.8 Vattenväxter

För herbicider ska ett test på vattenväxter utföras.

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras och villkoren för densamma.

8.3 Effekter på leddjur

8.3.1 Bin

8.3.1.1 Akut toxicitet

Testets syfte

Testet ska ge LD₅₀-värden för akut oral toxicitet och kontaktpåverkan av det verksamma ämnet.

Förhållanden då test krävs

Potentiell påverkan på bin ska undersökas utom när preparat innehållande det verksamma ämnet endast är avsedda för användning där exponering av bin är osannolik, såsom

- förvaring av livsmedel i slutna utrymmen,
- icke-systemisk betning av utsäde,
- icke-systemiska preparat för behandling av jord,
- icke-systemisk doppbehandling för omplanterade växter och lökar,
- sårbehandling av träd,
- bete innehållande rodenticid,
- användning i växthus utan pollinerare.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med EPPO:s riktlinje 170.

8.3.1.2 Födtest med bilarver

Testets syfte

Testet ska ge tillräcklig information för att bedöma växtskyddsmedlets eventuella negativa effekter på honungs-bilarver.

Förhållanden då test krävs

Testet ska utföras när det verksamma ämnet kan fungera som en tillväxtregulator för insekter, om det inte kan visas att exponering av bilarver är osannolik.

Riktlinje för test

Testet ska utföras i enlighet med ICPBR-metoden (t.ex. P. A. Oomen, A. de Ruijter och J. van der Steen: *Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides*. EPPO Bulletin, Vol. 22, 613–616, 1992).

8.3.2 Övriga leddjur

Testets syfte

Testet ska ge tillräcklig information för att bedöma det verksamma ämnets toxicitet (mortalitet och subletala effekter) för utvalda arter av leddjur.

Förhållanden då test krävs

Effekter på landleddjur som inte är målorganismer (t.ex. predatorer eller parasitoider på skadegörare) ska undersökas. Den information som erhålls för dessa arter kan också användas för att ange potentialen för toxicitet på andra icke-målarter som finns i samma miljö. Denna information krävs för alla verksamma ämnen utom när preparat som innehåller det verksamma ämnet endast är avsedda för användning där exponering av leddjur som är icke-målarter är osannolik, såsom

— förvaring av livsmedel i slutna utrymmen,

— sårbehandling av träd,

— bete innehållande rodenticid.

Testförhållanden

Testet ska först utföras i laboratorium på ett artificiellt substrat (t.ex. en glasplatta eller kvartssand), om inte negativa effekter klart kan förutsägas på grundval av andra studier. I sådana fall får mer realistiska substrat användas.

Två känsliga standardarter, en parasitoid (t.ex. parasitstekeln *Aphidius rhopalosiphii*) och ett rovkvalster (t.ex. *Typhlodromus pyri*) ska testas. Förutom dessa ska ytterligare två arter testas som ska vara relevanta för den avsedda användningen av ämnet. Om det är möjligt och lämpligt ska de representera de två övriga funktionella huvudgrupperna – marklevande och bladlevande predatorer (rovinsekter). Om effekter observeras på arter som berörs av den avsedda användningen av produkter kan ytterligare undersökningar göras i form av utvidgade laborietester eller studier under fältliknande förhållanden. Urvalet av relevanta testarter ska följa de förslag som anges av SETAC – *Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods*⁽¹⁾. Testerna ska utföras vid halter som motsvarar de högsta rekommenderade doserna vid praktisk användning.

Riktlinje för test

Där så är lämpligt ska testerna utföras enligt tillämpliga riktlinjer som minst når upp till kraven i SETAC – *Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods*.

8.4 Effekter på daggmask

8.4.1 Akut toxicitet

Testets syfte

Testet ska utvisa det verksamma ämnets LC₅₀-värde för daggmask och, om möjligt, den högsta koncentration som inte ger någon dödlighet och den lägsta koncentration som ger 100 % dödlighet, och det ska inbegripa observerade morfologiska effekter och beteendeffekter.

⁽¹⁾ Från arbetsgruppen *European Standard Characteristics of Beneficials Regulatory Testing (ESCORT)*, 28–30 mars 1994, ISBN 0-95-22535-2-6.

Förhållanden då test krävs

Effekter på daggmask ska undersökas om preparat som innehåller det verksamma ämnet ska användas på jord, eller kan förorena jord.

Riktlinje för test

Testet ska utföras enligt bilagan till förordning (EG) nr 440/2008, metod C.8, toxicitet för daggmask: test i syntetisk jord.

8.4.2 Subletala effekter

Testets syfte

Testet ska utvisa NOEC samt effekter på tillväxt, reproduktion och beteende.

Förhållanden då test krävs

När det, på grundval av den avsedda användningen för preparat som innehåller det verksamma ämnet eller på grundval av dess omvandling, spridning och fördelning i jord ($DT_{90} > 100$ dygn), kan förutses långvarig eller upprepad exponering av daggmask för det verksamma ämnet eller för signifikanta mängder metaboliter, nedbrytnings- eller reaktionsprodukter, krävs ett expertomdöme för att avgöra om ett subletalt test kan vara användbart.

Testförhållanden

Testet ska utföras på *Eisenia foetida*.

8.5 Effekter på markmikroorganismer som inte är målarter

Testets syfte

Testet ska ge tillräcklig information för att bedöma det verksamma ämnets påverkan på mikrobiell aktivitet i jord, uttryckt som kväveomsättning och mineralisering av kol.

Förhållanden då test krävs

Testet ska utföras när preparat som innehåller det verksamma ämnet tillsätts till jord eller kan förorena jord under normala användningsförhållanden. I fråga om verksamma ämnen som är avsedda för preparat för sterilisering av jord ska studien utformas så att den mäter återhämtningshastigheten efter behandling.

Testförhållanden

Nytagna jordprover från jordbruksmark ska användas. De platser där jordprover tas får inte under de föregående två åren ha behandlats med något ämne som skulle kunna väsentligt förändra mångfald och förekomst av populationer av mikroorganismer, annat än kortvarigt.

Riktlinje för test

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

8.6 Effekter på övriga icke-målorganismer (växter och djur) som antas vara utsatta för risk

Det ska ges en sammanfattning av tillgängliga – positiva eller negativa – uppgifter från preliminära tester för bedömning av biologisk aktivitet och bestämning av dosintervall, som kan ge information om eventuell påverkan på övriga icke-målarter, både växter och djur. Detta ska åtföljas av en kritisk bedömning av relevansen för potentiell påverkan på icke-målarter.

8.7 Effekter på biologiska metoder för avloppsvattenrening

Effekter på biologiska metoder för avloppsvattenrening ska rapporteras, när användning av växtskyddsmedel innehållande det verksamma ämnet kan ge upphov till negativa effekter i avloppsreningsverk.

9. Sammanfattning och utvärdering av avsnitten 7 och 8

10. Motiverat förslag till klassificering och märkning av det verksamma ämnet enligt förordning (EG) nr 1272/2008

— Piktogram

— Signalord

— Faroangivelser

— Skyddsangivelser

11. **Dokumentation enligt del A i bilagan till förordning (EU) nr 545/2011 för ett representativt växt-skyddsmedel**

DEL B

MIKROORGANISMER INKLUSIVE VIRUS

Inledning

- i) Verksamma ämnen definieras i artikel 2.2 i förordning (EG) nr 1107/2009 och inbegriper kemiska ämnen och mikroorganismer inklusive virus.

I denna del anges kraven på data för verksamma ämnen som består av mikroorganismer inklusive virus.

Termen *mikroorganism* definieras i artikel 3 i förordning (EG) nr 1107/2009 och gäller, men är inte begränsad till, bakterier, svampar, protozoer, virus och viroider.

- ii) All tillgänglig relevant kunskap och information i litteraturen bör redovisas för varje mikroorganism som är föremål för ansökan.

Karaktisering och identifiering av en mikroorganism ger de viktigaste och mest användbara uppgifterna. Sådan information finns i avsnitten 1–3 (identitet, biologiska egenskaper och ytterligare uppgifter) och används för att bedöma effekter på människors hälsa och miljön.

I normala fall krävs aktuella data från konventionella toxikologiska och/eller patologiska tester på försöksdjur, om inte den sökande kan använda äldre data för att styrka att användningen av mikroorganismen under de föreslagna betingelserna varken skadar människors eller djurs hälsa eller grundvattnet eller har andra oacceptabla miljöeffekter.

- iii) I väntan på särskilda internationella riktlinjer ska den information som krävs tas fram enligt tillgängliga riktlinjer för test som godkänts av behörig myndighet (t.ex. USEPA:s riktlinjer⁽¹⁾). I tillämpliga fall bör riktlinjer för test enligt del A i bilaga II anpassas till mikroorganismer. Testen ska omfatta viabla och i tillämpliga fall icke-viabla mikroorganismer samt ett blankprov.

- iv) När tester görs ska en detaljerad beskrivning finnas av det använda materialet och dess föroreningar, i enlighet med punkt 1.4. Materialet ska följa den specifikation som kommer att gälla för framställning av de preparat som ska godkännas.

Om studier utförs med mikroorganismer som framställts i laboratoriet eller i en pilotanläggning, ska studierna upprepas med industriellt framställda mikroorganismer, om det inte kan visas att det använda testmaterialet är väsentligen likvärdigt i fråga om undersökning och bedömning.

- v) Om mikroorganismen har modifierats genetiskt, ska en kopia av utvärderingen av miljörisker lämnas in enligt artikel 48 i förordning (EG) nr 1107/2009.

- vi) I tillämpliga fall ska data analyseras med lämpliga statistiska metoder. Fullständiga uppgifter om den statistiska analysen ska rapporteras (till exempel ska alla punktskattningar anges med konfidensintervall, och exakta p-värden bör anges i stället för signifikant/icke-signifikant).

⁽¹⁾ USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, februari 1996.

- vii) Vid studier där tillförseln sker under en viss tidsrymd ska mikroorganismerna helst komma från en och samma sats, om dess stabilitet tillåter detta.

Om studierna inte görs med samma sats mikroorganismer ska de olika satsernas likhet intygas.

Om flera olika doser används i en studie ska förhållandet mellan dos och negativa effekter rapporteras.

- viii) Om det är känt att växtskyddseffekten beror på resteffekter av ett toxin/en metabolit eller om man kan förvänta sig betydande resthalter av toxiner/metaboliter som inte har något samband med det verksamma ämnets effekt ska dokumentation lämnas för varje toxin/metabolit i enlighet med del A i denna bilaga.

1. Mikroorganismens identitet

Identifieringen och karakteriseringen av mikroorganismen bidrar med den viktigaste informationen i dokumentationen och utgör därför ett oundgängligt beslutsunderlag.

1.1 Sökande

Den sökandes namn och adress ska lämnas tillsammans med en kontaktpersons namn, befattning, telefon- och faxnummer.

Om den sökande har ett kontor, en agent eller en representant i den medlemsstat som tar emot ansökan om införande i bilaga I, och om den av kommissionen utsedda rapporterande medlemsstaten är en annan, ska namn och adress till det lokala kontoret, agenten eller representanten lämnas tillsammans med en kontaktpersons namn, befattning, telefon- och faxnummer.

1.2 Tillverkare

Namn- och adressuppgifter ska lämnas för tillverkaren eller tillverkarna av mikroorganismer och för alla anläggningar där mikroorganismen framställs. Ett kontaktställe (helst ett centralt kontaktställe med namn samt telefon- och faxnummer) ska uppges som ska kunna svara för uppdateringar av informationen och besvara eventuella frågor om produktionsteknik, processer och produktkvalitet (i tillämpliga fall också om enskilda tillverknings-satser). Om antalet tillverkare eller deras geografiska lokalisering ändras efter det att mikroorganismen har förts in i bilaga I ska de obligatoriska uppgifterna på nytt lämnas till kommissionen och medlemsstaterna.

1.3 Namn och artbeskrivning samt karakterisering av isolat

- i) Mikroorganismen bör deponeras i en internationellt erkänd kultursamling och ges ett referensnummer. Uppgift om detta ska lämnas in.

- ii) Varje mikroorganism som ansökan gäller ska identifieras och namnges på artnivå. Det vetenskapliga namnet och den taxonomiska tillhörigheten, dvs. familj, släkte, art, stam, serotyp, patotyp eller annan benämning som är relevant för mikroorganismen ska anges.

Det ska anges om mikroorganismen

— är naturligt förekommande på artnivå i det område där användning planeras,

— är en vildtyp,

— är en spontan eller inducerad mutation,

— har modifierats med metoder som beskrivs i del 2 i bilaga IA och i bilaga IB till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG⁽¹⁾.

⁽¹⁾ EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.

I de senare två fallen ska alla kända skillnader mellan den modifierade mikroorganismen och den ursprungliga vildtypen beskrivas.

- iii) Mikroorganismen ska identifieras och karakteriseras på stamnivå med bästa tillgängliga teknik. Testförfaranden och identifieringskriterier (t.ex. morfologi, biokemi, serologi och molekylärbiologisk identifiering) ska redovisas.
- iv) Vedertaget namn eller alternativa eller tidigare använda benämningar och eventuella kodnamn som har använts under framtagningen ska anges.
- v) Släktskap med kända patogener ska anges.

1.4 Specifiering av material som använts för att framställa färdiga produkter

1.4.1 Halt av mikroorganismen

Minimi- och maximihalten av mikroorganismen i det material som används för framställning av färdiga produkter ska anges. Halten ska uttryckas i lämplig enhet, exempelvis antalet verksamma enheter per volym- eller viktenhet, eller på annat vis som är relevant för mikroorganismen.

Om de inlämnade uppgifterna gäller en pilotanläggning ska ny information lämnas till kommissionen och medlemsstaterna när metoder och processer för produktion i industriell skala har införts slutgiltigt, om förändringarna av produktionen innebär att renhetsspecifikationen ändras.

1.4.2 Typ och halt av föroreningar, tillsatser och kontaminerande mikroorganismer

Om möjligt bör växtskyddsmedlet vara fritt från föroreningar (det gäller även kontaminerande mikroorganismer). Behörig myndighet ska med utgångspunkt från en riskbedömning fastställa halten och typen av godtagbara föroreningar.

Om det är möjligt och lämpligt ska alla kontaminerande mikroorganismer identifieras och maximihalten anges i lämplig enhet. Om möjligt ska organismerna identifieras enligt punkt 1.3 i del B i denna bilaga.

Relevanta metaboliter (dvs. sådana som kan misstänkas påverka människors hälsa eller miljön negativt) som det är känt att mikroorganismen bildar ska identifieras och karakteriseras i mikroorganismens olika stadier och tillväxtfaser (se även led viii i inledningen till denna del).

I förekommande fall ska detaljerad information ges om alla komponenter, exempelvis kondensat och odlingsmedier.

När det gäller kemiska föroreningar som är relevanta för människors hälsa och/eller miljön ska identitet och gränsvärde anges, uttryckta på lämpligt sätt.

I fråga om tillsatser ska halten i g/kg uppges.

Kemiska ämnen, exempelvis tillsatser, ska identifieras enligt punkt 1.10 i del A i denna bilaga.

1.4.3 Tillverkningsatsernas analysprofil

I förekommande fall ska de uppgifter som anges i punkt 1.11 i del A i denna bilaga lämnas, uttryckta i lämplig enhet.

2. Mikroorganismens biologiska egenskaper

2.1 Historik över organismen och dess användningsområden. Naturlig förekomst och geografisk utbredning

Det ska anges hur mycket man känner till om mikroorganismen, dvs. hur väl studerad den är.

2.1.1 Historik

Mikroorganismens historik och användningsområden (test/forskningsprojekt eller kommersiell användning) ska beskrivas.

2.1.2 Ursprung och naturlig förekomst

Mikroorganismens geografiska utbredning och plats i ekosystemet (t.ex. värdväxt, värdjur eller jord som mikroorganismen isolerats från) ska anges, liksom isoleringsmetoden. Mikroorganismens naturliga förekomst i aktuell miljö ska beskrivas, om möjligt på stamnivå.

Om det gäller en muterad eller genetiskt modifierad mikroorganism bör detaljerad information ges om framställning och isolering samt om hur mikroorganismen kan särskiljas från den ursprungliga vildtypen.

2.2 Information om målorganism eller målorganismer

2.2.1 Beskrivning av målorganism eller målorganismer

I förekommande fall ska detaljerad information ges om vilka skadegörare mikroorganismen är avsedd att ge skydd mot.

2.2.2 Verkningsätt

Det huvudsakliga verknings sättet ska beskrivas, bland annat ska det framgå om mikroorganismen producerar något toxin som har en kvarstående effekt på målorganismen. I dessa fall ska toxinets verknings sätt beskrivas.

I förekommande fall ska mikroorganismens infektionsställe, penetrationssätt och målorganismens mottagliga stadier anges. Resultaten av eventuella försök ska rapporteras.

Det ska beskrivas hur mikroorganismen eller dess metaboliter (särskilt toxiner) kan tas upp (t.ex. genom kontakt, via mag-tarmkanalen eller genom inandning). Det ska också anges om mikroorganismen eller dess metaboliter translokteras i växter och hur translokationen i så fall sker.

Om mikroorganismen är patogen för målorganismen ska uppgift också lämnas om smittsam dos (den dos som behövs för att ge infektion med avsedd effekt hos målarten) och överförbarhet (mikroorganismens möjlighet att sprida sig i målpopulationen, men också från en målart till en annan (mål)art efter att ha applicerats på föreslaget sätt).

2.3 Värdspecificitet och effekter på andra arter än den skadegörare som är målorganism

All tillgänglig information ska lämnas om effekterna på icke-målorganismer inom det område till vilket mikroorganismen kan spridas. Det ska också anges om det finns icke-målorganismer som antingen är nära besläktade med målorganismen eller särskilt exponerade.

Kända toxiska effekter av det verksamma ämnet eller dess metaboliter på människor eller djur, huruvida mikroorganismen kan kolonisera eller invadera människor eller djur (även individer med nedsatt immunförsvar) och huruvida den är patogen ska redovisas. Alla uppgifter som visar om det verksamma ämnet eller dess produkter kan irritera huden, ögonen eller andningsvägarna hos människor eller djur eller om det är allergent vid hudkontakt eller inandning ska redovisas.

2.4 Mikroorganismens utvecklingsstadier/livscykel

Information ska ges om mikroorganismens livscykel, beskriven symbios, parasitism, konkurrenser, predatorer, värdorganismer etc. Även vektorer för virus ska redovisas.

Mikroorganismens generationstid och reproduktionsform ska anges.

Information ska ges om förekomsten av vilstadier och deras överlevnadstid, virulens och infektionsförmåga.

Mikroorganismens förmåga att i olika utvecklingsstadier efter utsläppandet producera metaboliter, även toxiner som kan misstänkas påverka människors hälsa och/eller miljön negativt, ska anges.

2.5 Infektionsförmåga, spridning och koloniseringsförmåga

Mikroorganismens persistens ska anges, och en beskrivning ska ges av dess livscykel under miljöbetingelser som är typiska för användningen. Dessutom ska särskild känslighet hos mikroorganismen mot vissa faktorer i miljön (t.ex. UV-ljus, jord och vatten) anges.

Mikroorganismens miljökrav (temperatur, pH, vattenhalt, näring etc.) för överlevnad, reproduktion, kolonisering, skada (även på mänsklig vävnad) och effektivitet ska anges. Det ska anges om specifika virulensfaktorer finns.

Temperaturintervallet för mikroorganismens tillväxt ska anges, inklusive den lägsta, högsta och optimala temperaturen. Dessa uppgifter är särskilt viktiga som underlag för beslut om studier av effekter på människors hälsa (avsnitt 5).

Det ska också anges hur faktorer som temperatur, UV-ljus, pH och närvaron av vissa ämnen påverkar relevanta toxiners stabilitet.

Information ska ges om möjliga spridningsvägar för mikroorganismen (via luften i form av partiklar eller aerosoler, med värdorganismer som vektorer etc.) under de miljöbetingelser som är typiska för användningen.

2.6 *Släktskap med kända patogener för växter, djur eller människa*

Det ska anges om det finns en eller flera arter av det släkte som den verksamma och/eller kontaminerande mikroorganismen tillhör som är kända som patogener för människa, djur, jordbruksgrödor eller andra icke-målarter samt vilken typ av sjukdom de ger. Det ska också anges om det är möjligt att klart särskilja den verksamma mikroorganismen från den patogena arten och vilka metoder som i så fall ska användas.

2.7 *Genetisk stabilitet och faktorer som inverkar på denna*

I tillämpliga fall ska uppgift lämnas om mikroorganismens genetiska stabilitet under miljöbetingelser som är typiska för användningen (t.ex. mutationshastighet för egenskaper som har att göra med verknings sättet eller upptaget av genetiskt material från omgivningen).

Information ska också ges om mikroorganismens förmåga att överföra genetiskt material till andra organismer samt om dess patogena egenskaper för växter, djur och människa. Om mikroorganismen bär på extra genetiskt material ska stabiliteten hos de egenskaper detta kodar för anges.

2.8 *Information om produktionen av metaboliter (särskilt toxiner)*

Om andra stammar tillhörande samma mikroorganism som den stam som appliceras är kända för att producera metaboliter (särskilt toxiner) som ger oacceptabla effekter på människors hälsa och/eller på miljön under eller efter applicering ska uppgift ges om ämnets typ och struktur, dess närvaro i och utanför cellen, dess stabilitet och verknings sätt (inbegripet interna och externa faktorer hos mikroorganismen som krävs för toxinets effekt) samt ämnets effekt på människor, djur eller andra icke-målarter.

Det ska redovisas under vilka omständigheter mikroorganismen producerar metaboliten eller metaboliterna (särskilt om det rör sig om toxiner).

Alla tillgängliga uppgifter ska lämnas om den mekanism som reglerar mikroorganismens produktion av metaboliten eller metaboliterna.

Alla tillgängliga uppgifter ska lämnas om de producerade metaboliternas inverkan på mikroorganismens verknings sätt.

2.9 *Antibiotika och andra antimikrobiella agens*

Många mikroorganismer producerar någon typ av antibiotiska ämnen. All inverkan på användningen av antibiotika inom human- och veterinärmedicin ska undvikas i alla stadier av utvecklingen av mikrobiella växtskyddsmedel.

Information om mikroorganismens resistens mot eller känslighet för antibiotika och andra antimikrobiella agens, särskilt om stabiliteten hos gener som kodar för antibiotikaresistens, ska alltid ges, utom då det kan visas att mikroorganismen inte har några skadliga effekter på människors eller djurs hälsa, eller att den inte kan överföra sin resistens mot antibiotika eller andra antimikrobiella agens.

3. **Övrig information om mikroorganismen**

Inledning

- i) Den information som lämnas ska innehålla en beskrivning av syftet med användningen av preparat som innehåller mikroorganismen samt om dos och metod för användning eller planerad användning.

- ii) De normala metoder och försiktighetsåtgärder som ska gälla vid hantering, lagring och transport av mikroorganismen ska redovisas.
- iii) Det ska framgå av studier, data och information som lämnas att de åtgärder som föreslås för nödsituationer är ändamålsenliga.
- iv) Informationen och uppgifterna krävs för varje enskild mikroorganism, om inte annat anges.

3.1 Funktion

Den biologiska funktionen ska anges med något av följande:

- Bakteriebekämpning
- Svampbekämpning
- Insektsbekämpning
- Kvalsterbekämpning
- Blötdjursbekämpning
- Nematodbekämpning
- Ogräsbekämpning
- Övrigt (ska specificeras)

3.2 Planerat användningsområde

Förekommande och planerade användningsområden för preparat som innehåller mikroorganismen ska anges med något av följande:

- Användning vid odling utomhus, t.ex. inom jordbruk, trädgårdsnäring, skogsbruk och vinodling.
- Skyddade grödor (t.ex. i växthus).
- Utomhusmiljöer.
- Ogräsbekämpning utanför odlingsmark.
- Privat trädgårdsskötsel.
- Inomhusväxter.
- Produkter i lager.
- Övrigt (ska specificeras).

3.3 Grödor eller produkter som skyddas eller behandlas

Information ska ges om förekommande och planerad användning, med uppgift om vilka grödor, grupper av grödor, växter eller växtprodukter som ska behandlas.

3.4 Produktionsmetod och kvalitetskontroll

Fullständig information ska ges om bulkproduktion av mikroorganismen.

Både produktionsmetod/-process och produkten ska regelbundet kvalitetskontrolleras av den sökande. Förekomsten av spontana förändringar av viktiga egenskaper hos mikroorganismen och frånvaro/närvaro av signifikanta föroreningar ska övervakas. Kriterierna för kvalitetssäkring av produktionen ska redovisas.

De metoder som används för att säkra produktens enhetlighet och testmetoderna för att säkra standardisering, stabilitet och renhet hos mikroorganismen ska beskrivas (t.ex. HACCP).

3.5 *Information om resistensutveckling hos målorganismer*

Om det finns uppgifter om möjlig utveckling av resistens eller korsresistens hos målorganismer ska dessa redovisas. Om möjligt ska lämpliga strategier för att hantera resistensutveckling beskrivas.

3.6 *Metoder för att förhindra att startkulturer av mikroorganismen förlorar sin virulens*

En beskrivning ska lämnas av metoder som förhindrar att startkulturerna förlorar sin virulens.

Om det finns någon metod som förhindrar att mikroorganismen förlorar sin effekt på målorganismen ska även den beskrivas.

3.7 *Rekommenderade metoder och försiktighetsåtgärder vid hantering, lagring, transport eller brand*

Ett säkerhetsdatablad enligt artikel 31 i förordning (EG) nr 1907/2006 ska lämnas för varje mikroorganism.

3.8 *Förfaranden för destruktion eller dekontaminering*

I många fall är kontrollerad förbränning i en godkänd förbränningsanläggning den lämpligaste eller enda metoden för att säkert bortskaffa mikroorganismer, kontaminerat material och kontaminerade förpackningar.

Säkra metoder för att bortskaffa mikroorganismen, och vid behov först avdöda den, och för att bortskaffa kontaminerade förpackningar och kontaminerat material ska beskrivas i detalj. Effektiviteten och säkerheten hos sådana metoder ska styrkas genom dokumentation.

3.9 *Åtgärder vid olyckor*

Information ska ges om hur mikroorganismen görs ofarlig i miljön (t.ex. vatten eller jord) vid en olycka.

4. **Analysmetoder**

Inledning

Bestämmelserna i detta avsnitt omfattar endast de analysmetoder som krävs för kontroll och övervakning efter registreringen.

Övervakning efter godkännandet kan övervägas i alla avseenden som har att göra med riskbedömning. Detta gäller särskilt när ansökan gäller (stammar av) mikroorganismer som inte naturligt förekommer i det område där medlet kommer att användas. Den sökande ska lämna en motivering till valet av de analysmetoder som används för att ta fram uppgifter enligt dokumentationskraven i denna förordning eller för andra syften. Vid behov kommer särskilda riktlinjer för sådana metoder att tas fram som bygger på de krav som gäller för kontroll och övervakning efter registreringen.

Beskrivningar av metoderna, med uppgifter om material och utrustning samt om försöksbetingelser, ska lämnas. Internationellt vedertagna metoder som går att använda ska redovisas.

Metoderna ska vara så enkla och så billiga som möjligt och bara kräva allmänt tillgänglig utrustning.

För metoder som används för att analysera mikroorganismer och rester som härrör från mikroorganismer krävs också uppgifter om specificitet, linearitet, noggrannhet och repeterbarhet, i enlighet med punkt 4.1 och 4.2 i del A i denna bilaga.

I detta avsnitt används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

Föreningar, metaboliter, relevanta metaboliter, resthalter	Enligt definitionerna i förordning (EG) nr 1107/2009
Relevanta föreningar	Föreningar, enligt definitionen ovan, som kan misstänkas påverka människors eller djurs hälsa och/eller miljön negativt

På begäran ska följande prov lämnas:

- i) Prov av den mikroorganism som framställs.
- ii) Analysstandarder för relevanta metaboliter (särskilt toxiner) och alla andra beståndsdelar som definieras som restsustanser.
- iii) I mån av tillgång, prover på referensämnen för relevanta föroreningar.

4.1 *Metoder för analys av den mikroorganism som framställs*

- Metoder för att identifiera mikroorganismen.
- Metoder för att ta fram information om möjlig variation hos startkultur/verksam mikroorganism.
- Metoder för att särskilja en muterad mikroorganism från mikroorganismer av ursprunglig vildtyp.
- Metoder för att fastställa renheten hos den startkultur som används för att ta fram tillverkningsatser, och metoder för att kontrollera renheten.
- Metoder för att bestämma halten av mikroorganismen i det framställda material som används för produktion av färdiga produkter och metoder för att visa att halten av kontaminerande mikroorganismer hålls på en godtagbar nivå.
- Metoder för att bestämma halten av relevanta föroreningar i det färdiga materialet.
- Metoder för att kontrollera frånvaron av och kvantifiera (med lämpliga bestämningsgränser) den eventuella förekomsten av human- och däggdjurspatogener.
- Metoder för att i tillämpliga fall bestämma stabilitet vid lagring och hållbarhetstid för mikroorganismen.

4.2 *Metoder för bestämning och kvantifiering av resthalter (viabla eller icke-viabla)*

av

- den eller de verksamma mikroorganismerna,
- relevanta metaboliter (särskilt toxiner),

på och/eller i gröda, livsmedel och foder, i vävnad och kroppsvätskor från djur och människor, i jord, i vatten (inbegripet dricksvatten, grundvatten och ytvatten) och i tillämpliga fall i luft.

Analysmetoder för mängd eller aktivitet av proteinhaltiga produkter ska också ingå, t.ex. genom att kulturer i exponentiell fas och supernatanter från kulturer testas i ett biologiskt testsystem med djurceller.

5. **Effekter på människors hälsa**

Inledning

- i) Tillgänglig information som bygger på mikroorganismens och motsvarande organisms egenskaper (avsnitten 1, 2 och 3), inbegripet hälsorapporter och medicinska rapporter, kan vara ett tillräckligt underlag för att avgöra om mikroorganismen kan påverka människors hälsa (infektionsförmåga, patogenicitet/toxicitet).
- ii) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera preparat som innehåller mikroorganismen, vara tillräcklig för att bedöma de direkta och/eller indirekta riskerna för människor i samband med hantering och användning av växtskyddsmedel som innehåller mikroorganismen och hantering av behandlade produkter samt den risk för människor som rester eller föroreningar i livsmedel och vatten kan medföra. Dessutom ska informationen vara tillräcklig för att
 - möjliggöra ett beslut om huruvida mikroorganismen kan godkännas,

- fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,
 - specificera vilka risk- och skyddsfraser (när sådana införts) som ska finnas på förpackningen (behållare) för att skydda människor, djur och miljön,
 - fastställa första hjälpen-åtgärder samt åtgärder för diagnos och behandling vid infektion eller andra negativa effekter hos människor.
- iii) Alla effekter som uppdagas vid undersökningar ska rapporteras. De undersökningar som kan vara nödvändiga för att utvärdera troliga mekanismer och bedöma omfattningen av effekterna ska också genomföras.
- iv) Vid alla studier ska den faktiskt uppnådda dosen rapporteras i kolonibildande enheter per kg kroppsvikt (cfu/kg) och i andra lämpliga enheter.
- v) Utvärderingen av mikroorganismen ska göras i flera olika steg.

De första steget (steg 1) ska omfatta tillgänglig basinformation och sådana grundläggande studier som ska göras för alla mikroorganismer. En expertbedömning krävs för att i varje enskilt fall besluta om ett lämpligt testprogram. Nyligen framtagna data från konventionella toxikologiska och/eller patologiska försök på försöksdjur krävs i normalfallet, om inte den sökande med hjälp av tidigare uppgifter kan styrka att användningen av mikroorganismen under de föreslagna betingelserna inte har några skadliga effekter på människors eller djurs hälsa. I väntan på särskilda internationella riktlinjer ska den information som krävs tas fram enligt tillgängliga riktlinjer för test (t.ex. USEPA OPPTS).

Steg 2-studier ska göras om testerna i steg 1 visar att det förekommer negativa hälsoeffekter. Vilken typ av studie som ska genomföras beror på vilka effekter som noterats i steg 1-studierna. Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

STEG I

5.1 Grundläggande information

Grundläggande information krävs om mikroorganismens potential att orsaka negativa effekter, exempelvis dess koloniseringsförmåga och dess potential att orsaka skador samt bilda toxiner och andra relevanta metaboliter.

5.1.1 Medicinska uppgifter

Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 10 i direktiv 98/24/EG, ska praktiska uppgifter och information lämnas om hur man känner igen symtom på infektion eller patogenicitet och om effektiviteten av första hjälpen och terapeutiska åtgärder, i den mån sådana uppgifter och sådan information finns att tillgå. Vid behov ska effekten av potentiella antagonister undersökas och redovisas. I förekommande fall ska metoder för att avdöda mikroorganismen eller ta bort dess infektionsförmåga anges (se punkt 3.8).

Data och uppgifter som gäller hur människor påverkas av exponering, om sådana finns att tillgå och håller nödvändig kvalitet, är av särskilt värde för att bedöma tillförlitligheten av extrapoleringar och slutsatser om målorgan och virulens samt om reversibiliteten av negativa effekter. Sådana data kan komma från exponeringar på grund av olyckshändelser eller exponering i arbetet.

5.1.2 Medicinsk övervakning av personal vid tillverkningsanläggningen

Tillgängliga rapporter från program för hälsokontroll av arbetstagare ska lämnas in, kompletterade med detaljerad information om programutformning och om exponering för mikroorganismen. Rapporterna bör om möjligt inbegripa uppgifter om mikroorganismens verkningsätt. Om sådan information finns att tillgå ska rapporterna också innehålla uppgifter om personer som exponerats på tillverkningsanläggningar eller efter det att mikroorganismen har applicerats (t.ex. vid effektivitetsförsök).

Särskild uppmärksamhet ska ägnas personer som kan vara extra känsliga, t.ex. på grund av befintlig sjukdom, mediciner, nedsatt immunförsvar, graviditet eller amning.

5.1.3 Eventuella observationer av sensibilisering och allergiframkallande egenskaper

Tillgänglig information om sensibilisering och allergiska reaktioner hos personer i yrkesmässig kontakt med mikroorganismen, inklusive anställda på tillverkningsanläggningar, inom jordbruket, i forskningssammanhang och i andra sammanhang, ska lämnas och ska i tillämpliga fall innefatta uppgifter om fall av överkänslighet och kronisk sensibilisering. Uppgifter ska lämnas om exponeringens frekvens, nivå och varaktighet samt om noterade symtom och andra relevanta kliniska observationer. Det ska anges om personer som exponeras genom sitt arbete har gått igenom allergitest eller intervjuats om allergiska symtom.

5.1.4 Direkt observation, t.ex. kliniska fall

Offentligt tillgängliga rapporter från facktidskrifter eller i form av officiella rapporter om mikroorganismen eller närbesläktade organismer i samma taxonomiska grupp (när det gäller kliniska fall) ska lämnas in tillsammans med rapporter om eventuella uppföljningsstudier. Sådana rapporter är särskilt värdefulla och ska innehålla fullständiga beskrivningar av exponeringens typ, nivå och varaktighet liksom av de kliniska symtom som noterats, vilka första hjälpen-åtgärder och vilken behandling som tillämpats och vilka mätningar och observationer som gjorts. Sammanfattande och översiktlig information är av begränsat värde.

Om djurförsök har gjorts kan rapporter om kliniska fall vara särskilt värdefulla, eftersom de kan fungera som bekräftelse på att man har dragit rätt slutsatser av djurförsöken om effekter på människa och genom att fallen kan avslöja oväntade negativa effekter som endast gäller människa.

5.2 Grundläggande studier

För att de erhållna resultaten ska kunna tolkas korrekt är det av största vikt att de föreslagna testmetoderna är relevanta, dels när det gäller olika arters känslighet, administrationssätt etc., dels ur biologisk och toxikologisk synvinkel. Vilket administrationssätt som ska användas beror på hur människor vanligen exponeras.

För utvärdering av effekter på medellång och lång sikt efter akut, subakut eller subkronisk exponering för mikroorganismer är det nödvändigt att vidta de åtgärder som anges i OECD-riktlinjerna och förlänga de berörda studierna med en återhämtningsperiod (efter vilken en fullständig makroskopisk och mikroskopisk patologisk undersökning ska göras, inklusive kontroll av förekomst av mikroorganismer i vävnader och organ). Syftet är att underlätta tolkningen av vissa effekter samt möjligheten att känna igen infektionsförmåga och/eller patogenicitet, vilket i sin tur gör det lättare att fatta beslut i andra frågor, såsom behovet av långsiktiga studier (cancerframkallande egenskaper etc., se punkt 5.3), och huruvida resthaltsstudier ska göras (se punkt 6.2).

5.2.1 Sensibilisering⁽¹⁾

Testets syfte

Testet ska ge den information som behövs för att bedöma mikroorganismens förmåga att ge sensibiliseringsreaktioner genom inandning och genom hudexponering. Ett maximerat test ska göras.

Förhållanden då test krävs⁽²⁾

Information om sensibilisering ska rapporteras.

5.2.2 Akut toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga

De studier, uppgifter och upplysningar som ska redovisas och utvärderas ska räcka för att följderna av en enda exponering för mikroorganismen ska kunna identifieras, och särskilt för att fastställa eller göra en bedömning av

— mikroorganismens toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga,

— typ av effekter och deras förlopp över tiden, med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella makroskopiska patologiska obduktionsfynd,

— toxiskt verknings sätt, om det är möjligt,

⁽¹⁾ De tillgängliga metoderna för att testa hudsensibilisering passar inte för mikroorganismer. När det gäller mikroorganismer är sensibilisering genom inandning troligen ett större problem än hudexponering, men det finns ännu inga validerade testmetoder. Det är därför mycket viktigt att sådana metoder utvecklas. Innan så har skett ska alla mikroorganismer betraktas som potentiellt sensibiliserande. Detta innebär att hänsyn också tas till personer med nedsatt immunförsvar och andra känsliga grupper (t.ex. gravida kvinnor, nyfödda och gamla).

⁽²⁾ Eftersom det inte finns några egentliga testmetoder ska alla mikroorganismer betraktas som potentiellt sensibiliserande såvida inte den sökande, genom att presentera relevanta fakta, kan påvisa att mikroorganismen inte har några sensibiliserande egenskaper. För närvarande är det därför inte obligatoriskt att presentera fakta.

- relativa risker i samband med olika exponeringsvägar, och
- blodanalyser under hela studien för att utvärdera clearance för mikroorganismen.

Akuta toxiska/patogena effekter kan åtföljas av infektionsförmåga och/eller mer långsiktiga effekter som inte kan iakttagas omedelbart. Med tanke på hälsobedömningen ska man därför på försöksdjur undersöka mikroorganismens förmåga att smitta i samband med oralt intag, inandning och intraperitoneal/subkutan injektion.

Vid studier av akut toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga ska en uppskattning göras av clearance för mikroorganismen och/eller det verksamma toxinet i de organ etc. som bedöms vara relevanta för mikrobiell undersökning (t.ex. lever, njurar, mjälte, lungor, hjärna, blod och administrationsställe).

Observationerna ska bygga på en expertbedömning och kan omfatta antalet mikroorganismer i alla vävnader som sannolikt är påverkade (exempelvis vävnader som uppvisar skador), i de viktigaste organen (njurar, hjärna, lever, lungor, mjälte, blåsa, blod, lymfkärl, mag-tarmkanal, brässen) och i skador vid inokuleringsstället på döda eller döende djur samt vid provtagningar under försöket och vid avlivningen.

De upplysningar som framkommit genom test av akut toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga är särskilt viktiga för bedömningen av de risker som kan uppstå vid olyckor och de risker som konsumenter kan utsättas för genom exponering för eventuella rester.

5.2.2.1 *Akut oral toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga*

Förhållanden då test krävs

Mikroorganismens akuta orala toxicitet samt dess patogenicitet och infektionsförmåga ska redovisas.

5.2.2.2 *Akut inhalationstoxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga*

Förhållanden då test krävs

Mikroorganismens toxicitet vid inandning ⁽¹⁾ samt dess patogenicitet och infektionsförmåga ska redovisas.

5.2.2.3 *Intraperitoneal/subkutan enkeldos*

Ett intraperitonealt/subkutant test anses vara ett mycket känsligt testsystem för att fastställa i första hand infektionsförmågan.

Förhållanden då test krävs

Intraperitoneal injektion krävs alltid för alla mikroorganismer, men ett expertutlåtande kan krävas för att utvärdera om en subkutan injektion är att föredra framför en intraperitoneal injektion om den högsta temperaturen för tillväxt och förökning ligger under 37 °C.

5.2.3 *Genotoxicitet*

Förhållanden då test krävs

Om mikroorganismen producerar exotoxiner enligt punkt 2.8 ska även dessa toxiner och alla andra relevanta metaboliter i odlingsmediet testas för genotoxicitet. Sådana texter på toxiner och metaboliter ska om möjligt göras med den rena kemikalien.

Om de grundläggande studierna inte visar att några toxiska metaboliter bildas ska studier av själva mikroorganismen övervägas, beroende på en expertbedömning av de grundläggande resultatens relevans och tillförlitlighet. När det gäller virus ska risken för insertionsmutationer i däggdjursceller och risken för cancerframkallande egenskaper diskuteras.

Testets syfte

Dessa studier är användbara för att

- förutsäga den genotoxiska potentialen,
- tidigt identifiera genotoxiska cancerframkallande agens, och
- klarlägga verknings sättet för vissa cancerframkallande agens.

⁽¹⁾ En inhalationsstudie får ersättas med en intratrakeal studie.

Det är viktigt att ett flexibelt tillvägagångssätt används, så att efterföljande test väljs efter tolkningen av resultaten från varje fas.

Testförhållanden ⁽¹⁾

Cellulära mikroorganismers genotoxicitet ska om möjligt studeras efter det att cellerna öppnats. Den metod som används för provberedning bör motiveras.

Virus genotoxicitet ska studeras på smittsamma isolat.

5.2.3.1 *In vitro-studier*

Förhållanden då test krävs

Resultat från mutagenitetstest *in vitro* ska rapporteras (bakteriellt testsystem för genmutation, test av klas-togenicitet och genmutation på däggdjursceller).

5.2.4 *Cellkulturstudier*

Denna information ska redovisas för mikroorganismer med intracellulär replikering, t.ex. virus, viroider och vissa bakterier och protozoer, om inte uppgifterna enligt avsnitten 1, 2 och 3 tydligt visar att mikroorganismen inte replikeras i varmblodiga djur. En cellkulturstudie ska göras på humana cell- och vävnadskulturer från olika organ. Urvalet kan bygga på vilka organ som förväntas vara målorgan vid infektion. Om humana cell- och vävnads-kulturer från vissa organ inte finns att tillgå kan cell- och vävnadskulturer från andra däggdjur användas. För virus är förmågan att interagera med det mänskliga genomet en nyckelfaktor.

5.2.5 *Information om toxicitet och patogenicitet efter kortvarig exponering*

Testets syfte

Studier av toxicitet efter kortvarig exponering ska utformas så att de ger information om mängden mikroorga-nismer som kan tolereras utan toxiska effekter under studiebetingelserna. Sådana studier kan ge värdefulla uppgifter om vilka risker de individer löper som hanterar och använder preparat som innehåller mikroorga-nismer. Särskilt kan korttidsstudier ge nödvändig information om mikroorganismens möjliga kumulativa effekter och riskerna för personer som i sitt arbete utsätts för intensiv exponering. Dessutom kan korttidsstudier ge information som kan användas för att utforma studier av kronisk toxicitet.

De studier, uppgifter och upplysningar som ska redovisas och utvärderas ska räcka för att klarlägga effekterna av upprepad exponering för mikroorganismen, och särskilt för att fastställa eller göra en bedömning av

- förhållandet mellan dos och negativ effekt,
- mikroorganismens toxicitet, vid behov även NOAEL för toxiner,
- i förekommande fall, målorgan,
- typ av effekter och deras förlopp över tiden, med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella makroskopiska patologiska obduktionsfynd,
- specifika toxiska effekter och patologiska förändringar,
- i förekommande fall beständighet och reversibilitet av vissa noterade toxiska effekter när tillförseln har upphört,
- toxiskt verknings sätt, om det är möjligt, och
- relativa risker i samband med olika exponeringsvägar.

Under studierna av toxicitet efter kortvarig exponering ska en bedömning av mikroorganismens clearance i de viktigaste organen göras.

Undersökningar ska göras för resultatmåten patogenicitet och infektionsförmåga.

⁽¹⁾ Eftersom föreliggande testmetoder är utformade för lösliga kemikalier måste de utvecklas så att de lämpar sig för mikroorganismer.

Förhållanden då test krävs

Mikroorganismens korttidstoxicitet (minst 28 dygn) ska redovisas.

Valet av testarter ska motiveras. Studiens löptid ska bestämmas på grundval av uppgifter om akut toxicitet och clearance.

Expertbedömning erfordras för beslut om lämpligt administrationssätt.

5.2.5.1 *Hälsoeffekter efter upprepad exponering genom inandning*

Information om hälsoeffekter efter upprepad exponering genom inandning anses nödvändigt, särskilt för riskbedömning av arbetsmiljön. Upprepad exponering kan påverka clearanceförmågan (t.ex. resistensen) hos värdorganismen (människan). Vidare kräver en korrekt riskbedömning att toxiciteten undersöks efter upprepad exponering för föroreningar, odlingsmedium, andra beståndsdelar och mikroorganismen. Man bör komma ihåg att beståndsdelarna i växtskyddsmedel kan inverka på mikroorganismens toxicitet och infektionsförmåga.

Förhållanden då test krävs

Information om en mikroorganismers infektionsförmåga, patogenicitet och toxicitet (andningsvägarna) under kortvarig exponering krävs, om inte den information som redan givits räcker för att bedöma inverkan på människors hälsa. Detta kan vara fallet om det kan visas att testmaterialet inte innehåller någon inhalerbar fraktion och/eller att upprepad exponering inte är sannolik.

5.2.6 *Rekommenderad behandling: första hjälpen, medicinsk behandling*

Första hjälpen ska finnas tillgänglig för behandling av infektioner och kontaminering av ögon.

Behandlingsmetoder vid kontaminering av ögon och hud och vid förtäring ska beskrivas noggrant. Uppgifter grundade på praktisk erfarenhet ska framläggas, om sådana finns och är tillgängliga, och i annat fall teoretiska uppgifter om relevanta alternativa behandlingsmetoders effektivitet.

Information om antibiotikaresistens ska ges.

(SLUT PÅ STEG I)

STEG II

5.3 *Studier av specifik toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga*

I vissa fall kan kompletterande studier behöva göras av de negativa effekterna på människa.

Särskilt om resultat från tidigare studier tyder på att mikroorganismen kan påverka hälsan på lång sikt ska kronisk toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga samt cancerframkallande egenskaper och reproduktions-toxicitet studeras. Om ett toxin bildas ska också kinetiska studier göras.

De studier som behöver genomföras ska utformas från fall till fall, allt efter de särskilda parametrar som ska undersökas och studiernas syfte. Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

5.4 *In vivo-studier med somatiska celler*

Förhållanden då test krävs

Om resultaten av alla *in vitro*-studier är negativa ska kompletterande test göras med beaktande av annan tillgänglig relevant information. Testet kan vara en *in vivo*-studie eller en *in vitro*-studie med ett annat metaboliskt system än det som tidigare har använts.

Om det cytogenetiska *in vitro*-testet är positivt ska ett *in vivo*-test med somatiska celler göras (metafasanalys i benmärg från gnagare eller mikrokärntest på gnagare).

Om något av de båda *in vitro*-testerna för genmutationer är positivt ska ett *in vivo*-test för att undersöka reparationsrelaterad DNA-syntes (UDS) eller ett test för pålsfärgförändringar (mouse spot test) göras.

5.5 *Genotoxicitet – in vivo-studier på könsceller*

Testets syfte och testförhållanden

Se punkt 5.4 i del A.

Förhållanden då test krävs

Om något resultat av en *in vivo*-studie med kroppsceller är positivt kan det vara motiverat att testa effekterna på könsceller *in vivo*. Det måste avgöras från fall till fall om sådana test är nödvändiga med hänsyn till tillgänglig relevant information om bland annat användning och förväntad exponering. Lämpliga test bör undersöka interaktionen med DNA (t.ex. en studie av dominant dödlighet) för att det ska gå att bedöma potentialen för ärftliga effekter och om möjligt göra en kvantitativ bedömning av dessa effekter. Om kvantitativa studier ska genomföras bör det dock finnas starka skäl, eftersom sådana studier är mycket komplexa.

(SLUT PÅ STEG II)

5.6 *Sammanfattning av toxicitet, patogenicitet och infektionsförmåga för däggdjur samt helhetsutvärdering*

En sammanfattning av alla data och all information enligt 5.1–5.5 ska lämnas in. Den ska omfatta en detaljerad och kritisk utvärdering av inlämnade uppgifter som kan ligga till grund för kriterier och riktlinjer för utvärdering och beslut, med särskild hänvisning till de risker för människor och djur som uppstår eller kan uppstå och till underlagets omfattning, kvalitet och tillförlitlighet.

Det ska klargöras om djur eller människor exponeras på ett sådant sätt att vaccination eller serologisk övervakning kan påverkas.

6. **Rester i eller på behandlade produkter, livsmedel och foder**

Inledning

i) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera preparat som innehåller mikroorganismen, vara tillräcklig för att bedöma riskerna för människor eller djur som exponerats för mikroorganismen och dess restsustanser och metaboliter (toxiner) som finns kvar på eller i växter eller växtprodukter.

ii) Dessutom ska informationen vara tillräcklig för att

- möjliggöra ett beslut om huruvida mikroorganismen kan godkännas,
- fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,
- i tillämpliga fall fastställa gränsvärden, karenstid för att skydda konsumenter och uppehållsperioder för att skydda arbetstagare som hanterar de behandlade grödorna och produkterna.

iii) När det gäller utvärdering av riskerna med restsustanser krävs eventuellt inte försöksdata om nivåer för restsustans exponering om det kan styrkas att mikroorganismen och dess metaboliter inte är farliga för människor i de koncentrationer som godkänd användning skulle medföra. Detta kan styrkas genom hänvisning till offentligt tillgängliga litteraturdata, till praktisk erfarenhet och till information som lämnas enligt avsnitten 1–3 och 5.

6.1 *Persistens och sannolikhet för förökning i och på grödor, livsmedel och foder*

En underbyggd uppskattning ska lämnas om mikroorganismens persistens/konkurrensförmåga och dess relevanta sekundära metaboliter (särskilt toxiner) i eller på grödor under de miljöbetingelser som råder vid och efter avsedd användning, särskilt med hänsyn till informationen enligt avsnitt 2.

Vidare ska det i ansökan anges i vilken utsträckning och på vilken grund det anses att mikroorganismen kan (eller inte kan) föröka sig i eller på växten eller växtprodukten eller vid bearbetning av råa produkter.

6.2 *Övriga uppgifter som krävs*

Konsumenterna kan komma att exponeras för mikroorganismen under ansenlig tid genom konsumtion av behandlade livsmedel. Därför ska slutsatser om potentiella effekter på konsumenterna dras från studier av kroniska och subkroniska effekter så att ett toxikologiskt resultatmått, t.ex. acceptabelt dagligt intag (ADI), kan fastställas för riskhantering.

6.2.1 Icke-viabla rester

En icke-viabel mikroorganism kan varken föröka sig eller överföra genetiskt material.

Om relevanta mängder av mikroorganismen eller av dess metaboliter, särskilt toxiner, har visat sig vara persistenta enligt punkterna 2.4 och 2.5, ska fullständiga försöksdata om rests substanser lämnas enligt avsnitt 6 i del A i denna bilaga ifall koncentrationerna av mikroorganismen och/eller dess toxiner i eller på behandlade livsmedel eller foder förväntas vara högre än under naturliga förhållanden eller vid en annan fenotypisk status.

I enlighet med förordning (EG) nr 1107/2009 ska slutsatser om skillnaden mellan naturligt förekommande koncentrationer och en förhöjd koncentration på grund av behandling med mikroorganismen grundas på försöksdata och inte på extrapoleringar eller beräkningar utifrån modeller.

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

6.2.2 Viabla rester

Om den information som lämnas enligt punkt 6.1 tyder på att mer än försumbara mängder av mikroorganismen finns kvar i eller på behandlade produkter, livsmedel eller foder, ska möjliga effekter på människor och/eller djur undersökas, utom då uppgifterna enligt avsnitt 5 styrker att mikroorganismen och dess metaboliter och/eller nedbrytningsprodukter inte är farliga för människor i de koncentrationer och den form som skulle bli följden av godkänd användning.

I enlighet med förordning (EG) nr 1107/2009 ska slutsatser om skillnaden mellan naturligt förekommande koncentrationer och en förhöjd koncentration på grund av behandling med mikroorganismen grundas på försöksdata och inte på extrapoleringar eller beräkningar utifrån modeller.

Persistensen av rester av viabla mikroorganismer ska ägnas särskild uppmärksamhet om infektionsförmåga eller patogenicitet för däggdjur har påvisats enligt punkterna 2.3, 2.5 eller avsnitt 5 och/eller om andra uppgifter tyder på att en risk föreligger för konsumenter och/eller arbetstagare. I så fall får behörig myndighet kräva studier liknande dem i del A.

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

6.3 Sammanfattning och utvärdering av resters uppträdande på grundval av uppgifter enligt punkterna 6.1 och 6.2

7. Omvandling, spridning och fördelning i miljön

Inledning

- i) Information om ursprung, egenskaper och överlevnadsförmåga för mikroorganismen och rests substanser i form av metaboliter liksom om det avsedda användningsområdet för mikroorganismen ska ligga till grund för en bedömning av omvandling, spridning och fördelning i miljön.

Vanligen krävs försöksdata om det inte kan styrkas att den information som redan finns att tillgå räcker för att bedöma omvandling, spridning och fördelning i miljön. Detta kan styrkas genom hänvisning till offentligt tillgängliga litteratordata, till praktisk erfarenhet och till information som lämnas enligt avsnitten 1–6. Mikroorganismens funktion i naturliga processer i miljön är av särskilt intresse.

- ii) Den information som lämnas ska, tillsammans med annan relevant information och information för ett eller flera preparat som innehåller mikroorganismen, vara tillräcklig för att bedöma såväl mikroorganismens som dess rests substansers och toxiners omvandling, spridning och fördelning i miljön, där dessa har betydelse för människors hälsa och/eller för miljön.

- iii) Dessutom ska informationen vara tillräcklig för att

— avgöra om mikroorganismen kan godkännas,

— fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,

- fastställa de piktogram (när sådana införts), signalord och relevanta faro- och skyddsangivelser till skydd för miljön som ska finnas på förpackningar (behållare),
 - ge en uppfattning om mikroorganismens och dess metaboliters omvandling, spridning och fördelning i miljön samt tidsförloppet för dessa processer,
 - identifiera nödvändiga åtgärder för att minimera kontamineringen av miljön och påverkan på icke-målarter.
- iv) Alla relevanta metaboliter (dvs. som kan misstänkas påverka människors hälsa och/eller miljön negativt) som bildas av testorganismen under aktuella miljöbetingelser ska karakteriseras. Om relevanta metaboliter finns i eller bildas av mikroorganismen kan data enligt punkt 7 i del A i denna bilaga behövas, om samtliga följande villkor är uppfyllda:
- Den relevanta metaboliten är stabil utanför mikroorganismen (se punkt 2.8).
 - Den relevanta metaboliten är toxisk även i frånvaro av mikroorganismen.
 - Den relevanta metaboliten förväntas förekomma i miljön i koncentrationer som ligger avsevärt över de naturligt förekommande.
- v) Hänsyn ska tas till tillgänglig information om förhållandet till naturligt förekommande släktingar av vildtyp.
- vi) Innan studierna nedan genomförs ska den sökande rådgöra med behörig myndighet om behovet av sådana studier och om vilken typ av studie som i så fall ska genomföras. Hänsyn ska också tas till information enligt övriga avsnitt.

7.1 *Persistens och förökning*

I förekommande fall ska lämplig information om mikroorganismens persistens och förökning i alla delar av miljön ges, om det inte kan styrkas att mikroorganismen sannolikt inte kommer att förekomma i en viss del av miljön. Särskild uppmärksamhet ska ägnas

- konkurrensförmågan under de miljöbetingelser som föreligger under och efter avsedd användning, och
- populationsdynamiken i regionalt eller säsongsmässigt extrema klimat (särskilt varma somrar, kalla vintrar och nederbörd) och jordbruksmetoder som tillämpas efter avsedd användning.

Beräknade halter av mikroorganismen under en tidsperiod efter det att produkten använts under de föreslagna användningsförhållandena ska anges.

7.1.1 *Jord*

Uppgifter om viabilitet/populationsdynamik ska ges för flera typer av brukad och obrukad jord som är representativa för de olika delar av EU där mikroorganismen används eller förutses användas. Bestämmelserna om val av jord samt uppsamling och hantering av jorden i inledningen av punkt 7.1 i del A ska följas. Om testorganismen ska användas tillsammans med andra material, t.ex. mineralull, ska även detta material testas.

7.1.2 *Vatten*

Information ska ges om viabilitet/populationsdynamik i naturliga sediment/vattensystem både i ljus och i mörker.

7.1.3 *Luft*

Om det finns betydande risk för att användare, arbetstagare eller personer som befinner sig i närheten exponeras kan information om koncentrationerna i luft vara nödvändig.

7.2 Rörlighet

Möjligheten att mikroorganismen och dess nedbrytningsprodukter sprids i relevanta delar av miljön ska bedömas, om det inte kan styrkas att mikroorganismen sannolikt inte kommer att förekomma i en viss del av miljön. I detta sammanhang är det särskilt intressant med uppgifter om den avsedda användningen (t.ex. på friland eller i växthus, applicering till jord eller på grödor) och stadierna i livscykeln, bland annat förekomst av vektorer, persistens och organismens förmåga att kolonisera närbelägna miljöer.

Spridning, persistens och trolig transportradie är särskilt viktiga faktorer i de fall då toxicitet, infektionsförmåga eller patogenicitet har rapporterats eller om annan information tyder på att risker föreligger för människor, djur eller miljön. I så fall får behörig myndighet kräva studier liknande dem som beskrivs i del A. Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie som ska genomföras.

8. Effekter på icke-målorganismer

Inledning

- i) Informationen om identitet och biologiska egenskaper samt övriga uppgifter i avsnitten 1, 2, 3 och 7 är central för bedömningen av påverkan på icke-målarter. Kompletterande användbara uppgifter om omvandling, spridning och fördelning i miljön finns i avsnitt 7, och om resthalter i växter i avsnitt 6. Denna information tillsammans med uppgifter om preparattyp och användningssätt definierar den potentiella exponeringens typ och omfattning. De uppgifter som lämnas enligt avsnitt 5 ger den nödvändiga informationen om effekterna på däggdjur och de mekanismer som är aktuella.

Vanligen krävs försöksdata om det inte kan styrkas att den information som redan finns att tillgå räcker för att bedöma effekterna på icke-målorganismer.

- ii) Urvalet av lämpliga icke-målorganismer för att testa miljöeffekter ska bygga på mikroorganismens egenskaper (bland annat värdspecifitet, verkningssätt och ekologi). Dessa kunskaper gör det möjligt att välja lämpliga testorganismer, t.ex. sådana som är nära besläktade med målorganismen.
- iii) Den information som lämnas ska, tillsammans med information om ett eller flera preparat som innehåller mikroorganismen, vara tillräcklig för att bedöma påverkan på icke-målarter (växter och djur) som löper risk att exponeras för mikroorganismen, om dessa är av betydelse för miljön. Påverkan kan följa av enstaka exponering, exponering under lång tid eller upprepad exponering och kan vara reversibel eller irreversibel.
- iv) I synnerhet ska den information som lämnas om mikroorganismen tillsammans med annan relevant information samt information om ett eller flera preparat som innehåller mikroorganismen räckas för att
 - avgöra om mikroorganismen kan godkännas,
 - fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett godkännande,
 - utvärdera riskerna på kort och lång sikt för icke-målarter – populationer, samhällen och processer – beroende på vad som är lämpligt,
 - klassificera mikroorganismen när det gäller de biologiska risker som den medför,
 - ange vilka åtgärder som behövs för att skydda icke-målarter, och
 - fastställa de piktogram (när sådana införts), signalord och relevanta faro- och skyddsangivelser till skydd för miljön som ska finnas på förpackningar (behållare).
- v) Alla potentiellt negativa effekter som iakttas vid rutinundersökningar av miljöpåverkan ska redovisas. Även kompletterande studier som kan vara nödvändiga för att klarlägga troliga verkningssätt och bedöma hur allvarliga effekterna är ska genomföras och rapporteras om behörig myndighet kräver detta. Alla tillgängliga biologiska data och all information som är relevant för bedömningen av mikroorganismens ekologiska profil ska rapporteras.
- vi) För alla studier gäller att den genomsnittliga faktiskt uppnådda dosen ska anges såväl i cfu/kg kroppsvikt som i andra lämpliga enheter.

vii) Det kan vara nödvändigt med separata studier av relevanta metaboliter (särskilt toxiner) där dessa kan utgöra en påtaglig risk för icke-målorganismer och där deras effekter inte kan bedömas med hjälp av de tillgängliga resultaten för mikroorganismen. Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om behovet av sådana studier och om vilken typ av studie som i så fall ska genomföras. Hänsyn ska tas till uppgifterna enligt avsnitten 5, 6 och 7.

viii) För att det ska bli lättare att bedöma testresultatens signifikans ska samma stam (eller samma registrerade ursprung) av varje relevant art om möjligt användas i de olika angivna testerna.

ix) Test ska göras om det inte kan styrkas att icke-målorganismen inte kommer att exponeras för mikroorganismen. Om det är styrkt att mikroorganismen inte har några toxiska effekter eller är patogen eller infektiös för ryggradsdjur eller växter behöver endast effekten på relevanta icke-målorganismer undersökas.

8.1 Effekter på fåglar

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för fåglar.

8.2 Effekter på vattenlevande organismer

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för vattenlevande organismer.

8.2.1 Effekter på fisk

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för fisk.

8.2.2 Effekter på ryggradslösa sötvattensdjur

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för ryggradslösa sötvattensdjur.

8.2.3 Effekter på alg tillväxt

Testets syfte

Information ska ges om effekterna på algers tillväxt, tillväxthastighet och återhämtningsförmåga.

8.2.4 Effekter på andra växter än alger

Testets syfte

Information ska ges om effekterna på andra växter än alger.

8.3 Effekter på bin

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för bin.

8.4 Effekter på andra leddjur än bin

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för andra leddjur än bin. Urvalet av testarter bör ta hänsyn till den potentiella användningen av växtskyddsmedlen (t.ex. applicering på blad eller mark). Särskild uppmärksamhet bör ägnas organismer som används för biologisk bekämpning och organismer som är viktiga för integrerat växtskydd (IPM).

8.5 Effekter på daggmask

Testets syfte

Information ska ges om toxicitet, infektionsförmåga och patogenicitet för daggmaskar.

8.6 *Effekter på markmikroorganismer som inte är målorganismer*

Påverkan på relevanta icke-målarter av mikroorganismer och på deras predatorer (t.ex. protozoer för bakteriella inokulat) ska rapporteras. Eventuella beslut om kompletterande studier ska fattas efter expertbedömning. Besluten ska bygga på tillgänglig information i detta och övriga avsnitt, särskilt på data om mikroorganismens specificitet och om förväntad exponering. Användbar information kan också fås från observationer i samband med effektivitetstester. Särskild uppmärksamhet ska ägnas organismer som används i integrerad odling.

8.7 *Kompletterande studier*

De kompletterande studierna kan bestå av ytterligare akutstudier på fler arter eller processer (t.ex. avloppssystem) eller studier i senare steg, t.ex. studier av kroniska eller subletala effekter eller av effekterna på reproduktionen hos utvalda icke-målorganismer.

Den sökande ska rådgöra med behörig myndighet om typen av studie innan den genomförs.

9. **Sammanfattning och utvärdering av miljöpåverkan**

En sammanfattning och utvärdering av alla uppgifter som har betydelse för miljöpåverkan ska göras i enlighet med de riktlinjer som de behöriga myndigheterna i medlemsstaterna lämnar om utformningen av sammanfattningarna och utvärderingarna. Den ska innefatta en detaljerad och kritisk granskning av dessa uppgifter inom ramen för relevanta kriterier och riktlinjer för utvärdering och beslutsfattande, med särskild hänvisning till riskerna för miljön och icke-målarter som kan uppstå eller uppstår samt databasens omfattning, kvalitet och tillförlitlighet. Uppgifter ska lämnas särskilt om följande:

- Omvandling, spridning och fördelning i miljön med angivelse av tidsförlopp.
 - Identifiering av icke-målarter och icke-målpopulationer som kan utsättas för risker samt omfattningen av potentiell exponering.
 - Fastställande av försiktighetsåtgärder som krävs för att undvika eller minimera kontaminering av miljön och för att skydda icke-målarter.
-